

**Mortalité foetale et périnatale : performance d'un
protocole de diagnostic.**

Claire Julian

**Department of Epidemiology and Biostatistics
McGill University, Montreal**

March 1989

**A thesis submitted to the Faculty of Graduate
Studies and Research
in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master of Science**

© C. Julian, 1989

Résumé

Cette thèse se divise en trois chapitres écrits dans le cadre d'une étude d'évaluation de la performance d'un protocole de diagnostic des causes initiales de mortalité foetale précoce et périnatale.

Le premier chapitre est constitué d'une revue de la littérature sur les causes initiales de mortalité et sur l'informativité des examens clinique et paracliniques à la naissance d'un enfant mort-né.

Le deuxième chapitre est un manuscrit d'article décrivant la **performance réelle** d'un protocole de diagnostic mis en place en 1982 dans une zone géographique délimitée du sud est de la France couvrant 23 000 naissances annuelles. Cette étude descriptive porte sur 1019 décès consécutifs. Elle montre l'importance de l'information clinique et de l'autopsie parmi l'ensemble des examens. Elle est précédée d'une présentation du contexte et des objectifs.

Le troisième chapitre est rédigé non plus sous la forme d'un article scientifique mais comme un chapitre de thèse classique. Il présente un arbre de décision évaluant la **performance théorique** de chaque combinaison des différents éléments du protocole. Le codage de l'informativité théorique de chaque élément inclus dans le protocole a été réalisé en collaboration avec deux experts en génétique médicale. Cette performance a été considérée uniquement pour la détermination des causes foetales de mortalité. En effet, ce protocole mis en place à l'initiative d'une équipe de médecins pédiatres et généticiens, avait seulement pour objectif initial le dépistage des causes foetales de décès d'origine génétique et non celles d'origine maternelle ou obstétricale.

ABSTRACT :

This thesis deals with the performance of a diagnostic protocol designed to determine the underlying causes of early fetal and perinatal deaths. It is subdivided into three chapters.

The first chapter is a review of the literature. It surveys the underlying causes of fetal and perinatal deaths and the informativeness of different tests applied to assess these causes

The second chapter is a manuscript describing the real performance of one of these protocols applied since 1982 in a geographically determined area . This area, located in the south east of France, covers annually 23,000 births. This descriptive study carried out on 1019 consecutive stillbirths and perinatal deaths shows the importance of both clinical information and necropsy among the overall tests. This chapter is preceded by an overview of the context and the objectives.

In the third chapter, written as a classical chapter of a thesis, a decision tree presents the theoretical performance of each relevant combination of tests for the diagnosis only of fetal causes of death. The theoretical informativeness of each test was coded with the aid of two medical geneticists. Non fetal causes are not considered in this part of the study because the underlying objective of the clinicians who implemented the protocol was only to screen genetic causes of death

AVERTISSEMENT-NOTICE

" The Candidate has the option, subject to the approval of the Department, of including as part of the thesis the text of an original paper, or papers, suitable for submission to learned journals for publication. In this case, the thesis must still conform to all other requirements explained in Guidelines Concerning Thesis Preparation (available at the thesis office).

Additional material (experimental and design data as well as descriptions of equipment) must be provided in sufficient detail to allow a clear and precise judgement to be made of the importance and originality of the research reported. Abstract, full introduction and conclusion must be included, and where more than one manuscript appears, connecting texts and common abstracts, introduction and conclusions are required. A mere collection of manuscripts is not acceptable ; nor can reprints of published papers be accepted."

REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'idée, la confiance et le soutien du Dr Ségolène Aymé, Directeur de Recherche à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) à Marseille

Il n'aurait pas non plus été réalisable sans la judicieuse direction scientifique, l'infinie patience et la merveilleuse gentillesse du Dr Renaldo Battista, Directeur du Service d'Epidémiologie clinique de l'Hôpital général de Montréal

A tous deux, je vous suis d'une très grande reconnaissance

Je remercie aussi tout spécialement les Drs Inge Blanquaert, Steve Grover et Samy Suissa pour leur écoute, leurs conseils et leur persévérance dans la compréhension de ce texte

Un très grand merci à tout le service d'Épidémiologie Clinique de l'Hôpital Général de Montréal pour la chaleur de son accueil.

Merci aussi aux Drs J.P. Durbec, J.P. Moatti et N. Philip pour leur aide apportée à l'étude du troisième chapitre de cette thèse.

Je n'oublie pas non plus Angèle de l'équipe de Marseille, pour l'efficacité et la rapidité de son travail.

Enfin, j'exprime toute ma gratitude envers la Fondation pour la Recherche Médicale et l'INSERM qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Preface

Cette thèse a été réalisée sur la base d'un enregistrement systématique informatisé de dossiers médicaux d'enfants mort-nés. Cet enregistrement fait partie de l'ensemble des dossiers du registre des malformations congénitales de Marseille (France). Ce registre est dirigé par le Dr Segolène Ayme à qui revient l'idée de ce projet.

Mon travail personnel a consisté à concevoir le projet d'évaluation de la performance du protocole de diagnostic mis en place et à estimer l'apport des différents examens, a posteriori donc, sur une base de données existantes.

J'ai codé en consensus avec le Dr Aymé, chacun des 1019 dossiers bons pour l'étude selon la grille d'évaluation que j'avais préalablement établie afin de décrire la performance globale du protocole et l'informativité réelle de chacune de ses composantes. La saisie informatique des données a été faite par une technicienne de l'équipe INSERM de Marseille. J'ai ensuite exploité les résultats de cette étude empirique et rédigé l'article correspondant au deuxième chapitre de cette thèse. Cinq versions successives ont été corrigées d'après commentaires et corrections du Dr Renaldo Battista et d'après discussions et conseils des Drs I. Blankaert, S Grover et S Suissa.

Dans le cadre de l'étude de la performance théorique du protocole (3ème chapitre), j'ai codé avec le Dr Aymé l'informativité théorique de chaque composante du protocole pour la détermination de 82 diagnostics précis de causes fœtales. Nous avons répété ce même codage, 9 mois plus tard afin de tester sa reproductibilité. Le Dr J.P. Durbec, statisticien, m'a conseillée et guidée pour l'étude de la concordance et de la reproductibilité de ce codage. J'ai représenté ces données sous forme d'un arbre de décision et rédigé personnellement le troisième chapitre.

TABLE DES MATIERES

<u>SECTION</u>	<u>PAGE</u>
Résumé	i
Abstract	ii
Avertissement-Notice	iii
Remerciements	iv
Préface	v
Table des matières	vi
 Introduction	 1
 Chapitre 1 : Revue de la littérature	 5
1.1. Epidémiologie des causes de mortalité foetale et périnatale	6
1.1.1. Définitions	
1.1.2. Importance du problème dans les pays Industrialisés	
1.1.3. Classification et distribution des causes de mortalité	
1.1.4. Classification et distribution des causes spécifiques de malformations congénitales létales	
1.2. Informativité des examens clinique et paracliniques pour le diagnostic des causes de mortalité	18
1.2.1. Autopsie et information clinique	
1.2.2. Caryotype	
1.2.3. Radiographie	
1.2.4. Photographie	
1.2.5. Autres examens suggérés	
1.3. Recommandations et problèmes soulevés par la mise en place de protocoles de diagnostic des causes initiales de mortalité	30
1.4. Conclusions	36
Références	38
 Contexte et Objectifs	 44

Chapitre 2 : Manuscrit de l'article : "Feasibility and performance of post mortem examination of stillbirths : study of 1019 consecutive cases"	51
2.1. Présentation de l'article	52
2.2. Manuscrit	53
Références	62
Figures et tableaux	64
 Chapitre 3 : Arbre de décision pour le dépistage des causes foetales de mortalité parmi les enfants décédés en période foetale ou périnatale	 69
3.1. Présentation du chapitre	70
3.2. Codage de l'informativité théorique des différents éléments du protocole	73
3.2.1. Raison d'être de ce codage	
3.2.2. Principes et organigramme de codage	
3.2.3. Detail du codage de chaque catégorie de diagnostics et références bibliographiques utilisées	
3.3. Matériel et methodes	85
3.3.1. Validite et reproductibilité du codage	
3.3.2. Methode d'analyse des donnees finales	
3.4. Resultats	92
3.4.1. Validite et reproductibilite du codage	
3.4.2. Resultats des performances théoriques	
3.5. Discussion	96
Références	101
Annexe	103
 Conclusions	 104
 Glossaire	 109

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Ce travail est basé sur un ensemble de données informatisées, recueillies préalablement à notre étude par une équipe de recherche de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale de Marseille (France).

L'objectif de cette équipe de recherche était de déterminer par un enregistrement systématique des dossiers d'enfants décédés pendant la période foetale précoce (de la vingtième a la vingt-huitieme semaine d'aménorrhée) et périnatale :

- 1) l'épidémiologie des **causes foetales** de mortalité ;
- 2) le risque de récurrence des affections congénitales afin de donner aux parents une information pertinente pour la prise en charge médicale de la grossesse suivante.

Ce travail est centré sur les causes initiales de décès et non sur les causes immédiates ; ces termes seront définis ultérieurement.

Le programme mis en place en 1982 sur la base géographique délimitée du département des Bouches du Rhône (23 000 naissances annuelles) comprenait la réalisation systématique pour tout enfant mort-né d'un protocole comprenant quatre examens (autopsie, caryotype, radiographie et photographie) venant s'ajouter a la description clinique de l'enfant.

Nos objectifs étaient de nature différente. Le premier d'entre eux consistait à évaluer la performance du protocole complet ainsi que l'informativité de chacun de ses éléments. A partir des résultats obtenus dans cette première etape, notre deuxieme objectif était de déduire les performances de chaque combinaison de differents éléments du protocole sous forme d'un arbre de decision. Tout au long de ce texte, le terme de **performance** sera utilisé. Il représente le nombre de causes initiales de

décès déterminées ou leur pourcentage.

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé deux ensembles de données dont l'analyse est totalement séparée.

Le premier, élaboré dans le cadre de cette thèse, est basé sur l'information apportée par les données empiriques existantes. Son exploitation, présentée dans le **deuxième chapitre**, est une étude descriptive de ces données. Elle met en évidence la **performance du protocole complet en situation réelle** pour le diagnostic de **toutes les causes** de mortalité mais aussi **l'informativité réelle et la faisabilité** de chacun de ses éléments.

Les données du deuxième ensemble présentées dans le **troisième chapitre**, sont centrées sur **l'informativité théorique** des différents éléments du protocole pour la détermination des diagnostics précis des **causes fœtales** de mortalité.

L'objectif de recherche initial de l'équipe de Marseille lors de la conception, de la mise en place et de l'organisation de ce protocole était le dépistage des causes fœtales de mortalité pour envisager une stratégie de prévention dans le cadre d'une grossesse suivante. Après les résultats du deuxième chapitre concernant la distribution des causes, seul le diagnostic des causes fœtales a été considéré exhaustif dans cette étude, seules ces causes fœtales ont donc été prises en compte dans ce troisième chapitre.

Cet ensemble de données sur l'informativité théorique de chaque élément du protocole a aussi été élaboré dans le cadre de cette thèse. Chacun des 82 diagnostics positifs des causes fœtales composant les catégories étiologiques définies dans le deuxième chapitre a été considéré à tour de rôle.

Pour chaque diagnostic positif et étiologique, en collaboration avec deux généticiens, les éléments du protocole qui étaient indispensables pour pouvoir poser le diagnostic final ont été déterminés. Coder un élément comme "élément

indispensable" voulait dire que le diagnostic final n'aurait pu être porté sans cet élément. Ce codage a été fait en fonction des connaissances bibliographiques disponibles et de l'expérience clinique. Sa concordance a été testée par deux codages réalisés de manière indépendante par les deux généticiens. Sa reproductibilité a été testée par un deuxième codage réalisé 9 mois plus tard par un des généticiens.

Connaissant l'informativité théorique de chaque élément du protocole, codée pour les 82 diagnostics précis des 227 causes fœtales déterminées dans le cadre de l'analyse du deuxième chapitre, on pouvait analyser la performance de toutes les combinaisons possibles des différents éléments du protocole. Cette analyse, présentée sous la forme d'un arbre de décision dans ce troisième chapitre, présente les performances respectives des 32 options possibles d'application de ce protocole de diagnostic plus ou moins complet.

Cette étude souligne la difficulté d'utilisation a posteriori, pour une évaluation épidémiologique, des données d'un registre dont la collecte a priori avait une optique différente.

Le premier chapitre de cette thèse est une revue de la littérature sur l'épidémiologie des causes de mortalité fœtale et périnatale ainsi qu'une revue des études concernant l'informativité de différents examens paracliniques réalisés de manière isolée ou simultanée dans le cadre de protocoles plus complexes.

Un glossaire des termes médicaux mentionnés dans le texte par un astérisque (*) termine ce travail.

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.1. Epidémiologie des causes de mortalité foetale et périnatale :

1.1.1. Définitions :

Les définitions de mortalité varient selon les pays en fonction de la date de viabilité foetale considérée d'un point de vue légal. Pour nombre d'entre eux (France, Etats-Unis, Grande Bretagne...) une mort foetale ayant lieu avant vingt huit semaines d'aménorrhée* est considérée comme un avortement spontané. A partir de vingt-huit semaines et au delà, la survenue d'une mort foetale appelée mort foetale tardive donnera lieu à une déclaration officielle de naissance d'enfant mort-né à l'état civil, permettant ainsi le calcul d'indicateurs de santé nationaux (Masse et al 1982, Bakketeig et al.1984). Au Canada, c'est à partir de vingt semaines d'aménorrhée qu'un enfant est déclaré "mort-né" (Péron et Strohmenger, 1985).

La mortalité des foetus après une grossesse de (Masse et al.1982):

- 20 à 27 semaines d'aménorrhée* est appelée mortalité foetale précoce;
- 28 semaines d'aménorrhée jusqu'au terme est appelée mortalité foetale tardive.

La définition de mortalité périnatale inclut les enfants déclarés mort-nés ainsi que les morts néonatales précoces soit les enfants dans leurs six premiers jours de vie

Certaines définitions d'enfants mort-nés reposent non plus sur les semaines d'aménorrhée mais sur le poids du foetus à la naissance. Ainsi l'OMS recommande qu'à un niveau national, les foetus ayant un poids de naissance inférieur à 500 grammes soient considérés comme des fausses couches alors que ceux de 500 grammes et plus soient considérés comme des enfants mort-nés ; cette limite

pondérale est ramenée à 1000 grammes pour les comparaisons internationales (Hertoghe et al. 1986). Toujours selon les critères de l'OMS, une mort foetale correspond à un fœtus qui, à la naissance, " ne respire pas ou ne montre pas d'autre signe de vie tels que battements cardiaques ou pulsations du cordon ombilical ou encore un mouvement certain des muscles volontaires" (Pettiti, 1987). Pour la suite de ce travail, nous préférons ne pas utiliser chaque fois que possible, le terme de "mort-né" sujet à confusion, pour n'utiliser que ceux de mort foetale précoce et périnatale. Le terme de mort périnatale contourne la difficulté de jugement de l'état vital de l'enfant à la naissance, il est ainsi très souvent préféré à celui de mort foetale pour les études épidémiologiques.

1.1.2. Importance du problème dans les pays industrialisés :

En France, la mortalité périnatale était de 12,3 pour 1000 naissances en 1981 (Rumeau Rouquette et Llado-Arkhipoff. 1984) ce qui représentait un nombre total annuel de l'ordre de 10 000 cas. Pour cette même année, elle était de 10,7 pour 1000 naissances au Canada (Péron et Strohmenger 1985). La Suède est le pays où cette mortalité est la plus faible avec un chiffre inférieur à 10 pour 1000 pour cette même période (Bakketeig et al. 1984, Eksmyr et al. 1986). Les chiffres de mortalité foetale précoce sont beaucoup plus difficiles à évaluer n'entrant pas dans les statistiques nationales officielles excepté canadiennes où ils sont inclus parmi les morts périnatales.

1.1.3. Classification et distribution des causes de mortalité :

a) La classification des causes de morts périnatales servant de référence initialement était celle d'Aberdeen. Elaborée en 1954, cette classification a été remaniée plusieurs fois tout en gardant toujours son orientation

obstétricale détaillant surtout les facteurs maternels de mortalité.

La version utilisée actuellement (Cole et al. 1986) est constituée des 9 catégories suivantes.

- malformation congénitale *
- incompatibilité * sérique
- pré-éclampsie*
- hémorragie ante-partum*
- mécanique
- maternelle
- divers
- non expliquée :
 - poids inférieur à 2500 grammes;
 - poids supérieur ou égal à 2500 grammes;
- inclassable.

Dans cette classification, le détail des causes de mortalité d'origine foetale et néonatale est fort limité. Hey et al. (1986) proposent une classification spécifique (Tableau 1) de ces causes foetales

Tableau 1 (extrait de Hey et al. 1986). Classification des morts périnatales facteurs foetaux et néonataux.

Classification courante	sous-classification suggérée	Catégorie
Affection congénitale	anomalie chromosomique*	1
	erreur innée du métabolisme*	2
	anomalie du tube neural*	3
	cardiopathie* congénitale	4
	anomalie rénale	5
	autre malformation	6
Isoimmunisation*		7
Asphyxie en antepartum		8
Asphyxie pendant l'accouchement		9
Traumatisme à la naissance		10
Immaturité pulmonaire		11
Maladie des membranes hyalines* MMH (avec ou sans infection)		12 à 14
Hémorragie intra-crânienne	hémorragie intra-ventriculaire	15
	autre hémorragie intra-crânienne	16
Infection	entérococolite* nécrosante	17
	infection en ante, per ou postpartum	18- 20
Divers		21
Non classé ou inconnu		22 à 24

Il faut noter d'un point de vue "historique" que l'évolution de cette classification est due à l'amélioration des connaissances en génétique médicale permettant aux cliniciens d'être de plus en plus spécifiques dans l'étiologie des malformations congénitales. De nombreuses inconnues persistent cependant expliquant la multiplicité des classifications utilisées en pratique. D'autre part, les particularités de recrutement de chaque étude, hospitalier uni ou multicentrique, ou géographique, ne facilitent pas la comparaison des distributions de causes de mortalité foetale.

Les causes de morts périnatales rapportées dans la littérature varient aussi selon l'origine et la qualité des données : diagnostics basés sur les certificats de décès ou diagnostics basés sur des observations cliniques ou encore diagnostics complétés par des vérifications autopsiques.

Par ailleurs, le niveau de causalité considéré n'est pas toujours le même. Certaines causes sont des **causes immédiates** de la mort telle hémorragie ou anoxie*, d'autres sont des **causes intermédiaires** comme la maladie des membranes hyalines*. D'autres encore se situent à un niveau encore plus en amont, ce sont les **causes initiales** de mortalité ("underlying causes of death").

Cette notion de "niveau" de causalité n'est pas l'objet d'un consensus bien établi d'après l'ensemble des articles revus. Selon Carey (1987), l'élément à considérer est le suivant : "certaines appellations ou diagnostics aident à prédire les risques de récurrence et la prise en charge médicale de la grossesse alors que d'autres ne sont pour cela que de peu d'utilité".

Les malformations congénitales sont des causes intermédiaires de mort foetale, elles mêmes étant la conséquence d'un processus étiologique spécifique ou cause initiale de mortalité.

Dans une optique de prévention, c'est cette cause initiale de

mortalité utile pour la prédiction des risques qui représente l'intérêt essentiel d'une étude étiologique des malformations congénitales. En effet, dans le cadre des malformations congénitales, seule une stratégie de prévention orientée vers la détermination de leurs étiologies spécifiques permettra de donner aux parents un conseil génétique pertinent (Mueller et al. 1983). Il sera aussi possible d'organiser une prise en charge médicale adaptée pour la grossesse suivante avec éventuellement la réalisation d'un diagnostic prénatal. La prévention primaire des affections héréditaires dont l'objectif est de prévenir la conception d'un enfant atteint n'est possible que par un refus de procréation de la part des parents ou dans certains cas particuliers par l'intermédiaire d'une insemination artificielle par donneur. Le plus souvent, la seule prévention possible sera en fait l'élimination des foetus atteints après mise en évidence de l'atteinte pathologique par le diagnostic prénatal quand celui-ci est techniquement et éthiquement possible.

La prévention de causes maternelles, placentaires* ou obstétricales* se situe à différents niveaux de causalité. En effet, la prévention d'une détresse respiratoire aigüe due aux membranes hyalines* peut empêcher la mort de l'enfant en lui assurant une existence avec une qualité de vie satisfaisante. Dans le cas de malformations congénitales, le schéma est différent, les déficiences associées étant le plus souvent non curables.

b) Distribution des causes :

Le pourcentage de morts périnatales attribuées à une malformation congénitale varie selon les études (Gustavson et Jorulf 1976; MacLeod 1979, Gruenberger et al. 1980; Buckell 1985; Brans 1984, Aymé et al. 1985, De Wals et al. 1986) entre 5% et 28%. Il semble que la majorité des auteurs (Gustavson et Jorulf 1976, Macleod et al. 1979, Mueller et al. 1983, Ayme et al. 1985, Buckell 1985) s'accorde pour estimer à 25% la valeur la plus proche de la réalité. Sur le tableau 2 est présentée une synthèse des 4 études principales (MacLeod 1979; Buckell 1985; Brans 1984, De Wals et al. 1986) ayant été revues.

**Tableau 2. a) Caracteristiques de quatre etudes publiées sur les
causes de mort perinatale.**

Auteurs	Buckell 1985	Macleod 1979	De Wals 1976	Brans 1984
Population d'étude	base géographique	10 hôpitaux	90% naissances régionales	1 hôpital
Année	1982	1975	1982-83	1978-82
Naissances/an	33 000	15 000	16 071	31 000
Nombre de morts périnatales étudiées	n=335	n=167	n=182	n=?

Tableau 2.b). Distribution des causes de mortalité périnatale dans ces quatre études.

Auteurs				
Causes	Buckell 1985 %	Macleod 1979 %	De Wals 1976 %	Brans 1984 %
Malformation congénitale létale	25	23	28	8
Placentaire	-	-	23	-
Hémorragie antepartum	14	17	6	-
Anoxie	-	-	-	21
Pré-éclampsie	12	-	-	-
Maternelle	4	4	2	20
Maladie hémolytique	1	-	2	-
Mécanique	5	12	-	-
Pas de complication maternelle	39	-	-	-
Inconnue	-	24	25	32
Retard de croissance	-	-	-	-
Prématurité	-	12	10	13
Infection	-	2	4	6
Autre	-	6	-	-
Total	100	100	100	100

En ce qui concerne les morts néonatales des années 1980, 14% (Huidi Chen et Dixian Chang 1980) à 19% (Brans et al 1984, Stachenko et Battista 1987) sont attribuées aux malformations congénitales

Si le nombre brut de malformations congénitales est resté stable depuis les 30 dernières années, leur fréquence relative a pour sa part fortement augmenté en raison de la diminution des autres causes (Bakketeig et al 1984, Stachenko et Battista 1987). Elles étaient responsables de 18% des morts périnatales au Royaume Uni en 1958 et de 34% d'entre elles entre 1976-79 (Young et al. 1986). Dans un compte rendu du "Collaborative Perinatal Project" réalisé entre 1959-1966 pour 12 hôpitaux universitaires de différents états des Etats-Unis (1993 morts périnatales), Naeye et al.(1977), rapportaient 17% d'infections amniotiques, 19% de causes placentaires et seulement 9% de malformations congénitales létales. Le nombre de morts périnatales était pour cette étude de 37 cas pour 1000 naissances.

Les causes les plus importantes sont (Carey 1987) les malformations congénitales, les décollements placentaires et les accidents liés au cordon ombilical. Les hémorragies foeto-maternelles pourraient aussi représenter une cause plus fréquente de mortalité inexpliquée (Laub et Shauberger 1982).

D'autres causes de morts fœtales telles que l'isoimmunisation rhésus et les pathologies transfusionnelles de la gémellité sont bien établies mais ne représentent qu'un faible pourcentage du nombre total de causes.

L'influence des phénomènes immunologiques est actuellement encore mal connue (Branch 1987).

La responsabilité des causes infectieuses dans les morts fœtales est un sujet controversé. Très souvent les résultats des examens histologique et bactériologique ne sont pas confrontés au contexte clinique. Les informations des examens histologique, bactériologique et clinique sont en effet

complémentaires la plupart du temps, constituant un faisceau d'arguments indispensables pour pouvoir attribuer le décès à une cause infectieuse (Wigglesworth 1984 , Bernirschke et Robb 1987, Carey 1987).

1.1.4. Classification et distribution des causes spécifiques de malformations congénitales létales :

a) Classification :

Les malformations congénitales sont en pratique classées selon deux logiques différentes

L'une fait appel à la **description anatomique** des malformations de l'enfant (cardiopathie, anomalie du tube neural*), l'autre fait appel à l'**étiologie** de ces malformations.

Cette deuxième logique est liée à l'amélioration récente des connaissances dans le domaine de la génétique (cytogénétique*, génétique clinique*, biologie moléculaire*) et au besoin de connaître les risques de récurrence de l'affection génétique afin de pouvoir donner un conseil génétique et/ou proposer un diagnostic prénatal pour la grossesse suivante.

Le **conseil génétique** est une consultation spécialisée qui consiste à fixer pour un couple, la probabilité d'un événement qui est la naissance d'un enfant handicapé ou malformé (Briard et al.1981). Pour donner cette probabilité aux consultants, il faut connaître l'étiologie de l'affection qui est l'objet de leur demande.

Pour certaines pathologies, un **diagnostic prénatal** est possible. Ceci signifie que la femme enceinte pourra savoir si son enfant est atteint alors qu'il est encore in utero. Si c'est le cas, une interruption de grossesse pourra éventuellement être proposée selon la pathologie présentée par le fœtus. En France, aux termes de la loi du 17 Janvier 1975, "l'existence d'une forte

probabilité que l'enfant a naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic" constitue un motif d'interruption de grossesse (Anonyme, Communiqué du Comité National d'Ethique, 1985).

Notre optique étant une optique de prévention, nous adopterons pour le reste de ce travail, une classification reposant sur l'étiologie des malformations congénitales (Poland et Lowry 1974, Gustavson et Jorulf 1976, Gillerot et Koulischer 1985).

Cette classification se compose des catégories suivantes, les risques de récurrence pour une grossesse ultérieure sont mentionnés entre parenthèses (Fuhrmann et Vogel 1983 ; Blumberg 1984) :

- | | | |
|--|---|------------------------|
| - hérédité récessive autosomique *(25%) | } | syndromes génétiques |
| - " dominante autosomique* (50%) | | à hérédité monogénique |
| - " liée au chromosome X *(25 à 50%) | | (ou mendélienne) |
| - hérédité multifactorielle* (2-10%) | | |
| - " chromosomique* (si l'on exclut les translocations chromosomiques, le risque de récurrence pour une grossesse suivante est de 1 à 2%) | | |
| - " sporadique *($<1\%$) | | |

L'ensemble de ces catégories sera dans la suite du texte, aussi souvent que possible, appelé mortalité d'origine fœtale au lieu de mortalité due à des malformations congénitales. En effet, si ces pathologies sont dans la grande majorité des cas associées à des malformations, ceci n'est pas toujours la règle. Certains fœtus peuvent avoir par exemple une anomalie chromosomique comme une trisomie 21 sans malformation associée. En effet, l'expressivité des anomalies chromosomiques et des syndromes génétiques est très variable (Ayme 1986).

b) Distribution des causes fœtales :

Sur 726 enfants, malformés ou non, morts pendant la période périnatale et autopsiés, pour lesquels 500 caryotypes avaient été obtenus, Machin et Crolla (1974) trouvent 1,2% de syndromes génétiques (récessifs, dominants et liés à l'X) ainsi que 5,6% d'anomalies chromosomiques.

Une synthèse de trois études (Gustavson 1976, Gillerot 1985, Young 1986) présentant la distribution de malformations congénitales létales classées par étiologie, est représentée dans le tableau 3. Les syndromes génétiques représentent 16 à 21%, les affections chromosomiques 4 à 18%, les affections multifactorielles 29 à 31% et les affections sporadiques 19 à 30% des malformations congénitales.

**Tableau 3. Mortalité périnatale : distribution des malformations
congénitales létales.**

	Auteurs n (N)*		
	Gillerot 1985 200 (600) naissances consécutives	Gustavson 1976 53 (207) naissances consécutives	Young 1986 141(141) malformés seulement**
Causes	%	%	%
Autosomiques récessive et dominante	16	21	18,4
Multifactorielle	29	-	31,2
Chromosomique	18,5	4	17
Sporadique	30	-	19,2
Sporadique et multifactorielle	-	75	-
Incompatibilité rhésus	3,5	-	-
Inconnue	3	-	14,2
Total	100	100	100

* n= Nombre de malformations congénitales ; N=nombre total d'enfants étudiés

** exclusion des anomalies ouvertes du tube neural

1.2. Informativité des différents examens clinique et paracliniques pour le diagnostic des causes de mortalité.

1.2.1. Autopsie et information clinique :

Le taux de réalisation des autopsies chez l'adulte, celles à visée médico-légale étant exclues, n'a cessé de décliner au cours des 40 dernières années (Roberts 1978). Les facteurs de ce déclin sont multiples, liés en grande partie à une plus grande certitude sur les causes initiales de mortalité par l'amélioration des techniques de diagnostic paraclinique.

A l'opposé, l'intérêt de l'autopsie des foetus ou des nouveaux nés décédés en période périnatale ou néonatale est mentionné dans la littérature de manière croissante au cours des dix dernières années. Sa faisabilité en routine ne paraît pas poser de problème d'acceptabilité majeur (Hall 1979 ; Aymé et al. 1985, Meier et al. 1986 ; Tyson et Manchester 1987). Le seul obstacle qui persiste est la notion de coût élevé et en particulier en France, l'absence de législation concernant les transports des corps.

Examen du fœtus :

La procédure autopsique peut être divisée en 2 étapes distinctes (Tyson et Manchester 1987):

1) l'autopsie macroscopique, comprenant l'examen physique externe de l'enfant et l'examen macroscopique des viscères associé à leur dissection ;

2) l'autopsie microscopique (ou histologique) des viscères et du squelette

Quand le décès de l'enfant a lieu au cours de la période foetale, l'examen du placenta et du cordon ombilical est une procédure dont l'intérêt est souligné

par de nombreux auteurs

Actuellement, à notre connaissance, quatre études seulement ont été publiées sur l'apport diagnostique réel de l'examen autopsique chez le fœtus ou l'enfant décédé en période neonatale. Les caractéristiques de ces différentes études sont présentées sur le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques de quatre études rapportant l'Informativité de l'autopsie pour la détermination des causes initiales de mortalité.

	Auteurs			
	Mueller 1983	Craft 1986	Meier 1986	Porter 1987
Caractéristiques				
Population d'étude	morts fœtales et néonatales (48h) consécutives	morts neonatales consécutives	morts périnatales consécutives	mort-nés (non définis) et morts néonatales sélectionnées sur l'autopsie
	1 hôpital Universitaire	1 Service Soins Intensifs	1 hôpital Universitaire	?
Années	1979-1981	1981-1984	1981-1983	1981-1985
Nombre de sujets	124 71 fœtus 53 nouveau-nés	113	172 64 fœtus 108 nouveau-nés	300 150 fœtus 150 nouveau-nés
Nombre d'autopsies	124	71	139	300
Nature des autopsies	macroscopie histologie bactériologie	macroscopie histologie bactériologie	macroscopie histologie	macroscopie histologie bactériologie
Placenta ?	oui	non	oui	?

Pour chacune de ces études, l'informativité de l'autopsie de l'enfant est revue ci-dessous de manière détaillée :

1) Mueller et al. (1983) :

Dans cette série de morts fœtales (71), l'autopsie macroscopique était anormale dans 25 cas (35%) dont 6 pour lesquels la cause initiale de la mort a été donnée exclusivement par cet examen (8%).

Parmi les morts néonatales (53), 19 présentaient une anomalie macroscopique (36%) dont 3 pour lesquelles la cause initiale de la mort a été donnée par cet examen (6%).

L'autopsie macroscopique isolée a donc établi 9 diagnostics spécifiques de mortalité soit 7% des causes de morts fœtales et néonatales de cette série pour un ensemble de 44 anomalies détectées (35%).

L'histologie a établi ou confirmé une cause initiale de mortalité d'origine fœtale dans 2 cas pour le groupe des morts fœtales. Elle n'a pas permis de détecter une seule cause spécifique de la perte d'un enfant sans malformation apparente non suspectée cliniquement.

Les auteurs ne mentionnent pas le nombre de cas pour lesquels l'autopsie a apporté un élément indispensable pour déterminer la cause initiale de la mort sans cependant donner à elle seule cette cause.

2) Craft et Brazy (1986) :

Parmi les 71 autopsies de nouveau-nés réalisées, l'examen macroscopique confirmait un diagnostic évoqué cliniquement ou trouvait un diagnostic non suspecté dans 26 cas soit 37% des cas autopsiés.

D'après les résultats présentés, le nombre de diagnostics non évoqués cliniquement et trouvés grâce à la macroscopie était voisin de 15 soit 21%

des cas autopsiés.

L'**histologie** confirmait ou donnait 7% de diagnostics cliniques supplémentaires

Les auteurs ont séparé l'élément "diagnostic" de celui de "cause initiale" de la mort de l'enfant. Incluant **macroscopie**, **histologie** et **bactériologie** sous le terme d'autopsie, 12 causes initiales de mortalité auraient été déterminées par leur procédure soit 17% des cas étudiés. La présentation des résultats ne permet pas de déduire l'apport individuel de chaque examen.

3) Meier et al. 1986 :

Pour 9 des 52 morts fœtales autopsiées (17%) et pour 27 des 87 morts périnatales (31%), l'autopsie a été le seul examen permettant de connaître la cause initiale de la mort de l'enfant. Dans 6 cas supplémentaires, l'autopsie a donné l'information nécessaire pour porter un diagnostic de cause génétique.

Au total donc, l'autopsie était indispensable dans 42 cas sur 139 (30%).

4) Porter et Keeling, 1987 :

Cette étude était une confrontation des résultats des examens clinique et autopsique

Pour les mort-nés (dont les auteurs ne donnent aucune définition), l'autopsie était en contradiction avec la clinique dans 39 cas sur 150 (26%) et apportait une information supplémentaire pour 51 cas (34%)

Pour les morts néonatales, le désaccord entre les deux sources d'information portait sur 23 cas (15%) et l'autopsie apportait une information supplémentaire dans 99 cas (66%)

Il faut cependant noter que la encore les auteurs mentionnent l'information ayant trait au **diagnostic d'une pathologie donnée** chez l'enfant **sans conclure si celle-ci est la cause initiale de la mort**

Par ailleurs pour les deux groupes étudiés mort-nés et morts

néonatales, ces auteurs insistent sur l'informativité de l'histologie pour le diagnostic clinique. En effet, elle a été nécessaire pour 18 des 90 mort-nés pour lesquels la macroscopie n'était pas en accord parfait avec la clinique soit 12% de l'ensemble des cas. Pour les morts néonatales, le chiffre correspondant est de 17%.

AU TOTAL :

L'autopsie macroscopique du fœtus semble apporter à elle seule la cause de la mort dans 7 à 26% des cas de morts foetales et périnatales. Les séries étudiées sont cependant peu importantes (l'effectif le plus important est de 300 cas) et leur recrutement non pas géographique mais hospitalier.

L'informativité de l'histologie est encore davantage sujette à discussion. Elle semble essentielle pour déterminer les causes de mortalité dues aux infections selon Porter et Keeling (1987) mais est seulement considérée comme un élément de confirmation par Mueller et al. (1983). Les seules lésions infectieuses spécifiques à l'histologie et même macroscopiquement pour un foeto-pathologiste expérimenté, sont celles de la listériose (Wigglesworth 1984). Pour l'ensemble des auteurs, cet examen est nécessaire pour certaines pathologies d'origine foetale notamment celles touchant le foie, le cœur et les reins. Cet examen était indispensable dans 12 à 17 % des cas des séries de Porter et Keeling (1987).

En ce qui concerne l'examen du placenta, macroscopique et histologique, il semble indispensable de l'inclure dans un bilan de mortalité périnatale pour la plupart des auteurs (Mueller et al. 1983 ; Wigglesworth 1984; Carey 1987). Son apport est cependant non spécifique le plus souvent, confirmant seulement une cause suspectée par un autre examen. Dans une série de 87 morts foetales dont les cas ont été cependant sélectionnés de façon non représentative de l'ensemble des morts foetales de plus de 19 semaines

d'aménorrhée, Rayburn et al. (1985) trouvent 11% de causes apportées seulement par l'examen du placenta mais devant être confrontées au contexte clinique.

L'apport principal de l'examen placentaire semble résider dans le diagnostic des infections et de certaines tumeurs cependant très rares (Quinn et al 1987 ; Wigglesworth 1984)

L'examen du cordon ombilical ne permet de conclure sur la mort de l'enfant qu'en ayant connaissance du contexte clinique (Wigglesworth 1984)

1.2.2. Caryotype :

Avant d'aller plus loin, deux définitions (Garnier-Delamare, 1985) nous semblent nécessaires à connaître : celle des chromosomes et celle d'un caryotype.

Chromosomes* : nom donné aux bâtonnets apparaissant dans le noyau de la cellule en voie de division (...) ; constitués par une double chaîne d'acide désoxyribonucléique, ils sont le support des gènes*.

Caryotype (karyon = noyau) : équipement chromosomique caractéristique d'une espèce donnée. Il est mis en évidence par la microphotographie de cellules cultivées et en état de mitose*. Chez l'homme, le caryotype comporte 46 chromosomes.

Plusieurs types de tissu peuvent être adaptés pour la réalisation d'un caryotype : les lymphocytes, dérivés du sang, sont préférables et peuvent être cultivés s'ils sont obtenus très rapidement après le décès. Chez le fœtus, il est possible de prélever des portions du placenta (villosités) dont l'interprétation est cependant plus difficile en raison des risques de contamination maternelle (Warburton 1987). Chez le fœtus mort-né, plusieurs autres tissus peuvent être prélevés (Machin et Crolla 1974; Ellis

et Bain 1984, Tyson et Manchester, 1987) pour maximiser les chances d'avoir un résultat : en général, des prélèvements de peau ou d'organes (thymus, gonades). Dans le cas des morts fœtales ou périnatales la difficulté essentielle pour la réalisation d'un caryotype provient des taux d'échec de culture cellulaire quand l'enfant est macéré. L'utilisation de la membrane amniotique ou du liquide amniotique prélevé par ponction avant l'accouchement est alors préférable. La faisabilité de cet examen est aussi beaucoup plus difficile en routine

Les résultats des trois plus importantes études de caryotype (Machin et Crolla 1974, Sutherland et al 1978, Angell et al. 1984) réalisées sur des enfants morts pendant la période fœtale ou périnatale sont présentés sur le tableau 5. La période fœtale précoce considérée va de la vingtième semaine à la vingt-septième semaine d'aménorrhée* incluse. La période fœtale tardive va de la vingt-huitième semaine d'aménorrhée jusqu'à la naissance

La première étude, conduite de 1970 à 1973 avait pour population d'étude, l'ensemble des nécropsies hospitalières des morts périnatales réalisées de manière continue pour une zone géographique déterminée (Londres) Sur 726 nécropsies, 522 ont eu un caryotype (72%) dont 500 ont pu être interprétés (96%). **Globalement**, Machin et Crolla (1974) ont retrouvé 5,6% d'anomalies chromosomiques pour l'ensemble des morts périnatales étudiées. **Parmi les enfants malformés**, 13% avaient une anomalie chromosomique, parmi les **polymalformés**, 40% avaient une anomalie chromosomique.

La deuxième étude a été réalisée en partie à Edinburgh sur 1193 nécropsies consécutives dont 837 avaient été faites chez des enfants pendant la période fœtale précoce ou périnatale et à Adélaïde sur 331 nécropsies consécutives.

Pour la série d'Edinburgh, parmi les 837 enfants, 728 (87%) ont eu un

prélèvement pour caryotype dont 562 (77%) ont pu être interprétés. Globalement, 5% de ces caryotypes se sont révélés anormaux dans cette série.

Pour la deuxième série de 331 necropsies consécutives réalisées à Adélaïde, 76 avaient été faites pour des enfants en période fœtale ou périnatale. Les résultats de 67 caryotypes ont été obtenus (88%). Globalement seuls 1,5% des caryotypes étaient anormaux. Parmi les enfants ayant de sévères malformations, 26% avaient une anomalie chromosomique. Parmi les 14 malformations primaires du système nerveux central, tous les caryotypes étaient normaux.

La troisième et plus récente étude a été réalisée de 1978 à 1981 ; 500 caryotypes ont été obtenus parmi les 585 prélèvements réalisés et 4,2% d'entre eux se sont révélés anormaux.

Tableau 5. Fréquence des anomalies chromosomiques parmi les morts foetales précoces et périnatales.

Groupe étudié	Auteurs							
	Machin et Crolla 1974		Sutherland et al 1978		Angell et al 1984			
	n(N)*	%	n(N)	%	n(N)	%	n(N)	%
Morts foetales précoces								
macérés			0(1)	0	2(27)	7,4	4(20)	20
non macérés							0(86)	0
Total			0(1)	0	2(27)	7,4	4(106)	3,8
Morts foetales tardives								
macérés	3 (34)	9	1 (7)	14	6(49)	12,2		
non macérés	5(122)	4	0(11)	0	5(146)	3,4		
Total	8(156)	5	1(18)	5,5	11(195)	5,6		
Morts néonatales précoces (total)	20(344)	5,8	0(48)	0	15(340)	4,4	0(37)	0
Morts périnatales								
macérés							8(115)	6,9
non macérés							1(57)	1,8
vivants							8(185)	4,3
Total							17(357)	4,8
Total général	28(500)	5,6	1(67)	1,5	28(562)	5,0	21(500)	4,2

* n=nombre d'évènements observés ; N= nombre total étudié.

AU TOTAL :

Le pourcentage de **morts périnatales** attribuable à des **anomalies chromosomiques** se situe entre 1.5 (Sutherland et al 1978) et 6.9% (Kuleshov 1976). L'ensemble des études revues confirme ces résultats (Bauld et al 1974, Machin et Crolla 1974, Alberman et Creasy 1977, Angell et al. 1984, Byrne et al 1985).

Parmi les **morts fœtales tardives**, 5% (Machin et Crolla 1974) à 5,6% (Sutherland et al.1978) sembleraient présenter des anomalies chromosomiques. Ce pourcentage est encore plus élevé, de 9 à 14%, si l'on considère les enfants morts in utero et macérés à la naissance

Les résultats de l'ensemble de ces études documente l'informativité du caryotype dans l'examen post-mortem du fœtus pour le diagnostic positif des anomalies chromosomiques. Seuls les décès consécutifs à un traumatisme ou à une lésion primitive du système nerveux central telle l'anencéphalie pourraient être dispensés de cet examen selon Sutherland et al. 1978.

Parmi les anomalies chromosomiques rencontrées dans les morts périnatales : 55% sont des trisomies autosomiques* dont le tiers sont des trisomies 18* ; parmi les 45% restant, la moitié est due à des anomalies des chromosomes sexuels et l'autre moitié à des remaniements chromosomiques (Kuleshov 1976, Warburton 1987).

1.2.3. Radiographie :

Peu d'études ont rapporté l'informativité de la radiographie pour le diagnostic des causes de mortalité fœtale. L'étude principale (Foote et al.

1978) réalisée sur 2500 cas conclut à la nécessité absolue de cet examen pour les anomalies de membres et les sujets de petites tailles (nanisme), dans les cas de pneumothorax, pneumopéritoine ou pneumopéricarde de même que dans les cas où l'autopsie ne peut être pratiquée.

Griscom (1979) fait un bilan des anomalies radiologiques détectées chez l'enfant mort pendant la période foetale et néonatale sans étudier à proprement dit les causes de mortalité. Il retrouve pour 74 radiographies dont les cas n'ont pas été sélectionnés 18 cas d'anomalies majeures ou mineures (24%). Pour 66 radiographies réalisées sur des enfants ayant des malformations externes ces auteurs retrouvent 46 anomalies radiographiques

Dans leur série de 124 mort-nés, Mueller et al. (1983) ont estimé la **radiographie indispensable** pour 3 diagnostics de causes foetales de mortalité (2,4%) toutes trois liées à des dysplasies osseuses*. Ces pathologies ont fait suggérer la réalisation de radiographies systématiques chez les enfants mort-nés malformés (Feingold 1974 ; Hall 1979 ; Wright 1979). L'utilité de cet examen paraît cependant faible en dehors des dysplasies osseuses * (Carey 1987).

Une amélioration de la visualisation des tissus mous a été proposée par Graham et al (1984) par xéroradiographie ; elle n'a cependant pas été évaluée en pratique à notre connaissance.

1.2.4. Photographie:

Les photographies n'ont été qu'un élément de confirmation de certains diagnostics pour Mueller et al (1983). Leur réalisation, peu coûteuse, est cependant nécessaire pour demander un avis génétique en cas de malformation ou de dysmorphie. Elle impose alors la prise de clichés d'ensemble de face et

de dos de même que de clichés à plus fort grossissement centrés sur les malformations.

Un bénéfice indirect des photographies est de laisser une trace visuelle de l'existence de l'enfant. En effet, l'accouchement d'un enfant mort-né malforme ou non, est toujours vécu comme un échec par le couple et l'équipe obstétricale (Anonyme, Editorial, 1977). Dans la plupart des cas, l'attitude générale consiste à vouloir effacer cet événement, à rapidement faire disparaître le corps de l'enfant sans que la mère ne l'ait vu, le plus souvent sans enterrement ni sépulture quand une autopsie est pratiquée. Plusieurs études psychologiques sur le travail de deuil après la mort d'un enfant (Rowe 1978, Kowalski 1980, Blugass 1984, Bourne et Lewis 1984, Condon 1987) insistent pour que la mère voie son enfant si elle le souhaite afin de prendre conscience de son existence réelle, perception nécessaire pour que le deuil puisse se faire normalement. Certains de ces auteurs soulignent qu'il est toujours possible de présenter l'enfant dans un drap cachant les malformations qui pourraient être traumatisantes.

1.2.5. Autres examens proposés :

D'autres examens ont été proposés comme pouvant faire partie du bilan réalisé après la naissance d'un enfant mort-né (Wigglesworth 1984; Tyson et Manchester 1987).

- En cas de suspicion de cause infectieuse due à un agent pathogène bactérien des cultures peuvent être demandées, réalisées à partir de prélèvements de différents viscères ou du placenta. Il en est de même pour les infections virales pour lesquelles on peut faire appel à la virologie ou à la microscopie électronique dans certains cas (cytomégalovirus par exemple).

- Pour le diagnostic de certaines myopathies, des biopsies musculaires

peuvent être nécessaires.

- Pour le diagnostic des enzymopathies*, des études biochimiques sont indispensables, permettant de préciser le mode héréditaire de l'affection. Le plus souvent cependant la létalité due à ces affections est plus tardive, le décès ayant lieu après la période périnatale.

- Dans certains cas, des études toxicologiques peuvent aussi être utiles.

- Les études de biologie moléculaire qui peuvent permettre d'identifier la présence de genes par une analyse directe, présentent l'avantage de pouvoir être réalisées sur des prélèvements qui ont été préalablement congelés (extraction d'acide désoxyribonucléique ou ADN). Ce sont des techniques très sophistiquées dont l'application est actuellement dans la plupart des cas, encore du domaine de la recherche.

Dans tous les cas, ces examens ne peuvent être réalisés de manière systématique, leur intérêt n'étant que pour des causes très précises.

1.3. Recommandations et problèmes soulevés par la mise en place de protocoles de diagnostic des causes initiales de mortalité.

Les premiers auteurs qui ont proposé l'étude des morts foetales et périnatales en routine, ne suggéraient que l'analyse des enfants dysmorphiques ou malformés (Feingold 1974 ; Hall 1974 ; Hall 1979; Wright et al 1979). L'accent était alors mis sur la nécessité d'inclure dans cette analyse : autopsie macroscopique, radiographies, caryotype et photographies sans que l'autopsie n'apparaisse comme élément essentiel de ce bilan.

En raison d'importantes études montrant une prévalence de l'ordre de 5 à 6 anomalies chromosomiques pour 100 morts perinatales (Machin et Crolla 1974 , Kuleshov 1976, Sutherland et al 1978), le caryotype paraissait indispensable à inclure dans ce bilan post-mortem, certains auteurs conseillant alors sa réalisation pour tout enfant mort-né, malformé ou non (Machin 1975 , Poland et Lowry 1974).

Dans les années 1980, d'autres études ont mis en évidence le rôle important de l'autopsie pour le diagnostic des causes foetales (Mueller et al. 1983) mais aussi pour les causes non foetales, infectieuses en particulier (Meier et al. 1986 , Porter et Keeling 1987) d'où les recommandations concernant la nécessité d'inclure cet examen pour tous les enfants mort-nés, malformés ou non. Certains auteurs recommandent alors l'histologie pour tous les cas autopsiés (Porter et Keeling 1987), d'autres ne l'incluant que pour des cas pre-sélectionnés (Mueller et al 1983).

Les radiographies ne sont montrées essentielles que dans peu de situations (Foote et al. 1978) de même que les photographies (Mueller et al. 1983) et le plus souvent quand l'autopsie n'est pas pratiquée.

A notre connaissance, aucun pays n'a formellement mis en place en routine, de programme de diagnostic des causes de mortalité foetale précoce et périnatale. Seule la Grande Bretagne, grâce à un système de santé nationalisé, semble assurer un taux de nécropsie élevé, parmi les enfants décédés au cours de la période périnatale. Ce taux était récemment de l'ordre de 90% dans la région d'Oxford (Porter et Keeling 1987).

Le caryotype est certainement l'examen le plus difficile à réaliser en routine. En effet, son coût représenterait selon Mueller et al (1983), 70% du coût unitaire de réalisation d'un protocole complet comprenant nécropsie, photographies, radiographies, caryotype et bactériologie. Ainsi, ces auteurs

n'avaient obtenu que 31% des caryotypes dans leur série de 124 cas.

Trois arbres de décisions présentés sur les pages suivantes (figures 1 à 3) ont été suggérés.

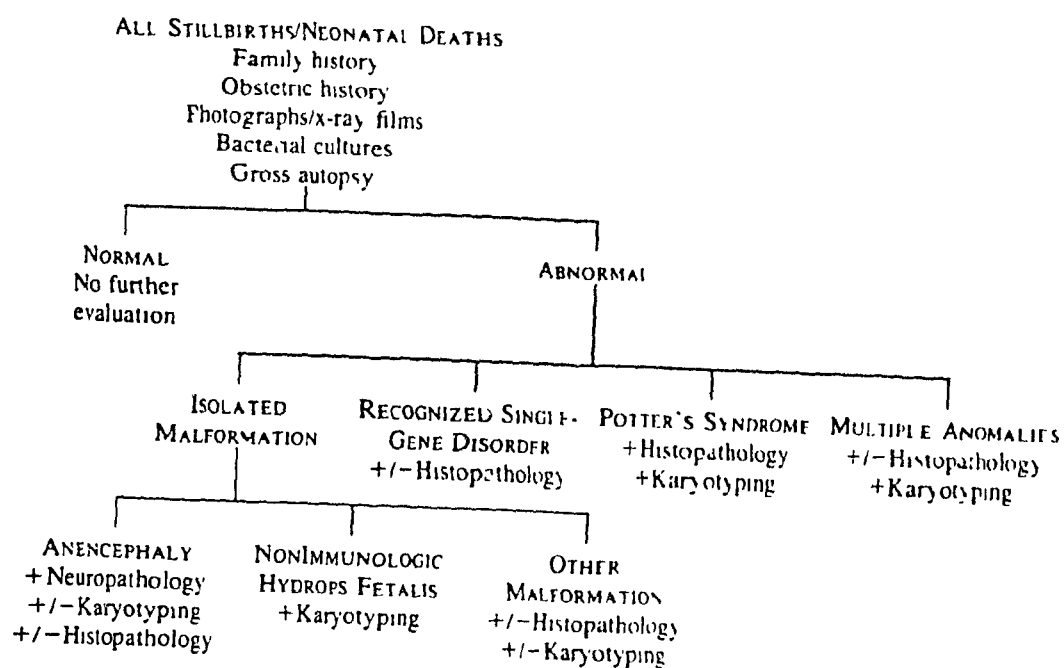
Ils ont tous en commun le recueil de données cliniques (histoire et examen physique de l'enfant) et l'indication d'autopsie macroscopique du fœtus et du placenta que l'enfant soit malformé ou non.

Ils diffèrent en ce qui concerne les indications de photographies, de bactériologie et de radiographies qui doivent être systématiques pour Mueller et al. (1983) et sélectives pour les trois autres auteurs.

Les indications de caryotype et d'histologie varient aussi selon les auteurs.

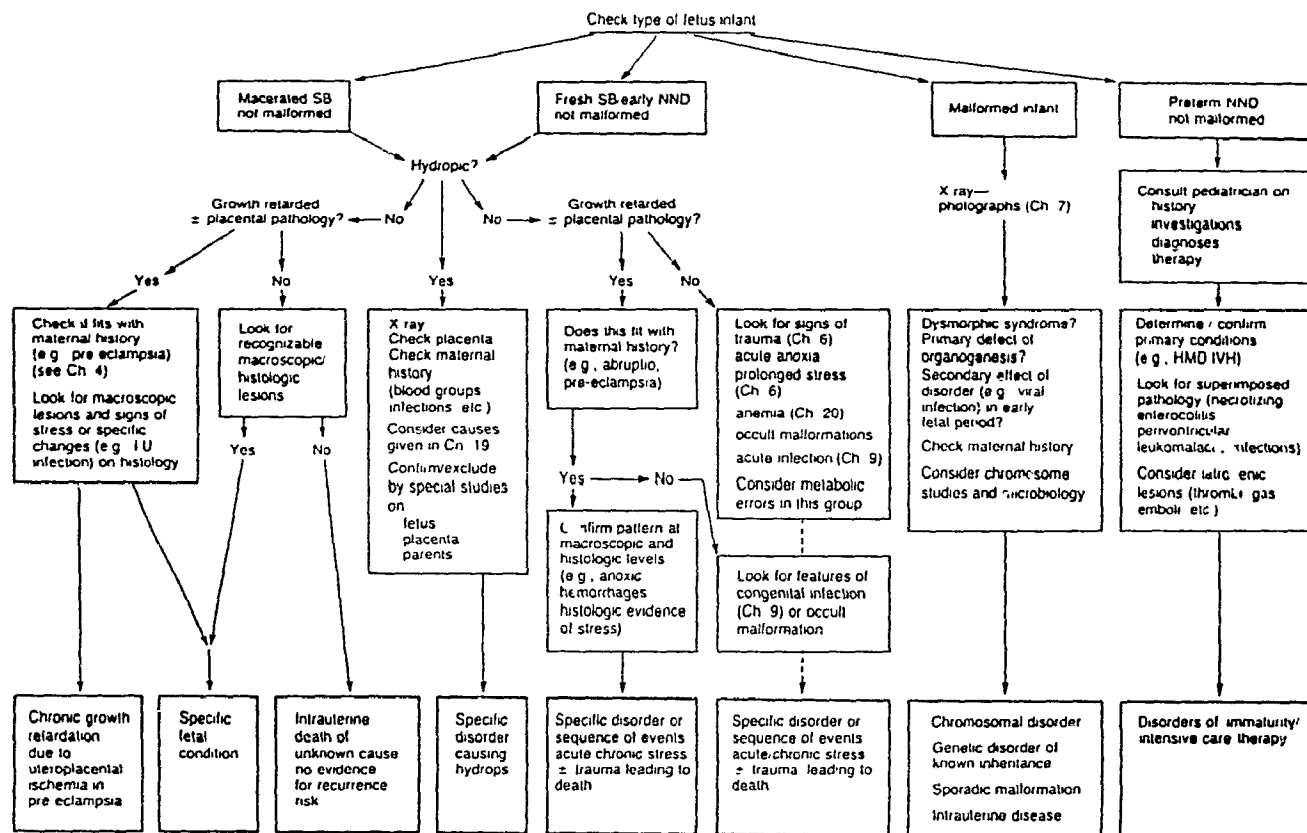
Figure 1.

Arbre de décision (Mueller et al. 1983) concernant
la réalisation d'un protocole d'étude des mort-nés.



[extrait de Mueller et al. 1983. figure 1, pp 589]

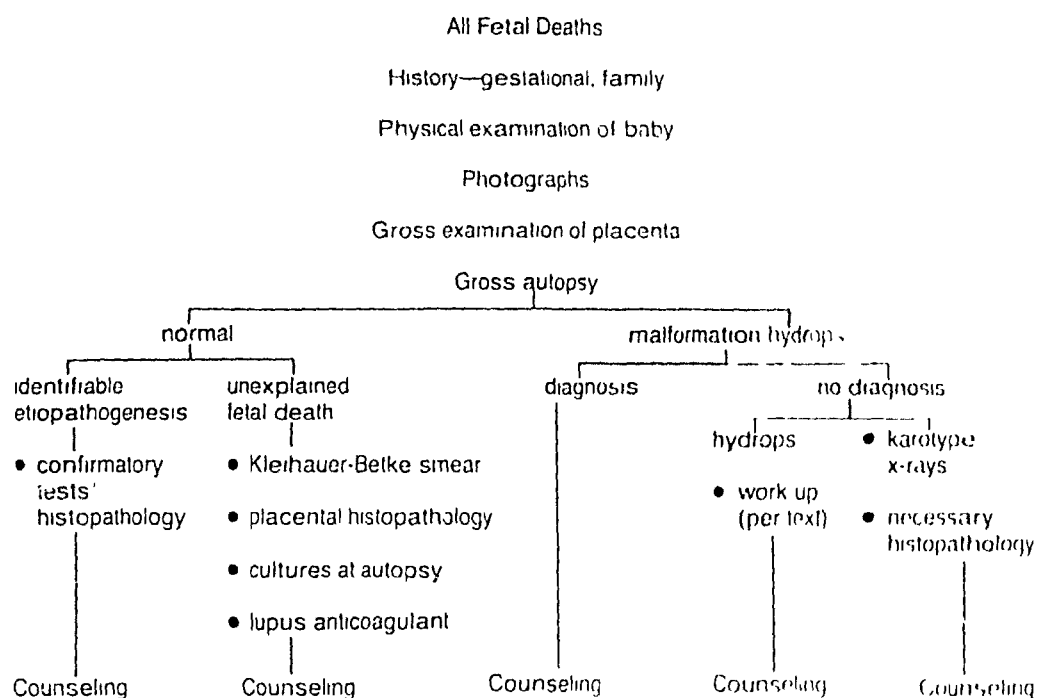
Figure 2. Arbre de décision (Wigglesworth 1984)
concernant la réalisation d'un protocole d'étude des mort-nés.



[extrait de Wigglesworth 1984, figure 3.9. A representation of the perinatal autopsy as a sorting process]

Figure 3.

Arbre de décision (Carey 1987) concernant la
réalisation d'un protocole d'étude des mort-nés.



[extrait de Carey 1987, figure 1, pp 349]

1.4. Conclusions

A la fin de cette revue de la littérature, certains résultats paraissent acquis, d'autres sont encore à débattre.

La principale difficulté rencontrée dans cette synthèse sur les connaissances actuelles concernant l'épidémiologie des causes de mortalité fœtale et périnatale a été l'absence de classification reconnue par les différents auteurs comme étant une classification de référence. Ainsi, les causes immédiates et les causes initiales du décès ne devraient pas être réunies au sein de la même classification.

Par ailleurs il est surprenant de constater qu'un terme aussi "classique" que celui de "mortalité périnatale" ne recouvre pas les mêmes périodes selon les pays. Ceci est la conséquence indirecte des limites nationales de viabilité fœtale.

Parmi les connaissances acquises :

L'épidémiologie descriptive globale des causes fœtales de mortalité périnatale est assez bien connue, en particulier les pourcentages liés aux malformations congénitales. A l'intérieur du groupe des malformations congénitales seuls les pourcentages d'anomalies chromosomiques ont été étudiés sur de grandes séries. Les autres causes fœtales de même que les causes non fœtales sont par contre beaucoup moins bien connues. Dans le cadre de l'informativité d'un protocole post-mortem, l'autopsie est reconnue par les études récentes comme un examen clef du diagnostic.

L'épidémiologie descriptive de la période fœtale précoce (20 à 27 semaines d'aménorrhée) est encore moins bien définie, très peu de données étant disponibles.

Parmi les connaissances peu précises :

L'informativité des examens clinique et paracliniques a été explorée par des études réalisées sur de petits effectifs, le plus souvent sur la base d'un recrutement hospitalier et non pas géographique

Par ailleurs, les périodes de décès sont fréquemment mal définies et difficiles à comparer. L'objectif de l'étude est parfois la détermination de diagnostics qui ne sont pas obligatoirement la cause du décès.

Si certaines études (Mueller et al.1983, Meier et al.1986) donnent une estimation des causes de décès apportées par l'autopsie isolée, aucune étude ne mentionne la nécessité d'avoir plusieurs informations complémentaires provenant de sources différentes pour déterminer cette cause.

Par ailleurs, la valeur d'un examen négatif c'est à dire la valeur d'un examen qui n'apporte pas d'information nouvelle pour le diagnostic positif de l'affection mais permet d'éliminer des diagnostics différentiels, n'est jamais prise en compte (Gorry et al 1978). Or dans le cas de nombreuses causes fœtales, on sait qu'un diagnostic étiologique ne pourra être conclu sans avoir éliminé un certain nombre de diagnostics différentiels. Ainsi pour de nombreuses malformations congénitales, il faudra avoir pu éliminer le diagnostic d'anomalie chromosomique (caryotype normal) avant de pouvoir chercher une autre étiologie.

Références

Alberman ED, Creasy MR. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths J of Med.Genet. 1977; 14 : 313-315.

Angell RR, Sandison A, Bain A. Chromosome variation in perinatal mortality a survey of 500 cases J of Med. Genet. 1984 ; 21 . 39-44.

Anonyme, Un avis du Comité National d'éthique . le diagnostic prénatal et perinatal Concours Médical.1985 ; 107, 27 : 2687.

Anonyme, Editorial, The abhorrence of stillbirth. The Lancet.1977; June 4; 1188-1190

Aymé S, Julian C, Maurin N, Gambarelli D, Sudan N, Giraud F. Le registre des mort-nés des Bouches du Rhône J.Génét.Hum. 1985; 3-4 : 265-274.

Aymé S. Diagnostic Prénatal et syndromologie. In : Le diagnostic Prénatal, J-F Matalé, Y Dumez ; Doin (Eds), Paris, 1986, pp:249-259.

Bakketeig LS, Hoffman HJ, Titmuss, Oakley AR. Perinatal mortality. In Perinatal Epidemiology Ed MB Bracken. Oxford University Press.1984. 99-151.

Bauld R, Sutherland GR, Bain D. Chromosome studies in investigation of stillbirths and neonatal deaths. Archives of Disease in Childhood.1974 ; 49 : 782-788

Bernirschke K, Robb JA . Infectious causes of fetal death. Clin. Obstet. and Gynecol 1987 ; 30 , 2 284-294.

Blugass K. Early infant loss and multiple congenital abnormalities. In Psychological aspects of Genetic Counselling. Academic Press Inc. London Ltd 1984 pp . 55-74.

Blumberg B. The emotional implications of prenatal diagnosis. In Psychological aspects of genetic counselling Eds Academic Press Inc, London Ltd 1984 pp : 201-230.

Bourne S, Lewis E. Pregnancy after stillbirth or neonatal death. The Lancet 1984, July 7 : 31-34.

Branch DW Immunological disease and fetal death. Clin. Obstet. and Gynecol. 1987, 30, 2 : 295-311.

Brans YW, Escobedo MB, Hayashi RH, Huff RW, Kagan-Hallet KS, Ramamurthy RS. Perinatal mortality in a large perinatal center five year review of 31,000 births Am. J Obstet. Gynecol 1984, 148, 3 284-289.

Briard ML, Frezal J. Le conseil genetique et le risque. J. Génét.Hum. 1981; 29; 5 (supl) 517-525

Buckell E W C. Wessex perinatal mortality survey 1982. Br. J Obstet. Gynaecol 1985, 92 550-558

Byrne J, Warburton D, Kline J, Blanc W, Stein Z. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. Teratology 1985 ; 32 : 297-315

Carey J C. Diagnostic evaluation of the stillborn infant. Clin.Obstet. and Gynecol 1987; 30 ; 2 342-351

Cassidy SB, Benedetti TJ, Sybert VP. Unsuspected trisomy 18 : a case for an examination protocol in stillborn infants. Am.J.Obstet.Gynecol.1987; 139, 2, 221-222

Cole SK, Hey EN, Thomson AM. Classifying perinatal death : an obstetric approach Br. J. Obstet. Gynaec 1986 ; 93 : 1204-1212

Condon J.J. Predisposition to psychological complications after stillbirth : a case report Obstet and Gynecol 1987, 70, 3, 2 : 495-497.

Craft H et Brazy J E. Autopsy high yield in neonatal population Am J Dis Child 1986; 140 1260-1262

De Wals P, Borlee I, Vincotte-Mols M, Gillerot Y. Fréquence et intérêt de l'autopsie lors du décès périnatal. Arch.Fr.Pediatr. 1986, 43 : 643-647

Eksmyr R, Larssen KE, Bakketeig LS, Bergsjø P, Finne P, Laurini R, Wasin G, Knoff H. Perinatal mortality in a swedish county 1973-1978 Acta Paediatr. Scand. 1986 ; 75 : 17-23.

Ellis PM, Bain AD. Cytogenetics in the evaluation of perinatal death The Lancet, 1984, March 17 : 630-631.

Feingold M. Aids to improved genetic counseling. N. Eng. J. Med. 1974 ; 290 : 810

Foote GA, Wilson AJ, Stewart JH. Perinatal post-mortem radiography experience with 2500 cases. British Journal of Radiology. 1978 ; 31 : 351-356

Furhmann W, Vogel F. Chromosomal aberrations ; Malformations not subject to a simple mode of inheritance In Genetic Counseling ; 1983. 3rd Edition, Springer Verlag (Eds) N Y Heidelberg Berlin 71-105.

Gillerot Y, Koulischer L. La fréquence des malformations précocement létales . expérience portant sur 600 autopsies. J. Génét Hum. 1985 ; 33; 3-4: 289-293.

Gillerot Y, Koulischer L, Hustin J. Autopsie néonatale et conseil génétique étude de 350 cas. J Génét Hum. 1982 , 30 ; 2 : 135-150.

Gorry A.G., Pauker S.G., Schwartz W.B. The diagnostic importance of the normal finding New Engl J. Med 1978, 298, 9 : 486-489.

Graham JH, Crow HC, Rawnsley EF, Simmons GM, Hoefnagel D. Enhanced visualization of soft tissues in the study of aborted fetuses through the use of xeroradiography Teratology . 1984 ; 30 . 11-24.

Griscom NT. Radiologic diagnosis of the malformed stillborn and deceased newborn. Birth Def Orig. Art Ser 1979 , 15 ; 5A : 113-122.

Gruenberger W, Gerstner GJ. The causes of antepartum fetal death : a clinico-pathological study Clin Exp Obst. Gyn 1980, 7 ; 4 . 210-213.

Gustavson KH, Jorulf H. Recurrence risks in a consecutive series of congenitally malformed children dying in the perinatal period. Clin. Genet. 1976 ; 9 . 307-314.

Hall B. Aids to Genetic counseling. N. Eng. J. Med. 1974 ; 290 : 1384.

Hall B. Introductory remarks Birth Def. Orig. Art Ser. 1979; 15; 5A : 89-92

Hertoghe L, De Wals P, Van Reempts P, Vincotte-Molo M, Borlee-Grimee I, Lechat M. Problèmes de définition et de classification des décès périnataux. Rev. Epidém et Santé Publ. 1986; 34 : 161-167.

Hey EN, Lloyd DJ, Wigglesworth JS. Classifying perinatal death : fetal and neonatal factors. *Brit.J. of Obstet and Gynaecology*.1986 ; 93 : 1213-1223.

Huidi Chen and Dixian Jiang. Analysis of 645 autopsy findings in fetuses and newborn infants from the clinical obstetrical viewpoint. *Chinese Medical Journal*. 1980 ; 93, 7 : 474-476

Kowalski K. Managing perinatal loss *Clinical Obstet. and Gynecol.* 1980, 23; 4 : 1113-1123

Kuleshov NP. Chromosome anomalies of infants dying during the perinatal period and premature newborn *Hum Genet* 1976 ; 31: 151-160.

Laub DW, Shauburger CW. Fetal maternal bleeding as a cause for unexplained fetal deaths. *Obstet .Gynecol.*1982 ; 60 : 649.

Machin GA, Crolla JA. Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period. *Humangenetik*. 1974 ; 23 : 183-198.

Machin G A. A perinatal mortality survey in south-east London, 1970-73 : the pathological findings in 726 necropsies *J.Clin.Path.* 1975 ; 28 : 428-434

MacLeod P M, Dill F, Hardwick D F. Chromosomes, syndromes and perinatal deaths : the genetic value of making a diagnosis in a malformed abortus, stillborn and deceased newborn. *Birth Def. Orig. Art Series* 1979 ; 15; 5A : 105-111.

Masse N, Goujou J, Mande R. Problèmes de santé publique et organisation de la protection de l'enfance. In *Pédiatrie*; Eds Flammarion-médecine sciences . 1982 ; p 731.

Meier PR, Manchester DK, Shikes RH, Clewell WH, Stewart M. Perinatal autopsy : its clinical value *Obstetrics and Gynecology*. 1986 , 67 , 3. 349-351.

Mueller R F, Sybert V P, Johnson J, Brown Z A, Chen W J. Evaluation of a post-mortem examination of stillbirths. *N Engl. J. Med.* 1983, 309 : 586-590.

Naeye R L. The investigation of perinatal death. *New Engl.J. Med.* 1983, 309 : 611-612.

Naeye RL. Causes of perinatal mortality in the US Collaborative Perinatal Project. JAMA. 1977; 238 , 228-229

Péron Y, Strohmenger C. Demographic and health indicators ; Presentation and interpretation In Statistics Canada.1985 : 194-207.

Pettiti DB The epidemiology of fetal death. Clin. Obstet. and Gynecol.1987 ; 30 , 2 : 253-258.

Poland BJ, Lowry RB. The use of spontaneous abortuses and stillbirths in genetic counseling. Am.J.Obstet.Gynecol.1974. 118 ; 3 : 322-326.

Porter H J, Keeling J W. Value of perinatal necropsy examination. J Clin Pathol. 1987, 40 : 180-184

Quinn PA, Butany J, Taylor J, Hannah W. Chorioamnionitis : its association with pregnancy outcome and microbial infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987, 156 , 2 : 379-387.

Rayburn W, Sander C, Barr M, Rygiel R. The stillborn fetus : placental histologic examination in determining a cause. Obstet. and Gynecol.1987 ; 65 ; 5 : 637-641

Roberts The autopsy : its decline and a suggestion for its revival.New Engl J.Med. 1978. 299; 7 332-338.

Rowe J, Clyman R, Green C, Mikkelsen C, Haight J, Ataide L. Follow up of families who experienced a perinatal death. Pediatrics 1978; 62; 2 : 166-170

Rumeau Rouquette C, Llado-Arkipoff J. Evolution de la mortalité périnatale. In "Naître en France, 10 ans d'évolution". Eds doin-INSERM. 1984. p164

Stachenko SJ, Battista RN. Congenital malformations as a cause of neonatal and postneonatal deaths in Massachussetts (1970-1980). Am J.Prev.Med 1987 ; 3 : 157-163.

Sutherland GR, Carter RF, Bauld R, Smith IJ, Bain AD. Chromosome studies at the pediatric necropsy. Ann. Hum.Genet.1978 ; 42 : 173-181.

Tyson W, Manchester D. Pathologic aspects of fetal death. Clin. Obstet. and Gynecol. 1987 ; 30 ; 2 : 331-341.

Warburton D. Chromosomal causes of fetal deaths. Clin. Obstet. and Gynecol 1987; 30 ; 2 : 268-277.

Wigglesworth J S. Investigation of perinatal death. Arch.Dis.in Childhood. 1987 ; 62 : 1207-1208.

Wigglesworth J S. Perinatal pathology. Eds W B Saunders Company. 1984 : 48-82.

Wigglesworth J S. Monitoring perinatal mortality : a pathophysiological approach. The Lancet. 1980 ; Sept.27 : 684-685.

Wright V J, Dimmick J E, Kalousek D K. The preliminary investigation (protocol) of the malformed fetus or neonate-or-what to do until the pathologist come. Birth Def. Orig. Art. Series. 1979 ; 15, 5A : 93-104.

Young ID, Rickett AB, Clarke M. Genetic analysis of malformations causing perinatal mortality. J. of Med.Genet 1986 ; 23 : 58-63.

Contexte et objectifs

Contexte

En 1982, un protocole d'étude systématique des morts foetales et périnatales ainsi que des interruptions de grossesse pour motif pathologique, a été mis en place dans le département des Bouches du Rhône, département peuplé de deux millions et demi d'habitants (23 000 naissances annuelles) situé dans le sud-est de la France. Ce projet "pilote" dynamisé à ses débuts par un groupe d'obstétriciens et de pédiatres a été organisé par le Dr S. Aymé (Directeur de Recherche, INSERM unité 242) qui en assure actuellement la coordination ainsi que la gestion scientifique et pratique.

Ce registre des enfants mort-nés est rattaché à un registre de surveillance des malformations congénitales faisant lui-même partie d'un réseau européen de surveillance des malformations (EUROCAT) coordonné par la Communauté Economique Européenne.

Sur ce registre de malformations et de mort-nés travaillent actuellement sur une base rémunérée : une secrétaire à mi-temps, une pédiatre à quart temps et un épidémiologiste à quart-temps. Leur rémunération de même que les fournitures ainsi que certains services (tels que les transports de corps par ambulance privée) sont financés par une association à but non lucratif (loi 1901). Les autopsies assurées par quatre anatomo-pathologistes hospitaliers, de même que les caryotypes, sont pris en charge par l'Assurance Maladie Maternelle quand cela est possible. Les radiographies sont en général non remboursées.

L'organisation pratique du fonctionnement de ce protocole comprenant une autopsie, un caryotype, des radiographies du squelette et des photographies (polaroid) réalisés pour tout enfant "mort-né" est schématisée sur la figure 1. Pour les enfants morts après la naissance, le schéma est légèrement différent, la déclaration étant faite par le service de pédiatrie. Par ailleurs,

tous les ans, un bref feuillet de 3 pages concernant le nombre de déclarations faites par les maternités ainsi que les résultats d'une étude descriptive simple sont adressés à tous les medecins pédiatres, obstétriciens et généralistes, du département des Bouches du Rhône (2500 environ).

Ce réseau fonctionne maintenant depuis plus de cinq ans représentant une base de donnees de plus de 1600 dossiers.

L'implantation de ce protocole, nous l'avons dit dans l'introduction, avait un objectif double :

1) épidémiologique :

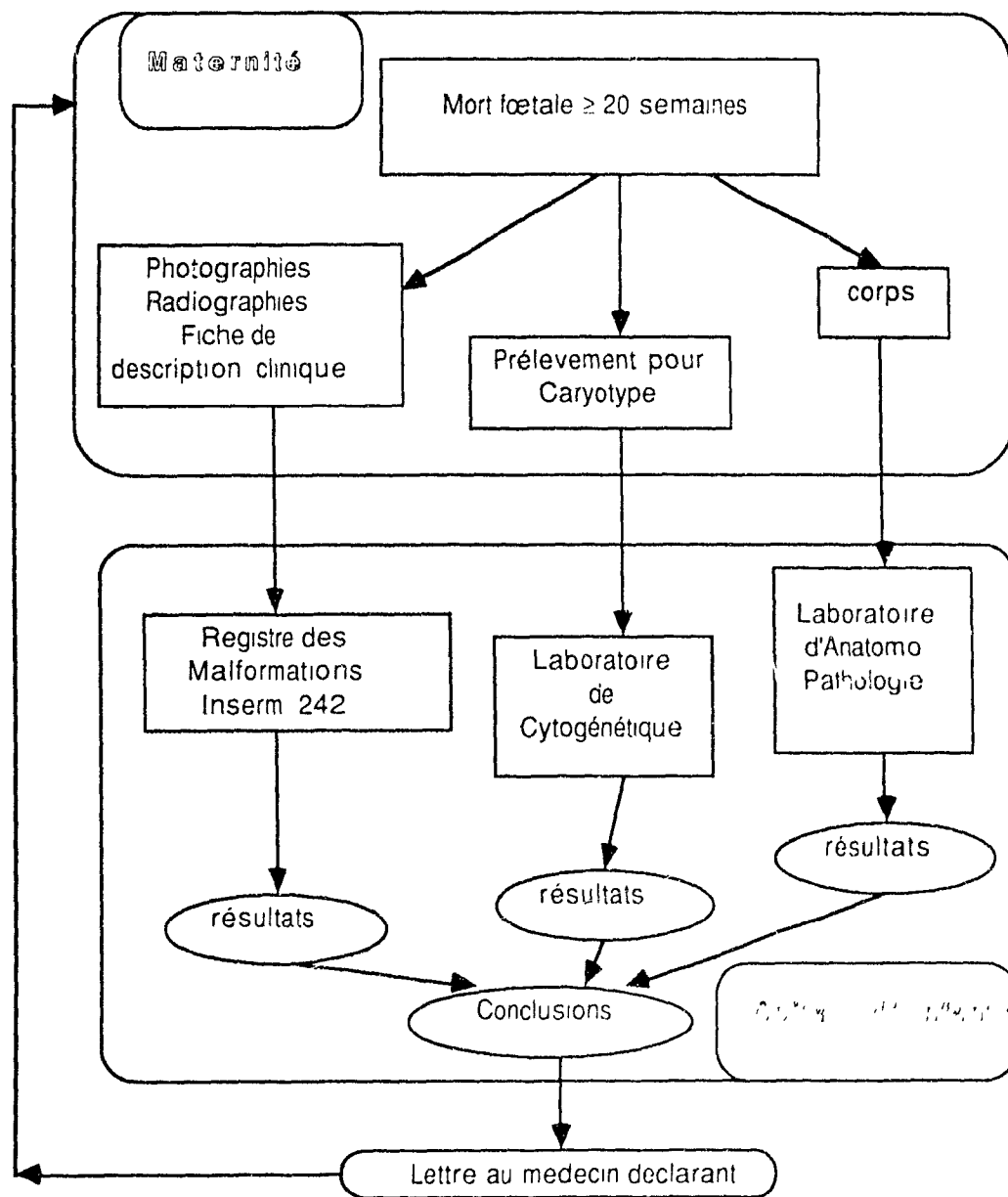
constituer une base de données fiable permettant de mieux connaître sur une grande série, l'épidémiologie des causes foetales de mortalité foetale précoce et périnatale ;

2) clinique :

connaître les risque de récurrence des causes foetales afin :

- de pouvoir donner un conseil génétique aux parents de l'enfant atteint
- de pouvoir planifier la surveillance médicale de la grossesse suivante.

Figure 1. Réseau de diagnostic des causes initiales de mortalité foetale et périnatale mis en place dans les Bouches du Rhône : organisation générale



Objectifs :

Notre objectif d'évaluation de la performance de ce programme, a été défini a posteriori, une fois cette base de données collectée.

Le **terme de performance** a été utilisé tout au long de ce travail plutôt que celui d'efficacité. En effet, l'identification des diagnostics des causes de décès n'a pu être confrontée à une référence standard. En effet, les enfants étant décédés, aucun suivi clinique ne pouvait confirmer (vrai positif) ou contredire (faux positif) le diagnostic porté dans le cadre du protocole. De même il était impossible de confirmer (vrai négatif) ou de contredire (faux négatif) le fait qu'un diagnostic n'ait pu être porté.

Les données disponibles à l'heure actuelle dans la littérature sur l'épidémiologie des causes de mortalité fœtale ou périnatale sont soit de petites séries, dont le recrutement est le plus souvent hospitalier, soit dans le cas des études cytogénétiques, de grandes séries réalisées dans un contexte expérimental et non pas de routine.

Le plus grand handicap des études revues dans le premier chapitre est le cloisonnement des observations, abordées soit du point de vue du cytogénéticien, soit de l'anatomo-pathologiste, soit du radiologiste, soit du clinicien. Seule l'étude de Mueller(1983) présente une approche pluridisciplinaire ; elle ne porte cependant que sur 124 cas. L'apport complémentaire de ces différentes techniques est par conséquent très mal connu.

Les objectifs de cette thèse sont les suivants :

- 1) décrire la **faisabilité** et la **performance** réelle du protocole complet mis en place dans les Bouches du Rhône dans un contexte de routine ;
- 2) connaître l'**informativité réelle** de chaque élément du protocole dans la détermination de la cause initiale de mortalité ,
- 3) déduire la **performance des différentes combinaisons** des éléments du protocole complet qui seraient moins lourdes et moins coûteuses à appliquer que ce dernier .

Le **deuxième chapitre** correspond au développement des deux premiers objectifs. C'est une étude descriptive menée sur une cohorte de 1019 décès consécutifs ayant eu lieu dans une même unité géographique. Basée sur les données du registre, elle montre la faisabilité et l'informativité réelle de chaque examen pour le diagnostic des causes initiales de mortalité. Elle met aussi en évidence l'apport additionnel de chaque examen à l'information clinique isolée

A l'issue de ce chapitre, dans le contexte réel dans lequel ce protocole était appliqué, il est apparu que l'identification des causes non fœtales contrairement à celle des causes fœtales, n'était pas exhaustive. Pour cette raison, le dernier chapitre ne considère que l'identification des causes fœtales comme objectif de l'application du protocole d'étude. Cette option correspondait en fait à l'objectif initial de l'équipe de génétique lors de l'implantation de ce projet pilote.

Par ailleurs, pour calculer la performance des différentes combinaisons des éléments du protocole, il aurait fallu disposer de tous ces éléments pour chaque enfant. Vu la faisabilité observée des différents examens constituant le protocole complet ceci n'était pas le cas. Après discussion avec des généticiens, il est apparu qu'en fait, le tableau clinique correspondant à un

diagnostic précis de cause foetale, permettait de déduire en fonction des connaissances bibliographiques et cliniques quelle aurait été l'informativité théorique de chaque examen du protocole s'il avait été réalisé. Pour chaque diagnostic précis, l'informativité théorique de chaque élément du protocole était alors connue et rendait possible le calcul des performances attachées à chaque combinaison d'examens. Ce codage de l'informativité théorique et son analyse est présenté dans le **troisième chapitre**. Il donne la possibilité de calculer les performances théoriques de chaque combinaison d'examens présentées sous forme d'un arbre de décision.

Chapitre 2

Manuscrit de l'article

**Performance and feasibility of post-mortem
examination of stillbirths : study of 1019
consecutive cases.**

**C. Julian, S. Aymé, R. N. Battista
article à soumettre à l'American Journal of Obstetrics and
Gynecology.**

2.1. Présentation de l'article :

Cet article présente une évaluation épidémiologique de la performance d'un protocole de diagnostic des causes de mortalité foetale et périnatale sur la base des données recueillies dans le cadre du projet pilote du registre des malformations congénitales de Marseille.

L'objectif de la mise en place de tels protocoles est l'identification de la cause du décès et de son risque de récurrence .

Connaître la cause du décès est en fait un objectif intermédiaire permettant:

- 1) de donner un conseil génétique documenté par la connaissance des risques de récurrence d'une pathologie et d'alerter ou de rassurer des couples quant à la récurrence de cet événement;
- 2) de prévenir la naissance d'un enfant gravement handicapé par un diagnostic prénatal orienté dans le cadre de grossesses suivantes suivi d'une interruption de grossesse lorsque le fœtus est atteint et que la gravité de la pathologie le justifie.

Ces deux objectifs peuvent être considérés comme les objectifs ultimes de l'implantation de tels protocoles. Il pourraient être résumés par des indices d'efficacité tels que le nombre de handicaps prévenus grâce à la connaissance de la cause du décès ou tels que le nombre d'enfants nés parce que le couple savait que le risque de récurrence était négligeable ou que le diagnostic prénatal était possible.

Au moment de cette étude, en raison de la rareté des syndromes génétiques et du manque de recul des données recueillies, il nous était impossible d'avoir suffisamment de données concernant la grossesse suivante d'un couple ayant eu un enfant mort-né. Toutefois, l'objectif intermédiaire, c'est-à-dire la détermination d'une étiologie spécifique du décès, étant l'étape indispensable

d'une évaluation globale, elle a constitué le paramètre "d'efficacité" étudié ici et que nous avons préféré définir comme un paramètre de "performance" du protocole.

2.2. Manuscrit de l'article :

Abstract : This paper assesses the feasibility and the performance of a post-mortem examination applied routinely to every stillbirth that occurred between January 1984 and June 1987 in the Bouches du Rhône area (France). Of the 1019 consecutive cases reviewed, 373 were early fetal deaths and 646 perinatal deaths. Clinical information alone made it possible to identify 28% of fetal causes of death and 46% of non fetal ones. When necropsy is added, an additional 34% of fetal causes were identified and all the other non fetal ones. The usefulness of histologic examination, radiography and karyotyping is explored, also taking into account the contribution of a negative test for differential diagnosis. If the approach examined in this study had been used only with infants malformed at birth, it would have detected 82% of fetal causes identified with the systematic protocol. The need for trained feto-pathologists and for a strong interactive network between obstetricians, pediatricians, fetopathologists, clinical geneticists and cytogeneticists is emphasized.

Key words : stillbirths ; necropsy ; post-mortem protocol , perinatal epidemiology.

Introduction

The need for post mortem examination of stillbirths has been emphasised since the 1970's with the emergence of genetic counseling practices (Feingold 1974 ; Hall 1974). Recommendations for the content of these postmortem protocols differ generally according to investigators'orientation either towards screening for malformations and fetal diseases or screening for maternal and obstetrical causes of deaths (Mueller et al 1983, Naeye 1983).

Gross autopsy seems to be recognized as the most informative tool but presently no consensus exists for the use of karyotype and histopathology (Mueller et al 1983, Naeye 1983 ; Porter et Keeling 1987).

The purpose of this paper is to describe the feasibility and performance of a post-mortem examination applied routinely since 1982 to every stillbirth occurring in the Bouches du Rhône area (France). This protocol was designed for the detection of fetal causes of death. First, informativeness of each component of the protocol is reviewed independently and then, the incremental value of each test over and above that provided by history and physical examination is considered.

As far as we know, the contribution of a negative test for differential diagnosis has never been assessed. It seems essential that it be established before deciding whether this test is not a necessary part of the protocol .

Materials and Methods

From January 1984 to June 1987, all early fetal deaths (i.e. infants with a gestational age of 20 to 28 weeks) and perinatal deaths occurring in the geographical area of the Bouches du Rhône, France, were assessed. In this area, a post-mortem examination program for detection of underlying causes of death has been implemented since 1982 (Aymé et al. 1985). For every stillbirth occurring in one of the 26 maternity hospitals of this area (23,000 births a year) the following procedures are performed : a clinical

description of the case on a one page pre-formatted answer sheet, photographs, radiographs, karyotyping and necropsy (gross and histopathological studies of the fetus). Necropsies have been carried out by the same pathologists since 1982. All this information is then centralized and the final diagnosis of the underlying cause of death is decided upon after a meeting between 3 pathologists, 1 cytogeneticist, 2 pediatricians and 2 medical geneticists. Two computerized data bases (Gendiag, Possum) for the diagnoses of genetic syndromes are available at the Marseille Genetic Center and will be considered along with medical geneticist advice as "genetic expertise" in this evaluation. At times in the process of reaching consensus, additional genetic expertise will be sought through computerized data bases.

The findings were reviewed by two physicians - a geneticist and an epidemiologist. For each record, four steps were followed for codification of the informativeness of each component of the protocol, producing a three level classification as : necessary for positive or differential diagnosis, confirming the diagnosis, or giving no additional information. These steps are displayed in Figure 1 through an example of a fetus with Meckel syndrome. In this figure we first describe the information given by each part of the protocol, namely clinical information, necropsy, karyotyping, radiography, photography and genetic expertise. We consider then, each step of the codification through four questions assessing the usefulness of the information given by each part of the protocol for the determination of the underlying cause of death. This codification was carried out through a consensus process between the two physicians.

Underlying causes of death were classified as follows: non fetal causes (maternal, placenta-cord-prematurity, infection, twin), fetal causes (Mendelian or single gene disorder, multifactorial with a genetic component, chromosomal, sporadic, multiple or unknown mode of inheritance) and unknown causes of death.

Results

Of the 1019 cases, 373 (37%) were early fetal deaths (EFD) and 646 (63%) were perinatal deaths (PND). Gross autopsy was performed in 345 (92%) EFD and in 518 (80%) PND. Histological examination was carried out when the fetus was not macerated i.e. for 218 EFD (58%) and for 267 PND (41%). Instant photographs were taken at childbirth for 145 EFD (39%) and for 314 PND (49%) ; radiographs were obtained for 144 EFD (39%) and 383 PND (59%). Chromosome studies on skin fibroblasts , initiated in 170 EFD (46%) and in 342 PND (53%) were successful in 71 and 102 cases respectively. When not available from skin fibroblasts, karyotype results were obtained for 21 EFD and for 30 PND from the amniocentesis sample . Overall, we had chromosomal analysis results for 27% EFD and 20% PND.

Informativeness of the protocol : Of the 1019 cases, 166 underlying causes of death were identified after applying the protocol (Table I). Consequently, 16% of all diagnoses were attributable to the protocol. When considering only fetal causes of deaths (227), 60% of their diagnoses were attributable to the protocol

Differences in protocol informativeness between EFD and PND are presented in table II. The protocol was found to be more successful in identifying the causes of perinatal deaths than in identifying the causes of early fetal deaths (X² test, $p < 0.001$). There are more unknown causes of death (X² test, $p < 0.001$) among EFD (49.6%) than among PND (38.4%).

Among the 137 fetal causes of death identified after applying the protocol, 40 cases were described as normal on the clinical pre-formatted answer sheet. For 10 of these infants (25%) a prenatal alert was discovered by sonography findings. If the post-mortem protocol had been applied only to malformed at birth fetuses, 3 of the 37 Mendelian syndromes (8%), 12 of the 50 multifactorial malformations (24%), 5 of the 41 chromosomal

syndromes (12%) , 14 of the 53 sporadic etiologies (26%) and 6 of the 46 multiple or unknown etiologies (12%) would have been missed. If the protocol were also applied to fetuses for whom sonography discovered an anomaly or for whom a prenatal teratogen exposure occurred, 2 more multifactorial malformations, 2 more chromosomal syndromes and 6 more sporadic etiologies would have been diagnosed.

Among the 28 cases of non fetal causes of death determined after applying the protocol, 27 were non malformed at birth and there was no prenatal alert for 24 of them.

Usefulness and feasibility of each component of the protocol :

The need for one or several components of the protocol to diagnose the underlying causes of death is presented in table III. Clinical information alone determined 46% of non fetal causes of death. Necropsy alone was the only way of determining 8% of non fetal and 27 % of fetal causes of death. Clinical information and necropsy gave complementary elements of diagnosis in 46% of non fetal and in 7% of fetal causes. In table IV, the nature of information given by each part of the protocol is presented. It can be seen that negative necropsy findings were essential to differentiate or exclude a fetal anomaly in 48% of the non fetal causes of death. When available from skin fibroblasts, karyotyping was also essential for excluding chromosomal anomalies in 70% of fetal causes. Genetic expertise was necessary for 38% of fetal causes of death.

Autopsy examination was performed in 313 out of the 359 non fetal causes (87%) and in 187 out of 227 fetal causes (82%). Histologic examination was necessary for positive diagnosis in 27 cases of fetal causes of death and in 30 cases of non fetal causes, i.e., 57 (12%) cases out of the 485 non macerated fetuses.

Karyotyping on skin fibroblasts were obtained in 75 cases of fetal causes of death (33%). For this group, 23 results were abnormal (31%), 3 of them confirming previous amniocentesis results and one of them (47 XXY inv10)

being associated with a 21-OH hydroxylase deficiency, an autosomal recessive disorder which was the most likely underlying cause of death.

Radiographs were accomplished in 178 non fetal (51%) and in 169 fetal causes (74%) Instant photographs were carried out in 154 cases of non fetal (43%) and in 115 cases of fetal causes of death (51%) They were necessary for positive diagnoses of fetal causes because necropsy was not performed.

Among the 433 unknown causes of death, clinical information was useful in 291 cases for differential diagnosis (67%), it was not available in 142 cases (33%) Autopsy was performed in 352 out of these 433 cases (81%) , each time it allowed the exclusion of several possible causes of death but once it rectified a false diagnosis made on the basis of clinical information. Karyotypes on skin fibroblasts were obtained in 48 of these cases (11%), instant photographs in 184 of them (42%) and radiographs in 181 of them (42%).

Discussion :

The purpose of an examination of early fetal and perinatal deaths is to determine the cause of the pregnancy loss or infant death, to recognize which disorders have a high risk of recurrence and to plan the management of future pregnancies

In this study (Table III), clinical information alone identified 28% of fetal causes of death and 46% of non fetal ones. When adding necropsy, 27% and 7% other fetal causes were identified and all the other non fetal ones. At this point, 38% of fetal causes remained unknown requiring karyotype or radiography results. The need for karyotyping is underestimated since such studies would have been appropriate in an additional 33 cases in the group of multiple causes with missing information Histologic examination was essential to establish a diagnosis in 30 non fetal causes of death most of them resulting from infectious etiologies suspected or not upon examination of clinical information It was also essential for 27 fetal causes of death.

Radiographs were essential in 7 fetal causes, 6 were skeletal dysplasia and 1 was diaphragmatic agenesis, in this case radiography was the basis for diagnosis because necropsy findings were not available

Routine gross necropsy was feasible in 92% of early fetal deaths and in 80% of perinatal deaths. Histologic examination can be performed only on a non macerated fetus, so it was carried out for 58% of EFD and 41% of PND. Although karyotypes on skin samplings were taken in 50% of all the cases, results were obtained in 18% of them. These results reflect not only the problem of maceration but also the difficulties of implementing such a routine protocol in a network of 26 maternity hospitals, some of which are 100 kilometers from the cytogenetic laboratory. Radiographs were accomplished in 52% of the cases.

The protocol implemented in the Bouches du Rhône area had the objective of detecting fetal causes of death. It can be considered appropriate for this task because 29% of all perinatal deaths were found to have a fetal cause. This percentage is equivalent and even bigger than that reported in other studies (Buckell 1985, MacLeod et al. 1979) since induced abortions for lethal congenital malformations were not included in our results. It was not adapted for detecting maternal and obstetrical causes of death because the pre-formatted answer sheets provided to the maternity hospitals for clinical description were not designed to record these causes. Clinical information was essential in 93% to determine the underlying non fetal cause of death. Using the results obtained by other studies (MacLeod 1979, Brans et al 1984) we may postulate that we missed approximately 18% of non fetal causes.

Many authors have recommended different strategies to implement post mortem examination of stillbirths either systematically to every infant (Mueller et al 1983; Wigglesworth 1984; Carey 1987) or to a pre-selected group of malformed children in general (Wright et al 1979). In this study, if the protocol had been applied only for infants malformed at birth, its sensitivity for the detection of fetal causes of death would have been equal to 82% of the causes identified with the systematic protocol. When

adding infants malformed at birth and infants for which an abnormal sign was detected prenatally, this value increases to 87%. With the improvement of prenatal diagnosis of malformations by ultrasound we may suppose that the sensitivity of the detection approach will increase further. One could emphasize that in 1988, a prenatal diagnosis could have been proposed to 76% of Mendelian disorders detected in this study and to 98% of the multifactorial ones.

We will not suggest that a "new" protocol be developed but rather give some important elements to consider in the overall organization of a postmortem examination network.

Gross autopsy, including the study of placenta, should be performed by trained fetopathologists who know the specialized area of fetopathology including genetic syndromes and diseases. The question is not to recommend systematic (Naeye 1983; Porter & Keeling 1987) or non systematic histologic examination (Mueller et al. 1983), but rather to train fetopathologists appropriately and let them decide the best course of investigation in a given situation.

Radiography should be performed only for limb malformations and short stature or when autopsy is refused by the parents.

Clinicians, pathologists and geneticists should decide during a consensus meeting if further biological studies are necessary to determine the underlying cause of death. In practice, this would be possible for chromosome analysis since sampling could be taken immediately after death, then cultured and analyzed only when necessary as suggested by Mueller et al. 1983. For other tests such as bacterial culture this would be impossible since samples should be analyzed immediately. As we saw in this study, karyotype on skin fibroblasts could not be successfully carried out in routine practice. Other tissues less damaged by maceration should be considered (Ellis 1984; Warburton 1987, Carey 1987, Saal et al 1987) namely amniotic liquid or membrane, placenta, visceral tissues (thymus, gonads) or intra hygroma liquid when this malformation is present (Patil et al. 1987).

Good quality photographs must be taken in all cases when practising autopsy for later genetic expertise. Instant photographs could also be taken at birth to help determine the cause of death when necropsy is refused and to provide permanent records in the clinical file.

Furthermore, after an adverse pregnancy outcome, the woman will tend to change obstetrician for her next pregnancy, trying to erase "bad" luck or sad memories. Generally, when no special postmortem procedure exists, no special record exists for a stillbirth. Postmortem examination protocols are a way of creating these records that will remain informative even years after the event has occurred.

In conclusion, because fetology represents a very particular field with still a lot of unknowns, pathologists who carried out fetal necropsies must be specially trained in fetopathology. One of the most important elements in trying to implement a post mortem examination protocol remains the setting up of a strong interactive network of obstetricians, pediatricians, fetopathologists, clinical geneticists and cytogeneticists.

References

- Aymé S, Julian C, Maurin N, Gambarelli D, Sudan N, Giraud F.** (1985) : Le registre des mort-nés des Bouches du Rhône. *J.Génét.Hum.* 1985 ; 3-4 : 265-274
- Brans Y W, Escobedo M B, Hayashi R H, Huff R W, Kagan-Hallet K s Ramamurthy R S.** (1984) : Perinatal mortality in a large perinatal center : five year review of 31,000 births. *Am. J Obstet Gynecol.* 148 ; 3 : 284-289
- Buckell E W C.** (1985) : Wessex perinatal mortality survey 1982 *Br. J. Obstet Gynaecol* 92 550-558.
- Carey J C.** (1987) Diagnostic evaluation of the stillborn infant. *Clin.Obstet. and Gynecol* 30 , 2 342-351
- Ellis PM, Bain AD** (1984) : Cytogenetics in the evaluation of perinatal death. *The Lancet*, March 17 : 630-631.
- Feingold M.** (1974) : Aids to improved genetic counseling. *N. Eng. J. Med.* 290 : 810.
- Hall B.** (1974) : Aids to Genetic counseling. *N. Eng. J. Med.* 290 : 1384.
- MacLeod P M, Dill F, Hardwick D F.** (1979) : Chromosomes, syndromes and perinatal deaths : the genetic value of making a diagnosis in a malformed abortus, stillborn and deceased newborn *Birth Def. Orig Art. Series* 15; 5A : 105-111.
- Mueller R F, Sybert V P, Johnson J, Brown Z A, Chen W J.** (1983) : Evaluation of a protocol for post-mortem examination of stillbirths. *N. Engl J Med.* 309 586-590.
- Naeye R L.** (1983) . The investigation of perinatal death *N. Engl.J. Med.* 309 611-612
- Patil S R, Weiner C, Williamson R.** (1987) : Rapid chromosome analysis and prenatal diagnosis using fluid from cystic hygromas. *N. Engl. J. Med.* 317; 18, 1159-1160.
- Porter H J et Keeling J W** (1987) Value of perinatal necropsy examination *J.Clin.Pathol.* 40 : 180-184
- Saal H M, Rodis J, Weinbaum P J, Dimaggio R, Landrey T M.** (1987) : Cytogenetic evaluation of fetal death : the role of amniocentesis. 70 ; 4 : 601-603.

Warburton D. (1987) : Chromosomal causes of fetal deaths. Clin. Obstet. and Gynecol. 30 ; 2 : 268-277.

Wigglesworth J S. (1984) : The placenta in perinatal pathology. In Perinatal pathology. Eds W B Saunders Company 48-82.

Wright V J, Dimmick J E, Kalousek D K. (1979) . The preliminary investigation (protocol) of the malformed fetus or neonate or what to do until the pathologist comes Birth Def Orig Art Series 15, 5A: 93-104

Table I. Performance of the protocol to identify underlying causes of early fetal and perinatal deaths

Underlying causes of death	Informativeness of the protocol				TOTAL N
	cause identified by clinical information alone		cause identified by protocol		
	N	%	N	%	
Non fetal					
causes of death (total)	331	92	28	8	359
maternal	100	98	2	2	102
placenta, cord, prematurity	131	96	6	4	137
infectious	36	67	18	33	54
twin	64	97	2	3	66
Fetal					
causes of death (total)	90	40	137	60	227
mendelian	2	4	35	96	37
multifactorial	33	66	17	34	50
chromosomal	16	39	25	61	41
sporadic	15	28	38	72	53
multiple or unknown mode of inheritance	24	52	22	48	46
Unknown causes of death	432	100	1	-	433
Total	853	84	166	16	1019

Table II. Informativeness of the protocol according to cause and time of death.

Cause	Early fetal deaths		Perinatal deaths		p
	cause identified				
	before P*	after P*	before P*	after P*	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Non fetal	137 (92)	12 (8)	194(92)	16(8)	NS
Fetal	18 (46)	21(54)	72(38)	116 (62)	NS
Unknown	184(100)	1 (0)	248(100)	0 (0)	NS
Total	339 (91)	34 (9)	514(80)	132(20)	<0.001

*P=Protocol

Table III : Diagnosis of underlying causes of death : need for one or several components of the protocol according to time and cause of death.

	Non Fetal causes			Fetal causes		
	EFD	PND	Total	EFD	PND	Total
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Clinical information						
alone	49(33)	118(56)	167(46)	15(38)	49(26)	64(28)
Necropsy alone	9 (6)	18(9)	27(8)	12(31)	50(27)	62(27)
Clin.+Necro	91(61)	74(35)	165(46)	5(13)	10(5)	15(7)
Karyotype** alone	-	-	-	1(3)	25(13)	26(11)
Necro +Karyo.	-	-	-	5(13)	29(15)	34(15)
Clin +Necro +Karyo.	-	-	-	-	13(7)	13(6)
Clin + Karyo	-	-	-	-	6(3)	6(3)
Radiography alone	-	-	-	-	2(1)	2(1)
Karyo + Radio.						
+ Necro + Clin.	-	-	-	-	1	1
Karyo +Radio +Necro -	-	-	-	-	1	1
Karyo +Radio +Clin	-	-	-	-	1	1
Karyo +Radio	-	-	-	-	1	1
Necro +Radio	-	-	-	1 (2)	-	1
Total	149(100)	210(100)	359(100)	39(100)	188(100)	227(100)

*EFD = early fetal deaths , PND = perinatal deaths

**in this table karyotype results came from skin or amniotic fluid samplings

Table IV: Diagnosis of underlying causes of death : usefulness of the information given by each component of the protocol.

		Necessary for		Confirmation of cause	Does not add information	Total
		positive diagnosis	differential diagnosis			
		N(%)	N(%)	N (%)	N(%)	N(%)
Clinical info	FC*	100(44)	-	-	126(56)	226(100)
	NFC*	332(93)	-	-	24(7)	356(100)
Necropsy **	FC	120(64)	7(4)	41(22)	19(10)	187(100)
	NFC	41(13)	151(48)	18(6)	103(33)	313(100)
Karyotype ***	FC	19(25)	52(70)	3(4)	1(1)	75(100)
	NFC	-	-	-	57(100)	57(100)
Radio	FC	7(4)	-	67(40)	95(56)	169(100)
	NFC	-	-	-	178(100)	178(100)
Photo	FC	4(3)	-	78(68)	33(29)	115(100)
	NFC	-	-	-	154(100)	154(100)
Genetic Expertise	FC	63(28)	23(10)	-	141(62)	227(100)
	NFC	-	-	-	359(100)	359(100)

*FC=Fetal causes , NFC=non fetal causes

** Histology included

*** Karyotyping examination done on skin fibroblasts only

Chapitre 3

Arbre de décision pour le dépistage des causes
fœtales de mortalité parmi les enfants décédés en
période fœtale ou périnatale.

3.1. Présentation du chapitre

Dans ce troisième chapitre, nous retournons à une rédaction plus conventionnelle de notre étude, formulée comme un chapitre de thèse classique et non plus comme un article scientifique

Les deux **objectifs principaux de cette thèse** étaient les suivants :

- 1) chiffrer l'**informativité** de chaque élément du protocole
- 2) calculer la **performance** de toutes les combinaisons (ou options) possibles des différents éléments de ce protocole. L'objectif de cette dernière étape était de mettre en évidence les éléments du protocole absolument indispensables et de hiérarchiser les options de diagnostic performantes n'incluant pas la totalité des éléments.

D'un point de vue **méthodologique idéal**, pour connaître l'informativité de chaque élément du protocole et la performance de chaque combinaison d'éléments, il aurait fallu attribuer, de manière randomisée, chacun des éléments et toutes les combinaisons non absurdes d'examen, à différents groupes comparables d'enfants mort-nés.

En pratique, la difficulté de recueil des données dans ce domaine de la mortalité fœtale et périnatale, liée à la rareté des cas et l'impossibilité d'attribution randomisée de protocoles de diagnostic pour des raisons éthiques, empêchait cette approche expérimentale.

A la fin du deuxième chapitre, nous connaissions dans un contexte pragmatique, la performance et la faisabilité d'un protocole de diagnostic des causes de mort fœtale et périnatale, appliqué de manière systématique à tout enfant mort-né. Les données

empiriques du registre des mort-nés des Bouches du Rhône nous ont permis de chiffrer **l'informativité de chaque élément du protocole en situation réelle**. Cependant, elles ne nous permettaient pas de tester la performance des différentes combinaisons en raison d'une faisabilité incomplète en routine des différents éléments du protocole. En effet, dans le contexte réel, la nécropsie avait été obtenue dans 82% des cas, la radiographie dans 50% des cas, les photographies dans 50% des cas et enfin le caryotype dans 30% des cas.

A ce stade de l'étude, il fallait donc décider soit de ne pas aller au-delà de ces résultats, soit de trouver une alternative permettant de faire avancer les connaissances dans ce secteur de recherche .

Rationalité de ce chapitre :

Il n'existe pas actuellement, d'autre base de données disponible pour une telle étude sur les mort-nés. L'exhaustivité du recueil des données du registre des Bouches du Rhône concernant les enfants décédés à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée jusqu'au 6ème jour après la naissance, nous permet de donner une distribution de fréquences la plus exacte possible des causes fœtales de mortalité. Cette distribution est à notre connaissance la plus complète rapportée dans la littérature.

Les catégories de causes fœtales définies dans le deuxième chapitre correspondent à un certain nombre de diagnostics précis. Ces diagnostics sont des entités cliniques connues et bien définies par les généticiens selon certains critères. En faisant ainsi référence au corpus de connaissances de génétique clinique publié dans la littérature internationale (Bergsma 1979; Smith 1982 , McKusick 1988), il est possible de reconstituer a posteriori, en fonction du diagnostic précis, quel élément du

protocole était ou non indispensable pour pouvoir porter ce diagnostic. La méthodologie du codage sera entièrement détaillée dans le deuxième paragraphe de ce chapitre

L'analyse de ces données théoriques nous a permis d'obtenir un **arbre de décision résumant les différentes combinaisons d'exams possibles** avec leurs performances respectives. Elle nous donne une description de l'**informativité théorique** des différents éléments du protocole pour le diagnostic des causes fœtales de mortalité qui est non dépendante de leur faisabilité. Si l'on fait l'hypothèse que la distribution des fréquences de causes fœtales observées dans le cadre de l'étude du deuxième chapitre est **généralisable** à d'autres régions ou même à d'autres pays, alors les performances théoriques calculées dans ce troisième chapitre le sont aussi puisqu'elles ne dépendent plus de la faisabilité des différents examens du protocole dans le contexte du réseau des Bouches du Rhône

Limites de l'étude :

Une des limites principales de cette étude théorique est l'**impossibilité de connaître les faux positifs et les faux négatifs des diagnostics de causes fœtales** déterminés dans le cadre de l'étude empirique des Bouches du Rhône. En effet, l'enfant étant mort-né, aucune évolution clinique ne peut venir rectifier le diagnostic porté initialement en dehors d'éventuelles récurrences lors de grossesses ultérieures si l'affection était héréditaire. Cette probabilité de récurrence est elle-même dépendante du risque de récurrence de l'affection. D'un point de vue quantitatif, chiffrer l'impact de ces faux positifs et de ces faux négatifs sur la prise en charge de la grossesse suivante est difficilement envisageable en raison de la très grande variabilité de l'expressivité clinique des causes fœtales. Cependant, d'un point de vue qualitatif, un faux positif entraînera une erreur dans l'information sur les

risques de récurrence délivrée aux parents lors du conseil génétique . Ainsi, un conseil génétique erroné pourra dissuader ou encourager à tort un couple dans sa décision de procréation ultérieure, il pourra effacer ou entraîner une anxiété ou une culpabilité injustifiées. Ces conséquences sont cependant très difficiles à objectiver comme toutes les variables liées à l'évaluation de l'efficacité réelle du conseil génétique (Sorenson et al 1981, Wertz et Sorenson 1986). De même, les méthodes de diagnostic prénatal mise en place dans le cadre de la grossesse suivante ne seront pas forcément les mieux adaptées. D'autre part si la cause du décès n'était pas liée à une pathologie fœtale, les examens de diagnostic prénatal éventuellement mis en place seraient inutiles. Dans le cas de faux négatifs, on peut dire qu'il y aurait aussi un conseil génétique erroné et cette fois-ci une absence de diagnostic prénatal dans le cadre de la grossesse suivante.

Autre limite de ce troisième chapitre : le fait qu'il repose intégralement sur l'exploitation d'un codage fait par des experts et ce, malgré les étapes de sa validation présentées ci-dessous. La rareté des experts compétents dans ce domaine de connaissances est malheureusement un élément incontournable.

3.2. Codage de l'informativité théorique des différents éléments du protocole :

3.2.1. Raison d'être de ce codage : Les progrès récents dans l'étude des entités polymalformatives ont conduit à la naissance de ce qu'il est convenu d'appeler maintenant la "syndromologie". Le terme de "syndrome" est utilisé pour caractériser des entités très diverses, faites soit de collections de signes, soit de groupes de symptômes, soit d'un assortiment des deux. Nous dirons qu'un syndrome est un ensemble de signes associés entre eux plus souvent que

ne le voudrait le hasard, la raison de cette association étant connue ou inconnue. Quand elle est connue, elle peut être due à des facteurs environnementaux, géniques* ou chromosomiques (Aymé 1986). Connaître tous ces syndromes est impensable, plus de 3000 ayant été décrits dans la littérature et la liste s'allongeant au rythme de 2 à 3 par semaine. Pour cette raison l'utilité des systèmes experts pour l'aide au diagnostic des syndromes génétiques n'est plus à démontrer

3.2.2. Principes et organigramme du codage :

Le codage de la "nécessité" des éléments du protocole a été fait à partir des diagnostics positifs composant chaque catégorie de causes fœtales provenant de l'étude empirique (tableau 1) **Un élément du protocole "nécessaire" au diagnostic final était par définition un élément du protocole sans lequel le diagnostic positif ne pouvait être posé ou sans lequel la catégorie de cause fœtale ne pouvait être définie. Supprimer cet élément était alors équivalent à supprimer la possibilité de poser le diagnostic positif et sa catégorie étiologique (résumés par le terme de diagnostic final).**

En pratique, deux situations pouvaient être rencontrées :

----> un seul élément du protocole était nécessaire et suffisant pour connaître diagnostic et catégorie étiologique, cet examen pouvant être n'importe lequel des éléments du protocole;

---> plusieurs éléments du protocole étaient nécessaires pour connaître le diagnostic final ; dans ce cas, le raisonnement suivi est schématisé sur la figure 1 Il consiste à éliminer avant tout le diagnostic d'une anomalie chromosomique si nécessaire puis à poser le diagnostic positif de la pathologie. En pratique, devant un ensemble malformatif donné, les seules anomalies à éliminer d'emblée sont les anomalies chromosomiques rendant le caryotype nécessaire pour le diagnostic

différentiel. Seules certaines malformations sont connues maintenant après le recul de nombreuses études pour n'être jamais associées à des anomalies chromosomiques.

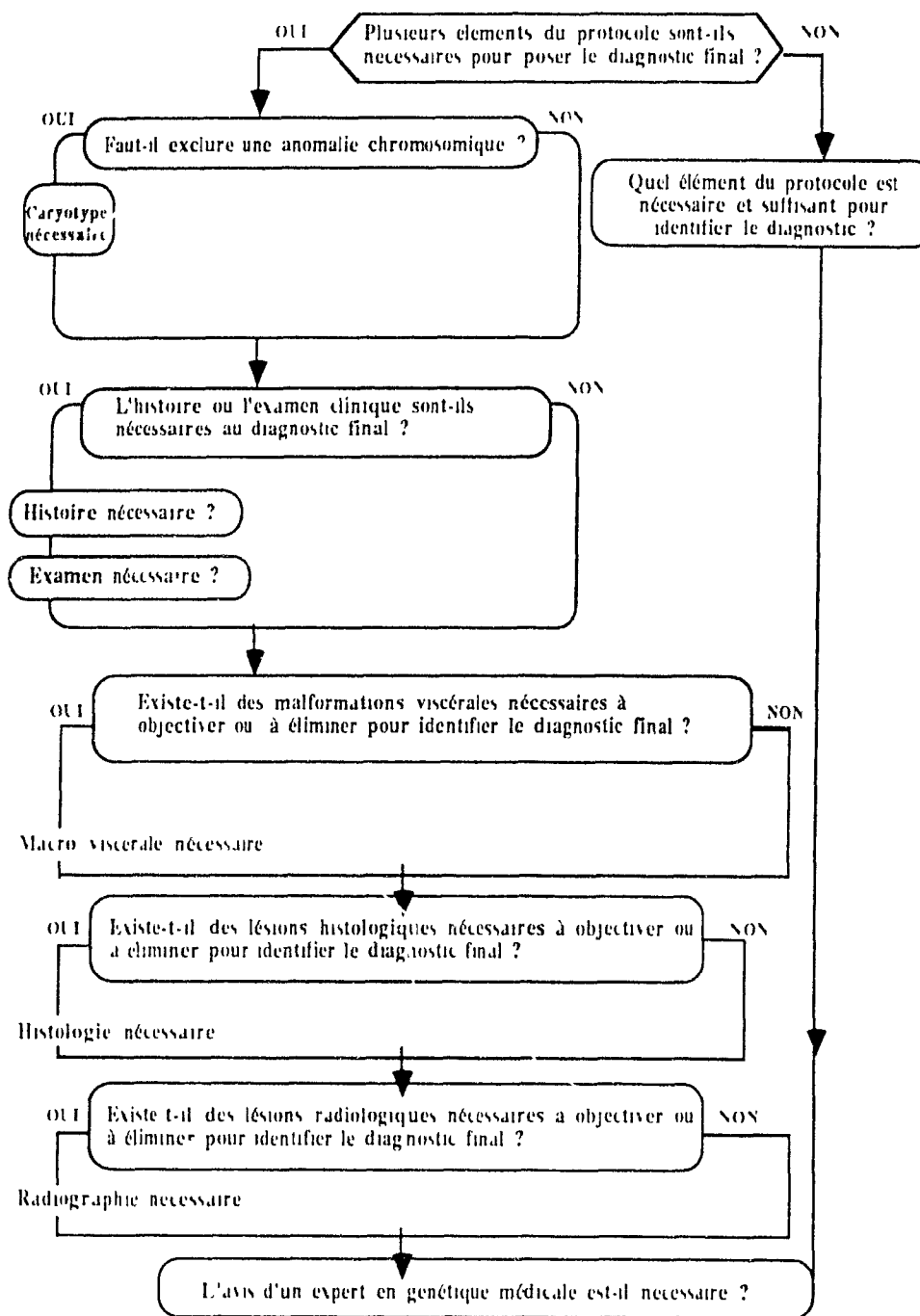
Tableau 1 Détail des 82 diagnostics positifs composant chaque catégorie de causes fœtales. Les chiffres correspondent aux nombres de cas observés dans l'étude empirique pour chaque diagnostic

Chromosomique (total = 41)	
Trisomie 21	10
Trisomie ou monosomie totale ou partielle	9
Trisomie 18	15
Trisomie 13	5
Monosomie X	2
Mendélienne (total = 37)	
Ichtyose	1
Polykystose rénale	4
Sténose de l'Acqueduc de Sylvius	1
Achondrogenèse type II	2
Nanisme thanatophore	1
Osteogenèse imparfaite létale type IIA	2
Déficit en 21OH Hydroxylase (forme virilisante pure)	1
Maladie de Steinert	1
Acrocéphalosyndactylie type APERT	1
Arthrogrypose multiplex congenita	1
Syndrome de Freeman Sheldon	1
Syndrome de Treacher et Collins	2
Syndrome de Fraser	1
G-Syndrome	1
Syndrome de Hard	2
Syndrome de Meckel	1
Smith Lemli Opitz	1
Smith Lemli Opitz de type II	1
Syndrome de Fryns	3
Syndrome de Pena Shokeir	3
Syndrome Hydrolethrus	2
Dysostose acro-faciale pré-axiale	3
Epidermolyse bulleuse	1
Multifactorielle (total = 50)	
Cardiopathie cyanogène complexe	6
Hypoplasie du cœur gauche	9
Hypoplasie de l'Aorte	1
Transposition des gros vaisseaux	6
Coarctation de l'Aorte	1
Sténose de l'artère pulmonaire	1
Communication inter-auriculaire	3
Communication interventriculaire	1
Anencéphalie	10
Encephalocèle	1
Spina Bifida	7
Myelo-meningocele	4

(suite page suivante)

Sporadique (total = 53)	
Microcéphalie	1
Cyclopie	1
Teratome sacro-coccygien	3
Laparoschisis	3
Ectromélie-Ectrourie	1
Angiome caverneux duremérien	1
Atresie et fistule de l'œsophage	1
Impertoration anale	2
Atresie de la trachée	1
Aplasie/Hypoplasie pulmonaire	4
Hypoplasie pulmonaire	1
Hernie diaphragmatique	11
Agénésie rénale	4
Dysplasie multikystique des reins	2
Hydronephrose	2
Acarien amorphe	1
Anomalie du péricarde	1
Malformation de Dandy-Walker	1
Exposition majeure aux Rayons X	1
Epilepsie maternelle	2
Polymalforme (embryopathie)	2
Arhinencéphalie	2
Maladie des brides amniotiques	1
Syndrome de Beckwith-Wiedemann	1
Syndrome de régression caudale	2
Association de VATER	1
Inconnue ou multiple (total = 11)	
Hygroma cervical	1
Anasarque fœto-placentaire	4
Polymalformes sans diagnostic précis	4
Arthrogrypose multiple congénitale	2
Multiple par manque d'information (total = 35)	
Macrocéphalie	2
Microcéphalie	1
Hygroma cervical	5
Omphalocele	3
Rayon radial anormal	1
Séquestration pulmonaire	1
Dysplasie multikystique des reins	1
Communication inter auriculaire	1
Atresie des voies biliaires intra-hépatiques	1
Arhinencephalie/Holoprosencephalie	1
Hydrocéphalie	4
Anasarque fœtale	1
Polymalformes	13
Total general	227

Figure 1 : Organigramme de codage de chaque diagnostic précis.



3.2.3. Détail du codage de chaque catégorie de diagnostics et références bibliographiques utilisées.

3.2.3.1. Diagnostics des anomalies chromosomiques : La certitude d'une anomalie chromosomique ne peut être apportée que par la réalisation d'un caryotype, examen nécessaire et suffisant à lui seul pour poser le diagnostic (De Grouchy 1977). Le diagnostic de trisomie est souvent suspecté sur l'examen macroscopique de l'enfant mais l'expression clinique étant très variable surtout chez le fœtus et l'enfant mort-né (Aymé 1986), il est indispensable d'avoir le caryotype.

3.2.3.2. Diagnostics d'hérédité mendélienne (Bergsma 1979; Smith 1983; McKusick 1988). Si l'on prend l'exemple (Zerres et al. 1984) d'une polykystose rénale d'hérédité mendélienne (reins kystiques de type I ou de type II à l'examen histologique), l'aspect histologique est nécessaire pour pouvoir conclure sur la nature héréditaire de l'affection. D'autres malformations pouvant être associées, macroscopie externe et viscérale sont aussi nécessaires. Les reins kystiques de type III pouvant être aussi retrouvés si l'enfant a une anomalie chromosomique, le caryotype est nécessaire pour le diagnostic différentiel.

3.2.3.3. Diagnostics d'hérédité multifactorielle :

Le raisonnement suivi dans ce codage est très bien détaillé par Furhmann et Vogel (1983) à propos des cardiopathies.

Nous reprenons un passage de leur texte : "Congenital cardiopathies occur in newborns in our population with a frequency of 0.8%. They are also found more frequently than mere chance would indicate among the close relatives of patients. This applies to the repeated occurrence of heart and vascular malformations in general, but is clearly more evident with the same or related

types of malformations. For counseling, we must first determine if a purely exogenous origin is a possibility (e.g. Rubella embryopathy), which would not increase the recurrence risk. It is then necessary to check whether the malformation was caused by a chromosomal anomaly (about 4-5% of all heart and vascular defects) or whether it is part of a larger malformation syndrome (about 2-3% of all congenital angiocardioopathies). In the latter case, the recurrence risk would be that of the underlying syndrome. An example of an autosomal dominant genetic malformation syndrome of this type would be the Holt-Oram syndrome with its combination septum defect, conduction defect and typical malformations of the extremities. Finally, there is the rare and exceptional situation of a simple Mendelian mode of inheritance of an auricular septum defect .. Ninety percent of all congenital angiocardioopathies can best be explained by a multifactorial genetic basis with congenital exogenous influences."

Par conséquent pour pouvoir conclure qu'une cardiopathie est réellement d'origine multifactorielle, il faut avoir pu éliminer les cardiopathies d'origine tératogène (rubéole, anticonvulsivants, alcool et autres) et donc connaître l'histoire clinique maternelle ; il faut avoir pu éliminer les anomalies chromosomiques et donc connaître le caryotype ; il faut avoir pu éliminer des anomalies des extrémités et donc connaître les résultats de l'examen macroscopique externe. Enfin il faut avoir les résultats de la macroscopie viscérale pour pouvoir porter le diagnostic positif de malformations cardiaques et il faut avoir l'avis d'un expert en génétique médicale qui puisse éventuellement identifier un syndrome génétique rare.

3.2.3.4. Diagnostics des pathologies sporadiques :

Si l'on prend l'exemple de l'arhinencéphalie qui est un ensemble malformatif regroupant un bec de lièvre et de très graves malformations

cérébrales, il n'y a pas d'agent tératogène connu dans l'environnement, associé à cette anomalie chez l'homme. L'anomalie est une caractéristique fréquente de la trisomie 13. Sa prévalence est approximativement de 1 5000 naissances mais plus importante parmi les avortements spontanés (Smith 1982). Sont donc nécessaires au diagnostic : les macroscopies externe et viscérale ainsi que le caryotype et l'expertise génétique.

3.2.3.5. Diagnostics d'hérédité multiple ou inconnue (Bergsma 1979; Smith 1983; McKusick 1988). Il existe des malformations pour lesquelles le bilan était complet en situation réelle dans le cadre de l'étude des Bouches du Rhône et pour lesquelles toutes les étiologies que l'on pouvait éliminer dans la limite des examens programmés ont été éliminées.

Prenons l'exemple d'un enfant polymalformé pour lequel le caryotype est normal, l'autopsie macroscopique et histologique ne font qu'un bilan descriptif des malformations n'évoquant aucun syndrome génétique ou sporadique selon l'expertise génétique. On peut conclure à l'issue de ce bilan que la cause des malformations est vraiment inconnue ou peut provenir de processus multiples non encore déterminés dans l'état actuel des connaissances. Ceci est un argument important pour la prévention de cet ensemble malformatif pour la grossesse suivante : ainsi une amniocentèse pour caryotype sera inutile puisqu'on sait que cette affection n'était pas chromosomique. Il faudra donc compléter les recherches sur l'étiologie de ces malformations par exemple par une enquête familiale approfondie, non disponible au moment des conclusions du bilan post-mortem.

3.2.3.6. Diagnostics d'hérédité multiple par manque d'information : Reprenons l'exemple d'un autre enfant présentant des malformations multiples. Dans cette catégorie des étiologies multiples par manque d'information, on retrouve tous les diagnostics précis pour lesquels il

manquait un examen essentiel pour pouvoir éliminer une ou plusieurs étiologies. Par exemple, il manquait le caryotype pour pouvoir éliminer une anomalie chromosomique ou bien l'examen histologique (parce que l'enfant était macéré à la naissance) pour connaître le type précis de polykystose rénale.

Cette catégorie n'est donc pas une catégorie représentant une entité étiologique, elle est en fait composée de groupes malformatifs qui auraient dû être répartis dans les cinq autres catégories. Son existence est liée aux limites de la faisabilité du bilan dans les conditions réelles. Par contre, il est possible de dire quels étaient les éléments indispensables du protocole pour pouvoir classer ces 13 diagnostics dans une des autres catégories. Ainsi les hygromas cervicaux qui sont dans cette catégorie, sont des hygromas pour lesquels le caryotype n'a pas été pratiqué. Dans 75% des cas cette anomalie est due à une anomalie chromosomique, les 25% restants étant d'origine mendélienne, tératogène ou inconnue (Pédevilla 1987). Il n'est donc pas possible de conclure au delà du fait que ce décès est bien dû à une cause fœtale. Pour cette malformation, lors du codage de l'informativité théorique des éléments du protocole, le caryotype a donc été considéré comme examen nécessaire pour pouvoir conclure.

3.3. Matériel et méthodes :

3.3.1. Validité et reproductibilité du codage :

Ce codage a été réalisé de la manière suivante. En février 1988, j'ai personnellement codé en consensus avec le Dr S. Aymé, les éléments du protocole nécessaires pour poser chacun des 82 diagnostics positifs composant les catégories d'étiologies fœtales (Tableau 1). Le Dr Aymé est médecin spécialiste en génétique médicale et en syndromologie, initiatrice d'un système expert de diagnostic des syndromes génétiques (Gouvernet et al. 1985).

Dans des conditions similaires en décembre 1988, nous avons refait un deuxième codage de la nécessité des éléments du protocole, sans consulter ceux du mois de février. Un autre codage a été réalisé en décembre 1988 de manière indépendante par un médecin, pédiatre et généticienne, le Dr Nicole Philip, Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier attachée au Service de génétique de l'hôpital d'enfants.

La reproductibilité du codage en consensus a été testée sur l'ensemble des diagnostics par comparaisons des résultats obtenus en février et en décembre. La concordance de notre premier codage et de celui du Dr Philip a été testée de la même manière. Le Dr Aymé et moi-même avons repris les codages non reproductibles pour obtenir un nouveau consensus. Ce dernier codage a été comparé à celui du Dr Philip et repris lors d'une réunion commune pour obtenir le codage final faisant l'objet de l'analyse présentée ici.

Les concordances inter et intra-observateur ont été testées par calcul des pourcentages d'accord observés et des coefficients d'agrément Kappa et Yule's Q (Fleiss 1981, Leather et McTavish 1976). Ces deux indices peuvent varier entre -1 et +1. Des valeurs de Kappa supérieures à 0,75 sont considérées exprimer un accord excellent, des valeurs inférieures à 0,40 un accord très faible et des valeurs entre 0,40 et 0,75 un accord satisfaisant. Kappa peut aussi être testé en calculant la valeur de l'écart réduit (z) qui sera confrontée à une table de loi normale. Kappa est cependant un mauvais indice d'accord lorsque les distributions marginales des variables sont asymétriques ce qui était très souvent le cas dans notre étude. Pour cette raison nous avons calculé l'indice Yule's Q, non basé sur ces distributions marginales. Il n'existe pas à notre connaissance, d'échelle formelle permettant d'interpréter les valeurs de cet indice. Les limites de ces deux indices sont liées au fait qu'ils ont été établis pour corriger les accords qui seraient liés au hasard. Dans notre cas, le hasard ne peut jouer qu'un rôle très faible dans les cas d'accord entre les juges

Le recueil des données a été fait sur le formulaire présenté sur la figure 2.

Figure 2. Formulaire de codage de la nécessité des éléments du protocole.

EVALUATION (théorique)

Nature de la pathologie (en clair)

1. ☐☐☐☐☐

Hérédité

2. ☐

- | | |
|---------------------|----------------------------------|
| 1. chromosomique | 4. sporadique ou tératogène |
| 2. mendélienne | 5. inconnue ou multiple |
| 3. multifactorielle | 6. multiple - manque information |

Plusieurs éléments du protocole sont-ils indispensables pour conclure sur la nature de la pathologie fœtale ?

3. ☐ (O/N)

oui
lesquels ?

non,
quel élément serait à lui seul
suffisant pour conclure ? (plusieurs
éléments peuvent être cochés)

4. Histoire clinique ☐ (O/N)

5. Examen macro externe ☐ (O/N)

6. Examen macro viscéral ☐ (O/N)

7. Histologie ☐ (O/N)

8. Caryotype ☐ (O/N)

9. Radiographie ☐ (O/N)

10. L'expertise génétique est-elle indispensable ? ☐ (O/N)

11. Cette fiche a été codée par : ☐

1.S. Ayme + C. Julian ; Février 88

2.S. Aymé + C. Julian ; Décembre 88

3. N. Phillip

12. Nombre de cas présentant cette pathologie ☐☐☐

3.3.2. Methode d'analyse des donnees finales :

L'exploitation de ces donnees a ete faite de maniere empirique par utilisation des feuilles de calcul McIntosh (logiciels EXCEL et STATVIEW).

A l'issue du codage (Figure 3), a chaque diagnostic positif (colonne A) d'une categorie etiologique donnee (colonne B), on pouvait faire correspondre la combinaison d'examens necessaires pour pouvoir faire ce diagnostic (colonne L)

Figure 3 : Extrait de la feuille de calcul permettant de déterminer la combinaison d'examens necessaires pour poser le diagnostic final

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	DIAGNOSTIC	HEREDITE	PLUTIEURS	HCLIN	M E C C	M VEC	HISTO	CARYO	RADIO	EXPERT	NOMBRE	COMBINAISON
2	PRECT		EXAMENS	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	DE CAS	D EXAMEN
3			NECESSAIRES									NECESSAIRES
4	ERYTHRE	MENDELIENNE	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	NON	OUI	1	A2+A3+A4
5	POLYXYSTOBE	MENDELIENNE										
6	RENALE	MENDELIENNE	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	4	A2+A3+A4+A5
7	()											
8	ARHINOCEPHALIE	SPORADIQUE	OUI	NON	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	1	A2+A3+A4+A7

Toutes les combinaisons possibles et non absurdes des éléments du protocole ont été calculées et sont présentées sur la figure 4 sous forme d'un arbre de décision ayant 32 options possibles.

La signification des nœuds de décision est la suivante :

- A1 : Histoire clinique (maternelle et obstétricale)
- A2 : Examen macroscopique externe
- A3 : Examen macroscopique visceral
- A4 : Histologie
- A5 : Caryotype
- A6 : Radiologie
- A7 : Expertise Génétique

Dans tous les cas, A1 et A2 sont connus. En effet, l'information qu'ils apportent est recueillie systématiquement dans le bilan obstetrical habituel

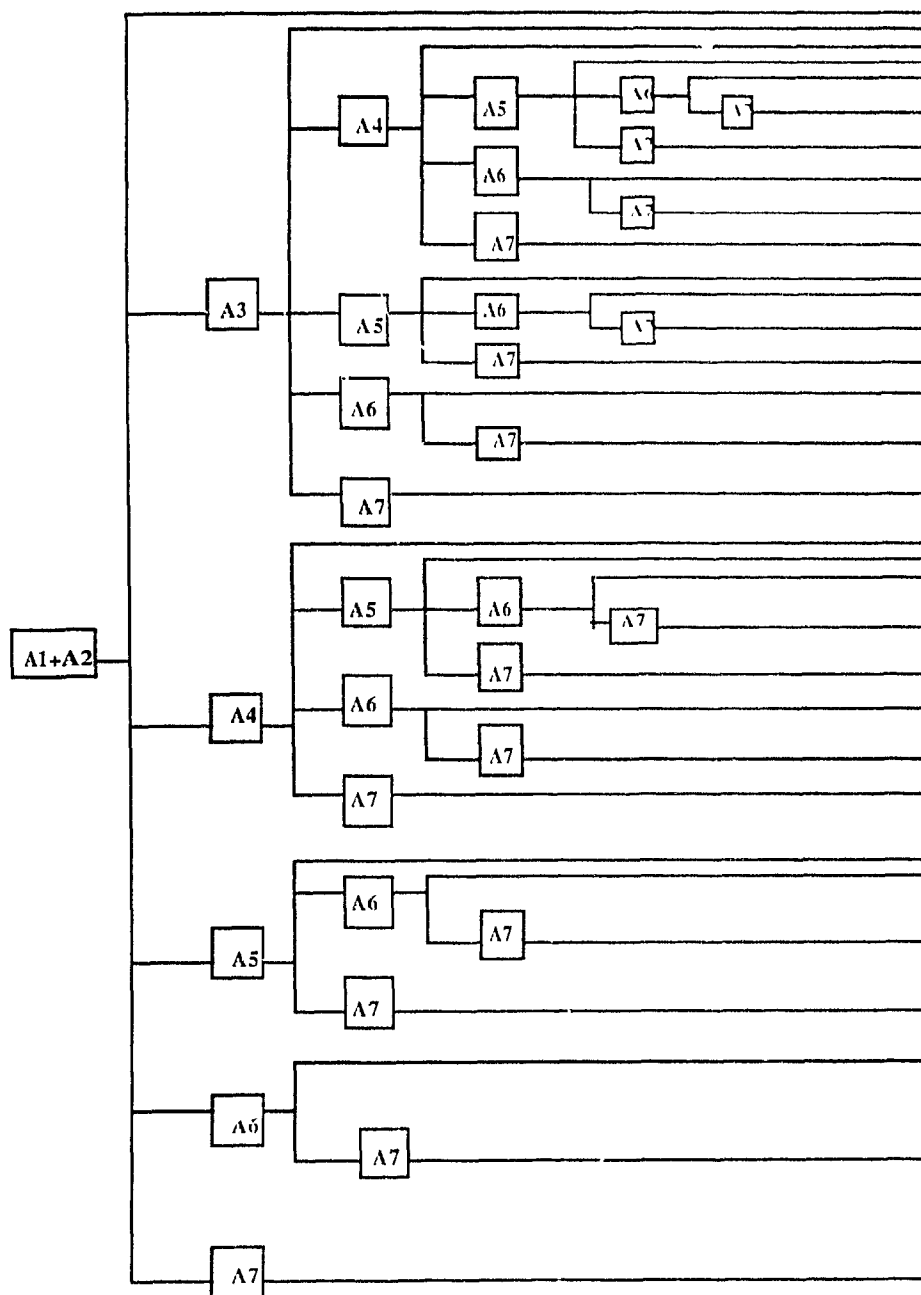


Figure 4. Représentation des 32 combinaisons possibles d'examens.

L'une après l'autre, chacune des 32 combinaisons d'examens (ou options) a été confrontée à la combinaison d'examens nécessaires pour identifier chaque diagnostic final (figure 5) afin de déterminer si oui ou non ce diagnostic était possible avec cette option. Dans l'affirmative, le nombre de sujets présentant ce diagnostic parmi les 227 causes fœtales identifiées (Figure 5 colonne D) était comptabilisé dans la performance de l'option considérée

A partir de la feuille de calcul dont la figure 5 est extraite, rassemblant toutes les données des 82 diagnostics et des 227 cas, un tableau (annexe) calculant par option et pour chaque catégorie étiologique le nombre de diagnostics, le nombre de cas et le pourcentage de cas identifiés a été construit.

Sur ce tableau (annexe), les 32 options possibles ont été reportées dans la première colonne située à gauche de chaque page dans l'ordre dans lequel elles apparaissent sur l'arbre de décision lu de haut en bas. Dans les colonnes C, D et E de la page 1, sont rassemblées les données sur l'ensemble des causes fœtales.

Ainsi, prenons en exemple la dernière option possible, c'est-à-dire la ligne 35 ($A1+A2+A7$) de ce tableau (Annexe). Le total (figure 5) des "OUI" de la colonne F a été calculé. Il a été reporté dans le tableau (Annexe), colonne C ligne 35, correspondant au nombre de diagnostics faits avec cette option (7 dans cet exemple). Pour (figure 5) chaque "OUI" de la colonne F, nous avons fait la somme des cas (colonne D Figure 5) et ce total a été reporté dans le tableau (Annexe) colonne D (20 cas dans notre exemple). Cette option identifiait donc 20 cas parmi les 227 causes fœtales soit une performance théorique attendue de 0,09

Performances théoriques attendues : La même pondération de 1, a été affectée pour l'identification d'une cause fœtale quelle que soit sa catégorie étiologique. En effet, pour le conseil génétique, connaître le risque de récurrence qu'il soit nul ou important est le seul aspect à considérer. Les

3.4. Résultats :

3.4.1. Validité et reproductibilité du codage :

La concordance inter-observateurs des codages des 2 experts indépendants est présentée sur le tableau 2. Sur l'ensemble des variables (tableau 2a), le pourcentage d'accord observé est de 81 % ce qui correspond à un indice Kappa de 0,61 et à un indice Yule's Q de 0,90 . Les valeurs de Kappa se situent entre 0,32 (histologie) et 0,61 (macroscopie externe), elles sont toutes statistiquement différentes de 0. Celles de Yule's Q varient entre 0,70 (expertise génétique) et 0,94 (radiographie). Les données brutes concernant la concordance des codages sont présentées sur le tableau 2b.

La reproductibilité du codage de février renouvelé en décembre est représentée sur le tableau 3. Sur l'ensemble des variables (tableau 3a), le pourcentage d'accord observé est de 86 %, l'indice Kappa de 0,72 et Yule's Q de 0,97. La reproductibilité du codage des variables "radiographie" "histoire clinique" et "macroscopie viscérale" est excellente, les valeurs de Kappa étant situées entre 0,70 et 0,83 et celles de Yule's Q entre 0,96 et 1. Pour les autres variables la reproductibilité est moins bonne, Kappa variant entre 0,37 et 0,66 et Yule's Q entre 0,85 et 0,93 .

Il est à noter que pour toutes les variables, le codage de Décembre est plus "prudent" que celui de Février 88 (tableau 3b), le dernier codage donnant un pourcentage de "Oui" systématiquement supérieur au premier.

Tableau 3. Reproductibilité du codage pour un même observateur.
3a) Présentation des indices d'accord intra-observateur

Variable	% d'accord		Kappa	ES(K)*	Z**	Yule's Q
	observé	attendu				
Radiographie	99 % (97%-100%)***	90%	0,88	0,11	7,90	≈ 1
Histoire clinique	93 % (87%-99%)	82%	0,77	0,11	5,36	0,97
Macro Visc	90 % (84%-96%)	67%	0,70	0,11	6,36	0,96
Histologie	87 % (81%-93%)	74%	0,66	0,11	6,00	0,85
Macro ext	83 % (75%-91%)	72%	0,39	0,09	4,33	0,93
Caryotype	74% (65%-83%)	53%	0,45	0,10	4,50	0,87
Expertise	73 % (63%-83%)	57%	0,37	0,09	4,11	0,87
Ensemble des variables	86 % (83%-89%)	50%	0,72	0,11	6,55	0,97

* ES(K) = erreur standard de Kappa ; ** écart réduit $z = \text{kappa}/\text{ES(K)}$.

***Intervalle de confiance du pourcentage à 95% de sécurité.

3b) Présentation des données brutes

2ème codage	1er codage									
	Variable	Hist.Clin			Radio			Macro.Ext		
		oui	non	total	oui	non	total	oui	non	total
	oui	71	5	76	77	1	78	6	14	20
	non	1	5	6	0	4	4	0	62	62
	total	72	10	82	77	5	82	6	76	82
2ème codage	Variable	Histo			Macro.Visc.			Expertise		
		oui	non	total	oui	non	total	oui	non	total
	oui	64	6	70	13	5	18	12	20	32
	non	5	7	12	3	61	64	2	48	50
	total	69	13	82	16	66	82	14	68	82
2ème codage	Variable	Caryo.								
		oui	non	total						
	oui	18	18	36						
	non	3	43	46						
	total	21	61	82						

3.4.2. Résultats des performances théoriques:

Globalement (Tableau 4), l'information clinique (A1 ou A2) est indispensable dans 75% des cas, la macroscopie externe étant toujours indispensable lorsque l'histoire clinique l'est. La macroscopie viscérale (A3) est indispensable dans 69% des cas, l'histologie dans 14% des cas, la macroscopie viscérale ou l'histologie (A3 ou A4) dans 70% des cas. De même, le caryotype (A5) est indispensable dans 76% des cas, la radiographie (A6) dans 4% des cas et l'expertise génétique dans 49% des cas. Ces données ont été exploitées à partir de la feuille de calcul dont est extraite la figure 3 (p 85)

Tableau 4. Représentation par catégorie étiologique des pourcentages de cas où chaque élément du protocole est indispensable.

Élément du Protocole	Catégorie étiologique						Total manque d'info N=227
	Chromosomique N ₁ =41	Mendélienne N ₂ =37	Multifactorielle N ₃ =50	Sporadique N ₄ =53	Inconnus N ₅ =11	Multiplés N ₆ =35	
	%	%	%	%	%	%	%
Histoire Clinique (A1)	0	8	0	11	81	63	18
Macro. externe (A2)	0	86	80	98	100	100	75
Macro viscérale (A3)	0	70	80	83	100	100	69
Histologie (A4)	0	27	0	6	64	57	14
A3 ou A4	0	76	80	83	100	100	70
Caryo (A5)	100	78	62	53	100	94	76
Radio (A6)	0	16	0	6	0	3	4
Expertise(A7)	0	87	2	62	100	97	49

Sur la figure 6 est représenté l'arbre de décision avec le calcul des performances théoriques de chaque nœud de probabilité représenté par un cercle numéroté de haut en bas par ordre croissant

Chaque nœud de décision est représenté par un carré dont nous rappelons la signification A1= Histoire clinique , A2=Macroscopie externe, A3=Macroscopie viscérale, A4=Histologie, A5=Caryotype, A6=Radiographie, A7=Expertise Génétique.

Dans le tableau 5 sont représentés les pourcentages de cas identifiés par catégorie étiologique pour les 6 options ayant une performance théorique supérieure à 0,50 Dans le tableau 6, à partir du tableau qui se trouve en annexe du chapitre 3, le pourcentage global de cas identifiés est détaillé par catégorie étiologique toujours pour ces 6 options.

Tableau 5. Pourcentages de cas identifiés dans chaque catégorie étiologique par les 6 options ayant une performance théorique globale supérieure à 0,50.

Option A1+A2+A3	Catégorie étiologique						Performance théorique
	Ch. oncosom	Mendélien	Multifactor	Sporadique	Inconnus	Faux	
	N ₁ =41	N ₂ =37	N ₃ =50	N ₄ =53	N ₅ =11	N ₆ =35	
+A4+A5+A6+A7	100	100	100	100	100	100	1
+A4+A5+A7	100	84	100	94	100	97	0,96
+A5+A6+A7	100	73	100	94	64	57	0,86
+A5+A7	100	57	100	91	64	54	0,82
+A4+A5	100	13	98	38	0	3	0,51
+A4+A5+A6	100	13	98	38	0	3	0,51

Tableau 6 . Décomposition de la performance globale par catégorie étiologique pour les 6 options ayant une performance supérieure à 0,50.

Option	Catégorie étiologique						Performance globale
	Chromosom	Mendelien	Multifactor	Sporadique	Inconnus	Multiple manque d'info	
A1 + A2 + A3							
+A4+A5+A6+A7	0,18	0,17	0,22	0,23	0,05	0,15	1
+A4+A5+A7	0,18	0,14	0,22	0,22	0,05	0,15	0,96
+A5+A6+A7	0,18	0,12	0,22	0,22	0,03	0,09	0,86
+A5+A7	0,18	0,09	0,22	0,21	0,03	0,09	0,82
+A4+A5	0,18	0,02	0,22	0,09	0	<0,01	0,51
+A4+A5+A6	0,18	0,02	0,22	0,09	0	<0,01	0,51

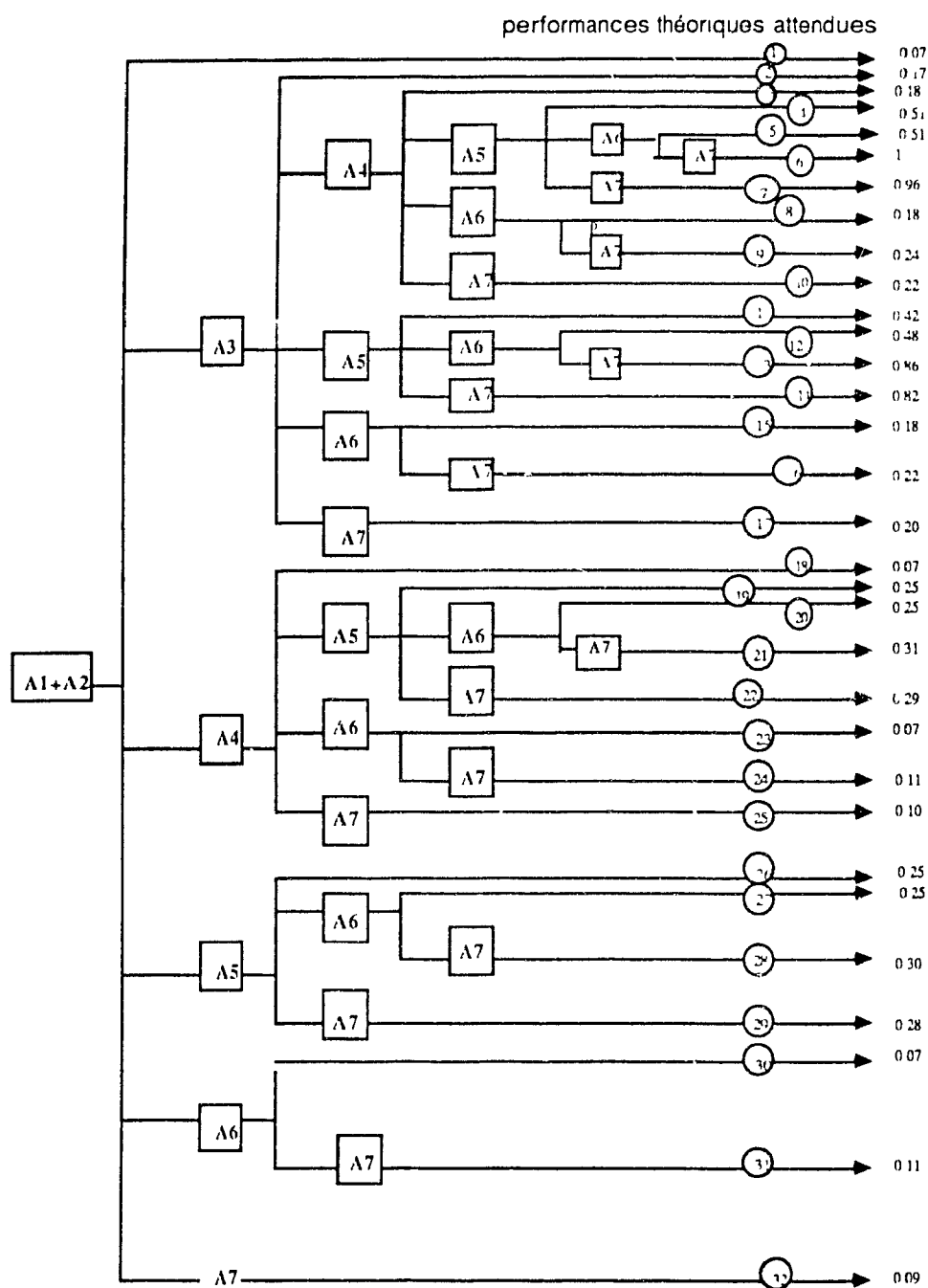


FIGURE 6 . ARBRE DE DECISION FINAL

3.5. Discussion

Le premier point que nous allons considérer concerne la validité des données sur lesquelles s'est faite l'analyse présentée dans ce troisième chapitre.

Conceptuellement, demander à un clinicien de manière parfaitement abstraite d'imaginer tous les tableaux cliniques pouvant correspondre à un diagnostic précis dont on connaît l'étiologie n'est pas une tâche évidente. Lui demander dans ce contexte, quels sont les résultats des examens dont il ne pourrait se dispenser pour pouvoir conclure sur l'exactitude du diagnostic précis et sur l'étiologie est une chose encore plus abstraite. La difficulté majeure provient surtout de la nécessité des examens dont le résultat est normal ou sans information supplémentaire pour le diagnostic positif qui sont cependant capitaux pour le diagnostic différentiel (Gorry et al 1978).

L'accord inter-observateur selon les pourcentages d'accord observés et les indices Yule's Q est bon pour les variables "Histoire Clinique", "Radiographie" et "Macroscopie externe"; il est nettement moins bon pour les quatre autres variables notamment "Caryotype" et "Expertise Génétique". En raison des distributions marginales très asymétriques, l'indice Kappa ne semble pas être le meilleur indice pour apprécier l'accord inter-observateurs.

La reproductibilité intra-observateur toujours selon les pourcentages d'accord observés et les indices Yule's Q est excellente pour les variables "Radiographie", "Histoire Clinique", "Macroscopie viscérale" et "Macroscopie externe". Elle est moins bonne pour "Expertise" et "Caryotype". La encore, Kappa ne semble pas le meilleur indice de reproductibilité sachant que le deuxième codage augmente de manière systématique et non négligeable pour certaines variables, le pourcentage de "nécessité" de l'examen (tableau 3b).

Quelles sont les sources de désaccord possibles entre deux experts et pour

un même expert à deux moments différents ? L'objet lui-même du codage (le diagnostic) ne change pas . il ne peut être source de variation, il est théorique. Toute source de désaccord provient donc des experts "codeurs". Deux éléments paraissent essentiels . le premier est le champ de connaissances des pathologies du mort-né, le deuxième est la perception du risque de survenue de la maladie dans la pratique quotidienne et son rapport à la prise de décision d'inclure ou de ne pas inclure l'examen. Ainsi par exemple, d'après les connaissances acquises, la rubéole peut entraîner des cardiopathies congénitales Cette affection tératogène devra être éliminée par l'histoire clinique avant de penser à une autre étiologie. Cependant la vaccination a pratiquement fait disparaître les cas de rubéole congénitale (rappelons que les interruptions de grossesse pour pathologie fœtale sont exclues de l'étude). Par conséquent les deux observateurs peuvent être en désaccord selon la "perception" de ce risque. Une source réelle de discordance dans les codages des 2 experts indépendants a été le remplacement dans certains cas du caryotype par l'expertise génétique pour l'un des deux codeurs Il estimait dans la pratique réelle qu'il pouvait éliminer une anomalie chromosomique par son expertise personnelle ce qui n'a pas été accepté au niveau du codage final.

En regardant les données brutes de la reproductibilité du codage intra-observateur on peut constater qu'il y a systématiquement plus d'exams nécessaires dans le 2ème codage que dans le premier . ceci est lié à une évolution probable du schéma de codage et notamment à la notion d'acceptation et de perception du risque énoncée plus haut

Le deuxième point que nous allons considérer est la comparaison des valeurs obtenues dans le cadre de l'étude sur l'informativité réelle (tableau IV, p. 68) et des valeurs obtenues dans le cadre de l'informativité théorique (tableau 4 p. 92).

Seuls les pourcentages de caryotype nécessaire, de radiographie nécessaire et d'expertise génétique nécessaire sont absolument comparables.

Ainsi le **caryotype** était nécessaire dans 95 % des cas pour l'étude sur l'informativité réelle et seulement dans 76% des cas pour l'étude sur l'informativité théorique. Dans le contexte réel, pour seulement 33% des 227 causes fœtales nous avons un résultat de caryotype ce qui surévaluait son apport. D'autre part, on peut dire qu'au moins dans 43% des cas (76% moins 33%) on a conclu sans caryotype dans le contexte réel alors qu'une anomalie chromosomique n'était pas absolument exclue.

Les données concernant la **radiographie** sont parfaitement comparables celle-ci étant indispensable dans 4% des cas dans les deux études

L'**expertise génétique** a été nécessaire dans 38% des cas dans le contexte réel contre 49% dans le contexte théorique. Là encore rien d'étonnant car dans le contexte réel d'autres consultations de génétique préalables à la naissance ou des mêmes antécédents dans la fratrie ont pu donner le diagnostic sans qu'une expertise génétique ne soit nécessaire pour le cas présent

Les informations apportées par l'**information clinique et la nécropsie** ne regroupent en fait pas exactement les mêmes concepts. En effet, dans les conditions réelles, la macroscopie externe faisait partie à la fois de l'information clinique (examen physique de l'enfant réalisé par le médecin accoucheur) et de l'autopsie. Dans l'étude sur l'informativité théorique, la macroscopie externe est individualisée. Par ailleurs, il était difficile dans l'évaluation de l'informativité réelle de considérer l'information clinique comme nécessaire pour le diagnostic différentiel si la normalité de l'examen n'était pas marquée en toutes lettres sur le dossier. C'est pour cet aspect de diagnostic différentiel et pour l'inclusion de la macroscopie externe sans tenir compte de l'observateur (clinicien ou pathologiste) que l'information clinique est plus souvent nécessaire dans l'évaluation de l'informativité théorique.

L'**information clinique** (histoire ou macroscopie externe) était nécessaire dans 44% des cas pour l'étude sur l'informativité réelle et dans 75% des cas pour l'étude sur l'informativité théorique. La **nécropsie**

incluant l'histologie était nécessaire dans 68% des cas pour l'étude sur l'informativité réelle et dans 70% pour l'étude sur l'informativité théorique.

La présentation des performances des différentes combinaisons d'examens sous forme d'un arbre de décision permet de **généraliser** les conclusions de cette enquête à d'autres terrains que celui de la région de France étudiée. En effet, si dans une autre région, l'épidémiologie des causes fœtales a toutes les raisons d'être comparable à celle observée dans cette étude et que l'un ou l'autre des examens ne puisse être réalisé, la valeur de la performance théorique attendue de la stratégie envisagée pourra être immédiatement donnée. Ainsi, si on ne peut disposer de l'avis d'un spécialiste qui connaisse les syndromes génétiques, 49% des diagnostics finaux ne seront pas identifiés même si le bilan est complet. Par contre, si dans le contexte pratique il n'est pas possible de faire de radiographie, le retentissement sur la performance globale ne sera que très modéré.

A la lecture des différentes performances des options de diagnostic possibles (figure 6), plusieurs conclusions peuvent être déduites. La performance d'un protocole de diagnostic n'incluant pas macroscopie viscérale (A3) et caryotype (A5) n'est pas acceptable; il en est de même de l'absence d'expertise génétique (A7); celle-ci peut cependant être considérée de manière différée et non pas simultanée à la réalisation des autres examens. L'estimation de l'informativité du caryotype était biaisée dans les données du deuxième chapitre par le nombre important de résultats non obtenus (150 sur 227)

La radiographie peut ne pas être faite de manière systématique mais seulement pour les enfants à risque. Nous ne faisons ici que confirmer les recommandations faites dans le deuxième chapitre de même que celles concernant l'examen histologique

Nous avons présenté les résultats des tableaux 4, 5 et 6 par catégorie étiologique en raison d'un choix possible d'une stratégie par rapport à l'autre

selon l'importance attribuée à la notion de risque de récurrence dans le cadre d'une grossesse ultérieure. En effet, d'un point de vue de Santé Publique il pourrait être considéré plus important de mettre en évidence les affections ayant un risque de récurrence élevé.

Cette étude n'est pas réellement une analyse de décision quand on se rapporte aux travaux de référence (Pauker et Pauker 1987, Pitz 1987, Sackett 1985) puisqu'il nous a été impossible de chiffrer les faux positifs et les faux négatifs du protocole et ainsi de les prendre en compte dans les issues d'intérêt ("outcome") de chaque stratégie. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de travaux publiés sur ce thème dont la difficulté essentielle provient de la nature probabiliste de la récurrence des pathologies fœtales.

Cette méthode apporte cependant des réponses à des questions auxquelles les données réelles ne pouvaient répondre. Elle confirme par ailleurs certaines informations apportées par ces données réelles rectifiant partiellement le biais de faisabilité des différents examens.

Références

Aymé S. Diagnostic prénatal et syndromologie. in : Le diagnostic prénatal, J-F Mattéi et Y Dumez ; Doin editeurs Paris. 1986, pp. 249-259.

Bergsma D Birth Defects Compendium; 2nd edition, Published for The National Foundation-March of Dimes by The Macmillan, Press Ltd. 1979.

De Grouchy J. et Turleau C. Atlas des maladies chromosomiques. Expansion scientifique Française, Paris, 1977

Fleiss J-L. The measurement of interrater agreement. In Statistical Methods for rates and proportions. 2nd Ed New York : John Wiley & sons. 1981; pp 212-236

Furhman W. et Vogel F. Malformations non subject to a simple mode of inheritance In Genetic Counseling (3rd edition); Springer-Verlag (eds). 1983, pp. 93-106.

Gorry A.G., Pauker S.G., Schwartz W.B., The diagnostic importance of the normal finding. New Engl.J.Med. 1978, 298, 9 : 486-489.

Gouvernet J, Carabœuf M, Aymé S. A computer assisted facility in medical genetics based on belief functions. Math.Inform.Med., 1985, 24:177-180.

Loether H.J. et McTavish D G. Measures of association for nominal, ordinal and interval variables. In Descriptive statistics : an introduction. Boston : Allyn & Bacon. 1976; pp 209-263.

McKusick V.A. Mendelian inheritance in man : catalogs of autosomal dominant , autosomal recessive, and X-Linked Phenotypes ; 7th edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London. 1986.

Pauker S P, Pauker S G. The amniocentesis Decision : Ten years of Decision Analysis. In Genetic Risk, Risk perception, and Decision Making. Alan R.Liss, Inc, New York, March of Dimes Birth Defects Original Article Series, 1987, vol 23, 2 :151-171.

Pitz G F. Evaluating decision Aiding Technologies for Genetic Counseling. In Genetic Risk, Risk perception, and Decision Making. Alan R.Liss, Inc, New York, March of Dimes Birth Defects Original Article Series, 1987, vol 23, 2 : 251-279.

Pédevilla A. Etiologie des Hygromas cervicaux dépistés in utero : les données du registre des malformations et des mort-nés des Bouches du Rhône. Thèse en médecine ; Marseille 1987 ; non publié.

Sackett DL, Haynes R B, Tugwell P C. Deciding on the best therapy. In Clinical Epidemiology. Little, Brown (Eds) 1985 : 171-198.

Smith D.W. Recognizable patterns of human malformation : Genetic, Embryologic and Clinical Aspects. W B. Saunders Company (Eds) 1982.

Zerres K., Völpel M-C., et Weib H. Cystic kydneys : genetics, pathologic anatomy, clinical picture, and prenatal diagnosis. Hum.Genet. 1984 ; 68 : 104-135.

ANNEXE du chapitre 3.

Nombre de diagnostics identifiés par catégorie de causes fœtales, nombre de cas pour chaque diagnostic et pourcentages de cas identifiés pour chaque stratégie possible.

1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
2	COMBINAISON D'EXAMENS		CAUSES FOETALES IDENTIFIEES		N=227	Chromosomiques		N1=41	MENDELINIENNES		N2=27
3			NBRE	nbre de cas n	n/N	NBRE	NBRE	n1/N1	NBRE	NBRE	n2/N2
4			DIAGNOSTICS								
5	A1+A2		3	16	0,07	0	0	0	0	0	0
6	A1+A2+A3		10	39	0,17	0	0	0	0	0	0
7	A1+A2+A3+A4		11	40	0,18	0	0	0	0	0	0
8	A1+A2+A3+A4+A5		27	116	0,51	5	41	1	2	5	0,18
9	A1+A2+A3+A4+A5+A6		27	116	0,51	5	41	1	2	5	0,18
10	A1+A2+A3+A4+A5+A6+A7		05	227	1	5	41	1	23	37	1
11	A1+A2+A3+A4+A5+A7		73	717	0,96	5	41	1	19	31	0,84
12	A1+A2+A3+A4+A6		11	40	0,18	0	0	0	0	0	0
13	A1+A2+A3+A4+A6+A7		22	54	0,24	0	0	0	6	8	0,22
14	A1+A2+A3+A4+A7		20	50	0,22	0	0	0	4	4	0,11
15	A1+A2+A3+A5		23	95	0,42	5	41	1	1	1	0,03
16	A1+A2+A3+A5+A6		24	110	0,48	5	41	1	0	0	0
17	A1+A2+A3+A5+A6+A7		70	195	0,86	5	41	1	17	27	0,78
18	A1+A2+A3+A5+A7		64	186	0,82	5	41	1	13	21	0,57
19	A1+A2+A3+A6		11	40	0,18	0	0	0	0	0	0,16
20	A1+A2+A3+A6+A7		19	51	0,22	0	0	0	4	6	0,16
21	A1+A2+A3+A7		16	46	0,2	0	0	0	1	1	0,03
22	A1+A2+A4		3	16	0,07	0	0	0	0	0	0
23	A1+A2+A4+A5		8	57	0,25	5	41	1	0	0	0
24	A1+A2+A4+A5+A6		8	57	0,25	5	41	1	0	0	0
25	A1+A2+A4+A5+A6+A7		19	71	0,31	5	41	1	8	11	0,3
26	A1+A2+A4+A5+A7		16	66	0,29	5	41	1	4	5	0,13
27	A1+A2+A4+A6		3	16	0,07	0	0	0	0	0	0
28	A1+A2+A4+A6+A7		11	26	0,11	0	0	0	6	6	0,22
29	A1+A2+A4+A7		9	22	0,1	0	0	0	3	3	0,08
30	A1+A2+A5		8	57	0,25	5	41	1	0	0	0
31	A1+A2+A5+A6		8	57	0,25	5	41	1	0	0	0
32	A1+A2+A5+A6+A7		17	69	0,3	5	41	1	6	9	0,24
33	A1+A2+A5+A7		12	63	0,28	5	41	1	2	3	0,08
34	A1+A2+A6		3	16	0,07	0	0	0	0	0	0
35	A1+A2+A6+A7		9	24	0,11	0	0	0	4	6	0,16
36	A1+A2+A7		17	20	0,09	0	0	0	1	1	0,03

Page 1

	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
1	COMBINAISON		multifactorielle		N3=50	sporadiques		N4=53	INCONNUS		N5=11	FX MULTIPLES		
2	D'EXAMENS		M DIAO	CAS	n3/N3	CAS	n4/N4	CAS	n5/N5	CAS	n6/N6	CAS	n7/N7	CAS
3				n3		DIAO	n4		DIAO	CAS				
4	A1+A2		1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
5	A1+A2	A3	2	19	0,38	8	20	0,38	0	0	0	0	0	0
6	A1+A2	A3+A4	2	19	0,38	8	20	0,38	0	0	0	1	1	0,03
7	A1+A2	A3+A4+A5	11	49	0,98	8	20	0,38	0	0	0	1	1	0,03
8	A1+A2	A3+A4+A5+A6	11	49	0,98	8	20	0,38	0	0	0	1	1	0,03
9	A1+A2	A3+A4+A5+A6+A7	12	50	1	23	53	1	4	11	1	13	35	1
10	A1+A2	A3+A4+A5+A7	12	50	1	23	50	0,94	4	11	1	12	34	0,97
11	A1+A2	A3+A4+A6	2	19	0,38	8	20	0,38	0	0	0	1	1	0,03
12	A1+A2	A3+A4+A6+A7	2	19	0,38	12	25	0,47	0	0	0	2	2	0,06
13	A1+A2	A3+A4+A7	2	19	0,38	12	25	0,47	0	0	0	2	2	0,06
14	A1+A2	A3+A5	9	33	0,66	8	20	0,38	0	0	0	0	0	0
15	A1+A2	A3+A5+A6	11	49	0,98	8	20	0,38	0	0	0	0	0	0
16	A1+A2	A3+A5+A6+A7	12	50	1	23	50	0,94	3	7	0,64	10	20	0,57
17	A1+A2	A3+A5+A7	12	50	1	22	48	0,91	3	7	0,64	9	19	0,54
18	A1+A2	A3+A6	2	19	0,38	9	21	0,4	0	0	0	0	0	0
19	A1+A2	A3+A6+A7	2	19	0,38	12	25	0,47	0	0	0	1	1	0,03
20	A1+A2	A3+A7	2	19	0,38	12	25	0,47	0	0	0	1	1	0,03
21	A1+A2	A4	1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
22	A1+A2	A4+A5	1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
23	A1+A2	A4+A5+A6	1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
24	A1+A2	A4+A5+A6+A7	1	10	0,2	5	9	0,17	0	0	0	0	0	0
25	A1+A2	A4+A5+A7	1	10	0,2	6	10	0,19	0	0	0	0	0	0
26	A1+A2	A4+A6	1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
27	A1+A2	A4+A6+A7	1	10	0,2	4	8	0,15	0	0	0	0	0	0
28	A1+A2	A4+A7	1	10	0,2	5	9	0,17	0	0	0	0	0	0
29	A1+A2	A5	1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
30	A1+A2	A5+A6	1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
31	A1+A2	A5+A6+A7	1	10	0,2	5	9	0,17	0	0	0	0	0	0
32	A1+A2	A5+A7	1	10	0,2	5	9	0,17	0	0	0	0	0	0
33	A1+A2	A6	1	10	0,2	2	6	0,11	0	0	0	0	0	0
34	A1+A2	A6+A7	1	10	0,2	4	8	0,15	0	0	0	0	0	0
35	A1+A2	A7	1	10	0,2	5	9	0,17	0	0	0	0	0	0

Page 2

Conclusions

Le **premier chapitre** de cette thèse souligne d'une part la multiplicité des définitions utilisées dans la littérature pour caractériser la mortalité de la période fœtale ou périnatale, d'autre part l'absence de consensus au sein du milieu scientifique sur les classifications de ces causes. Ainsi, la plupart des études ne définissent pas le niveau de causalité considéré mélangeant pour un même travail, causes immédiates du décès ou bien causes initiales. Cette revue de la littérature que nous avons essayé de centrer sur les causes initiales de décès montre par ailleurs que si leur épidémiologie est relativement bien décrite à un niveau général (malformations congénitales par exemple), elle l'est beaucoup moins à un niveau plus spécifique.

En ce qui concerne l'apport des différents examens pour le diagnostic des causes initiales de mortalité, les séries publiées sont le plus souvent de faible effectif et n'ont pas de recrutement géographique. Seules les études cytogénétiques* ont été faites sur de grandes séries mais dans un contexte expérimental et non pas de routine. Par ailleurs, les observations sont très souvent cloisonnées du point de vue d'une spécialité médicale sans tenir compte de l'ensemble des causes initiales de décès. A l'issue de cette revue de la littérature l'autopsie macroscopique semblait l'examen clé du diagnostic sans qu'il soit pour autant possible de quantifier son apport.

Dans le **deuxième chapitre**, nous avons répondu aux deux premiers objectifs que nous nous étions fixés. Le premier était de décrire la **faisabilité et la performance réelle** d'un protocole de diagnostic des causes initiales de mort fœtale et périnatale. Cette étude, réalisée à partir des données d'un registre français sur 1019 décès consécutifs, a montré que malgré les obstacles législatifs et affectifs, l'autopsie était l'examen le plus souvent réalisé du protocole. Le deuxième objectif était de quantifier l'apport réel de chaque examen que ce soit pour le diagnostic positif ou pour le diagnostic différentiel et ceci en fonction de sa faisabilité dans un contexte de

routine. Si la fréquence relative la plus élevée parmi celles des examens nécessaires pour le diagnostic final des causes fœtales était celle du caryotype (caryotype nécessaire dans 95% contre 58% pour l'autopsie), cette évaluation était cependant biaisée par la faible faisabilité de cet examen.

L'exploitation de ces données empiriques a montré les difficultés de l'utilisation d'un registre à des fins d'évaluation lorsque celle-ci était envisagée a posteriori. Malgré la réalisation systématique du protocole pour tout enfant décédé au cours de la période fœtale ou périnatale, sa performance réelle pour le dépistage des causes fœtales de mortalité a été estimée bien meilleure et beaucoup plus fiable que pour celle du dépistage des causes non fœtales. Là encore, la performance des données de ce registre est directement liée aux objectifs de sa mise en place qui étaient précisément le dépistage des causes fœtales de mortalité. Pour confirmer cette hypothèse dans la pratique, il serait cependant nécessaire de retourner aux dossiers obstétricaux des enfants pour lesquels la cause initiale du décès était inconnue à l'issue du protocole afin de savoir si ces causes étaient réellement inconnues ou liées à un manque de transmission d'information clinique de la part des obstétriciens ayant notifié le cas au registre.

Les difficultés liées à l'exploitation de ces données empiriques sont à l'origine de l'étude menée dans le **troisième chapitre**. En effet, en raison de la faisabilité imparfaite des différents éléments du protocole, il était impossible de répondre au troisième objectif de notre travail qui était de calculer les **performances des différentes combinaisons d'examen**s. Ce troisième chapitre considère la performance **théorique** de toutes les combinaisons des éléments du protocole et ce, exclusivement pour le **diagnostic des causes fœtales**. Ces données ont été exploitées à partir d'un codage en consensus réalisé par deux experts en génétique clinique après une étape de validation de la concordance et de la reproductibilité des données.

L'aspect totalement abstrait du raisonnement nécessaire pour mener à bien ce codage de même que les limites de la connaissance fondamentale concernant les causes fœtales de décès ont été les sources principales de variabilité dans le jugement des experts

L'arbre de décision établi dans ce troisième chapitre permet de comparer les performances réelles obtenues dans l'étude empirique et les performances théoriques dont les valeurs ne sont plus dépendantes de la faisabilité des différents examens

Ainsi pour les *données réelles* (Tableau III, page 67), en ajoutant l'*autopsie* à l'information clinique isolée, on identifiait **34%** de nouvelles causes fœtales portant à 62% le nombre total de cas identifiés au moyen de ces deux éléments. Si l'on fait le même calcul au moyen des *données théoriques* (figure 6 p 95), en ajoutant l'autopsie (A3 et A4) à l'information clinique (A1+A2) et à l'expertise génétique (stratégie n°10) on identifierait 22% des cas de causes fœtales et sachant que 9% d'entre eux devraient être identifiés s'il n'y avait pas d'autopsie (stratégie n°32), celle-ci identifierait **11%** de nouveaux cas de causes fœtales

En ajoutant le *caryotype* à l'information clinique, on ajoutait **14%** de ces causes dans le cadre des *données réelles*. Avec les *données théoriques*, en ajoutant le caryotype (A5) à l'information clinique isolée et à l'expertise (stratégie n°29), on identifierait 28% des cas de causes fœtales soit **19%** de nouveaux cas par rapport à la stratégie 32

En ajoutant *les deux examens : caryotype et autopsie* à l'information clinique isolée, on ajoutait **69%** de causes fœtales supplémentaires soit **31%** de causes pour lesquelles caryotype et autopsie étaient nécessaires de manière simultanée dans le cadre des *données réelles*. Dans le cadre des *données théoriques*, en ajoutant simultanément autopsie et caryotype à l'information clinique et l'expertise (stratégie 7) on obtiendrait le diagnostic de 96% des cas de causes fœtales soit **87%** de causes fœtales

supplémentaires par rapport à la stratégie 32. Sur ces 87% on a déduit grâce à la stratégie 10 que 11% étaient identifiables par l'autopsie seule et grâce à la stratégie 29 que 19% étaient identifiables par le caryotype seul, il reste donc 57% des cas pour lesquels caryotype et autopsie étaient nécessaires de manière simultanée

Ainsi, on constate que l'informativité de l'autopsie est surestimée dans le contexte réel, ceci étant lié en partie au fait que l'examen macroscopique externe fait par le clinicien à la naissance est beaucoup moins informatif que celui fait par l'anatomo-pathologiste dans le cadre de l'autopsie. Par contre, l'informativité du caryotype est très nettement sous-estimée dans le contexte réel.

Il était très séduisant de terminer ce travail en proposant un arbre de décision tels ceux présentés dans le premier chapitre. Ces trois arbres ont été publiés d'après l'expérience clinique des auteurs et non d'après des études épidémiologiques valides sur le plan méthodologique. Les limites des données réelles de notre étude liées principalement au manque d'observance du protocole nous empêchaient de déduire cet arbre de manière valide de l'analyse de nos résultats. L'objectif de ce travail n'était pas de traduire notre expérience clinique.

Que ce soit dans le cadre des données réelles ou des données théoriques, l'impossibilité de quantifier les faux positifs et les faux négatifs des causes fœtales a été une limite très importante empêchant toute véritable évaluation. D'autres recherches pourraient être menées dans le cadre de projets ultérieurs. En effet, le diagnostic étiologique d'un décès au cours de la période fœtale ou périnatale n'a pour intérêt d'un point de vue de santé publique que la mise en place de mesures de surveillance et de prévention pour la grossesse suivante. Ainsi la détermination de critères d'efficacité terminale pour évaluer ce protocole à plus long terme serait plus convaincante pour les décideurs que des critères d'efficacité intermédiaire tels que la performance étudiée ici.

Glossaire

Les chiffres entre parenthèses correspondent aux références utilisées pour la définition .

(1) **Garnier M, Delamare V.** Dictionnaire des termes techniques de médecine. Ed Maloine S.A , 1985.

(2) **Larousse .** Dictionnaire des noms communs en couleurs Ed Larousse France Loisirs , 1975

aberration chromosomique (maladie) (1) : maladie congénitale due à une anomalie du nombre ou de la structure des chromosomes

aménorrhée (2) : absence de menstruations, quelle qu'en soit la cause

amnios (2) : la plus interne des membranes, qui enveloppent le fœtus chez les mammifères, les oiseaux et les reptiles

amniotique (1) : qui a rapport à l'amnios

neural (1) (arc) nom donné en embryologie et en anatomie comparée à l'arc formé par la partie postérieure de la vertèbre et par les lames vertébrales, arc entourant le système nerveux central

anoxie (1) : diminution de la quantité d'oxygène distribuée aux tissus par le sang dans l'unité de temps

autosomes (1) nom donné à tous les chromosomes qui n'ont pas d'action sur la détermination du sexe, il en existe 22 paires chez l'homme

autosomique (1) : qui se rapporte aux chromosomes somatiques ou autosomes

biopsie (1) opération qui consiste à enlever sur le vivant un fragment d'organe ou de tumeur, dans le but de le soumettre à l'examen microscopique

cardiopathie (1) : nom générique de toutes les affections du cœur

chromosomes (1) nom donné aux bâtonnets apparaissant dans le noyau de la cellule en voie de division, et résultant de la segmentation du réseau sur lequel s'était concentrée la chromatine. Leur nombre est fixe dans chaque espèce animale. Ils sont constitués par une double chaîne d'acide désoxyribonucléique et sont les supports des gènes. Il existe deux sortes de chromosomes : les chromosomes somatiques (ou autosomes) et les chromosomes sexuels (ou gonosomes)

clinique (1) : qui concerne l'enseignement de l'art médical donné auprès du lit du

malade ,qui peut être effectué, ou constaté par le médecin, au lit du malade, sans le secours d'appareils ou de méthodes de laboratoire (examen clinique , signe clinique).
congénitale (maladie) ⁽¹⁾ maladie avec laquelle l'enfant est né , elle est soit héréditaire soit acquise pendant les trois premiers mois de la vie intra-utérine et non transmissible

cytogénétique ⁽¹⁾ étude, au niveau de la cellule, des caractères particuliers de l'hérédité, essentiellement des chromosomes et des gènes Elle permet l'établissement du caryotype

diagnostic ⁽¹⁾ acte par lequel le médecin, regroupant les symptômes morbides qu'offre le malade, les rattache à une maladie ayant sa place dans le cadre nosologique

dominant (génétique) ⁽¹⁾: se dit d'un gène qui manifeste son effet qu'il soit présent sur les deux chromosomes de la paire, ou sur un seul (c.-à-d à l'état homozygote ou à l'état hétérozygote) Le caractère dominant est le caractère transmis par ce gène , il apparaît dans tous les cas . chez l'homozygote et chez l'hétérozygote

dysmorphie ⁽¹⁾: difformité

dysplasie ⁽¹⁾ trouble dans le développement de tissus, d'organes ou de parties anatomiques entraînant des difformités ou même des monstruosité compatibles ou non avec l'existence

éclampsie ⁽¹⁾ (gravidique ou puerpérale) état caractérisé par une série d'accès consistant en convulsions toniques puis cloniques avec suspension de la conscience et offrant la plus grande analogie avec l'épilepsie Elle survient dans les trois derniers mois de la grossesse, au moment de l'accouchement ou dans les suites de couches

enterocolite ⁽¹⁾: inflammation simultanée des muqueuses de l'intestin grêle et du colon

enzymopathie (syn erreur innée du métabolisme) ⁽¹⁾ Maladie héréditaire due à l'absence, à l'insuffisance ou à l'altération d'un système fermentaire, d'une enzyme ou d'un groupe d'enzymes

gènes ⁽¹⁾: particule élémentaire située en un point défini d'un chromosome (locus)

et dont dépend le développement des caractères héréditaires de l'individu.

génique : dépendant d'un gène.

génétique ⁽¹⁾ science de l'hérédité

génétique moléculaire ⁽¹⁾ branche de la génétique qui étudie au niveau des molécules, le matériel de transmission des caractères héréditaires, sa structure et son fonctionnement

histologie (syn **anatomie microscopique**) ⁽¹⁾ partie de l'anatomie qui étudie les tissus dont sont formés les êtres vivants

Incompatibilité foeto-maternelle ⁽¹⁾ état résultant de la présence, chez une femme enceinte, dans les globules rouges du fœtus, d'antigènes qui n'existent pas dans ceux de la mère. Ceux-ci appartiennent presque toujours au système rhésus. Du conflit hématis foetales porteuses du facteur Rh⁺ et anticorps anti-rh maternels résulte la maladie hémolytique du nouveau-né, et parfois la mort du fœtus in utero.

Iso-immunisation ⁽¹⁾: apparition d'anticorps (iso-anticorps) dans un organisme qui a reçu un antigène (iso-antigène) provenant d'un sujet de la même espèce.

listériose ⁽¹⁾: affection due au *Listeria*, fréquente en pathologie vétérinaire, rare en médecine humaine.

maladie des membranes hyalines ⁽¹⁾: variété de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né.

mitose ⁽¹⁾ mode de division indirecte de la cellule, caractérisé par une série de modifications dans la chromatine du noyau.

monogénique (ou **mendélienne**) ⁽¹⁾: qui se rapporte à, ou qui dépend d'un seul gène.

multifactoriel ⁽¹⁾ qui se rapporte à plusieurs éléments constitutifs, à plusieurs causes, ou qui en dépend.

myopathie ⁽¹⁾. nom générique donné aux affections du système musculaire.

obstétrical ⁽¹⁾. qui a rapport à l'art des accouchements.

pathogénie ⁽¹⁾: étude du mécanisme suivant lequel les causes morbides agissent sur l'organisme pour produire une maladie.

placenta (2) chez les mammifères, organe reliant l'embryon à l'utérus maternel pendant la gestation. Le placenta humain pesant 500 à 600 g, est expulsé après l'accouchement.

post partum : période suivant l'accouchement

prématuré (1) : enfant né entre la date de viabilité légale et la 35^e ou 36^e semaine après la conception

récessif (1) : se dit d'un gène qui manifeste son effet seulement s'il existe sur les deux chromosomes de la paire (c'est à dire à l'état homozygote).

sporadique (1) se dit d'une maladie quand elle atteint un individu isolément par opposition à épidémique et endémique qui s'appliquent aux maladies frappant à la fois tout un groupe de population

syndrome (1) réunion d'un groupe de symptômes qui se reproduisent en même temps dans un certain nombre de maladies

trisomie (1) anomalie génétique caractérisée par la présence, sur une paire de chromosomes, d'un 3^e chromosome supplémentaire (ou pour certains, d'un fragment de chromosome supplémentaire seulement), tous les autres chromosomes allant normalement par paires. Le caryotype comporte donc 47 chromosomes au lieu de 46. Cette anomalie qui réalise une maladie par aberration chromosomique, peut porter sur la paire de chromosomes sexuels (ou gonosomes), c'est le cas du syndrome de Klinefelter, des syndromes triplo-X et triplet XYY, ou sur une paire de chromosomes somatiques (autosomes). Certaines maladies dues à une trisomie autosomique sont désignées par le numéro de la paire portant le chromosome supplémentaire : trisomie 13, trisomie 18, trisomie 21. De nombreuses trisomies sont létales, et certaines aboutissent à des avortements.

xéroradiographie (1) : procédé d'obtention d'une image radiologique fondé sur la modification de la conductibilité électrique du sélénium sous l'influence des rayons X