

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 75

**THESE**

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

**DOCTEUR EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**Mention Anatomie et Cytologie Pathologiques**

PAR

OERTEL Laetitia

Née le 14 janvier 1990 à Strasbourg (67)

-----

**Effet de la voie d'accouchement de l'enfant mort-né sur le déplissement  
alvéolaire. Méthodes d'étude et implication médico-légale**

-----

Président de thèse : Professeur Marie-Pierre CHENARD

Directeur de thèse : Docteur Maria Cristina ANTAL

1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition DECEMBRE 2019  
Année universitaire 2019-2020

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétiq ue humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépat o-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépat o-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <b>Cancérologie</b> ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

---

### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

---

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP <sup>6</sup> CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

---

MO128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RÜPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
M. SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
  - MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

### **A Madame le Professeur Marie-Pierre Chenard,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Un grand merci également de m'avoir accompagné tout au long de mon internat et bientôt de mon assistanat. A travers ce travail de thèse, veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Madame le Docteur Maria Cristina Antal,**

Je vous remercie sincèrement de m'avoir accompagné tout au long de ce travail de thèse, de sa conception jusqu'à son accouchement ! Merci pour votre patience, votre disponibilité et votre gentillesse. A travers ce travail de thèse, veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Sébastien Raul,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci également de m'avoir accueilli dans votre service, dans lequel je mets les pieds régulièrement depuis maintenant 8 ans ! Recevez ici l'expression de mon plus profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Philippe Deruelle,**

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de participer au jury de ma thèse. J'espère avoir réveillé à travers ce travail votre intérêt pour la physiologie pulmonaire fœtale. Recevez ici l'expression de mon plus profond respect.

**A l'ensemble des médecins de Haute-pierre**, merci pour tout ce que vous m'avez transmis

A **Noëlle**, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Je suis toujours impressionnée par ta vitesse de réflexion sur les cas si complexes de tissus mous !

A **Gerlinde**, merci pour votre gentillesse, votre disponibilité à toute heure et votre façon de transformer chaque petit cas en beau cas.

A **Véronique**, merci pour votre gentillesse, votre énergie constante et votre porte toujours grande ouverte.

A **Alina O**, merci pour votre gentillesse et votre efficacité.

A **Alina N**, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A **Benoît**, merci pour votre disponibilité et votre efficacité.

A **Jérôme**, merci pour ta patience et ta disponibilité pour l'apprentissage de cette si belle et poétique spécialité qu'est la néphrologie... Parce qu'il n'y a que sur une biopsie de rein qu'on peut passer d'un champ de marguerite à des crêtes de Mohicans ^^

A **Béatrice**, merci pour votre gentillesse et votre passion pour l'histoire de la neuropath,

Au **Pr Bellocq** et au **Dr Marcellin**, pour tout ce que vous m'avez enseigné, et en particulier l'art de l'autopsie.

**A l'ensemble des médecins de Colmar**,

Et en particulier, à **Marie-Claire Tortel**, pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises, en anapath et en anapath médico-légale. Un grand merci pour vos idées et votre œil attentif pour cet exercice difficile qu'est l'étude du déplissement alvéolaire ! En espérant que vous continuerez de nous rendre visite et de nous apporter vos précieux conseils en anapath médico-légal !

A **Laure, Félix, Isabelle** et **Mme Krzisch**, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

**A l'ensemble des médecins de médecine légale**,

A **Annie**, merci pour tout ce que tu m'as appris. Un grand merci également pour tes idées et pistes de réflexion à l'origine de ce travail.

A **Adeline** et **Estelle**, merci pour votre gentillesse et tous ces bons moments passés et à venir!

A **Audrey, Laurent, Alexis**, merci pour votre temps et votre disponibilité.

**A toute l'équipe du Département d'Anapath de Haute-pierre**, merci pour votre gentillesse au quotidien.

A **Alex** et **Fabien**, merci pour votre temps et votre disponibilité pour l'apprentissage si important et sérieux de la macroscopie, et pour les autres moments plus détendus !

Un grand merci à celles et ceux qui ont donné de leur temps pour mener à bien ce travail : à **Betty** et **Nathalie**, pour la coupe de tous ces blocs, à l'équipe d'immuno **Angélique**, **Fabienne** et **Martine**, et aux habitués de l'antenne **Mireille** et **Nathalie** pour le désarchivage !

**A toute l'équipe du service d'anatomie pathologique de Colmar**, merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre superbe recueil de recette !

**A toute l'équipe du service de médecine légale**, merci pour votre gentillesse et votre efficacité.

A mes co-internes, dont certains sont déjà passés dans la cour des grands !

A **Anne**, co-interne et bientôt co-assistante es putréfaction ^^ merci pour ta gentillesse, et toutes ces discussions passionnantes à propos de nos cas... et de nos bébés. Un grand merci également d'avoir accepté de participer à ce travail de relecture... Qui sait, on va peut-être révolutionner l'anapath médicolégale !

A **Pauline**, merci pour ta patience lors de la recoupe de mes premiers petits pots.

A **François**, merci pour les fous rires dans le bureau des internes...

A **Marion**, merci pour ta bonne humeur communicative ... On a toujours une partie de Charmed à faire avec François !

A **Camille**, **Sabine**, **Suzanne** et **Fanny**, merci pour tout ce que vous m'avez transmis.

A **Aude**, merci pour ton soutien et ta gentillesse pendant ces semestres passés ensemble et tous ces moments partagés.

A **Antonin**, merci pour ta présence pendant nos semestres communs d'anapath. Ta passion, ta soif d'apprendre (mais également ta capacité de gestion de l'espace dans le bureau des internes ^^) m'impressionnent !

A **Lucie**, mon premier bébé (interne évidemment) ! Merci pour ta gentillesse ! C'est un vrai plaisir de t'avoir guidé pendant ton début d'internat et d'avoir pu te transmettre une partie de mes petites connaissances. Te voir progresser me rappelle le chemin parcouru en 5 ans et c'est impressionnant ;) )

Aux plus jeunes, **Thibaut**, **Lucas** et **Sylvain**, merci pour votre gentillesse.

A nos FFI d'ici et d'ailleurs, **Sandrine, Elisabeth, Sarra** et **Eva**, merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et vos sourires.

A mes co-internes venues partager quelques mois parmi les anapaths,

A **Cécile**, merci pour ta bonne humeur, ton enthousiasme et ce super tiramisu ^^

A **Morgane**, merci pour ta gentillesse.

A ma dream team durant tout l'externat : **Marie, Marion, Mélanie, Antoine, Déborah**. Merci pour ces supers moments passés ensemble à découvrir et aimer notre métier.

A **Anne-Claire**, copine de (très) longue date, du bac à sable jusqu'aux bancs de la fac, et tout au long des beaux moments de notre vie, merci pour ta présence.

A **Nadine**, mon chimp adorée, merci pour ta présence.

Aux couples de danseurs, parce qu'il faut aussi décompresser après le boulot : **Lauriane** et **Nicolas, Virginie** et **Maxime**, merci pour les pas de cha cha cha, mais surtout pour les apéros après les cours ^^

A **Anaïs** et **Anne-Sophie** et leur moitié **Mathieu** et **Yoann**, merci pour ces moments passés ensemble.

A **Maman** et **Papa, Aurélie** et **Marine**, merci pour votre amour et votre soutien, depuis toujours. Merci de m'avoir soutenu pendant ces longues années d'étude et pour votre confiance.

A **toute ma famille et aux valeurs ajoutées**, merci pour votre présence.

A **Olivier** mon grand Amour, parfois pour le pire mais surtout pour le meilleur. Merci d'avoir été présent à mes côtés du premier au dernier jour de mon internat. Tu m'as vu grandir d'externe à interne, de femme à maman... J'attends avec plaisir que l'on profite à deux d'une retraite bien méritée ;) Merci pour tout ! Je t'aime fort fort fort.

A **Antoine** mon petit Amour qui grandit trop vite, merci de me rappeler chaque jour ce qui est important.

*A mon tout petit amour et aux petits anges avec lui.*

# Effet de la voie d'accouchement de l'enfant mort-né sur le déplissement alvéolaire. Méthodes d'étude et implication médico-légale

---

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES UTILISES .....	22
I. INTRODUCTION .....	23
1. Contexte .....	23
2. Cadre juridique et définitions.....	25
3. Problématique et objectifs de l'étude.....	27
4. Développement pulmonaire foetal.....	28
a. Stade embryonnaire.....	29
b. Stade pseudoglandulaire.....	30
c. Stade canaliculaire.....	31
d. Stade sacculaire.....	33
e. Stade alvéolaire .....	33
f. Rôle de la matrice extra-cellulaire dans le développement et la structure pulmonaire .....	36
g. Formation du surfactant pulmonaire .....	39
5. Anatomie du système respiratoire.....	40
6. Physiologie de la respiration .....	41
7. Adaptation à la vie extra-utérine .....	43
II. METHODOLOGIE.....	45
1. Ethique .....	45
2. Population .....	45
3. Constitution de la cohorte.....	46
a. Groupe contrôle négatif <i>Mort-né/Cesar</i> .....	46
b. Groupe contrôle positif <i>Respi</i> .....	46

c.	Groupe des cas <i>Mort-né/AVB</i> .....	47
4.	Choix des paramètres étudiés.....	47
5.	Etude des pratiques actuelles.....	48
a.	Définition du déplissement alvéolaire.....	48
b.	Analyse en microscopie optique en double aveugle de la population.....	48
c.	Analyse statistique.....	49
6.	Recherche de nouveaux critères d'évaluation.....	49
a.	Méthodes d'investigation du déplissement alvéolaire.....	49
b.	Choix de la localisation étudiée.....	50
c.	Numérisation des lames.....	50
d.	Mesure des surfaces alvéolaires.....	51
e.	Statistiques.....	51
III.	RESULTATS.....	53
1.	Population.....	53
2.	Constitution de la cohorte.....	54
a.	Groupe contrôle négatif <i>Mort-né/Cesar</i> .....	54
b.	Groupe contrôle positif <i>Respi</i> .....	54
c.	Groupe des cas <i>Mort-né/AVB</i> .....	55
3.	Etude des pratiques actuelles.....	55
a.	Définition du déplissement alvéolaire.....	55
b.	Performances diagnostiques et variabilité inter-observateur.....	57
4.	Recherche de nouveaux critères d'évaluation.....	57
a.	Cible et choix de la méthode de coloration du tissu.....	57
b.	Localisation.....	62
c.	Numérisation des lames.....	63
d.	Mesure des surfaces alvéolaires.....	63
e.	Analyses descriptives.....	64
f.	Analyses comparatives.....	66
IV.	DISCUSSION.....	71
1.	Population et choix méthodologique des critères d'évaluation.....	71
2.	Etudes des pratiques actuelles.....	76
3.	Analyse morphométrique.....	77
4.	Problèmes des « faux négatifs » et « faux positifs ».....	80
V.	CONCLUSION.....	82

ICONOGRAPHIE .....	85
Tableau A-1 : tableau croisé (concordance entre les lecteurs) .....	85
Tableau A-2 : Performances diagnostiques.....	85
Tableau B : analyses descriptives .....	86
Figure A : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires selon le groupe (mesures distales).....	88
Figure B : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires selon le groupe (mesures proximales) ...	89
Figure C : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « <i>Respi</i> » selon l'AG (mesures distales) .....	90
Figure D : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « <i>Respi</i> » selon l'AG (mesures proximales).....	91
Figure E : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « <i>Mort-né/Cesar</i> » selon l'AG (mesures distales).....	92
Figure F : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « <i>Mort-né/Cesar</i> » selon l'AG (mesures proximales) .....	93
Figure G : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « <i>Mort-né/AVB</i> » selon l'AG (mesures distales).....	94
Figure H : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « <i>Mort-né/AVB</i> » selon l'AG (mesures proximales) .....	95
ANNEXES.....	96
Annexe A : Extraits du Code pénal .....	96
Annexe B : Programmation de la macro et mesures alvéolaires sur ImageJ .....	98
Annexe C : protocole coloration spéciale Fibres élastiques .....	100
Annexe D : protocole coloration spéciale Réticuline .....	101
Annexe E : Analyse simple par modélisation.....	102
Annexe F : Analyse complexe par modélisation.....	105
BIBLIOGRAPHIE.....	113

## LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES UTILISES

AG = âge gestationnel

$\alpha$ -AML= alpha-actine du muscle lisse

BAC= barrière alvéolo-capillaire

CRF= capacité respiratoire fonctionnelle

DA = déplissement alvéolaire

HE= hématoxyline-éosine

HUS= Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IHC= immunohistochimie

IMG = interruption médicale de grossesse

IOT= intubation orotrachéale

MEC= matrice extra-cellulaire

MET= microscopie électronique à transmission

MFIU= mort fœtale in utero

$\mu\text{m}^2$ = micromètre au carré

MO= microscope optique

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

P= pression

P1= pneumocytes de type I

P2= pneumocytes de type II

PAlv= pression alvéolaire

PaO<sub>2</sub>= pression partielle de l'oxygène

SA = semaine(s) d'aménorrhée

SP= *surfactant protein* / protéine du surfactant

V= volume

VPP= valeur prédictive positive

VPN= valeur prédictive négative

## I. INTRODUCTION

### 1. Contexte

L'infanticide, et plus particulièrement le néonaticide, est défini par le fait de tuer volontairement un nouveau-né dans les premières 24 heures de vie (1).

En France, il représenterait environ 0,39 décès pour 100.000 naissances selon les statistiques prenant en compte les renseignements fournis dans les certificats de décès. Etant donné la précision de ces renseignements (certificat peu ou mal renseigné, obstacle médico-légal coché sans précision après réalisation de l'autopsie), il est vraisemblable que ce nombre soit sous-évalué, avec un taux qui serait plutôt de 2,1 décès pour 100.000 naissances d'après une étude rétrospective de l'Inserm menée sur une période de 5 ans (2).

Lors des procès d'Assises concernant les infanticides sur nouveau-nés, l'analyse histologique du déplissement des alvéoles pulmonaires chez les enfants est souvent critiquée du fait d'un potentiel lien entre le déplissement alvéolaire et le passage dans la filière génitale. Un aspect aéré du poumon ne pourrait donc pas être considéré comme un critère infaillible de respiration active. Cet élément est cependant au centre de l'attention dans ces dossiers. En effet, sur la réquisition judiciaire du magistrat à destination du médecin réalisant l'autopsie, il est posé spécifiquement la question de l'occurrence d'une respiration active évaluée sur la base de l'examen histologique. L'expert se doit d'y répondre dans la mesure du possible.

L'hypothèse d'un déplissement alvéolaire (DA) en lien avec un phénomène de compression puis de distension du poumon fœtal suite au passage par la filière génitale est plausible car certaines études sur la physiologie respiratoire lors de l'adaptation de l'enfant à la vie extra-utérine ont démontré qu'une partie du liquide pulmonaire est expulsé lors de

l'accouchement par voie basse (3–5). Cette notion repose sur des études anciennes. Les études récentes ont permis de préciser les mécanismes mis en jeu à la naissance, avec une diminution de production du liquide pulmonaire avant et pendant le travail. Ces études montrent également que le passage par la filière génitale est impliqué pour une part minime et insuffisante dans l'évacuation du liquide pulmonaire. La majorité du liquide pulmonaire est résorbé dans les heures suivant la naissance via les veines et les lymphatiques (3,6).

L'autre argument en faveur d'un DA lors du passage par la filière génitale a été fourni par les travaux de Karlberg et al. (1962). Les mesures de pression réalisées lors des accouchements par voie basse montraient un mécanisme de compression et d'élongation du thorax du nouveau-né, également retrouvé lors d'autres études radiographiques (4). Cette compression provoquait une augmentation homogène de la pression intrathoracique sur les poumons et supérieure à la pression atmosphérique après la sortie de la tête fœtale, à l'origine de l'expulsion de liquide pulmonaire. Après la délivrance, la ré-expansion passive du thorax à sa position initiale entraînait une diminution de la pression intra-alvéolaire à l'origine d'une « inspiration passive » (5).

Dans le même temps, les techniques médico-légales d'étude de la respiration fœtale ont montré leur manque de fiabilité. La docimasie, ou test de flottaison du poumon, présente de nombreux risques de faux positif (gaz putréfactif) ou faux négatif (atélectasie, prématurité) (7). Les études sur les analyses histologiques pulmonaires ont montré l'existence de pathologies à l'origine de mauvaises interprétations – par exemple, en présence de foyers d'emphysème interstitiel ou d'atélectasie pulmonaire. Le DA serait au final en lien avec la maturité pulmonaire, plutôt qu'avec l'aération alvéolaire (8,9).

Il est donc important de trouver des moyens fiables d'étude du déplissement alvéolaire étant donné que ce paramètre est utilisé comme preuve ultime d'une respiration active à la naissance.

## 2. Cadre juridique et définitions

Dans le Code Pénal (10) – Annexe A, la caractérisation pénale d'homicide volontaire ou involontaire, de mise en danger ou délaissement de mineur, concerne des enfants nés vivants ou viables. Le caractère viable est donc l'élément essentiel dans les découvertes de nouveau-né décédé.

Le seuil de viabilité est défini selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au-dessus de 500 g ou à partir de 22 semaines d'aménorrhée (SA) et correspond également au seuil légal de viabilité en France (11) d'après la circulaire du 30 novembre 2001 n° DHOS/DGS/DACS/DGCL n°2001/576.

La naissance d'un enfant vivant correspond, selon l'OMS, à « une expulsion complète ou une extraction de sa mère d'un produit de conception, quel que soit l'âge de la grossesse, et qui, après séparation, respire ou montre n'importe quel signe de vie – e.g. battement de cœur, pulsation au niveau du cordon ombilical ou mouvement défini de muscles volontaires – avec ou sans section du cordon ombilical, ou avec ou sans présence du placenta. Chaque « produit d'une telle naissance » est considéré comme né vivant » (traduction de l'auteur, (12)). Cette définition est souvent réduite à la présence d'une respiration et ne précise pas un âge gestationnel (AG) minimal nécessaire à la survie du nouveau-né.

La définition d'enfant mort-né, toujours selon l'OMS, est un enfant né sans signe de vie à ou après 28 SA (13), seuil à partir duquel le nouveau-né, s'il est viable, peut survivre sans manœuvres de réanimation (8).

Ces définitions sont à nuancer, puisqu'elles fixent le seuil de viabilité à 22 SA et précisent qu'à partir de 28 SA le nouveau-né pourrait survivre « s'il est viable » sans manœuvres de réanimation. Elles n'intéressent donc pas les nouveau-nés prématurés avec malformation ou retard de croissance intra-utérin. Malgré ses définitions officielles, l'expérience médicale montre que la survie spontanée à partir de 22 SA est nulle et nécessite une prise en charge réanimatoire lourde. Les données de l'étude française EPIPAGE2 de 2011 rapporte une survie de 0,7% pour les enfants nés avant 24 SA, 31 % à 24 SA et atteignant 99 % entre 32 et 34 SA (14) avec une prise en charge en soins intensifs pédiatriques. Sur les 13,5 % de nouveau-nés vivants de 22 SA, la survie était de 0 % (14). Ainsi, d'autres auteurs parlent de viabilité foetale médicale à partir de 30 SA, terme avant lequel une réanimation néonatale performante est nécessaire en raison d'une immaturité pulmonaire, musculaire et cérébrale (15). Il est également précisé que la viabilité au sens médical du terme se base sur l'AG mais également sur l'absence de malformations congénitales incompatibles avec la vie (15,16). Sur le plan pénal, ces éléments ne sont pas pris en compte pour définir la viabilité légale, bien qu'ils soient souvent discutés.

Dans un contexte médico-légal de naissance sans témoin, pour affirmer ou infirmer la présence de tels signes de vie, des critères fiables sont nécessaires pour affirmer la viabilité de l'enfant découvert décédé. En l'absence de recommandations précises ou de critères fiables et reproductibles, la contestation des preuves de vie reste centrale lors des débats au tribunal.

### 3. Problématique et objectifs de l'étude

Les critères actuels de respiration active (docimasie, alvéoles déplissées à l'histologie) sont peu fiables avec de nombreuses sources d'erreur, par exemple la distension alvéolaire liée à l'inspiration de liquide amniotique à la suite d'épisodes anoxiques in utero (17,18) ou un aspect collabé des alvéoles dû à la présence de foyers d'atélectasie chez des nouveau-nés ayant respiré. En pratique médico-légale, chez un fœtus découvert après plusieurs heures et souvent dans des conditions de conservation médiocres favorisant le développement bactérien (exposition aux variations de température, découverte en milieu hydrique), la putréfaction peut induire un aspect déplissé des alvéoles correspondant à des remaniements pseudo-emphysémateux en lien avec la production de gaz putréfactifs. Par ailleurs, peu d'études ont démontré leur sensibilité et spécificité, qu'il s'agisse de la docimasie (7) ou de l'étude du DA (19).

L'analyse histologique du DA reste cependant l'un des outils le plus utilisé par les pathologistes médico-légaux pour le diagnostic de vie extra-utérine de l'enfant avant le décès, en complément de l'analyse histologique de l'origine du cordon ombilical et des critères macroscopiques (absence de signes de mort in utero – i.e. la macération, aspect macroscopique des poumons – i.e. empreintes costales, couleur rose ou violine, crépitants à la palpation, docimasie pulmonaire, air intragastrique et présence de matériel alimentaire intragastrique) (15).

Cependant il n'existe pas de référence numérique ou de définition permettant de trancher de manière fiable entre alvéole déplissée par une respiration active, par un phénomène de compression-distension passive (i.e., passage par la filière génitale) ou non déplissée.

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude morphologique, qualitative et quantitative du poumon fœtal en microscopie optique (MO) afin :

- de déterminer la fiabilité des procédures actuelles,
- d'identifier les éventuels facteurs de confusion,
- d'établir des procédures spécifiques et sensibles d'appréciation de la distension alvéolaire.

L'objectif secondaire était d'établir une carte de valeurs permettant d'affirmer la vraisemblance d'une respiration active, pour un usage courant par la communauté de pathologistes médico-légaux.

#### **4. Développement pulmonaire fœtal**

Cette partie résumant le développement pulmonaire fœtal a été rédigé d'après différents ouvrages d'embryologie (20), de fœtopathologie (21) et d'une revue récente de la littérature décrivant les connaissances actuelles sur le plan cellulaire et moléculaire (22–24).

La formation pulmonaire est classiquement définie par cinq stades histologiques. A tous les stades de développement, l'endoderme et le mésoderme pulmonaires vont interagir, pour permettre les divisions successives et la différenciation progressive de l'ensemble de l'arbre respiratoire (24).

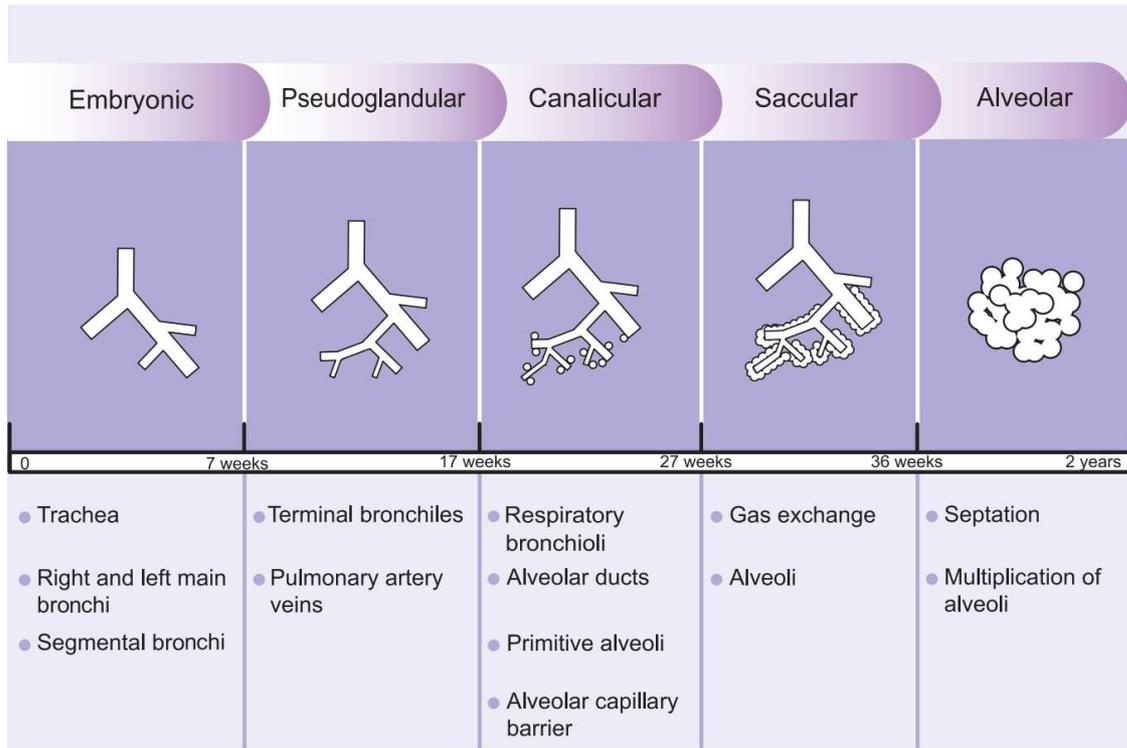


Figure 1 Etapes du développement pulmonaire, d'après Iliodromiti et al.(25)

### a. Stade embryonnaire

Le développement de l'arbre trachéo-bronchique débute au 8<sup>ème</sup> jour d'aménorrhée, avec l'apparition du bourgeon trachéal/diverticule respiratoire sous forme d'une évagination antérieure de l'endoderme de l'intestin antérieur. De la 2<sup>ème</sup> à la 5<sup>ème</sup> SA, ce bourgeon va réaliser des divisions successives, réalisant la trame bronchique à l'origine de la segmentation pulmonaire, des bronches souches jusqu'aux bronches segmentaires. La composante épithéliale dérive de l'endoderme, tandis que la composante conjonctive (i.e. cellules interstitielles et microvascularisation) dérive du mésoderme. En parallèle, la vascularisation se met également en place, avec la formation des deux artères pulmonaires à partir du 6<sup>ème</sup> arc aortique.

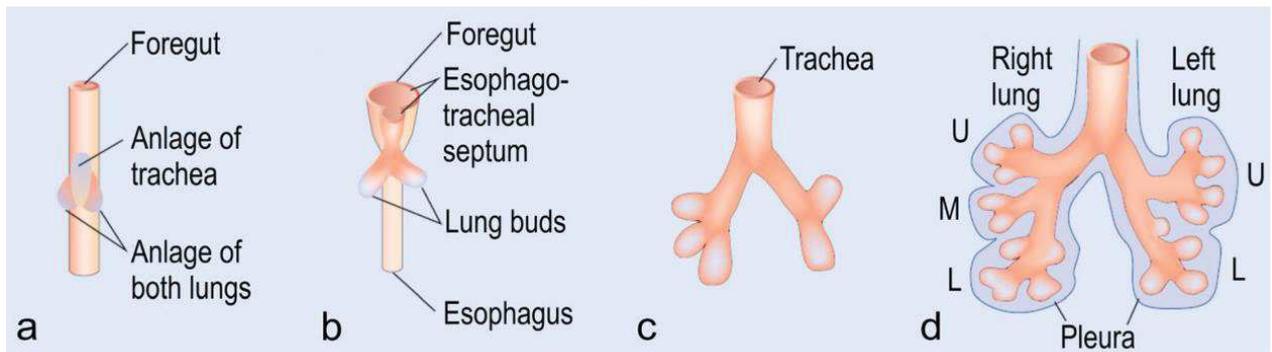


Figure 2 Représentation schématique du stade embryonnaire, d'après Schnitty (26)

### b. Stade pseudoglandulaire

Entre la 5<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> SA démarre un double processus de prolifération et de maturation cellulaire. La totalité de l'arbre bronchique jusqu'aux bronchioles terminales va alors se former par ramifications successives.

Durant cette étape, l'épithélium des voies aériennes primitives prolifère et se différencie de l'extrémité proximale vers les voies distales. Les voies aériques sont bordées par un épithélium cylindrique avec différenciation progressive des cellules (futures cellules ciliées ou à gobelet) et des cellules neuroendocrines. L'épithélium des ramifications les plus distales renferme de nombreuses cellules cuboïdes riches en glycogène, futurs pneumocytes de type I (P1) et de type II (P2). Le glycogène permet la différenciation cellulaire et la production du surfactant lors des étapes suivantes.

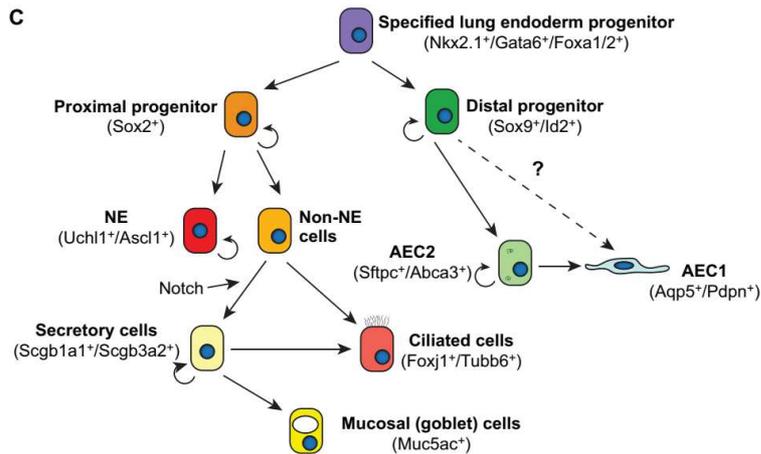


Figure 3 Différenciation cellulaire, d'après Herriges M. et Morrisey E. (24)

Simultanément, les cellules mésenchymateuses débutent la formation du cartilage, du tissu musculaire lisse et de la microvascularisation.

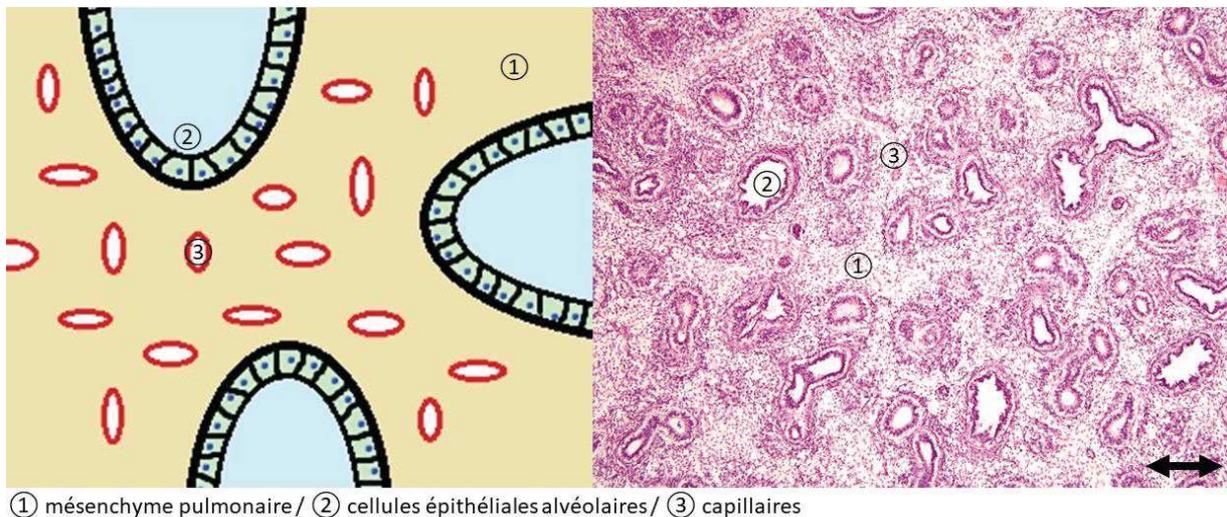


Figure 4 Représentation schématique du stade pseudo-glandulaire (à gauche) - Coupe histologique (HE x20, échelle  $\leftrightarrow$  = 50  $\mu$ m) poumon d'un fœtus de 16 SA (à droite) (illustration et photographie de l'auteur)

### c. Stade canaliculaire

Ce stade correspond à la prolifération et à la différenciation des bronchioles respiratoires avec une diminution progressive de l'interstitium. Cette étape est aussi marquée par la mise

en place de la barrière alvéolo-capillaire (BAC) et la production de surfactant. Elle s'étale de la 14<sup>ème</sup> à la 23<sup>ème</sup> SA.

Progressivement, les cellules cuboïdes vont se différencier, soit en P1 pour la majorité d'entre elles, soit en P2.

L'expansion progressive des espaces aériques distaux provoquent l'étirement et l'étalement des cellules cuboïdes, qui se rapprochent des capillaires qui se sont développés au sein du mésenchyme sous forme de fins réseaux organisés autour des espaces aériens. La membrane basale des cellules cuboïdes fusionne avec celle des cellules endothéliales, réalisant la BAC, qui mesure en moyenne 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Les cellules cuboïdes se différencient alors en P1.

Les cellules cuboïdes différenciées en P2 vont se charger d'inclusions lamellaires, correspondant aux précurseurs du surfactant.

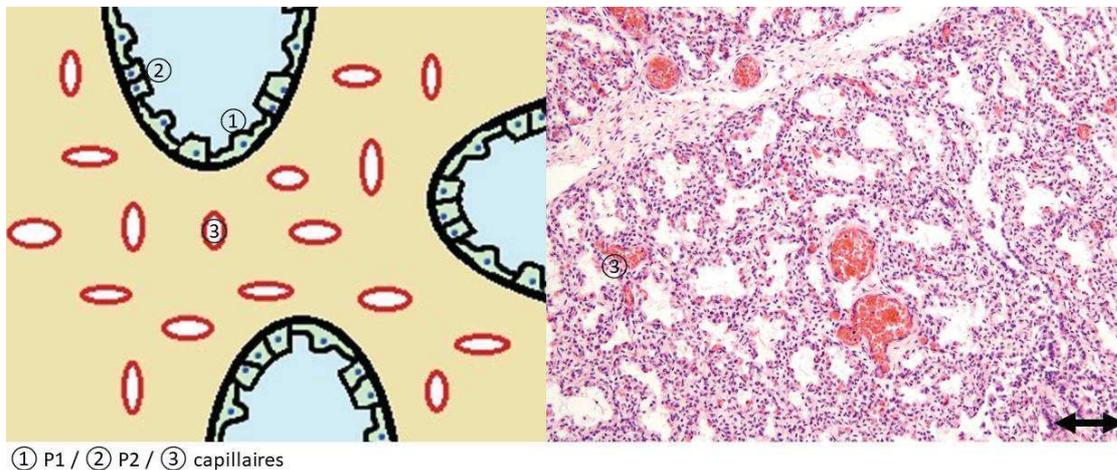


Figure 5 Représentation schématique du stade canaliculaire (à gauche) - Coupe histologique (HE x20, échelle  $\leftrightarrow$  = 50  $\mu\text{m}$ ) poumon d'un fœtus de 26 SA (à droite) (illustration et photographie de l'auteur)

#### d. Stade sacculaire

Cette étape, s'étendant de la 22<sup>ème</sup> à la 36<sup>ème</sup> SA, correspond à la formation des saccules alvéolaires et au début de la production du surfactant. Les parois des saccules terminales s'affinent, tout comme le tissu interstitiel, avec la formation en périphérie des sacs alvéolaires en contact étroit avec les capillaires. Les P2 permettent la mise en place de la production de surfactant. La myéline tubulaire, formée à partir des P2, commence à être présente dans les espaces alvéolaires à partir de la 26<sup>ème</sup> SA, permettant l'expansion du poumon en période post-natale.

Ce stade marque le début de la viabilité pour le fœtus, avec une croissance et une maturation pulmonaire accélérées. La survie devient théoriquement possible, avec une prise en charge néonatale appropriée.

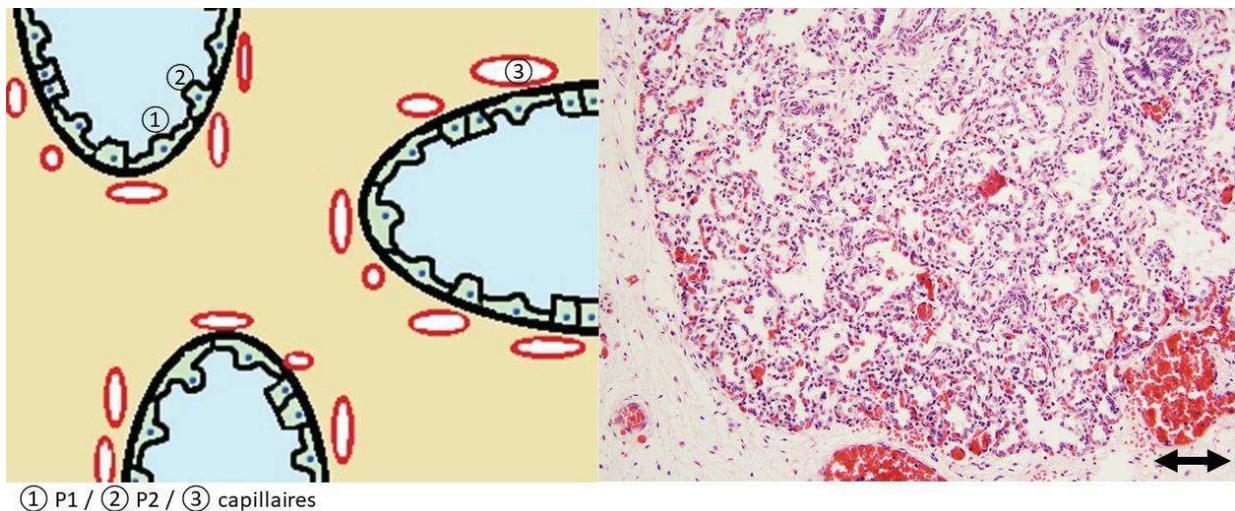


Figure 6 Représentation schématique du stade sacculaire (à gauche) - Coupe histologique (HE x20, échelle  $\leftrightarrow$  = 50  $\mu$ m) poumon d'un fœtus de 32 SA (à droite) (illustration et photographie de l'auteur)

#### e. Stade alvéolaire

Ce stade débute juste avant la naissance et se poursuit dans les premières années de vie. Cette étape correspond à la différenciation des alvéoles des canaux et des sacs alvéolaires

en alvéoles terminales, avec une expansion du réseau capillaire, augmentant considérablement les surfaces d'échanges.

Au terme du développement pulmonaire, les P1 couvrent 90% de la surface pulmonaire. Leur membrane basale fusionne avec celle des cellules endothéliales des capillaires péri-alvéolaires pour réaliser la BAC.

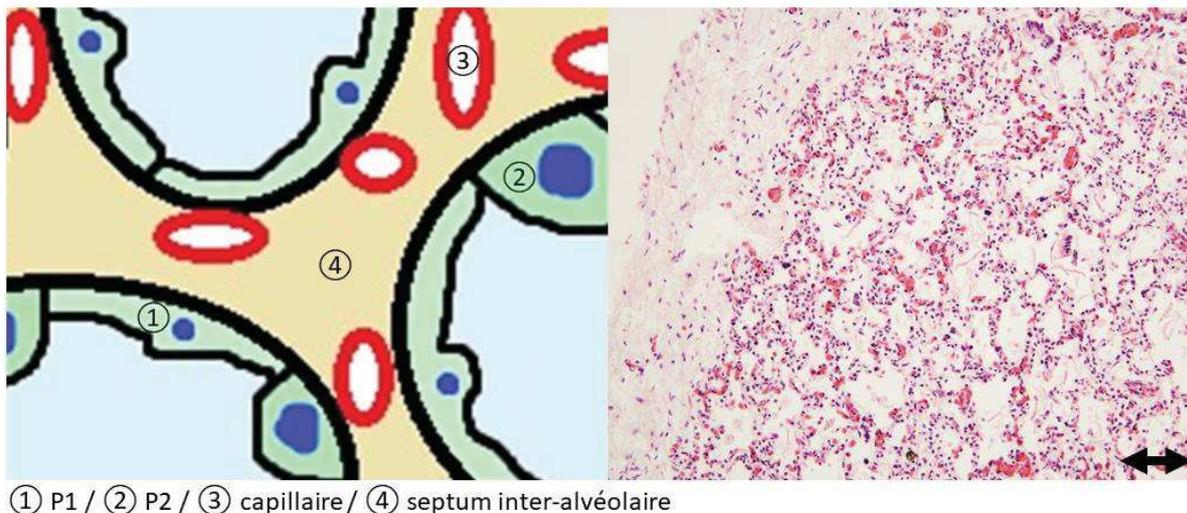


Figure 7 Représentation schématique du stade alvéolaire (à gauche) - Coupe histologique (HE x20, échelle  $\leftrightarrow$  = 50  $\mu$ m) poumon d'un fœtus de 39 SA (à droite) (illustration et photographie de l'auteur)

La BAC est composée de trois couches (27) séparant d'un côté l'air délimité par l'épithélium alvéolaire. Celui-ci est constitué en majorité de P1 avec quelques P2. Les P2 produisent le surfactant qui va tapisser les surfaces alvéolaires sous forme d'une fine couche permettant de diminuer la tension de surface. Ils permettent également la régénération de l'épithélium alvéolaire. De l'autre côté, le compartiment sanguin est délimité par l'endothélium capillaire. Entre les deux, l'interstitium contenant le réseau capillaire qui représente une surface d'échange d'environ 140 m<sup>2</sup> de surface, pour une épaisseur très faible, environ 2  $\mu$ m, mais qui peut varier de 0,2  $\mu$ m, lorsqu'elle est réduite par la fusion des lames basales des cellules épithéliales et endothéliales à plusieurs microns dans les régions où se concentrent les

noyaux cellulaires et les fibres de la matrice extra-cellulaire (MEC) (28). Cet interstitium est composé de MEC comportant un fin maillage de fibres élastiques, réalisant une trame conférant aux parois alvéolaires leur élasticité, associée à de rares fibres de collagène de type I dont la conformation rigidifie les parois alvéolaires. Au niveau des lames basales et de la BAC, le collagène IV disposé sous forme de réseau forme la lamina densa.

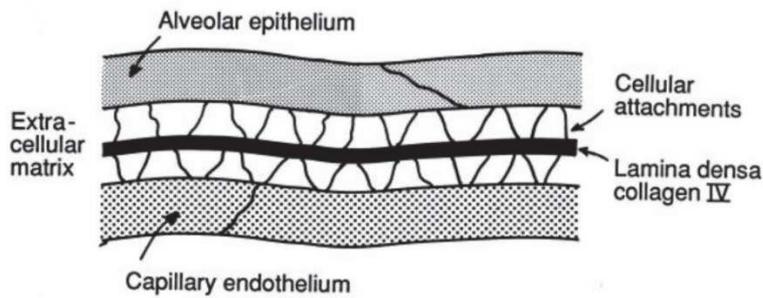


Figure 8 Schéma de la barrière alvéolo-capillaire, d'après West (29)

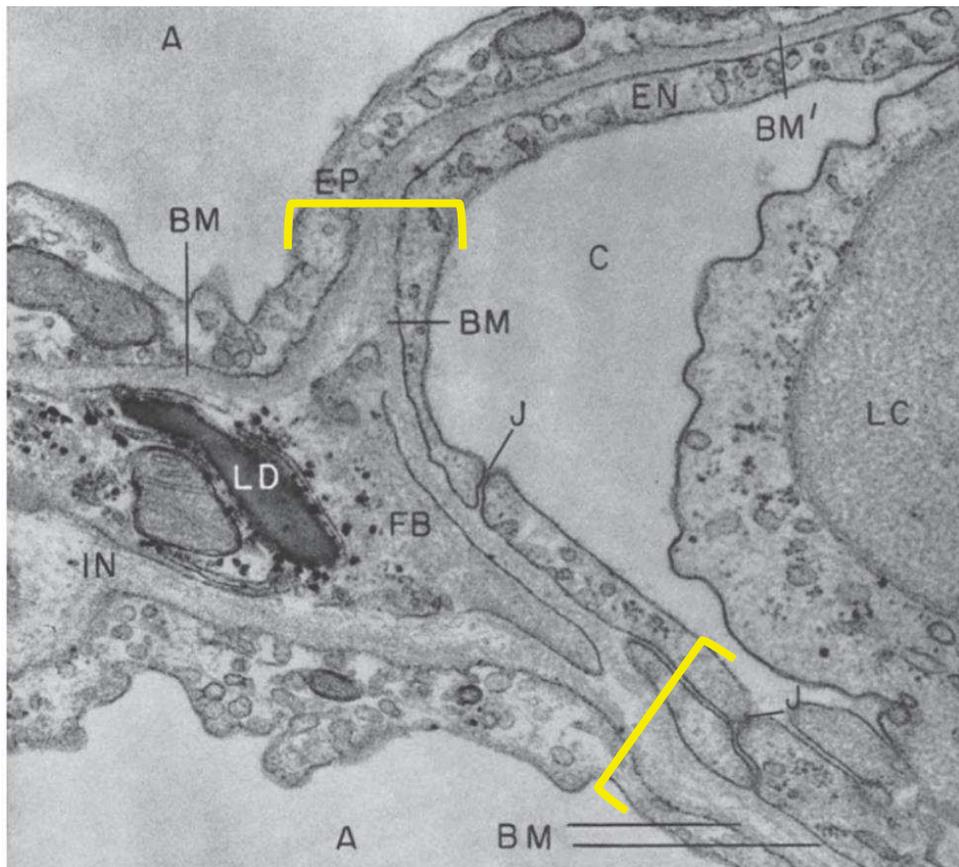


Figure 9 Barrière alvéolocapillaire (accolades jaunes) (ME, poumon de rat, x47100). Modifié d'après Kistler et al (30). A=lumière alvéolaire, C=capillaire, EP=épithélium, EN=endothélium, BM=membrane basale, IN=interstitium, FB=fibroblaste, LD=gouttelette lipidique, J=jonction intercellulaire, LC=leucocyte.

## **f. Rôle de la matrice extra-cellulaire dans le développement et la structure pulmonaire**

L'interaction entre les cellules épithéliales et mésenchymateuses est indispensable au développement pulmonaire. La MEC a un rôle essentiel de support mais également de régulation dans la différenciation, l'organisation et la fonction des cellules (31).

Initialement la MEC guide et permet l'arborisation des voies aériennes. L'interstitium s'affine progressivement au fur et à mesure de la formation des voies aériques. Elle est constituée de deux protéines essentielles : le collagène, qui assure la rigidité et l'élastine, largement présente au niveau du parenchyme pulmonaire, au sein des septas inter-alvéolaires, mais aussi de la plèvre, des vaisseaux et du cartilage (32).

L'étude sur le profil d'expression génique du collagène et de l'élastine chez la souris de Mariani (33) a montré la présence de pic d'expression à différents stades du développement foetal.

### ***Elastine***

La trame élastique est indispensable à la respiration, puisqu'elle permet l'expansion du poumon lors de l'inspiration, puis le retour passif lors de l'expiration. Elle se constitue essentiellement d'élastine, associée à des microfibrilles, permettant la polymérisation de la molécule et la formation de la fibre (32). L'élastine, synthétisée à partir de 22 SA environ avec un pic de synthèse au stade embryonnaire, correspond au tissu élastique du compartiment vasculaire. Le second pic en période post-natale correspond à la maturation du compartiment interstitiel alvéolaire.

Au niveau pleural, les cellules mésothéliales pleurales vont sécréter l'élastine, formant une couche de fibres élastiques, la « lame élastique » au sein de fibres collagènes. Cette barrière élastique permet une répartition homogène des forces au sein du poumon et empêche les fuites d'air au niveau des alvéoles sous-pleurales.

Au niveau des unités respiratoires du poumon, les premières membranes alvéolo-capillaires se forment lors de la phase canaliculaire, par la fusion de la lame basale des cellules épithéliales avec la lame basale des capillaires alvéolaires. Les cellules mésenchymateuses au sein de l'interstitium se différencient pour produire les fibres élastiques, réalisant un maillage autour des alvéoles. Ce réseau s'étend des bronches centrales, jusqu'aux voies aériennes distales, avec un ancrage à la plèvre viscérale. Il permet ainsi une répartition homogène des forces à l'ensemble du parenchyme pulmonaire.

### ***Collagène***

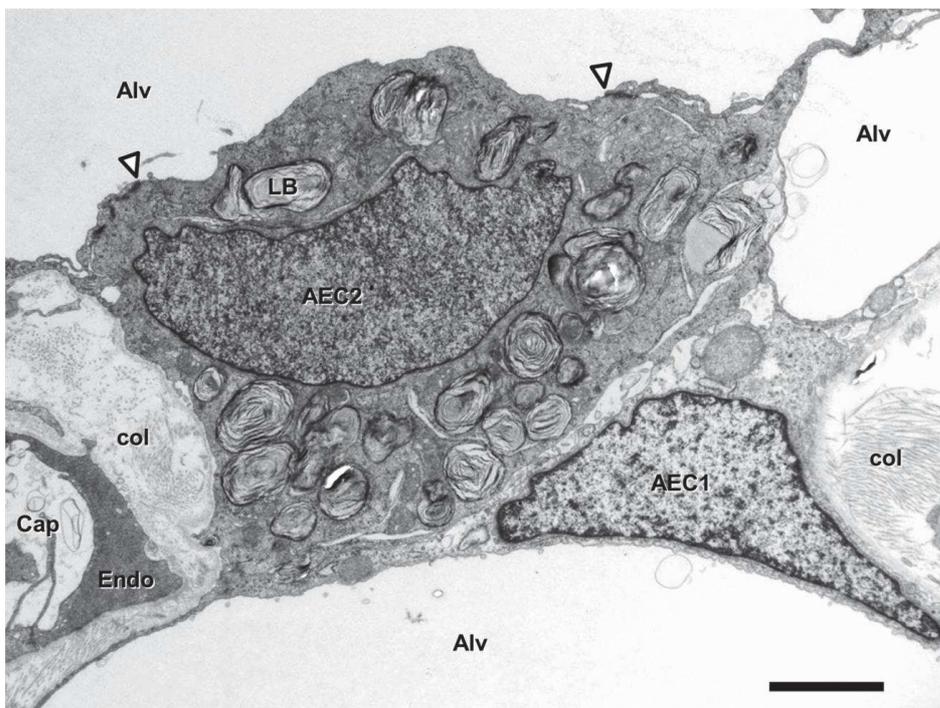
Trois types de collagène participent à la structure du parenchyme pulmonaire : les collagènes de type I et III dans l'interstitium et le collagène de type IV dans la membrane basale. Il s'y ajoute le collagène de type V essentiellement au niveau des vaisseaux et des voies aériennes. Le collagène de type VI est présent dans l'interstitium et en association avec les cellules mésenchymateuses exprimant l'alpha-actine du muscle lisse ( $\alpha$ -AML) (34).

Les pics d'expression et de synthèse des collagènes de l'interstitium se superposent grossièrement à ceux de l'élastine, avec un pic au stade embryonnaire, puis une expression maximale lors de l'alvéolisation. Pour le collagène IV, la synthèse est moindre au stade embryonnaire, avec un pic plus tardif lors du stade sacculaire et un pic maximal lors de l'alvéolisation pour la formation de la BAC.

### ***Autres constituants des septas alvéolaires***

Aux composants essentiels, élastine et collagène, s'ajoutent également l' $\alpha$ -AML exprimée par les cellules musculaires lisses au niveau des vaisseaux et des voies aériennes proximales. Elle est également exprimée, en association avec la desmine, par les cellules stromales des parois des voies aériennes distales. La vimentine est exprimée par les cellules stromales au sein de l'interstitium et par les cellules endothéliales (34).

A la fin du développement pulmonaire, les parois alvéolaires réalisent une importante surface d'échange, avec pour la moitié de sa surface une épaisseur réduite ( $0,2 \mu\text{m}$ ) constituant la partie fine de la BAC composée de la fusion de la lamina densa des lames basales épithéliale et endothéliale. Ailleurs, elle est plus épaisse, constituée par les éléments de la MEC en quantité plus abondante (une majorité de fibres élastiques, du collagène IV et du collagène I) et englobant les cellules interstitielles (fibroblastes, péricytes) (35).



*Figure 10 Septum inter-alvéolaire au microscope électronique à transmission (MET), d'après Knudsen et Ochs (28). Echelle barre=2 $\mu\text{m}$ . AEC1=P1, AEC2=P2, LB=corps lamellaires, Col=fibres de collagène, Alv= lumière alvéolaire, Cap=lumière capillaire, Endo=cellule endothéliale capillaire*

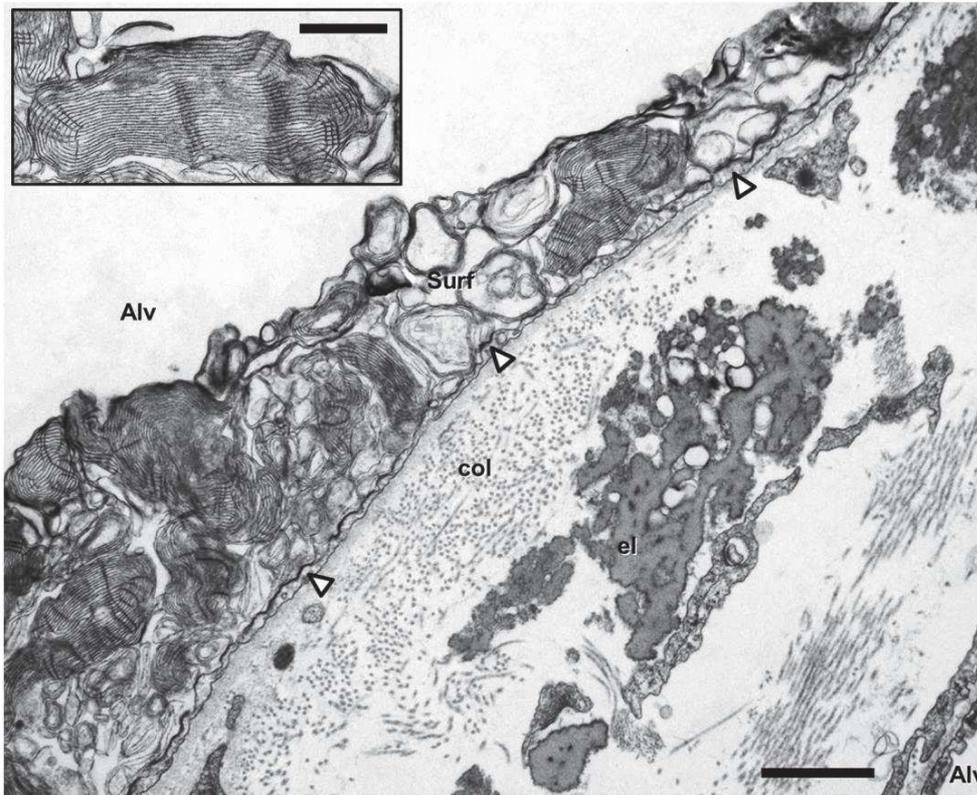


Figure 11 Septum inter-alvéolaire (MET), d'après Knudsen et Ochs (27). Echelle barre=1 $\mu$ m. Col=fibres de collagène, El=fibres élastiques, Alv= lumière alvéolaire, Surf=surfactant. Encadré : myéline tubulaire, échelle barre=0,5 $\mu$ m.

### g. Formation du surfactant pulmonaire

Le surfactant pulmonaire est une molécule complexe, constituée essentiellement de lipides (90 % - phospholipides, triglycérides, cholestérol et acides gras) et d'apoprotéines spécifiques (10 % - *Surfactant protein* (SP)-A, -B, -C et -D). Les phospholipides servent de support biochimique pour les propriétés tensioactives du surfactant, tandis que les protéines spécifiques permettent sa conformation et son métabolisme (36,37).

Les deux protéines SP-A et SP-D, protéines hydrophiles, sont les plus abondantes et calcium-dépendantes. La SP-A permet l'agrégation des phospholipides et la formation de la myéline tubulaire avec la SP-B. Elle a également un rôle anti-infectieux, et un rôle minime dans

l'élaboration du film tensio-actif du surfactant. La SP-D intervient dans la régulation du métabolisme et du turn-over du surfactant.

Les protéines SP-B et SP-C sont hydrophobes. La SP-B confère les propriétés tensio-actives au surfactant et participe à la formation de la myéline tubulaire. La SP-C favorise l'adsorption et l'étalement des phospholipides.

Les différents constituants du surfactant sont produits dans le réticulum endoplasmique des P2, à partir de 15 SA, sous forme de précurseurs pour les SP, puis sont transportés vers les corps lamellaires intracytoplasmiques où ils vont être assemblés par formation d'interaction entre les phospholipides et les protéines spécifiques SP pour obtenir la molécule complexe du surfactant (38). Un des phospholipides composant le surfactant, le dipalmitoylphosphatidylcholine, est détecté dans le liquide amniotique et la lavage broncho-pulmonaire entre 26 et 30 SA, alors que les protéines majeures du surfactant peuvent être détectées dans le liquide amniotique dès 32-33 SA (39). Pourtant, l'expression intracellulaire des pro-protéines est présente dès 17-18 SA (39).

## **5. Anatomie du système respiratoire**

Les voies aériennes, de la trachée jusqu'aux bronches, réalisent une structure rigide cartilagineuse de la trachée jusqu'aux bronches. Les bronchioles sont dépourvues de cette trame cartilagineuse. Les voies aériennes distales sont maintenues ouvertes grâce à la structure de l'interstitium (fibres de collagène de la MEC) et à la présence du surfactant. L'ensemble du parenchyme pulmonaire renferme également des fibres élastiques permettant la distension du poumon lors de l'inspiration (actif) puis le retour passif à l'état initial lors de l'expiration.

La cage thoracique, structure ostéo-cartilagineuse et musculaire, réalise d'une part une structure rigide permettant de protéger les organes internes, et élastique d'autre part, avec une compliance nécessaire pour se distendre lors de l'inspiration et permettre un retour élastique à sa position initiale. La cage thoracique du nouveau-né est souple, avec une ossification progressive des côtes au cours de la vie intra-utérine. La jonction entre le sternum et les côtes s'ossifie plus tardivement (40) et confère une plus grande déformabilité de la cage thoracique, nécessaire lors de l'accouchement.

Ces deux structures, poumons et cage thoracique, sont solidarisées par la plèvre. Les deux feuillets viscéral et pariétal réalisent un espace virtuel, qui permet le glissement du poumon lors des mouvements respiratoires.

## 6. Physiologie de la respiration

Les courants gazeux circulent d'une zone de haute pression vers une zone de basse pression. Toute augmentation de volume ( $V$ ) entraîne donc une variation de pression ( $P$ ) permettant le maintien du produit  $P \times V$  constant.

En situation neutre (théorique), correspondant à la fin de l'expiration normale, la pression alvéolaire ( $PA_{lv}$ ) est égale à la pression atmosphérique. Ce volume d'air résiduel, qui correspond au point d'équilibre entre la force de rétraction du parenchyme pulmonaire et la force opposée d'expansion de la cage thoracique, définit la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Ce volume d'air empêche le collapsus des alvéoles et permet la diminution du travail respiratoire nécessaire à l'inspiration suivante. La CRF est maintenue par la présence de surfactant qui diminue la tension de surface des alvéoles (41,42).

Entre le parenchyme pulmonaire et la cage thoracique, la plèvre constituée de deux feuillets, l'un viscéral et l'autre pariétal réalise un espace clos au sein duquel règne une pression négative, qui permet l'adhésion de ces deux feuillets et donc du poumon avec la cage thoracique. Elle participe ainsi au maintien de la CRF.

Lors de l'inspiration, phénomène actif, l'action des muscles (intercostaux externes, diaphragme, suspenseur des côtes) augmente le volume de la cage thoracique : la  $PA_{lv}$  diminue et permet l'entrée d'air dans les alvéoles pulmonaires. Lors de l'expiration, phénomène passif, les muscles se relâchent, permettant un retour élastique du poumon à son volume initial. La  $PA_{lv}$  augmente et permet la sortie de l'air.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, à la différence de l'adulte ou de l'enfant plus âgé, la compliance thoracique est élevée du fait d'une ossification incomplète des côtes et de muscles intercostaux moins développés, avec une résistance moindre à la force de rétraction pulmonaire. De plus, la conformation circulaire de la cage thoracique du nouveau-né induit une moindre efficacité de celle-ci lors des efforts respiratoires. Ainsi, pour éviter le collapsus alvéolaire, le nouveau-né doit augmenter sa CRF de façon active. Pour cela, il augmente sa fréquence respiratoire et diminue le temps expiratoire permettant de maintenir une quantité d'air intra-pulmonaire suffisante pour l'ouverture des alvéoles. Il a également été démontré une implication du diaphragme lors de l'expiration permettant d'augmenter encore la CRF en augmentant le volume intrathoracique (41,43). Ainsi chez le nourrisson, la CRF est maintenue par un mécanisme équivalent à une expiration forcée.

Au moment de la naissance, la pression sur la cage thoracique du fœtus lors du passage par la filière génitale peut être assimilée aux mécanismes physiologiques de la respiration. La compression d'un thorax en position neutre évacue une partie du liquide pulmonaire. Après

la naissance, la ré-expansion passive du thorax permet l'entrée de l'air dans les alvéoles et constitue la première CRF.

## 7. Adaptation à la vie extra-utérine

Lors de la naissance, un ensemble de phénomènes (respiratoire, circulatoire, thermorégulation et équilibre glycémique) se met en place pour permettre l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine (36).

A partir de la 12<sup>ème</sup> ou 15<sup>ème</sup> SA, des mouvements respiratoires continus puis intermittents permettent un entraînement de l'appareil respiratoire à la respiration aérienne post-natale. Le mécanisme exact du passage vers une respiration régulière et efficace chez le nouveau-né n'est pas connu, mais pourrait être lié à une augmentation de la pression partielle de l'oxygène (PaO<sub>2</sub>) activant les centres respiratoires bulbaires, au choc hypothermique ou en lien avec la présence d'un peptide d'origine placentaire inhibant ces mouvements respiratoires in utero (36).

Pendant le travail, la production de catécholamines par action sur les canaux sodiques épithéliaux des P1 et P2 augmente la résorption du liquide pulmonaire (44,45). L'évacuation du liquide pulmonaire, dont la diminution de production débute avant la naissance, est pour une partie minime en lien avec la compression thoracique lors du passage par la filière génitale. La plus grande part est liée à la résorption veineuse et lymphatique pulmonaires dans les heures suivants la naissance (36). Cette résorption de liquide pulmonaire est ralentie chez les nouveau-nés prématurés, ainsi que chez les enfants nés par césarienne avant le début spontanée du travail (44–46).

Après la naissance, les premiers mouvements respiratoires permettent une inflation gazeuse des alvéoles pulmonaires, avec un volume d'air inhalé supérieur à celui expiré (47,48). Ces premiers mouvements inspiratoires, amples et profonds, suivis de mouvements expiratoires longs permettent l'aération alvéolaire. Les cris après l'accouchement provoquent une pression pleurale négative et augmentent l'entrée d'air dans les alvéoles. L'ensemble de ces mécanismes participe à la mise en place de la CRF (41,49).

Le DA permet alors la mise en route de la circulation pulmonaire fonctionnelle, grâce à l'abaissement rapide des résistances artérielles pulmonaires qu'il provoque, en association avec l'effet conjugué de vasodilatateurs, la synthèse endothéliale de monoxyde d'azote due à l'élévation de la PaO<sub>2</sub> et la libération de prostacyclines.

Chez le nouveau-né, l'existence d'une relative hypoxémie s'explique par la présence d'un shunt intra-pulmonaire, en lien avec une inadéquation entre ventilation et perfusion plus importante que chez l'adulte.

Le maintien et la stabilisation de l'aération pulmonaire est permise par la production du surfactant pulmonaire, grâce à sa fonction tensioactive.

## **II. METHODOLOGIE**

Nous avons réalisé une étude rétrospective comparative monocentrique du DA.

### **1. Ethique**

Lors de toute demande d'autopsie fœtale ou néonatale, le consentement écrit et signé des parents est recueilli par le médecin obstétricien ou pédiatre et joint au dossier médical. Ce consentement porte sur la réalisation de l'autopsie, avec ou sans conservation de prélèvement à visée génétique, ainsi que sur l'utilisation des prélèvements à des fins de recherche.

Ce formulaire a été consulté avant inclusion des cas. Les cas avec expression d'un refus de recherche ont été exclus.

### **2. Population**

Tous les fœtus enregistrés au Département de Pathologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) de janvier 2000 à juin 2018, pour lesquels des prélèvements histologiques incluant du tissu pulmonaire avaient été réalisés, ont été sélectionnés. La liste des cas a été obtenue par recherche informatique dans la base de données des demandes d'examen de fœtopathologie. Elle a été complétée par un relevé des demandes d'autopsie de nourrisson dans le registre d'autopsie.

Les critères d'inclusion étaient :

- Un AG réel >32 SA. L'AG retenu était celui annoncé par le clinicien dans les cas d'interruption médicale de grossesse (IMG) ou de décès périnatal. L'AG retenu en cas de mort fœtale in utero (MFIU) était celui déterminé par l'examen fœtopathologique.
- La présence de données cliniques minimales (mode d'accouchement par voie basse ou césarienne, la notion de MFIU ou de respiration spontanée post-natale, la réalisation de manœuvres de réanimation)

### **3. Constitution de la cohorte**

#### **a. Groupe contrôle négatif *Mort-né/Cesar***

Les fœtus décédés in utero nés par césarienne ont été inclus dans le groupe *Mort-né/Cesar*.

#### **b. Groupe contrôle positif *Respi***

Un premier tri a été effectué, incluant tous les fœtus ayant respiré spontanément ou ayant bénéficié de manœuvres de réanimation post-natale, qu'ils soient nés par voie basse ou par césarienne.

La durée de la réanimation et le type de manœuvre réalisé (intubation orotrachéale [IOT], massage cardiaque externe) a été notés. Pour les fœtus ayant eu une respiration spontanée, la durée de vie a été notée.

Afin d'augmenter l'effectif du groupe *Respi*, l'inclusion a été élargie aux autopsies de nouveau-nés vivants, décédés en période néo-natale ou post-natale, dont l'âge corrigé n'excédait pas 42 SA révolus.

### c. Groupe des cas *Mort-né/AVB*

Il s'agit des fœtus décédés in utero et nés par voie basse.

Au sein de chaque groupe étudié, des sous-groupes ont été déterminés en fonction de l'AG, afin d'obtenir une mesure moyenne de surface alvéolaire aux différents stades de développement fœtal, de la 32<sup>ème</sup> à la 42<sup>ème</sup> SA. Les sous-groupes ont été définis d'après les stades de prématurité et de naissance à terme selon l'OMS :

- 32-35 : de 31 SA + 0 jour à 34 SA + 6 jours (prématurité moyenne)
- 36-37 : de 35 SA + 0 jour à 36 SA + 6 jours (prématurité légère)
- 38-39 : de 37 SA + 0 jour à 38 SA + 6 jours (terme précoce)
- 40-41 : de 39 SA + 0 jour à 40 SA + 6 jours (à terme)
- 42 : de 41 SA + 0 jour à 42 SA + 0 jour (post-terme)

## 4. Choix des paramètres étudiés

Lors de l'inclusion, les paramètres fœtaux concernant d'éventuelles malformations ont également été notés, lorsqu'ils étaient mentionnés dans le dossier médical ou la feuille de demande d'autopsie. L'indication de l'IMG était essentiellement recherchée, en raison de potentiels biais lors des mesures de surface alvéolaire. Par exemple, les sujets avec malformation des voies aériennes supérieures (obstruction trachéale ou agénésie) ont été exclus puisqu'elles induisent une augmentation des tailles alvéolaires par accumulation de liquide pulmonaire dans les voies aériques (6). Les hypoplasies pulmonaires ont été exclues en raison de la sous-évaluation des tailles alvéolaires, de même que les anomalies cardio-

vasculaires majeures qui diminuent le flux sanguin pulmonaire et altèrent le développement pulmonaire avec des alvéoles moins nombreuses et plus petites (22).

## **5. Etude des pratiques actuelles**

### **a. Définition du déplissement alvéolaire**

Nous avons tout d'abord établi une définition qualitative du DA d'après la lecture des vingt premiers cas appartenant au groupe *Respi*. Ces cas ont été revus en binôme avec un pathologiste médico-légal expérimenté.

Pour chaque cas, une lecture a été effectuée aux agrandissements x5, x10, x20 et x40. L'aspect des alvéoles et des bronches a été noté pour chaque agrandissement. D'après cette première analyse observationnelle, une définition a été proposée.

### **b. Analyse en microscopie optique en double aveugle de la population**

L'ensemble des cas a ensuite été revu en aveugle par deux pathologistes (LA et AG) expérimentés en anatomopathologie médico-légale. La consigne a été de déterminer le caractère déplissé (oui = O) ou non déplissé (non = N) du tissu pulmonaire d'après la définition proposée. En cas d'impossibilité de déterminer le caractère déplissé ou non des alvéoles, le cas était noté indéterminé (Ind). Cette réponse devait se limiter aux cas avec une macération ou putréfaction majeure du tissu. En présence de territoires focaux de macération, une réponse devait être proposée.

### **c. Analyse statistique**

Une analyse statistique a ensuite été réalisée, avec le calcul du taux de bonnes réponses pour chaque pathologiste, tous cas confondus. La sensibilité et la spécificité, ainsi que la concordance entre les lecteurs ont également été calculées.

En l'absence d'une prévalence de l'événement « DA » connue, les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) ont été estimées selon les formules :

- $VPP \approx VP/(VP+FP)$ , avec VP=vrai positif, FP=faux positif
- $VPN \approx VN/(VN+FN)$ , avec VN=vrai négatif, FN=faux négatif

## **6. Recherche de nouveaux critères d'évaluation**

### **a. Méthodes d'investigation du déplissement alvéolaire**

Nous avons cherché à étudier le DA, à l'aide d'une méthode alternative, pour déterminer de nouveaux critères, reproductibles et fiables. Pour ce faire, nous avons réalisé une analyse morphophotométrique de notre cohorte.

Tout d'abord nous avons cherché à identifier une cible permettant l'étude la plus fiable du DA parmi les constituants habituels de la paroi. Des colorations spéciales (pour les fibres élastiques et la réticuline) et des immunomarquages (pour le collagène IV, le CD31 et le CD34) ont été effectués.

Les différentes lames ont été examinées en coloration standard hématoxyline-éosine (HE), ou après colorations spéciales ou réalisation d'immunomarquage ciblant différentes structures du parenchyme pulmonaire.

Les cibles potentielles de marquage histochimiques ou immunohistochimiques (IHC), en vue de délimiter avec plus de précision les contours des lumières alvéolaires étaient :

- la membrane basale alvéolaire : IHC pour le collagène IV
- la MEC : coloration des fibres élastiques et de la réticuline
- les capillaires péri-alvéolaires : IHC pour CD31 ou CD34.

Le choix de la méthode de marquage a été fait sur des critères morphologiques (cible permettant une bonne délimitation du contour alvéolaire, qualité du marquage (continu ou discontinu), homogénéité et intensité du marquage selon la localisation) ainsi que sur la disponibilité des anticorps au sein de notre laboratoire.

### **b. Choix de la localisation étudiée**

Nous avons effectué des mesures de taille alvéolaire des alvéoles proximales (i.e., proches du hile pulmonaire) et distales (i.e., sous-pleurales) dans la partie moyenne des lobes pulmonaires.

### **c. Numérisation des lames**

L'ensemble des lames (HE ou IHC) a été scanné au grossissement x10 à l'aide du logiciel PathScan Touch (Excilone, France), sur un microscope optique à fond clair (Axiophot, Zeiss®) connecté à une caméra digitale CMOS (IDS, Germany).

Des photographies ont ensuite été réalisées à partir des lames numérisées, à l'aide d'un logiciel de lecture de lames numérisées (Aperio ImageScope, Leica).

Pour chaque cas, des photographies ont été prises au grandissement x20 à la partie sous-pleurale du prélèvement (distal) et à la partie centrale (proximale). Le nombre maximal de photographies a été déterminé par rapport au cas avec le plus petit prélèvement pulmonaire disponible.

#### **d. Mesure des surfaces alvéolaires**

Les mesures de surface alvéolaire ont ensuite été réalisées à partir des photographies à l'aide d'un éditeur d'image (ImageJ, logiciel Java, développé par W. Rasband, NIH, 1987).

Une programmation de macro a été réalisée (Annexe B), permettant de délimiter le contour des lumières alvéolaires et de mesurer la surface obtenue. La surface alvéolaire de 100 alvéoles en localisation « distale » a été mesurée pour chaque cas. Les mesures ont également été effectuées sur 100 alvéoles « proximales » lorsque la coloration le permettait.

Les données brutes obtenues en pixels des différentes surfaces ont été extraites directement à partir du logiciel sous forme de tableur Excel. Les mesures en pixels ont ensuite été converties en micromètres au carré ( $\mu\text{m}^2$ ) (surface alvéolaire).

#### **e. Statistiques**

Une analyse descriptive des variables quantitatives a été réalisée à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion pour chaque groupe, de manière globale et en sous-groupe, à l'aide du logiciel R (version 3.1, R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna,

Austria) via l'application biomédicale GMRC Shiny Stat du service de biostatistiques des HUS (2017). Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

Une analyse simple par modélisation sur l'ensemble des données a été effectuée par le Dr J. Lamy (équipe IMIS, ICube), au sein des groupe *Mort-né/AVB*, *Respi* et *Mort-né/Cesar*, pour l'ensemble des AG sur les mesures des alvéoles distales à la recherche d'une différence statistiquement significative entre les tailles alvéolaires du groupe *Respi* vs. les groupes *Mort-né/AVB* et *Mort-né/Cesar*, ainsi que d'une différence entre les groupes *Mort-né/AVB* et *Mort-né/Cesar*.

Une analyse plus complexe avec modélisation multivariée a ensuite été réalisée pour étudier l'influence du groupe, de l'AG et de la position de la mesure (distale vs. proximale) sur la taille alvéolaire, ainsi que l'effet de l'âge sur l'augmentation de la surface alvéolaire.

### **III. RESULTATS**

#### **1. Population**

2912 demandes d'examen fœtopathologique ont été enregistrées entre janvier 2000 et juin 2018 à l'Institut de Pathologie et au Département de Pathologie de Strasbourg. Parmi ces cas, 433 fœtus avaient un AG compris entre 32 SA et 42 SA.

Quatre-vingt-sept ont été exclus de notre étude en raison de l'absence de prélèvements histologiques ou de l'absence de renseignements cliniques concernant le mode d'accouchement. Ces cas concernaient essentiellement des demandes d'examen externe aux HUS ou à des cas anciens. Cinquante cas ont dû être exclus car le matériel archivé (lames) n'a pas été retrouvé lors du désarchivage. Quatre cas ont été exclus en raison de l'expression d'un refus d'utilisation des prélèvements pour la recherche sur le consentement parental.

Au total, 292 cas répondaient aux critères d'inclusion et ont pu être analysés.

Pour 85 cas, seules les lames colorées à l'HE ont été trouvées, ne permettant pas de réaliser un immunomarquage complémentaire.

Dans la plupart des cas, peu d'informations étaient disponibles, hormis l'AG, l'âge maternel et la voie d'accouchement. Des précisions étaient apportées sur la pathologie suspectée ou confirmée dans les cas d'IMG. Les informations sur la réalisation d'une éventuelle pelvimétrie étaient absentes.

## 2. Constitution de la cohorte

### a. Groupe contrôle négatif *Mort-né/Cesar*

Vingt-neuf cas de fœtus mort-nés accouchés par césarienne ont pu être inclus dans notre cohorte. La répartition des AG s'étalait de 32 à 42 SA.

### b. Groupe contrôle positif *Respi*

La cohorte comportait 43 cas de fœtus dont 33 ont présenté une respiration spontanée. Dix ont bénéficié de manœuvres de réanimation avec ventilation au masque ou après IOT, sans reprise d'une ventilation spontanée. Les délais de survie allaient de quelques minutes à 7 semaines.

Les causes de décès de ces enfants étaient majoritairement d'origine pulmonaire (22 cas), en lien avec une maladie des membranes hyalines, une inhalation de méconium ou une pneumopathie aiguë. Les autres causes étaient d'origine cardiaque (5 cas), neurologiques (8 cas). Trois cas correspondaient à des IMG avec accompagnement palliatif post-natal. Cinq décès étaient en lien respectivement avec une pathologie tumorale, deux syndromes hémorragiques, une anasarque généralisée sur probable pathologie génétique et trois décès sans étiologie retrouvée à l'autopsie.

La répartition des AG s'étalait de 32 à 42 SA.

Lors de la lecture en aveugle des lames HE au MO, il s'est avéré que, parmi les 10 cas avec réanimation, 8 présentaient un aspect de DA associé à des foyers d'emphysème. Afin de ne pas surévaluer les surfaces alvéolaires, ces 10 cas ont été exclus.

### c. Groupe des cas *Mort-né/AVB*

Les 220 cas restants correspondaient à des foetus morts in utero et nés par voie basse, sans manœuvres de réanimation en période périnatale. L'ensemble des classes d'AG était représenté.

Tableau 1 Répartition des cas par groupe et âge gestationnel

	<b>Prématurité moyenne 32- 35</b>	<b>Prématurité légère 36-37</b>	<b>Terme Précoce 38-39</b>	<b>Terme 40-41</b>	<b>Post- terme 42</b>	<b>Total</b>
<i>Respi</i>	7	4	8	12	2	33
<i>Mort-né/Cesar</i>	7	7	7	7	1	29
<i>Mort-né/AVB</i>	87	55	45	31	2	220
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>66</b>	<b>60</b>	<b>50</b>	<b>5</b>	<b>282</b>

## 3. Etude des pratiques actuelles

### a. Définition du déplissement alvéolaire

Le DA a été défini :

« Au grossissement x4 : aspect aéré plus ou moins diffus du parenchyme pulmonaire, avec au moins plus de 50 % de l'échantillon d'aspect aéré.

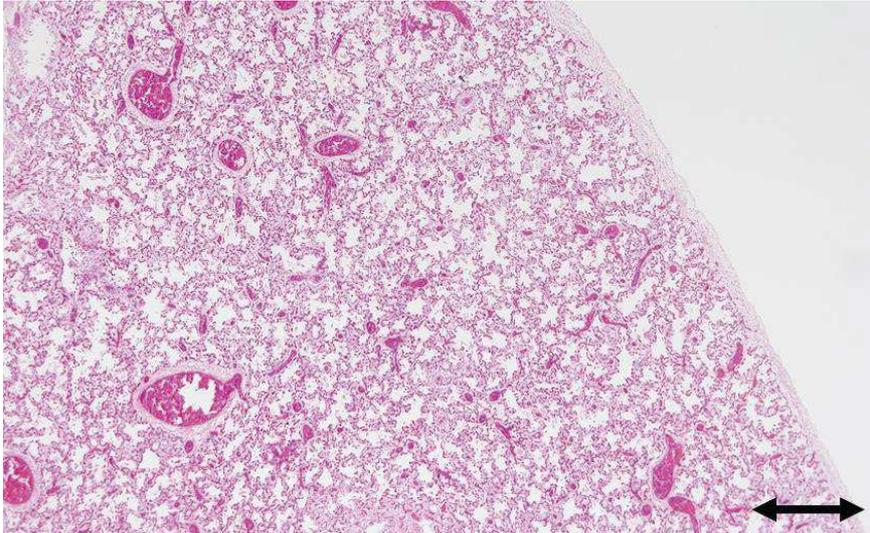


Figure 12 Poumon de fœtus de 39 SA, groupe « Respi », HEx4, échelle  $\leftrightarrow$  = 1000  $\mu$ m)

Au grossissement x20 : présence de territoires comportant plus de 10 alvéoles contiguës ouvertes, dont la paroi est facilement délimitée. Espace alvéolaire plus large que l'épaisseur de la paroi de l'alvéole qu'elle délimite. Présence d'un rapport  $\geq \frac{1}{2}$  entre le plus grand diamètre alvéolaire et le diamètre perpendiculaire à celui-ci »

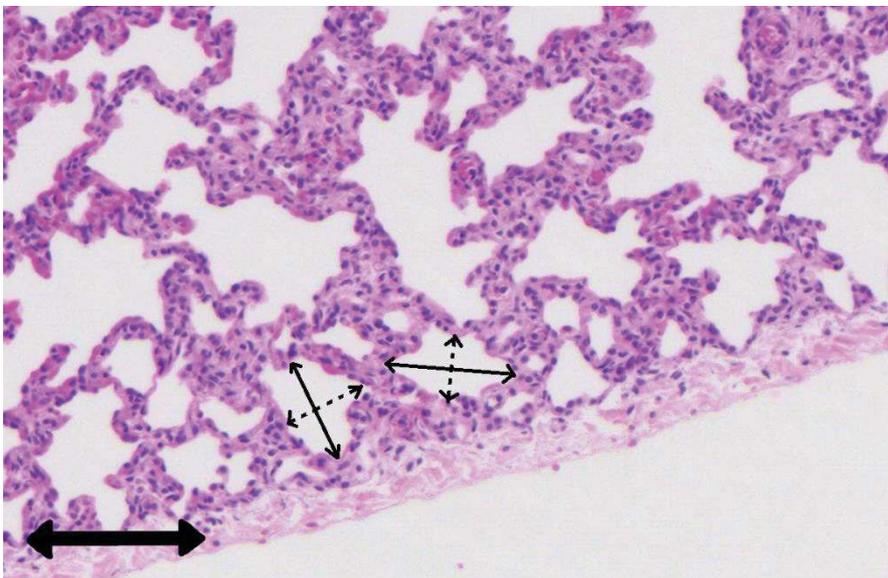


Figure 13 Poumon de fœtus de 39 SA, groupe « Respi », HEx20, échelle  $\leftrightarrow$  = 100  $\mu$ m)

Le grossissement x40 n'a pas été retenu pour l'évaluation en microscopie optique de notre cohorte, car il ne permettait pas d'avoir une vue d'ensemble pour apprécier le DA.

## **b. Performances diagnostiques et variabilité inter-observateur**

Pour le lecteur A, le taux de bonnes réponses pour l'ensemble de la cohorte était de 63 %. La sensibilité était de 82 % et la spécificité de 60 %. L'estimation des VPP et VPN étaient, respectivement, de 21 % et 96 %.

Pour le lecteur B, le taux de bonnes réponses était de 59 %, avec une sensibilité de 55 % et une spécificité de 59 %. Les VPP et VPN estimées étaient, respectivement, de 15 % et 91 %.

Les performances diagnostiques, en prenant en compte les réponses des deux lecteurs, montraient une sensibilité de 68 % et une spécificité de 60 %, avec une estimation de la VPP de 18 % et de la VPN de 93 %. (Tableau A-1)

La concordance entre les deux lecteurs était bonne, avec un coefficient de concordance Kappa de Cohen estimé à 0,629, soit un coefficient « fort ». (Tableau A-2)

## **4. Recherche de nouveaux critères d'évaluation**

### **a. Cible et choix de la méthode de coloration du tissu**

L'analyse et la mesure des surfaces alvéolaires en coloration standard HE paraissaient faciles et évidentes dans les cas de poumon d'AG avancé et bien conservé.

Pour les échantillons avec une macération avancée, l'analyse devenait plus délicate, avec souvent une lumière mal visible et dont la délimitation par un logiciel informatique apparaissait complexe. Afin de faciliter la lecture, une étude complémentaire à l'aide d'un immunomarquage était nécessaire.

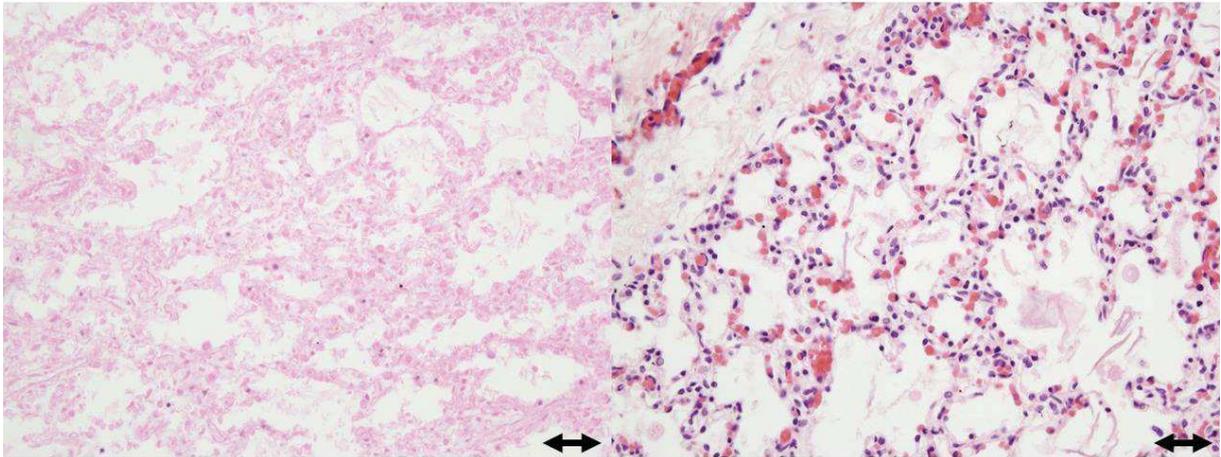


Figure 14 Coupes histologiques (HE) : poumon macéré (à gauche) et non macéré (à droite). (x40, échelle  $\leftrightarrow$  = 20  $\mu$ m)

Pour choisir le marquage le plus adapté, deux cas ont été sélectionnés, l'un concernant un prélèvement pulmonaire d'un fœtus de 39 SA non macéré, l'autre d'un fœtus de 40 SA présentant un état de macération avancée. Pour ces cas, un immunomarquage a été réalisé avec les anticorps anti-collagène IV (clone Dako M0785, Dako M0785, sur automate Ventana), anti-CD31 (clone EP78, Microm MS Ac-0083, sur automate Ventana) et anti-CD34 (clone QBEnd 10, Cliniscience Mob098, sur automate Ventana). Des colorations spéciales de l'élastine et de la réticuline ont également été réalisées (sur automate BenchMark, protocole en Annexes C et D).

En raison d'un archivage délocalisé avec difficultés de désarchiver le matériel, ou de pertes de blocs, 81 analyses ont été réalisées uniquement sur la lame HE, sans réalisation d'études immunohistochimiques ou histochimiques complémentaires (54 cas du groupe « Mort-né/AVB », 22 cas du groupe « Respi » et 5 cas du groupe « Mort-né/Cesar »).

Pour le poumon d'architecture conservée, le marquage pour le collagène IV était continu et intense le long des lames basales et homogène sur le prélèvement, permettant une très bonne délimitation des alvéoles pulmonaires.

L'endothélium capillaire était bien visualisé permettant une bonne délimitation des alvéoles. Le marquage était homogène et intense au niveau membranaire pour l'anticorps anti-CD34 et plus faible au niveau cytoplasmique. Pour l'anticorps anti-CD31, le marquage était moins intense, avec un renforcement membranaire discret. Néanmoins, les capillaires dont la lumière est bien visible pouvait être prise à tort pour une alvéole.

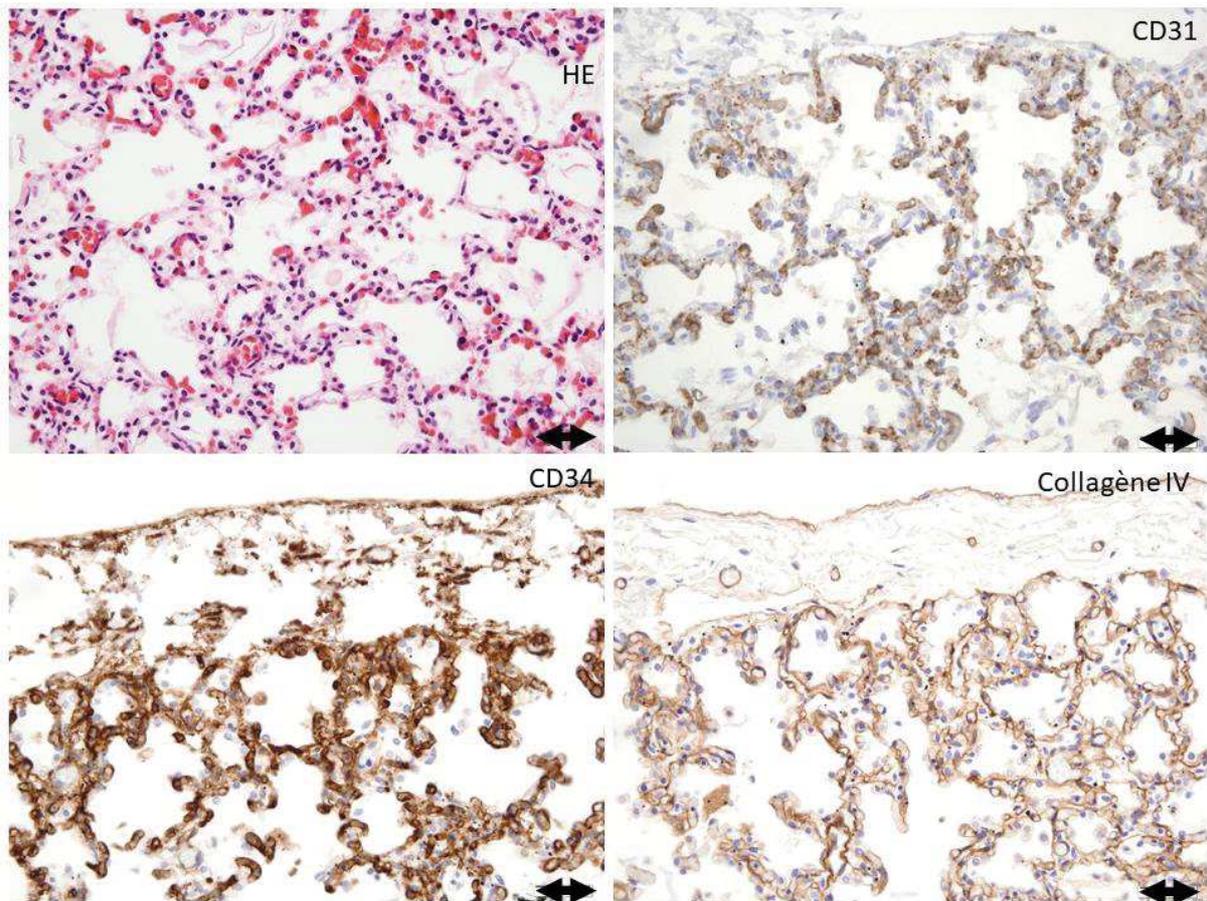


Figure 15 Comparaison HE et IHC - fœtus de 39SA, non macéré (x40, échelle  $\leftrightarrow$  = 20  $\mu$ m)

Pour le poumon macéré, le marquage par l'anticorps anti-collagène IV restait continu, homogène et avec une intensité plus forte sur l'ensemble du prélèvement malgré une macération avancée. Il était toutefois noté un aspect granuleux du marquage, en lien avec une mauvaise conservation des protéines, mais qui n'interférait pas avec l'analyse morphométrique.

On observait un marquage d'intensité faible pour les marqueurs CD31 et CD34, inhomogène avec un gradient d'intensité décroissant de la plèvre vers le centre du prélèvement, en lien avec une pénétration insuffisante par le formaldéhyde au centre du prélèvement.

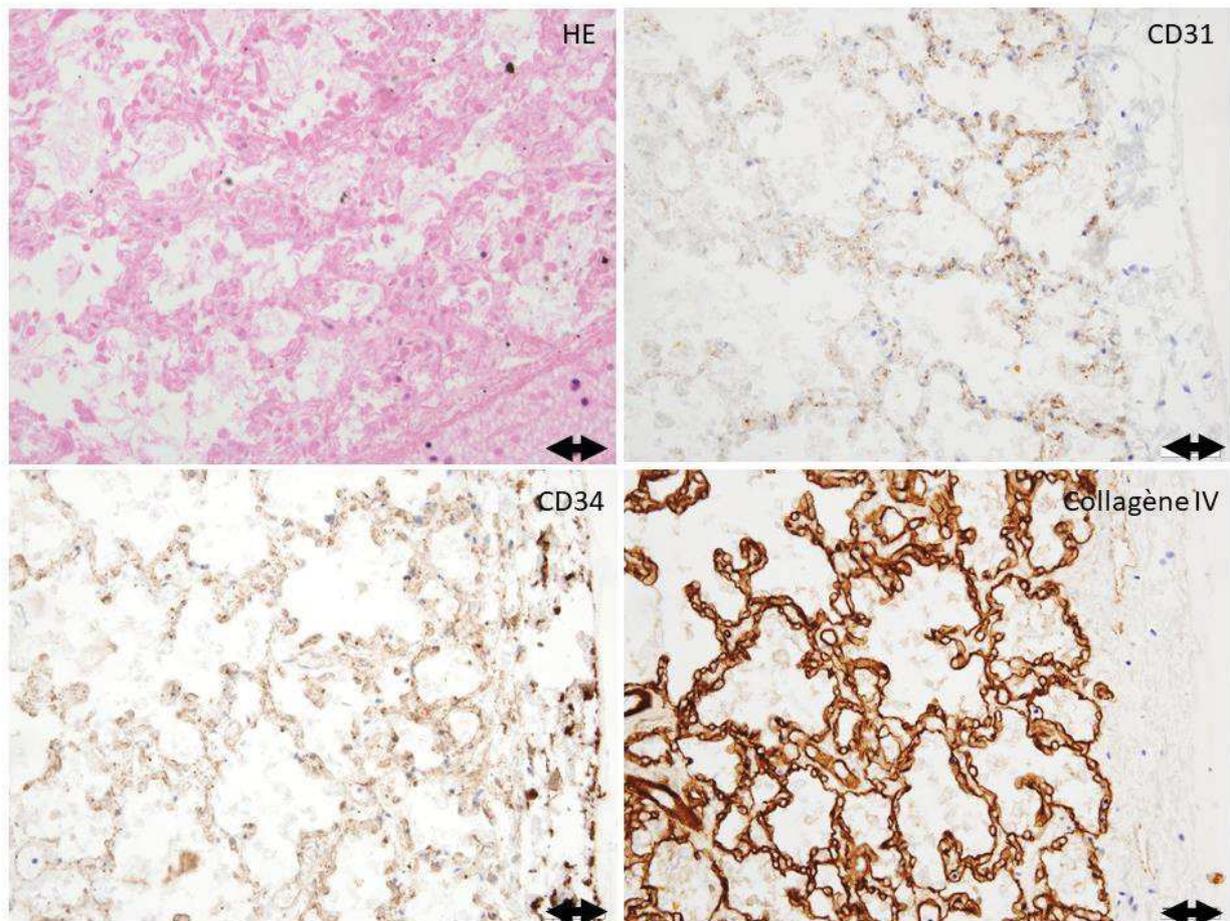


Figure 16 Comparaison HE et IHC - fœtus de 40SA, macéré (x40, échelle  $\leftrightarrow$  = 20  $\mu$ m)

Les méthodes histochimiques de colorations de l'élastine et de la réticuline apparaissent peu satisfaisantes, avec un marquage faible, discontinu et inhomogène que ce soit en localisation sous-pleurale ou péri-bronchique et quel que soit la qualité de la fixation du prélèvement. Le marquage des vaisseaux était bien préservé et plus intense qu'au niveau alvéolaire.

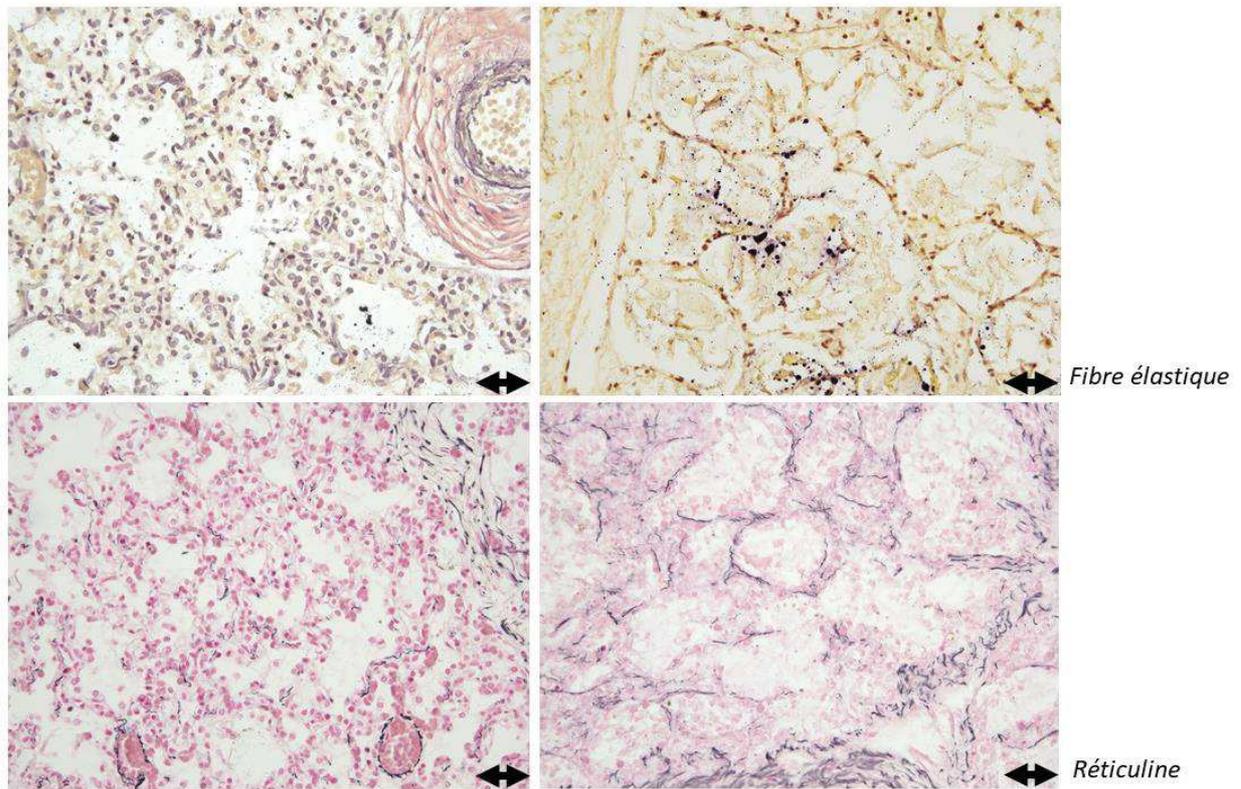
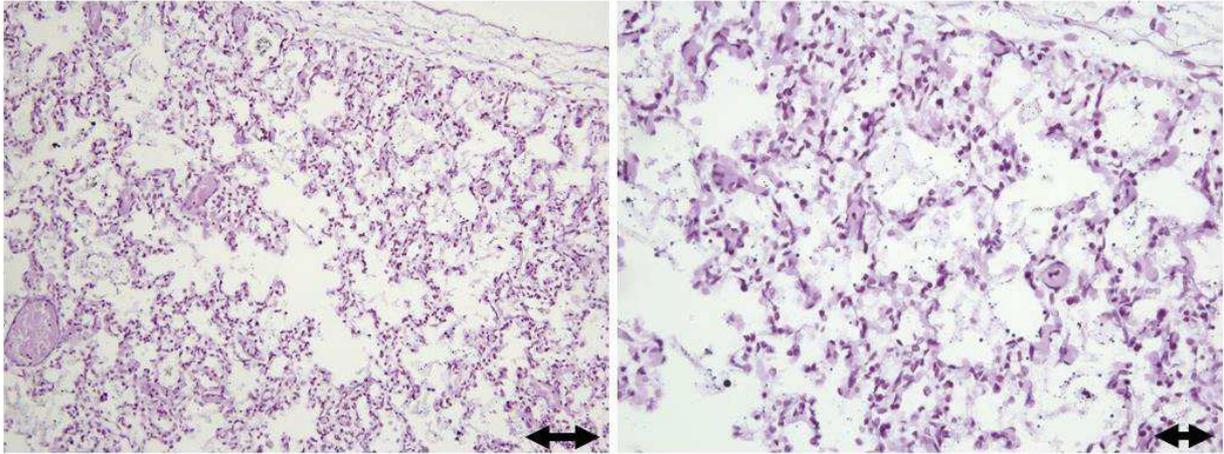


Figure 17 Colorations spéciales – fœtus de 39SA, non macéré (à gauche) - fœtus de 40SA, macéré (à droite) (x40, échelle  $\leftrightarrow$  = 20  $\mu$ m)

Pour la coloration de l'élastine, nous avons testé un nouveau protocole de coloration, avec une augmentation du temps de coloration au maximum (16 minutes) et absence de contre-coloration. Ces modifications n'ont pas permis d'améliorer le marquage.



*Figure 18 Protocole modifié pour la coloration des fibres élastiques (à gauche x20, échelle  $\leftrightarrow$  = 50  $\mu$ m / à droite x40, échelle  $\leftrightarrow$  = 20  $\mu$ m)*

L'utilisation de l'anticorps anti-collagène IV a donc été retenue.

### **b. Localisation**

L'analyse de différentes coupes histologiques pulmonaires en région apicale, moyenne et basale apparaissait intéressante pour confirmer l'absence du gradient ventilation – perfusion chez le fœtus et à la naissance. Cette cartographie aurait permis de déterminer une surface alvéolaire moyenne pour chaque cas. Sur les 282 inclus, le nombre de blocs réalisés variaient de un à huit, avec en majorité des prélèvements pulmonaires intéressant la partie moyenne des poumons. Quelques cas comportaient également soit des échantillons d'apex ou de base. Il a donc été difficile d'obtenir pour chaque cas trois prélèvements représentatifs du poumon, seule la partie moyenne étant disponible pour chaque cas. Par conséquent, seule la partie moyenne du poumon a été retenue pour une quantification reproductible des surfaces alvéolaires.

Le choix de la zone d'étude a porté sur les alvéoles distales, sous-pleurales, en raison d'une fixation optimale par le formaldéhyde, et de ce fait, d'un meilleur marquage par l'anticorps anti-collagène IV ou en coloration standard.

Afin d'étudier l'impact de ce choix, des mesures ont également été réalisées en région proximale, pour investiguer un potentiel effet de la localisation de la mesure sur la taille alvéolaire.

### **c. Numérisation des lames**

Sur le cas avec la plus petite surface pulmonaire disponible (19,5 mm<sup>2</sup>), 38 images ont pu être réalisées de manière contiguë en région périphérique sous-pleurale à un grossissement x40. Pour chaque photographie, il était repéré 4 à 5 alvéoles complètes, directement au contact de la plèvre, soit une moyenne de 171 alvéoles analysables.

Pour chaque cas, il a donc été décidé de réaliser 20 photos, afin d'obtenir 100 alvéoles sous-pleurales complètes, analysables.

Vingt photos ont également été réalisées en localisation proche du hile, en privilégiant les zones péri-septales, pour permettre l'analyse de 100 alvéoles.

### **d. Mesure des surfaces alvéolaires**

A l'aide de la macro programmée sur ImageJ, la surface alvéolaire a été mesurée sur 100 alvéoles de localisation « distale » pour l'ensemble des 282 cas. Pour les mesures des alvéoles « proximales », l'analyse n'a pas pu être réalisée pour deux cas pour lesquels nous ne disposons que des lames en coloration HE standard. La macération trop importante ne permettait pas de délimiter les contours alvéolaires.

Pour chaque cas, l'échelle était de 214 pixels pour 100 microns, ce qui nous permettait de nous affranchir d'une conversion au cas par cas.

Pour chaque cas (hormis les deux cas sans les valeurs proximales), deux tableaux Excel étaient obtenus contenant les 100 mesures alvéolaires respectivement en localisation distale et en localisation proximale.

Pour les analyses descriptives, les données ont été réparties par groupe *Mort-né/AVB*, *Respi* et *Mort-né/Cesar*, sous-groupe d'AG et selon la position des mesures, afin d'obtenir pour chaque situation un tableur Excel contenant l'ensemble des mesures alvéolaires.

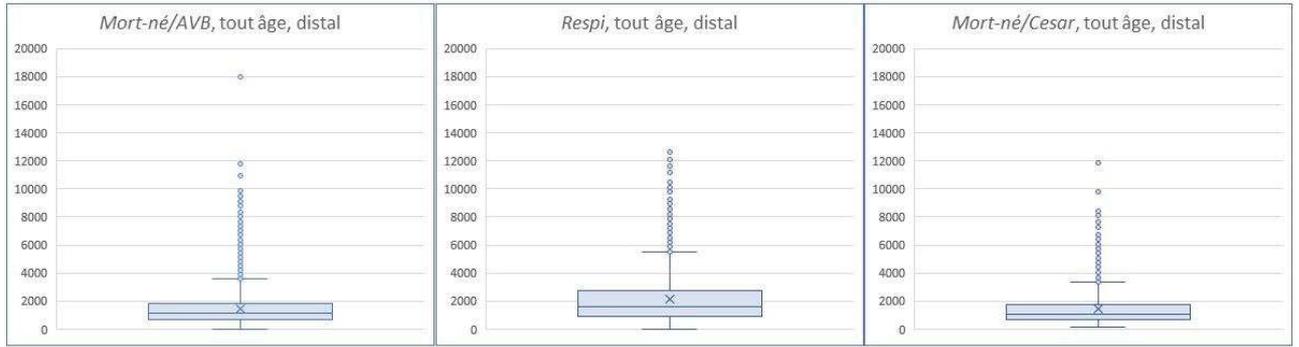
Les différents fichiers ont été répartis en dossier par groupe *Mort-né/AVB*, *Respi* et *Mort-né/Cesar*, et en sous-dossier par AG. Ces données ont ensuite été transmises au Dr Lamy pour modélisation et analyses comparatives.

### e. Analyses descriptives

#### ***Analyse descriptive par groupe tous âges confondus***

Les différentes valeurs des médianes, écart-types, 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles et les valeurs extrêmes pour les trois groupes en position distale sont présentés dans le tableau suivant :

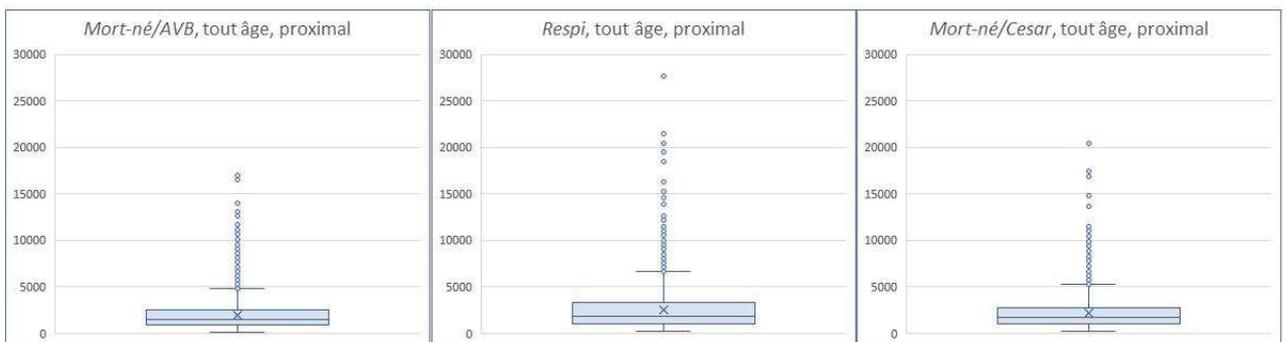
	Médiane ( $\mu\text{m}^2$ )	Ecart-type ( $\mu\text{m}^2$ )	2,5 <sup>ème</sup> percentile ( $\mu\text{m}^2$ )	97,5 <sup>ème</sup> percentile ( $\mu\text{m}^2$ )	Minimum ( $\mu\text{m}^2$ )	Maximum ( $\mu\text{m}^2$ )
<i>Mort-né/AVB</i>	1109	1134	312	4486	8	17999
<i>Respi</i>	1579	1747	346	6750	21	12735
<i>Mort-né/Cesar</i>	1076	1147	331	4607	148	11851



Ces résultats montraient une distribution des données sensiblement comparables entre les groupes, avec une médiane entre 1076 et 1579  $\mu\text{m}^2$ , et des valeurs comprises entre environ 0 et 4000  $\mu\text{m}^2$  pour les groupes *Mort-né/AVB* et *Mort-né/Cesar* et jusqu'à 6000  $\mu\text{m}^2$  pour le groupe *Respi*. Quelques valeurs extrêmes sortaient des moustaches supérieures pour les trois groupes.

Pour les valeurs proximales, les résultats étaient les suivants :

	Médiane ( $\mu\text{m}^2$ )	Ecart-type ( $\mu\text{m}^2$ )	2,5 <sup>ème</sup> percentile ( $\mu\text{m}^2$ )	97,5 <sup>ème</sup> percentile ( $\mu\text{m}^2$ )	Minimum ( $\mu\text{m}^2$ )	Maximum ( $\mu\text{m}^2$ )
<i>Mort-né/AVB</i>	1521	1426	380	5683	127	16956
<i>Respi</i>	1822	2344	406	8601	203	27677
<i>Mort-né/Cesar</i>	1675	1730	467	6673	199	20375



Comme pour les résultats des mesures en position distale, la distribution des données était similaire entre les groupes, avec une médiane entre 1521 et 1822  $\mu\text{m}^2$ , et des valeurs comprises entre environ 100 et 5000  $\mu\text{m}^2$  pour les groupes *Mort-né/AVB* et *Mort-né/Cesar* et jusqu'à 7000  $\mu\text{m}^2$  pour le groupe *Respi*. Quelques valeurs extrêmes sortaient des moustaches supérieures pour les trois groupes.

Les données complètes de l'analyse descriptive en groupe et en sous-groupes sont présentées dans le tableau B. L'ensemble des histogrammes et boîtes à moustache sont détaillés en annexe (Figures A à H).

#### **f. Analyses comparatives**

Il n'a pas été réalisé de comparaisons HE et IHC au sein des sous-groupes selon l'AG, en raison d'un faible nombre d'effectif et d'une inégalité de ces effectifs selon le critère de coloration.

Le détail des analyses statistiques réalisé par le Dr J. Lamy est joint en Annexes E et F.

#### ***Analyse simple de l'effet du groupe sur la taille alvéolaire (mesures distales) (Annexe E)***

##### **Description des données**

Les effectifs de chaque groupe sont assez hétérogènes, avec peu d'effectifs dans les groupes *Respi* et *Mort-né/Cesar* par rapport au groupe *Mort-né/AVB*.

	<i>Prématurité moyenne 32-35</i>	<i>Prématurité légère 36-37</i>	<i>Terme Précoce 38-39</i>	<i>Terme 40-41</i>	<i>Post- terme 42</i>	<i>Total</i>
<i>Respi</i>	7	4	8	12	2	33
<i>Mort-né/Cesar</i>	7	7	7	7	1	29
<i>Mort-né/AVB</i>	87	55	45	31	2	220
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>66</b>	<b>60</b>	<b>50</b>	<b>5</b>	<b>282</b>

Les analyses descriptives des histogrammes ont montré que les valeurs ne suivent pas une loi normale. Pour permettre d'effectuer les différents tests statistiques, une transformation en log a été réalisée. Les diagrammes quantile-quantile représentant cette transformation montrent que la majeure partie de la distribution des données suit une distribution log-normale (figure A). Les positions restent toutefois fortement dispersées et il est difficile d'apprécier visuellement un effet du groupe sur les mesures alvéolaires (figure B).

### Traitement statistique

Les données ont été modélisées par un modèle linéaire mixte avec trois prédicteurs pour les effets fixes (ordonnées à l'origine, groupe et AG) et un prédicteur pour les effets aléatoires (ordonnées à l'origine par sujet).

### Effet des facteurs

Le groupe et l'AG ont un effet significatif global sur la surface alvéolaire mesurée ( $p_{\text{groupe}} = 0.0042549$ ,  $p_{\text{age}} = 5.2185333 \times 10^{-5}$ ), de même que l'effet aléatoire lié au sujet ( $p = 0$ ).

Le groupe *Mort-né/AVB* a une taille alvéolaire significativement inférieure de 29 % ( $p=0,005$ ) par rapport au groupe *Respi*. Le groupe *Respi* a une taille alvéolaire significativement supérieure de 36 % ( $p=0,009$ ) par rapport au groupe *Mort-né/Cesar*.

Le groupe *Mort-né/AVB* a une taille alvéolaire supérieure de 5 % par rapport à celle du groupe *Mort-né/Cesar*, mais cette différence n'est pas significative ( $p=0,5$ ).

### **Analyse multivariée de l'effet du groupe, de l'AG et de la position sur la taille alvéolaire (Annexe F)**

#### **Description des données**

Du fait du nombre important de données à analyser, les sujets ont été regroupés en trois tranches d'AG : de 32 à 35 SA, de 36 à 39 SA et de 40 à 42 SA. Ce regroupement a été défini d'après l'étude de mortalité de Engle (50).

	<b>32-35</b>	<b>36-39</b>	<b>40-42</b>	<b>Total</b>
<i>Respi</i>	7	12	14	33
<i>Mort-né/Cesar</i>	7	14	8	29
<i>Mort-né/AVB</i>	87	100	33	220
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>126</b>	<b>55</b>	<b>282</b>

Les distributions de la taille alvéolaire (figure C) semblent montrer que :

- les mesures proximales sont globalement plus élevées que les mesures distales ;
- pour les groupes *Respi* et *Mort-né/AVB*, il existe une augmentation de la taille alvéolaire selon l'âge ;
- pour le groupe *Mort-né/Cesar*, il existe un pic de la taille alvéolaire sur la tranche d'âge 36-39 ;
- le groupe *Mort-né/AVB* a une taille alvéolaire inférieure à celle du groupe *Respi*.

#### **Traitement statistique**

Les données sont modélisées par un modèle linéaire mixte avec quatre prédicteurs pour les effets fixes (ordonnées à l'origine, groupe, AG et position), trois pour les interactions de

premier ordre (groupe-AG, groupe-position et AG-position), et un prédicteur pour les effets aléatoires (ordonnées à l'origine par position et par sujet).

### Effet des prédicteurs

La figure 12 présente les estimations du modèle, avec leurs intervalles de confiance à 95 %, groupées selon les facteurs.

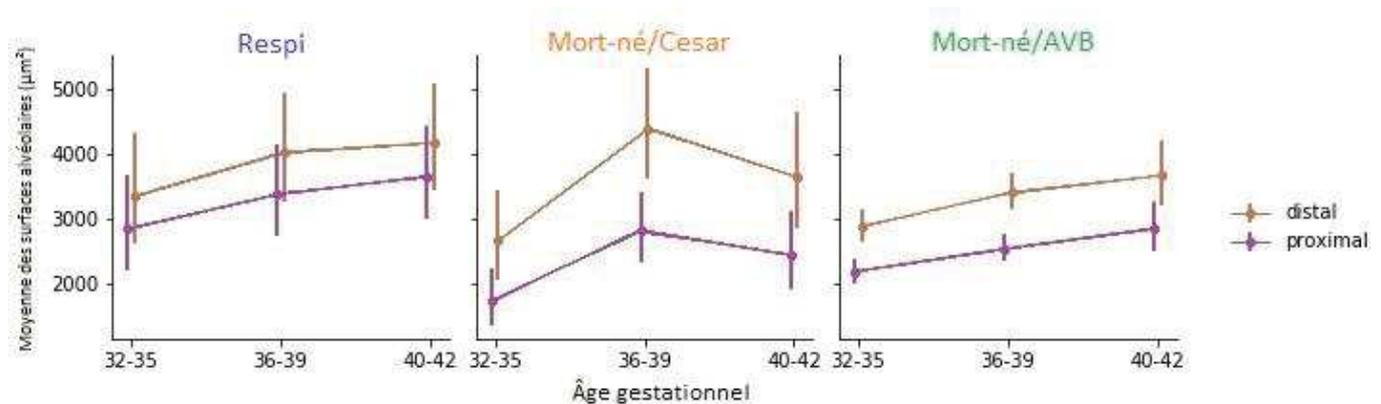


Figure 19 Effet de l'âge par groupe et par position

La taille des intervalles de confiance reflète bien la différence entre les effectifs des trois groupes : le groupe *Mort-né/AVB* est plus important avec des intervalles de confiance réduits par rapport aux deux autres groupes, hormis pour la tranche d'âge 40-42 plus faiblement représentée.

De façon globale, les mesures proximales sont plus élevées que les mesures distales, avec une augmentation statistiquement significative de la surface alvéolaire de 33 % ( $p=1e^{-07}$ ).

Dans les groupes *Mort-né/AVB* et *Respi*, la taille alvéolaire augmente avec l'AG (respectivement de 17 % et 10 % pour le groupe *Mort-né/AVB* et 19 % et 6 % pour le groupe *Respi*) entre les différentes tranches d'âge, mais cet effet n'est pas significatif à l'exception

de la comparaison 36-39/32-35 dans le groupe *Mort-né/AVB* ( $p=0,002$ ). Dans le groupe *Mort-né/Cesar*, nous notons une augmentation significative de la taille en comparant les sous-groupes d'AG 32-35 et 36-39 (+64 %,  $p=0,003$ ), puis une diminution non significative entre les sous-groupes d'AG 36-39 et 40-42 (-15 %,  $p=0,74$ ).

En raison de l'interaction entre le groupe et l'AG, il est compliqué de décrire un effet global du groupe. L'évolution en fonction de l'âge est plutôt similaire entre le groupe *Mort-né/AVB* et le groupe *Respi* et permet de mettre en évidence une plus petite taille alvéolaire dans le groupe *Mort-né/AVB* (-20 %,  $p=0,0005$ ) par rapport au groupe *Respi*.

## IV. DISCUSSION

### 1. Population et choix méthodologique des critères d'évaluation

#### *Population étudiée*

Les autopsies ont été réalisées par trois médecins différents, tous expérimentés en pathologie fœtale, avec un protocole autopsique similaire. De ce fait, nous avons pu exclure un potentiel biais lié à la technique autopsique grâce à un mode de prélèvement reproductible. En effet, une étude a montré l'impact du mode de fixation du tissu pulmonaire (in situ vs. après ouverture puis extraction des poumons de la cavité thoracique), avec une taille alvéolaire qui était supérieure lors d'une fixation in situ (51). Sur notre site, l'ensemble des poumons a été fixé de façon standardisée, après éviscération.

L'inclusion d'une population de fœtus en contexte médical semble judicieuse pour mettre au point une technique fiable d'analyse morphométrique, puisqu'elle reproduit en partie, et particulièrement dans les cas de MFIU, les aspects de décomposition post-mortem des tissus. En effet, la macération in utero s'apparente sur le plan visuel aux modifications cytologiques que l'on peut observer en pathologie légale (disparition des noyaux cellulaires, aspect de « fading » du tissu, destruction des composants de la structure architecturale des alvéoles). Cet élément a été déterminant lors de la mise en place de la méthodologie, pour pouvoir ensuite extrapoler ces données et la technique d'analyse à une population de fœtus moins bien conservés. En revanche, la macération étant un processus anaérobie aseptique, nous n'avons pas pu retrouver dans notre population les potentiels facteurs de confusion en lien avec la putréfaction (emphysème), souvent présents dans les découvertes de nouveau-nés décédés en contexte médico-légal (15,52).

Une autre raison pour travailler avec une population de fœtus examinés en contexte médical est la certitude, pour une partie des sujets, ou la marge d'erreur réduite, pour les morts in utero, concernant l'âge fœtal, le mode d'accouchement et les événements péri- et post-partum. Ces éléments influencent la taille alvéolaire ; on connaît, par exemple, la dépendance de la taille alvéolaire et de l'âge fœtal.

### ***Choix des sous-groupes d'AG***

Pour l'inclusion des cas, l'AG minimal de 32 SA a été retenu en raison de la maturation suffisante du parenchyme alvéolaire (stade sacculaire avec différenciation des P2 permettant la présence de surfactant). Cet âge a également été retenu du fait d'une plus grande proportion de survie (99 % pour la tranche d'âge 32-34 SA contre 94 % à 27-31 SA), avec une différence de survie plus marquée sans pathologie néonatale grave (97 % pour la tranche d'âge 32-34 SA, contre 81 % à 27-31 SA) (53).

Lors des analyses descriptives, les différents sous-groupes ont été définis à l'aide des AG afin de définir des groupes homogènes sur le plan physiologique, d'après les définitions OMS de la prématurité, des naissances à terme et post-terme. Le sous-groupe 32-34 SA + 6 jours permettait de refléter la potentielle immaturité du système respiratoire, comme en témoigne les différentes recommandations sur la prise en charge réanimatoire pédiatrique, incluant une indication de corticothérapie jusqu'à la 34<sup>ème</sup> SA (54).

Au sein des naissances à terme, de nombreuses études montrent une augmentation des complications post-natales survenant chez des enfants nés à un terme précoce. Cette incidence est plus importante pour les AG de 37 et 38 SA, justifiant le découpage de ces deux sous-groupes. Ces complications apparaissent de manière similaire lors des grossesses post-terme (50).

### ***Position des mesures***

Nos résultats indiquent que la taille des alvéoles sous-pleurales chez les enfants mort-nés du groupe *Mort-né/Cesar* est significativement plus petite (-36%,  $p=0,009$ ) que chez les enfants ayant respiré du groupe *Respi*. Cette comparaison nous a permis de valider notre méthode de mesure. Nous avons ensuite démontré que la surface alvéolaire du groupe *Mort-né/AVB* est inférieure (-29%,  $p=0,005$ ) à celle du groupe *Respi*.

Nous avons démontré qu'il existe une différence significative de taille alvéolaire entre les alvéoles péri-hilaires et les alvéoles sous-pleurales, avec des surfaces alvéolaires plus grandes de 33 % ( $p=1e^{-07}$ ) en position proximale. Cette différence peut être expliquée par la présence des structures cartilagineuses en localisation proximale et absente en localisation distale. Ces structures réalisent une trame rigide ce qui fait que les structures alvéolaires présentes entre ces éléments sont moins compressibles. Comme ces alvéoles doivent, néanmoins, participer aux échanges pulmonaires, leur volume de départ est plus grand, le peu d'extensibilité de la région leur permettant d'atteindre ainsi leur volume utile au moment de l'inspiration. La position distale pour la mesure des surfaces alvéolaires permet donc d'étudier les propriétés d'expansion élastique du parenchyme pulmonaire, en s'affranchissant de l'effet possible de la présence de cartilage autour des structures alvéolaires. De plus, les contours alvéolaires sont plus facilement identifiables dans cette localisation, qui bénéficie d'une meilleure fixation par le formaldéhyde.

Par ailleurs, sur le plan physiologique, l'aération pulmonaire se fait de la trachée vers les alvéoles distales. Il a été décrit par Hooper (2009) que la mise en place de la CRF chez le nouveau-né se faisait essentiellement lors des 5 premières inspirations, avec une aération des alvéoles de la région péri-hilaire vers la périphérie par un gradient trans-pulmonaire

(3,47,48). Une différence pourrait donc apparaître en cas de respiration peu profonde ou de rares mouvements inspiratoires, ne permettant que l'aération des voies aériennes proximales ou en lien avec le mécanisme de compression-distension lors du passage par la filière génitale.

Cependant, cette différence de surfaces alvéolaires en fonction de la position de la mesure se retrouve aussi bien pour les groupes *Respi* que pour les groupes sans respiration *Mort-né/AVB* et *Mort-né/Cesar*. Cet effet semble donc plutôt en lien avec la structure du parenchyme pulmonaire. Ces résultats indiquent que la localisation des mesures est importante pour l'appréciation de la distension alvéolaire.

La ventilation va se faire des voies aériennes proximales vers les voies aériennes distales. En cas de mobilisation de petits volumes d'air, l'aération ne sera pas efficace en région distale sous-pleurale. De ce fait, le DA se fera dans un premier temps sur les alvéoles proximales, puis distales. Pour évaluer une respiration active efficace, i.e. qui va permettre la survie du nourrisson, il semble intéressant d'étudier les alvéoles pulmonaires sous-pleurales.

Notre travail n'a pas permis d'étudier un éventuel impact du choix du prélèvement par rapport à la localisation de mesure entre apex, partie moyenne ou base du poumon. Il existe une différence de ventilation et de perfusion en lien avec la gravité qui induit une différence de pression au sein du poumon (55). La ventilation est plus importante en région apicale, car la pression pleurale est plus négative qu'en position basale, avec des alvéoles plus ouvertes. Cet effet est décrit en position debout. En position couchée, il est décrit un discret gradient antéro-postérieur. Chez le fœtus, nous pouvons nous affranchir de cet effet, puisqu'il n'existe pas d'effet de pesanteur in utero. La localisation du lobe pulmonaire étudié ne semblerait donc pas avoir un impact majeur sur la taille alvéolaire. Une éventuelle étude de

ce facteur nécessiterait une inclusion prospective de cas avec réalisation de prélèvements étagés du poumon au niveau apical, moyen et basal.

### ***Cible et méthode de coloration***

L'éventuelle différence de mesures entre les lames HE et d'IHC n'a pas été étudiée. Il serait intéressant de réaliser des mesures à la fois sur la lame HE et sur la lame IHC, afin d'étudier une éventuelle sur- ou sous-estimation des surfaces alvéolaires, pour les cas où seule la lame HE serait disponible.

Pour le choix du marquage le plus efficient pour délimiter le contour alvéolaire, le marquage par l'anticorps anti-collagène IV était le plus satisfaisant, avec un marquage homogène, continu et intense des lames basales sur l'ensemble des prélèvements. Le reste des techniques histochimiques et immunohistochimiques était insuffisant pour permettre une bonne délimitation des alvéoles. Certaines cibles de la structure alvéolaire, comme les P2 ou le surfactant, n'ont pas pu être étudiées, puisqu'elles n'étaient pas disponibles dans notre laboratoire, mais pourraient être évaluées dans le cadre de recherches complémentaires. Néanmoins, comme les P2 ne réalisent pas un revêtement continu des parois alvéolaires, elles ne répondent pas aux critères de choix de marquage. Ce n'est pas le cas des P1 qui couvrent 98% de la surface alvéolaire et qui pourraient constituer une cible de choix. Cependant, en cas de macération ou de fixation insuffisante, le risque de destruction de ces cellules est élevé.

## 2. Etudes des pratiques actuelles

L'analyse standard en HE apparaît peu fiable, avec une sensibilité et une spécificité insuffisantes. En effet, bien que la reproductibilité inter-observateur soit bonne, le taux d'erreur reste important avec près de 40 % de sujets mal classés. Il n'existe pas de critères définis pour l'évaluation du DA dans la littérature ou dans des recommandations de pratiques. Les seules définitions proposées restent subjectives et peu reproductibles.

Actuellement de nombreuses études portent sur l'utilisation des techniques d'imagerie dans l'évaluation post-mortem des organes internes, qui pourrait permettre de s'affranchir de l'autopsie. Leur utilisation reste limitée à la recherche ou en cas de refus de l'autopsie par les parents hors contexte médico-légal, du fait d'un niveau de preuve insuffisant pour le moment. Les études s'intéressant à l'analyse histologique se concentrent essentiellement sur la présence de foyers d'emphysème, qui pourraient attester d'une respiration active (56), mais ces études n'ont pas permis de démontrer un lien certain entre la présence de ces foyers d'emphysème et une respiration active.

Le point essentiel qui ressort de toutes ces études est l'absence de critère isolé fiable pour déterminer si un enfant est né vivant ou non. Pour chaque cas, il faut donc s'appuyer sur un ensemble d'arguments permettant d'émettre l'hypothèse la plus vraisemblable. L'attitude la plus prudente reste de connaître les limites des différentes techniques d'analyse (macroscopique et microscopique), et savoir s'abstenir de répondre, en raison des conséquences potentielles d'un faux positif ou d'un faux négatif.

### 3. Analyse morphométrique

L'analyse morphométrique cherche à s'affranchir de l'effet subjectif de l'observateur en objectivant l'existence d'une différence ou non.

L'analyse des différents histogrammes (Figures A à H) montre que les valeurs ne suivent pas une loi normale, avec un regroupement des mesures dans les valeurs basses. Les données brutes obtenues montrent une importante dispersion des résultats, que ce soit pour les groupes *Mort-né/AVB*, *Respi* et *Mort-né/Cesar* et les différents sous-groupes. Ainsi, la simple analyse des différents paramètres descriptifs obtenus ne permet pas de prévoir un éventuel effet du groupe ou de l'AG sur la surface alvéolaire.

Après traitement statistique, notre étude a permis de mettre en évidence la présence d'une différence statistiquement significative entre les alvéoles du groupe « *Respi* » et celles des groupes de fœtus n'ayant pas respiré (29%,  $p=0,005$  pour le groupe *Mort-né/AVB* et 36%,  $p=0,009$  pour le groupe *Mort-né/Cesar*). Il existe donc bien en théorie une différence significative entre les nouveau-nés ayant respiré et ceux mort-nés, quel que soit le mode d'accouchement. Cet élément confirme la validité de l'utilisation du DA comme preuve de respiration active et valide notre méthode d'analyse.

Cependant, bien que nous ayons exclus les cas de fœtus ayant bénéficié d'une réanimation dès la naissance, le groupe *Respi* comprend des nouveau-nés décédés dans un cadre hospitalier. Pour la plupart, des manœuvres de réanimation ont donc été entreprises lors de la prise en charge. La différence observée a donc pu être surévaluée par rapport à la réalité. Il ne semble cependant pas aisé de contourner ce biais, puisque cela nécessiterait l'inclusion de cas avec décès brutal et sans recours à des techniques invasives de réanimation. Or ces enfants ne sont pas adressés systématiquement pour examen médical post-mortem. Les

manœuvres de réanimation ou support respiratoire ne sont pas anodines et, sur le moyen et long terme, peuvent produire des lésions pulmonaires telle que la dysplasie broncho-pulmonaire (57). Nous avons évalué la présence de lésions histologiques dans le groupe *Respi*. 12 % des cas présentaient une maladie des membranes hyalines, 45 % un emphysème focal ou modéré (jusqu'à 50% du prélèvement) et 9 % un emphysème marqué (plus de 50% du prélèvement). Nous avons effectué des mesures en dehors de ces foyers lésionnels afin d'éviter les sources directes de biais, mais pour les atteintes plus diffuses, une surestimation reste probable. La constitution d'un groupe *Respi* sans biais apparaît difficile.

Notre étude a également permis de mettre en évidence une différence de 5 %, non significative, mais présente entre les enfants mort-nés accouchés par césarienne ou par voie basse, confirmant le caractère minime mais insuffisant de l'effet du passage via la filière génitale lors de la mise en route de la respiration aérienne à la naissance. Etant donné le faible effectif du groupe *Mort-né/Cesar*, ce résultat doit être approfondi par l'augmentation de l'effectif du groupe.

Pour les cas « faux-positif » ou « faux-négatif » à l'étude histologique qualitative, il reste important de déterminer si la morphométrie permet de corriger cette lecture, afin d'éviter ces erreurs. Malheureusement, nos analyses ne permettent pas d'établir un modèle prédictif fiable, du fait d'effectifs trop peu importants au sein des groupes contrôles. De plus, l'important effet du groupe, de l'âge et de la position (non significatif) ne nous a pas permis d'établir avec précision une valeur seuil par classe d'âge à partir de laquelle nous pourrions affirmer le caractère déplié des alvéoles.

Le traitement statistique en analyse multivariée a toutefois permis de mettre en évidence des éléments intéressants, bien que non significatifs.

***La présence d'une taille alvéolaire plus importante en position proximale que distale***

Comme décrit précédemment, ce résultat peut s'expliquer par la présence des structures cartilagineuses en localisation proximale et leur absence en localisation distale. Les raisons de cette différence ont été discutées en détail au point 1 de ce chapitre (Position des mesures). Pour résumer l'argumentaire précédent, la taille des alvéoles sous-pleurales semble être corrélée à une respiration active et efficace.

***L'augmentation progressive de la taille alvéolaire avec l'AG***

Selon les données de la littérature, le volume alvéolaire augmente de façon proportionnelle à l'augmentation de la taille du nouveau-né (58). Nous avons obtenu un résultat similaire, à la fois dans le groupe *Respi* et *Mort-né/AVB*, ce qui nous permet de conclure à une bonne représentativité des tranches d'âge au sein de nos groupes.

Nous avons obtenu un résultat discordant pour le groupe *Mort-né/Cesar* avec une augmentation significative de la taille alvéolaire pour la comparaison entre les sous-groupes 32-35/36-39, puis une diminution non significative entre les sous-groupes 36-39 et 40-42. Après relecture de l'ensemble des dossiers cliniques, l'un des cas du sous-groupe 36-39 avait bénéficié de manœuvres de réanimation, pouvant expliquer l'augmentation trop importante de la taille alvéolaire dans ce sous-groupe. Sur un deuxième cas de ce sous-groupe, il était décrit quelques mouvements respiratoires après extraction fœtale dans un contexte d'IMG. La modélisation a été refaite après exclusion de ces deux cas. La courbe de l'effet de l'âge sur la surface alvéolaire reste sensiblement identique, mais nous avons noté une diminution de l'intervalle de confiance. L'origine de cette discordance pourrait être en rapport avec un biais de sélection. L'augmentation des effectifs de ce groupe, en parallèle avec la vérification des données cliniques, pourrait permettre éventuellement de corriger cette discordance.

Les mesures de taille alvéolaire ont été effectuées manuellement, bien qu'assistées par logiciel. Ceci pourrait constituer une source de biais car la subjectivité de l'appréciation visuelle par le médecin est toujours présente. La mesure reste subjective comme pour la lecture standard. Il serait intéressant de faire réaliser les mesures par un deuxième opérateur, pour rechercher si les valeurs obtenues sont comparables. Une solution serait de permettre une automatisation complète des mesures. Cette méthode nécessitera un contraste suffisant et ne serait pas possible sur une coloration HE standard. L'éventuelle différence entre les colorations n'a pas été étudiée. Par ailleurs, l'absence de certains blocs de paraffine n'a pas permis de réaliser un immunomarquage pour l'ensemble de notre cohorte.

Au total, notre analyse par modélisation simple permet de confirmer l'existence d'une différence significative entre les surfaces alvéolaires des nouveau-nés ayant respiré et ceux mort-nés. L'analyse complémentaire plus complexe ne permet pas d'établir une différence statistiquement significative, mais nous conforte dans la bonne représentativité de notre cohorte, en confirmant l'effet de l'âge sur la surface alvéolaire.

#### **4. Problèmes des « faux négatifs » et « faux positifs »**

Parmi les cas mal interprétés en lecture standard au MO, nous pouvons évoquer plusieurs explications possibles. Le premier, et le plus important, porte sur l'échantillonnage et la sélection du bloc en paraffine inclus dans notre étude. Ainsi, chez un enfant né vivant et présentant une atélectasie lobaire, si l'analyse a porté sur le bloc de poumon lésionnel, l'examen histologique, tout comme l'analyse numérique, montrera un aspect d'alvéoles non dépliées. Au contraire, dans le cas d'un fœtus présentant un emphysème pulmonaire suite

à une obstruction bronchique (59), l'aspect sera celui d'alvéoles dépliées. La localisation exacte de l'échantillonnage (zone lésionnelle ou zone saine) ou l'existence de ces anomalies n'est pas toujours connue.

De plus, certaines pathologies peuvent induire une augmentation des surfaces alvéolaires, comme la dysplasie bronchopulmonaire, à l'origine d'anomalies du développement alvéolaire, avec des alvéoles plus grandes mais moins nombreuses par défaut de formation des septas secondaires (31). La présence de manœuvres de réanimation induit également des modifications des tailles alvéolaires lors de ventilation mécanique.

Enfin, la lecture au MO se fait sur l'ensemble de l'échantillon, et permet de ne pas tenir compte des différences régionales de taille alvéolaire, de foyers d'emphysème ou d'atélectasie. La conclusion rendue par le pathologiste devra donc être une synthèse de l'ensemble des informations : le DA, mais aussi la présence d'une macération qui exclut le diagnostic de vie extra-utérine, la notion de manœuvres de réanimation qui explique une distension emphysémateuse, la présence d'une maladie des membranes hyalines qui oriente sur une respiration active ou encore les éventuelles pathologies bronchopulmonaires découvertes lors de l'examen. En l'absence de ces éléments, le risque d'erreur augmente. L'intérêt de l'analyse morphométrique est donc d'ajouter un élément fiable dans ces situations complexes.

## V. CONCLUSION

Dans le cadre de la découverte d'un nouveau-né décédé, en contexte de suspicion de néonaticide, la question posée au pathologiste médical par le magistrat est de déterminer si l'enfant est né vivant ou mort-né. L'étude du déplissement alvéolaire et sa fiabilité sont un enjeu important dans la pratique de l'anatomie pathologique médico-légale, puisque c'est l'un des principaux éléments sur lequel repose le diagnostic de vie extra-utérine. Ce dernier déterminera alors les poursuites ou l'absence de poursuite judiciaire à l'encontre de la mère.

L'analyse standard au microscope optique de coupes histologiques de prélèvements pulmonaires, colorées en hématoxyline-éosine, est difficile et source d'erreur. C'est pourtant la méthode actuellement utilisée, bien qu'il n'existe pas de définition ou de critères standardisés sur lesquels les anatomopathologistes médico-légaux puissent s'appuyer. Pour ces raisons, cette technique fait souvent l'objet de critiques. La possibilité de faux positif a également été évoquée, du fait d'un potentiel impact des mécanismes de compression-distension de la cage thoracique du fœtus lors de l'accouchement par voie basse, qui pourrait entraîner un déplissement alvéolaire artéfactuel.

L'objectif de notre étude était de faire le point sur la fiabilité des techniques actuelles de détermination du déplissement alvéolaire. Nous avons ensuite cherché à mettre au point une méthode alternative quantitative pour étudier de façon fiable le déplissement alvéolaire ainsi que l'effet de la voie d'accouchement sur les surfaces alvéolaires des enfants mort-nés.

Pour ce faire, nous avons inclus dans notre étude des fœtus d'âge gestationnel s'étalant de 32 à 42 semaines d'aménorrhée, avec un groupe d'enfants ayant respiré (*Respi*, n=33), un groupe d'enfants mort-nés accouchés par césarienne (*Mort-né/Cesar*, n=29) et un groupe

d'enfants mort-nés accouchés par voie basse (*Mort-né/AVB*, n=220). Nous avons réalisé la mesure des surfaces alvéolaires à l'aide d'un logiciel (ImageJ) à partir des lames numérisées. L'ensemble des données a ensuite fait l'objet d'un traitement statistique, pour réaliser la comparaison des surfaces alvéolaires entre les différents groupes étudiés.

Nous avons réalisé une lecture des préparations histologiques en coloration HE en double aveugle (LO et AG) de notre cohorte, basée sur une analyse globale à faible et moyen grossissement. Cette analyse a permis de déterminer avec justesse si le fœtus a respiré ou non dans environ 60 % des cas, avec une bonne concordance inter-observateur. Au vu de l'important taux d'erreur, dans près de 40 % des cas, nous avons mis au point un protocole d'analyse morphométrique, afin de déterminer si une analyse numérique fine, à fort grossissement, permettrait d'augmenter la fiabilité de ce critère.

Nos résultats ont montré une différence significative entre les groupes d'enfants mort-nés *Mort-né/AVB + Mort-né/Cesar* et le groupe *Respi*, avec des surfaces alvéolaires environ 30% plus grandes pour le groupe *Respi*. Nous avons également mis en évidence une différence non significative entre le groupe *Mort-né/AVB* et le groupe *Mort-né/Cesar*, avec des surfaces alvéolaires 5 % plus petites dans le groupe *Mort-né/Cesar*, un différentiel impossible à apprécier en lecture directe conventionnelle.

Les analyses complémentaires ont montré également un effet de l'âge à l'intérieur des groupes, avec une augmentation des surfaces alvéolaires proportionnelle à l'augmentation de l'âge de la grossesse, ainsi qu'un effet de la position géographique de la mesure sur la surface alvéolaire, les alvéoles étant plus grandes en région proximale. Ces résultats n'étaient cependant pas significatifs, probablement du fait de l'inégalité de taille entre les groupes.

Au final, notre étude n'a pas permis, à ce stade, d'établir un modèle prédictif de valeur de surface alvéolaire pouvant être généralisé à la pratique anatomopathologique médico-légale. Les résultats sont néanmoins encourageants et il est prévu de poursuivre cette étude en incluant un nombre de cas suffisants pour pouvoir proposer un protocole fiable et reproductible de mesure des surfaces alvéolaires, utilisable en routine médico-légale.

VU

Strasbourg, le 14 avril 2020

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Marie-Pierre CHENARD



VU et approuvé

Strasbourg, le 15 avril 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



## ICONOGRAPHIE

**Tableau A-1 : tableau croisé (concordance entre les lecteurs)**

Lecteur A / Lecteur B	Mauvaise réponse	Bonne réponse	
Mauvaise réponse	86	19	105
Bonne réponse	31	146	177
	117	165	282

**Tableau A-2 : Performances diagnostiques**

	Taux global de bonnes réponses	Sensibilité	Spécificité	VPP (estimée)	VPN (estimée)
Lecteur A	63 %	82 %	60 %	21 %	96 %
Lecteur B	59 %	55 %	59 %	15 %	91 %
A+B	61 %	68 %	60 %	18 %	93 %

Tableau B : analyses descriptives

Groupe	Age	Position	Nombre de mesures	Moyenne	Ecart-type	Variance	Erreur standard (s.e.m)	Minimum	Maximum
Respi	tous	distal	3300	2111	1746.64	3050740.11	30.41	20.56	12735.05
Respi	tous	proximal	3300	2547	2344.35	5495969.32	40.81	202.80	27676.64
Respi	tous	tous	6600	2329	2079	4320390	25.59	20.56	27677
Respi	32-35	distal	700	1806	1188.99	1413708.67	44.94	105.14	9214.95
Respi	32-35	proximal	700	1792	1347.88	1816791.26	50.95	202.80	8675.70
Respi	32-35	tous	1400	1799	1270.49	1614149.76	33.96	105.14	9214.95
Respi	36-37	distal	400	1501	1408.93	1985073.15	70.45	20.56	10178.04
Respi	36-37	proximal	400	2096	1789.01	3200552.13	89.45	222.90	13840.19
Respi	36-37	tous	800	1798	1636.60	2678456.92	57.86	20.56	13840.19
Respi	38-39	distal	800	2406	1953.93	3817849.81	69.08	235.98	12735.05
Respi	38-39	proximal	800	3216	3216.37	10345031.79	113.72	208.88	27676.64
Respi	38-39	tous	1600	2811	2690.92	7241072.73	67.27	208.88	27676.64
Respi	40-41	distal	1200	2433	1917.82	3678050.50	55.36	143.46	11828.04
Respi	40-41	proximal	1200	2818	2213.13	4897932.05	63.89	275.23	14931.78
Respi	40-41	tous	2400	2626	2079	4323150	42.44	143.46	14931.78
Respi	42	distal	200	1277	1178.44	1388732.62	83.33	208.41	6557.48
Respi	42	proximal	200	1797	1430.18	2045414.09	101.13	323.36	8357.94
Respi	42	tous	400	1537	1334.35	1780490.02	66.72	208.41	8357.94
Mort-né/Cesar	tous	distal	2900	1421	1146.80	1315154.88	21.30	147.66	11851.40
Mort-né/Cesar	tous	proximal	2900	2189	1730.21	2993623.29	32.13	199.07	20374.77
Mort-né/Cesar	tous	tous	5800	1805	1517.00	2301298.00	19.92	147.66	20374.77
Mort-né/Cesar	32-35	distal	700	1039	751.12	564178.99	28.39	177.57	6761.68
Mort-né/Cesar	32-35	proximal	700	1471	1075.10	1155836.80	40.63	199.07	6556.54
Mort-né/Cesar	32-35	tous	1400	1255	951.93	906179.53	25.44	177.57	6761.68
Mort-né/Cesar	36-37	distal	700	1557	1248.75	1559373.57	47.20	147.66	7909.81
Mort-né/Cesar	36-37	proximal	700	2141	1655.18	2739625.06	62.56	305.14	11131.31
Mort-né/Cesar	36-37	tous	1400	1849	1494.42	2233288.39	39.94	147.66	11131.31

			Percentile 2,5	Q1	Médiane	Q3	Percentile 97,5	Ecart inter-quartiles	IC valeurs borne inf	IC valeurs borne sup	coefficient d'asymétrie	Kurtosis
Respi	tous	distal	346.44	902.34	1579.44	2750.70	6749.54	1848.36	-1313.96	5535.24	2.03	8.64
Respi	tous	prox	406.03	1014.25	1822.20	3264.60	8600.97	2250.35	-2049.19	7143.86	2.75	16.01
Respi	tous	tous	369	968	1675	2972	8008	2004	-1746	6404	2.66	15.74
Respi	32-35	distal	432.20	926.87	1497.43	2373.72	4577.89	1446.85	-527.95	4140.91	1.68	7.57
Respi	32-35	prox	339.16	846.73	1395.79	2301.05	5489.43	1454.32	-854.65	4438.13	1.82	7.17
Respi	32-35	tous	382.23	895.21	1454.67	2334.00	5124.88	1438.79	-693.16	4291.39	1.77	7.43
Respi	36-37	distal	199.98	599.18	1099.30	1877.45	6158.76	1278.27	-1269.34	4270.36	2.42	10.55
Respi	36-37	prox	319.11	851.40	1539.95	2894.16	6828.67	2042.76	-1420.64	5613.48	2.12	9.85
Respi	36-37	tous	243.43	710.28	1285.28	2298.48	6520.67	1588.20	-1414.08	5011.01	2.28	10.55
Respi	38-39	distal	460.70	1072.55	1823.60	3007.01	7981.19	1934.46	-1429.30	6241.59	2.16	9.38
Respi	38-39	prox	467.27	1099.07	2168.69	4074.65	12199.66	2975.58	-3097.56	9529.51	2.67	13.30
Respi	38-39	tous	460.70	1081.66	2016.12	3575.23	10187.08	2493.57	-2467.05	8089.17	2.89	16.12
Respi	40-41	distal	362.62	1100.00	1850.93	3173.72	7652.90	2073.72	-1329.34	6195.99	1.62	5.92
Respi	40-41	prox	513.03	1199.18	2162.15	3690.89	8540.54	2491.71	-1524.36	7159.71	1.63	6.01
Respi	40-41	tous	423.82	1155.61	2005.14	3443.22	8342.15	2287.62	-1451.75	6702.75	1.66	6.18
Respi	42	distal	311.14	575.47	824.07	1463.43	4904.14	887.97	-1046.55	3601.14	2.39	9.21
Respi	42	prox	409.29	795.56	1379.67	2247.55	5491.39	1451.99	-1023.14	4617.36	1.85	6.76
Respi	42	tous	360.69	662.85	1023.13	1936.68	5426.19	1273.83	-1086.03	4160.44	2.06	7.70
Cesar	tous	distal	331.31	695.44	1076.17	1769.63	4606.86	1074.18	-827.29	3669.97	2.60	13.16
Cesar	tous	prox	466.58	1080.84	1675.47	2738.20	6672.50	1657.36	-1203.75	5581.38	2.71	16.23
Cesar	tous	tous	377.07	841.12	1350.00	2240.42	5947.71	1399.30	-1168.82	4778.97	2.85	17.70
Cesar	32-35	distal	285.51	547.20	811.68	1305.37	2995.25	758.18	-435.84	2513.60	2.29	11.47
Cesar	32-35	prox	361.10	732.59	1148.36	1842.17	4337.98	1109.58	-639.48	3582.14	1.78	6.72
Cesar	32-35	tous	303.68	613.08	963.08	1564.25	3824.78	951.17	-612.27	3122.48	2.06	8.63
Cesar	36-37	distal	299.98	696.14	1126.40	2093.93	5080.44	1397.78	-894.74	4008.76	1.82	7.07
Cesar	36-37	prox	558.68	1063.79	1606.78	2667.87	6672.50	1604.09	-1108.71	5390.74	2.15	8.78
Cesar	36-37	tous	358.86	844.74	1388.08	2340.65	6159.88	1495.91	-1082.53	4780.56	2.15	9.27

Groupe	Age	Position	Nombre de mesures	Moyenne	Ecart-type	Variance	Erreur standard (s.e.m)	Minimum	Maximum
Mort-né/Cesar	38-39	distal	700	1866	1488.94	2216948.27	56.28	304.67	11851.40
Mort-né/Cesar	38-39	proximal	700	3035	2332.01	5438252.28	88.14	477.10	20374.77
Mort-né/Cesar	38-39	tous	1400	2451	2041.27	4166801.88	54.56	304.67	20374.77
Mort-né/Cesar	40-41	distal	700	1238.43	816.25	666263.26	30.85	147.66	6466.82
Mort-né/Cesar	40-41	proximal	700	1992.63	1146.63	1314754.97	43.34	391.59	10138.32
Mort-né/Cesar	40-41	tous	1400	1615.53	1064.01	1132107.76	28.44	147.66	10138.32
Mort-né/Cesar	42	distal	100	1315.64	591.26	349586.95	59.13	342.06	3188.32
Mort-né/Cesar	42	proximal	100	2994.26	1681.73	2828225.66	168.17	798.13	9619.63
Mort-né/Cesar	42	tous	200	2154.95	1512.91	2288900.36	106.98	342.06	9619.63
Mort-né/AVB	tous	distal	22000	1451.27	1133.56	1284969.08	7.64	8.41	17998.60
Mort-né/AVB	tous	proximal	21800	1917.13	1425.83	2032978.26	9.66	127.10	16956.07
Mort-né/AVB	tous	tous	43800	1683.13	1308.24	1711484.03	6.25	8.41	17998.60
Mort-né/AVB	32-35	distal	8700	1273.32	1016.94	1034158.39	10.90	8.41	17998.60
Mort-né/AVB	32-35	proximal	8700	1744.99	1323.40	1751396.71	14.19	131.31	13060.75
Mort-né/AVB	32-35	tous	17400	1509.16	1203.46	1448318.53	9.12	8.41	17998.60
Mort-né/AVB	36-37	distal	5500	1358.07	1019.59	1039556.49	13.75	128.04	9098.13
Mort-né/AVB	36-37	proximal	5300	1871.49	1312.19	1721833.48	18.02	127.10	10989.25
Mort-né/AVB	36-37	tous	10800	1610.03	1200.06	1440132.50	11.55	127.10	10989.25
Mort-né/AVB	38-39	distal	4500	1720.70	1292.96	1671738.04	19.27	162.15	10946.26
Mort-né/AVB	38-39	proximal	4500	2202.10	1668.89	2785206.19	24.88	136.45	16956.07
Mort-né/AVB	38-39	tous	9000	1961.40	1512.01	2286167.80	15.94	136.45	16956.07
Mort-né/AVB	40-41	distal	3100	1709.11	1271.43	1616530.90	22.84	46.73	9879.91
Mort-né/AVB	40-41	proximal	3100	2048.33	1438.55	2069429.21	25.84	252.80	11600.93
Mort-né/AVB	40-41	tous	6200	1878.72	1368.01	1871455.01	17.37	46.73	11600.93
Mort-né/AVB	42	distal	200	1696.15	887.07	786895.02	62.73	350.00	5082.24
Mort-né/AVB	42	proximal	200	2168.85	1254.93	1574861.10	88.74	533.18	7539.25
Mort-né/AVB	42	tous	400	1932.50	1110.82	1233917.80	55.54	350.00	7539.25

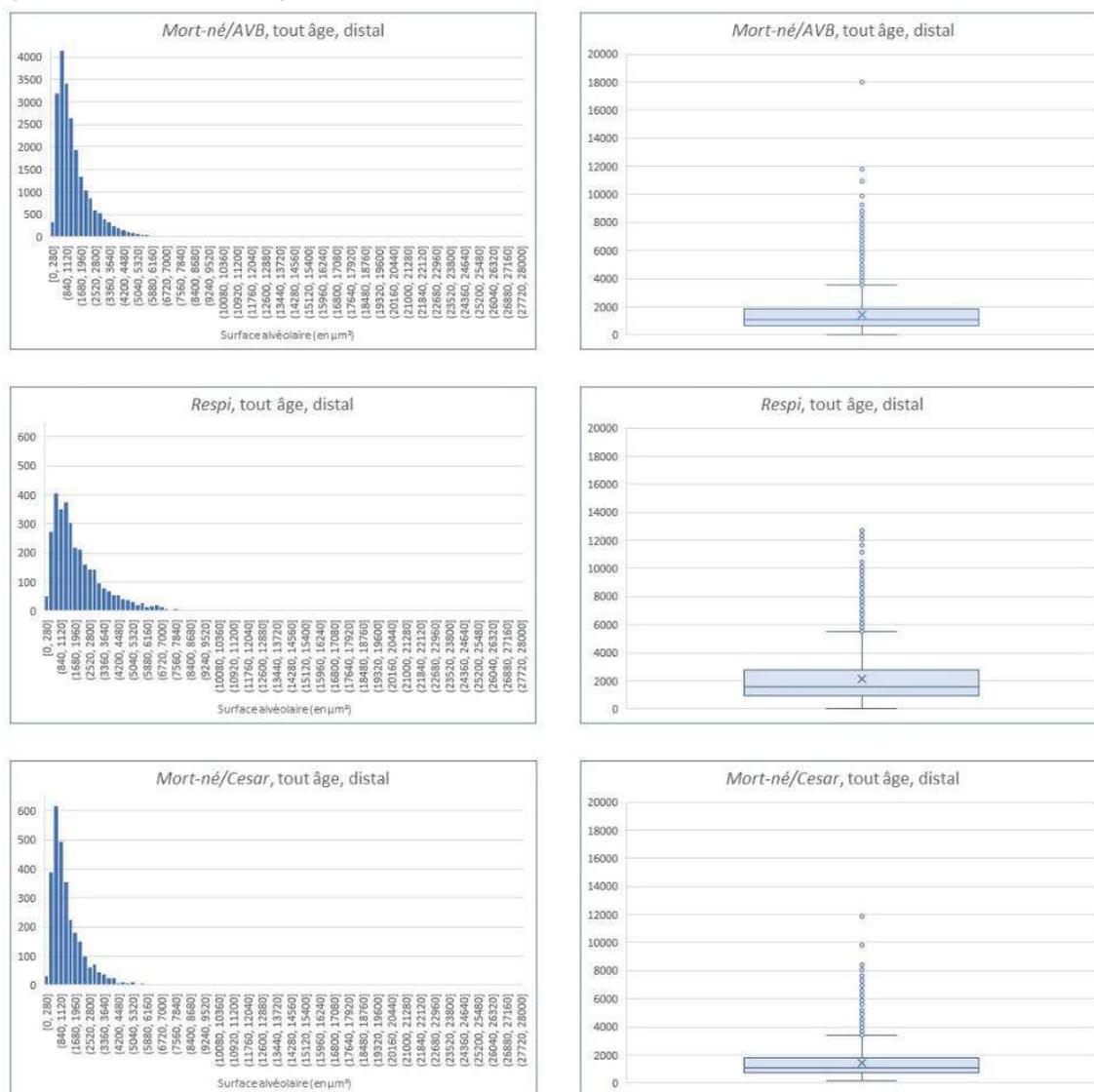
			Percentile 2,5	Q1	Médiane	Q3	Percentile 97,5	Ecart inter-quartiles	IC valeurs borne inf	IC valeurs borne sup	coefficient d'asymétrie	Kurtosis
Cesar	38-39	distal	511.79	932.36	1383.41	2172.43	6308.27	1240.07	-1057.21	4789.46	2.42	10.58
Cesar	38-39	prox	686.99	1514.72	2346.03	3826.28	9025.55	2311.57	-1543.36	7613.79	2.48	12.88
Cesar	38-39	tous	574.16	1141.82	1797.43	3102.45	8038.91	1960.63	-1553.62	6454.96	2.65	14.48
Cesar	40-41	distal	380.92	690.07	996.73	1504.56	3345.64	814.49	-364.16	2841.02	2.10	9.60
Cesar	40-41	prox	640.42	1191.47	1695.09	2530.72	4884.45	1339.25	-258.62	4243.88	1.65	7.60
Cesar	40-41	tous	447.96	866.12	1319.39	2030.96	4398.46	1164.84	-471.69	3702.75	1.81	8.25
Cesar	42	distal	615.92	931.43	1119.39	1596.38	2917.04	664.95	142.45	2488.83	1.34	4.48
Cesar	42	prox	1089.87	1721.85	2539.49	3723.95	7389.05	2002.10	-342.67	6331.18	1.41	5.25
Cesar	42	tous	689.97	1102.10	1698.36	2656.19	5952.70	1554.09	-828.45	5138.34	1.90	7.44
AVB	tous	distal	312.14	686.92	1109.35	1838.32	4485.57	1151.40	-770.60	3673.14	2.22	11.52
AVB	tous	prox	379.87	921.50	1520.56	2492.99	5683.22	1571.50	-877.59	4711.85	1.96	9.31
AVB	tous	tous	336.45	783.64	1298.13	2176.64	5165.48	1392.99	-881.03	4247.30	2.11	10.37
AVB	32-35	distal	301.62	611.22	968.22	1590.65	3993.95	979.44	-720.11	3266.76	2.87	20.89
AVB	32-35	prox	367.76	818.57	1375.93	2241.36	5383.00	1422.78	-849.19	4339.18	2.00	9.03
AVB	32-35	tous	324.30	695.33	1147.90	1922.43	4689.86	1227.10	-849.75	3868.06	2.34	12.52
AVB	36-37	distal	284.09	656.54	1050.93	1734.11	4103.98	1077.57	-640.72	3356.87	1.97	8.75
AVB	36-37	prox	386.89	927.34	1516.12	2480.14	5327.02	1552.80	-700.93	4443.92	1.62	6.60
AVB	36-37	tous	318.22	765.77	1255.84	2114.25	4827.10	1348.48	-742.30	3962.36	1.81	7.61
AVB	38-39	distal	344.32	815.30	1325.23	2254.67	5096.23	1439.37	-814.13	4255.53	1.77	7.23
AVB	38-39	prox	363.53	1049.07	1720.79	2892.64	6441.83	1843.57	-1069.75	5473.95	2.02	9.98
AVB	38-39	tous	351.39	913.43	1514.25	2579.44	5874.87	1666.00	-1002.48	4925.28	2.02	10.00
AVB	40-41	distal	382.44	837.27	1337.15	2189.02	5180.71	1351.75	-783.82	4202.04	1.94	8.00
AVB	40-41	prox	461.05	1048.01	1654.67	2636.10	5892.83	1588.08	-772.28	4868.94	1.86	8.07
AVB	40-41	tous	416.32	934.58	1473.36	2405.84	5574.31	1471.26	-803.06	4560.50	1.91	8.16
AVB	42	distal	597.84	1045.91	1467.29	2237.27	3637.72	1191.36	-53.11	3445.42	1.07	4.14
AVB	42	prox	680.18	1231.54	1792.76	2709.00	5578.82	1477.45	-305.83	4643.52	1.44	5.29
AVB	42	tous	655.13	1127.22	1628.27	2435.75	4902.25	1308.53	-251.29	4116.29	1.51	6.03

**Pour les figures A à H :**

*Histogrammes : Axe des abscisses = surface alvéolaire, axe des ordonnées = nombre d'alvéoles*

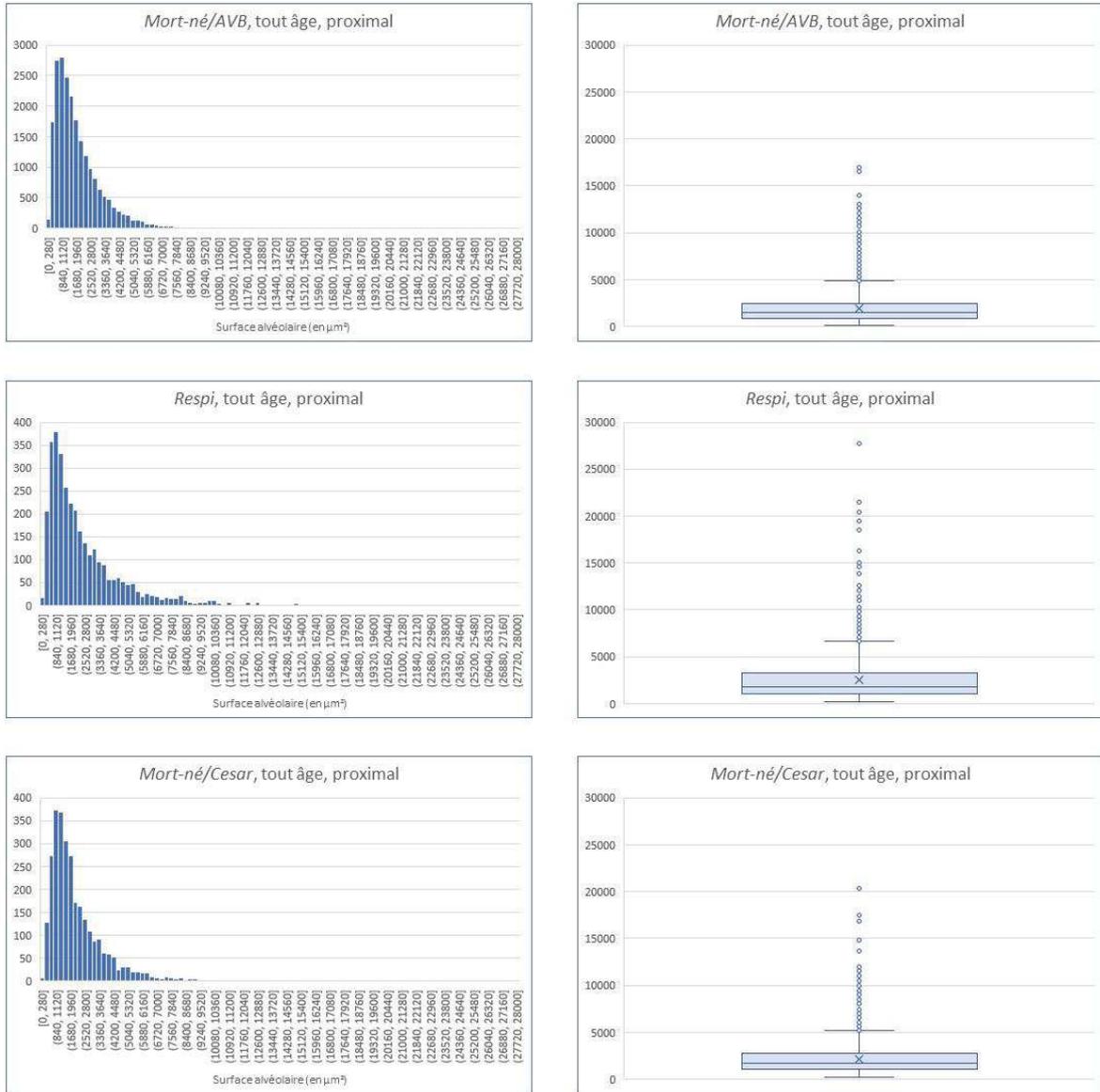
*Boîtes à moustache : Limites inférieure et supérieure de la boîte = 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile, ligne horizontale centrale = médiane, x = moyenne, moustaches inférieure et supérieure = minimum et maximum*

**Figure A : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires selon le groupe (mesures distales).**



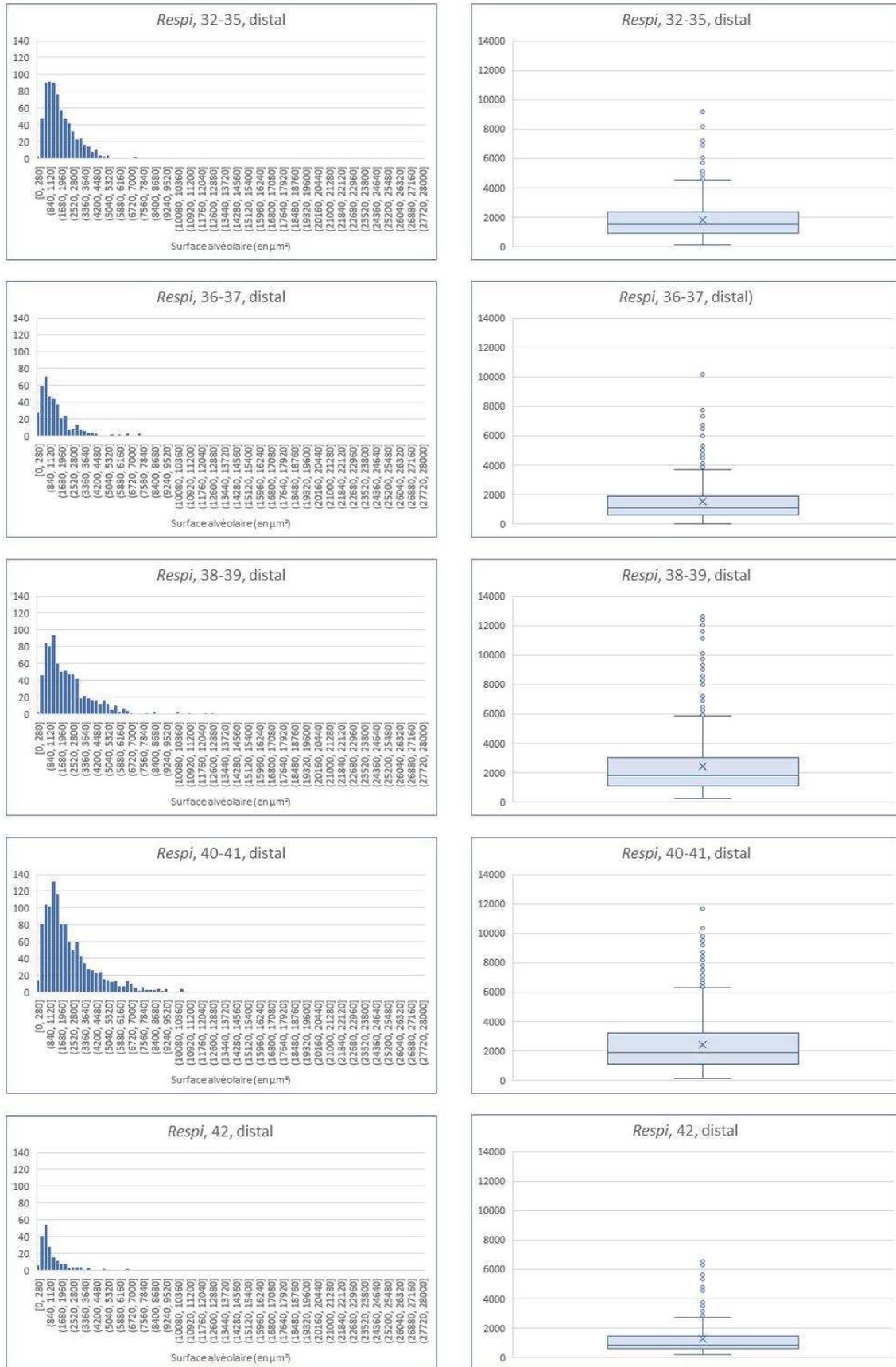
*Note : l'échelle de l'axe des ordonnées a été adaptée pour les groupes Respi et Mort-né/Cesar, du fait du petit effectif comparé au groupe Mort-né/AVB*

**Figure B : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires selon le groupe (mesures proximales)**



*Note : l'échelle de l'axe des ordonnées a été adapté pour les groupes Respi et Mort-né/Cesar, du fait du petit effectif comparé au groupe Mort-né/AVB*

Figure C : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « *Respi* » selon l'AG (mesures distales)



**Figure D : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « Respi » selon l'AG (mesures proximales)**

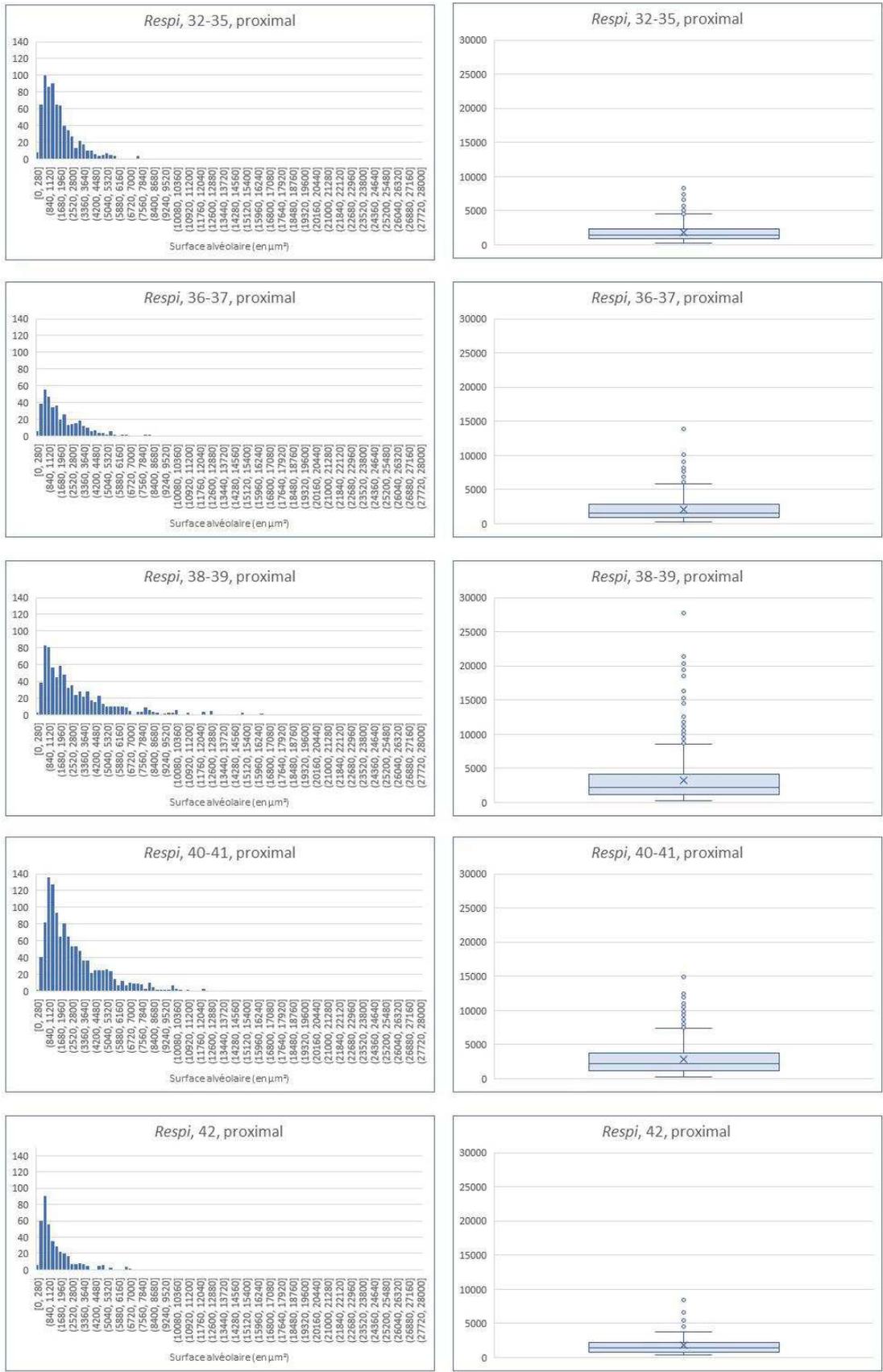
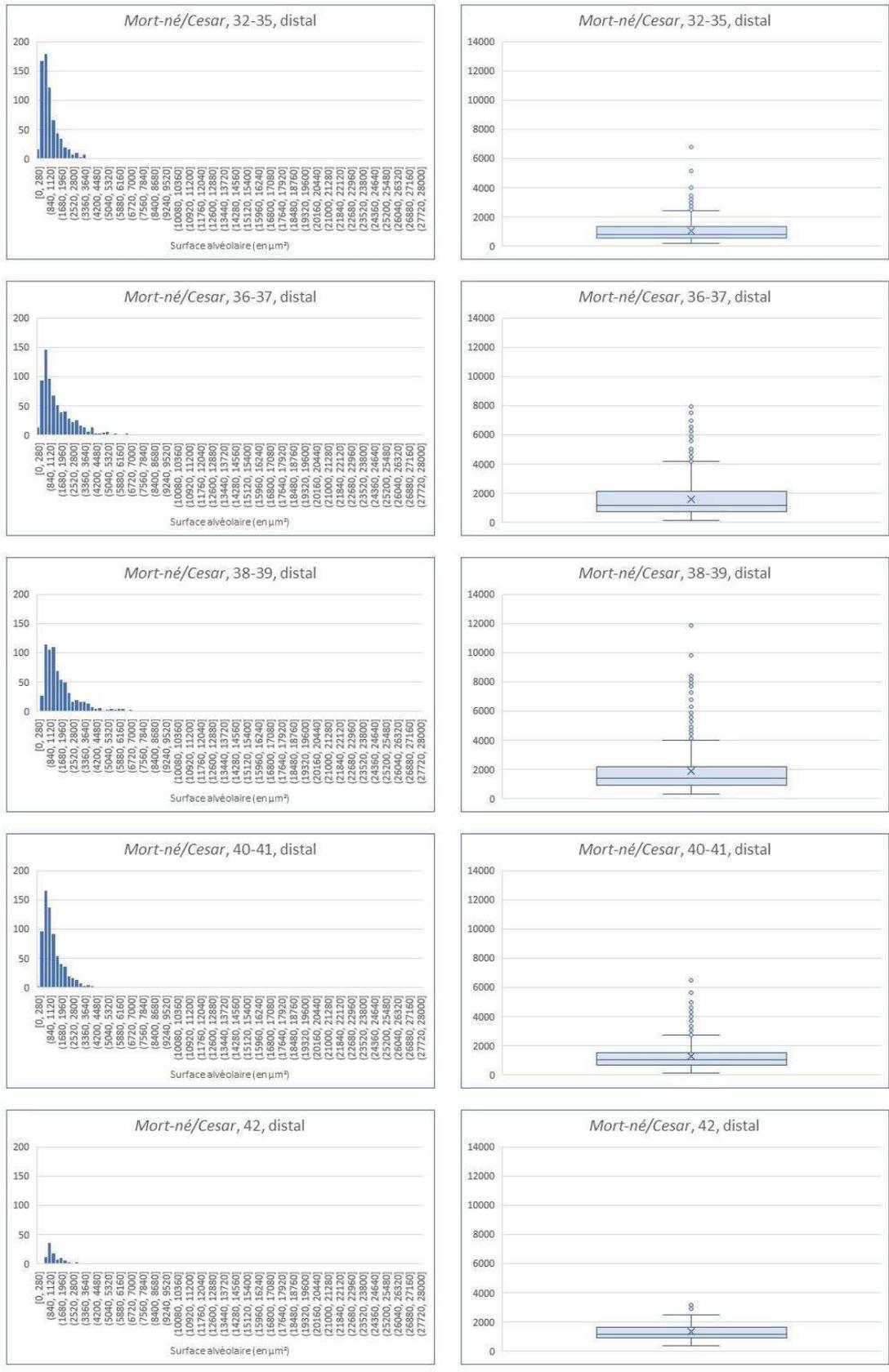


Figure E : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « *Mort-né/Cesar* » selon l'AG (mesures distales)



**Figure F : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « Mort-né/Cesar » selon l'AG (mesures proximales)**

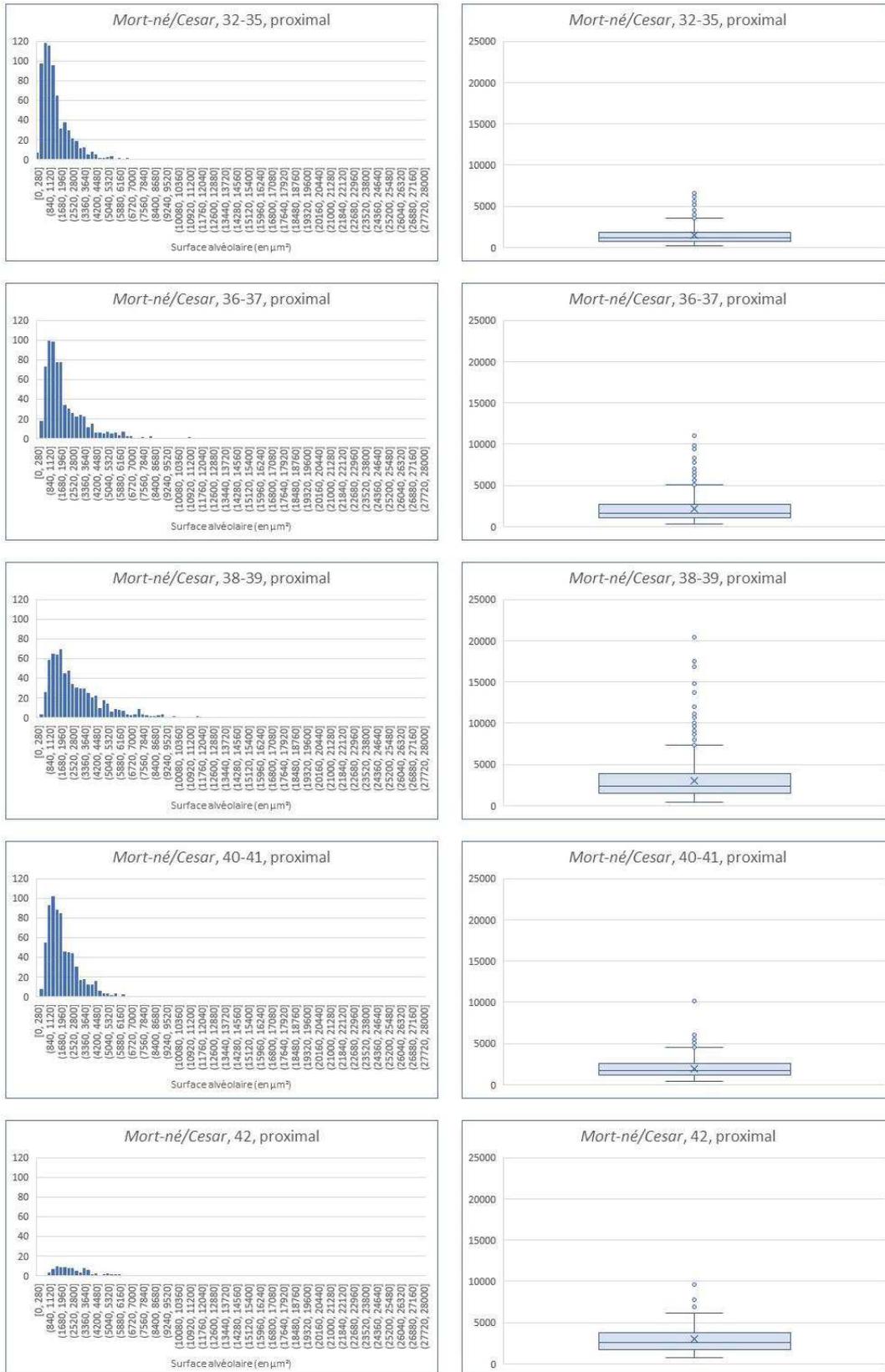
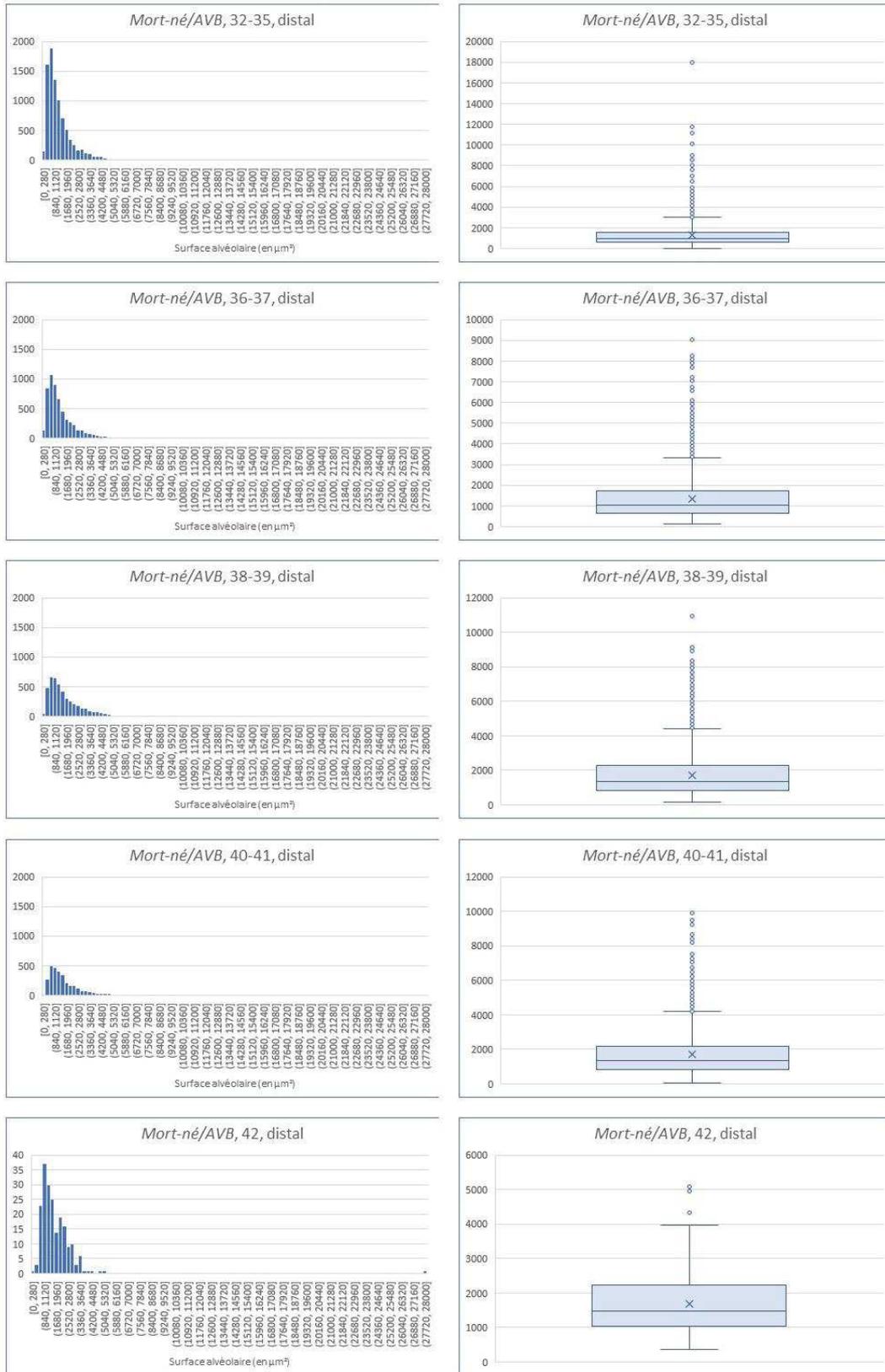
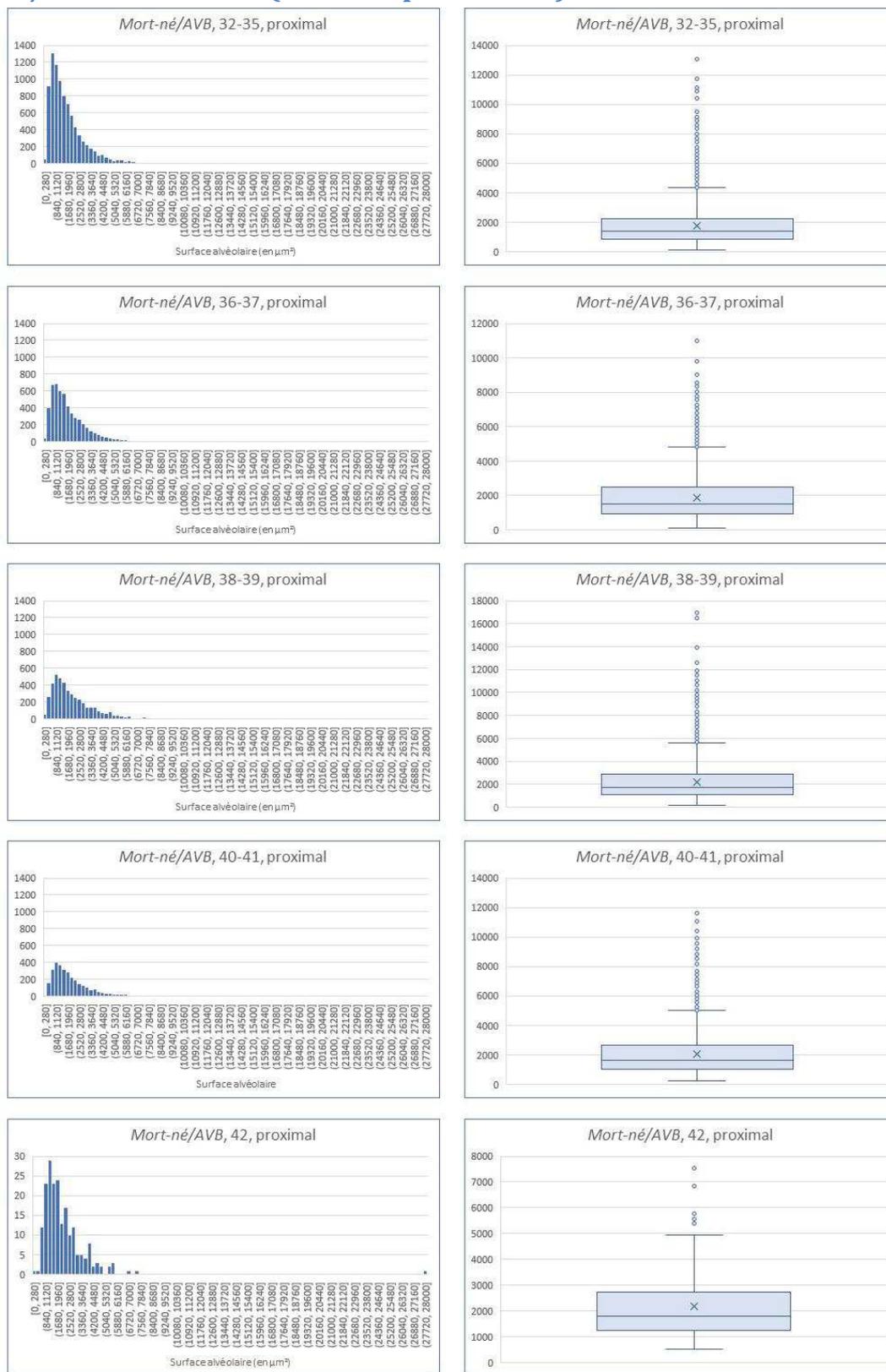


Figure G : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « Mort-né/AVB » selon l'AG (mesures distales)



Note : l'échelle de l'axe des ordonnées a été adapté pour le sous-groupe 42 du fait du faible effectif

**Figure H : répartition des valeurs de surfaces alvéolaires du groupe « Mort-né/AVB » selon l'AG (mesures proximales)**



Note : l'échelle de l'axe des ordonnées a été adaptée pour le sous-groupe 42 du fait du faible effectif

## ANNEXES

### Annexe A : Extraits du Code pénal

Textes extraits du site Légifrance (10)

#### Articles généraux :

Homicide volontaire - Article 221-1

« Le fait de donner volontairement la mort à autrui constitue un meurtre. Il est puni de trente ans de réclusion criminelle ».

Homicide involontaire - Article 221-6, Modifié par LOI n°2011-525 du 17 mai 2011 - art. 185

« Le fait de causer, dans les conditions et selon les distinctions prévues à l'article 121-3, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou manquement à une obligation de prudence ou de sécurité imposée par la loi ou le règlement, la mort d'autrui constitue un homicide involontaire puni de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende.

En cas de violation manifestement délibérée d'une obligation particulière de prudence ou de sécurité imposée par la loi ou le règlement, les peines encourues sont portées à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende ».

#### Articles relatifs à l'enfant :

##### *Section 1 : Du délaissement de mineur*

Article 227-1, Modifié par Ordonnance n°2000-916 du 19 septembre 2000 - art. 3 (V) JORF 22 septembre 2000 en vigueur le 1er janvier 2002

« Le délaissement d'un mineur de quinze ans en un lieu quelconque est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende, sauf si les circonstances du délaissement ont permis d'assurer la santé et la sécurité de celui-ci ».

Article 227-2

« Le délaissement d'un mineur de quinze ans qui a entraîné une mutilation ou une infirmité permanente de celui-ci est puni de vingt ans de réclusion criminelle.

Le délaissement d'un mineur de quinze ans suivi de la mort de celui-ci est puni de trente ans de réclusion criminelle ».

##### *Section 2 : Du délaissement d'une personne hors d'état de se protéger*

Article 223-3, Modifié par Ordonnance n°2000-916 du 19 septembre 2000 - art. 3 (V) JORF 22 septembre 2000 en vigueur le 1er janvier 2002

« Le délaissement, en un lieu quelconque, d'une personne qui n'est pas en mesure de se protéger en raison de son âge ou de son état physique ou psychique est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende ».

#### Article 223-4

« Le délaissement qui a entraîné une mutilation ou une infirmité permanente est puni de quinze ans de réclusion criminelle.

Le délaissement qui a provoqué la mort est puni de vingt ans de réclusion criminelle ».

#### *Section 5 : De la mise en péril des mineurs*

Article 227-15, Modifié par Loi n°2003-239 du 18 mars 2003 - art. 44, Modifié par Ordonnance n°2005-759 du 4 juillet 2005 - art. 19 JORF 7 juillet 2005 en vigueur le 1er juillet 2006

« Le fait, par un ascendant ou toute autre personne exerçant à son égard l'autorité parentale ou ayant autorité sur un mineur de quinze ans, de priver celui-ci d'aliments ou de soins au point de compromettre sa santé est puni de sept ans d'emprisonnement et de 100 000 euros d'amende [...] ».

#### Article 227-16

« L'infraction définie à l'article précédent est punie de trente ans de réclusion criminelle lorsqu'elle a entraîné la mort de la victime ».

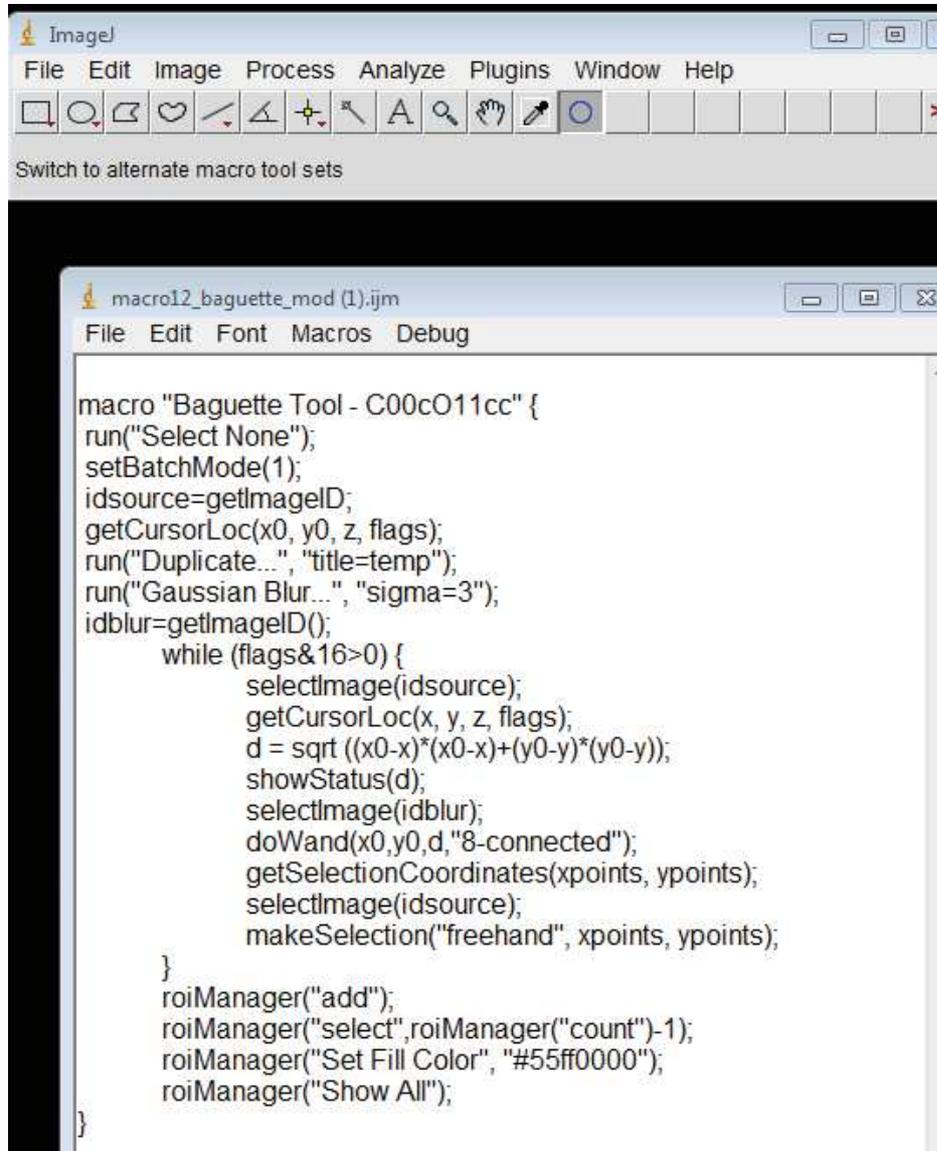
Article 227-17, Modifié par Ordonnance n°2005-759 du 4 juillet 2005 - art. 19 JORF 7 juillet 2005 en vigueur le 1er juillet 2006

« Le fait, par le père ou la mère, de se soustraire, sans motif légitime, à ses obligations légales au point de compromettre la santé, la sécurité, la moralité ou l'éducation de son enfant mineur est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende.

L'infraction prévue par le présent article est assimilée à un abandon de famille pour l'application du 3° de l'article 373 du code civil ».

## Annexe B : Programmation de la macro et mesures alvéolaires sur ImageJ

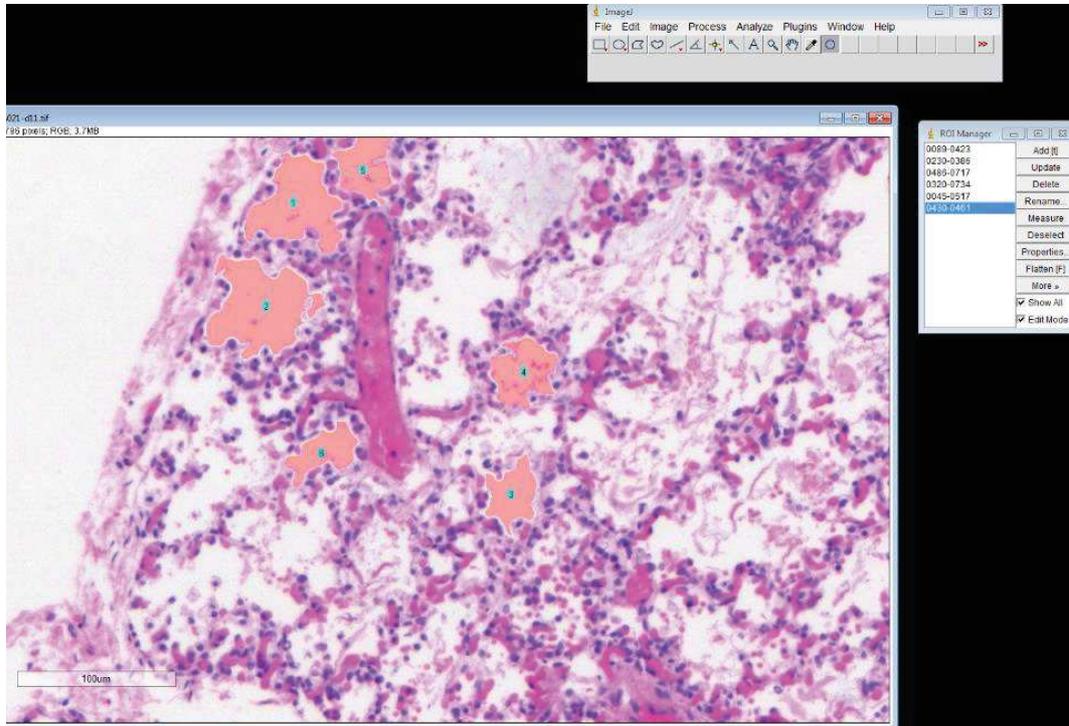
1. Installation du programme de macro sur le logiciel Image J (macro réalisée par Mr J. Mutterer, ingénieur recherche IPMB – CNRS Strasbourg)



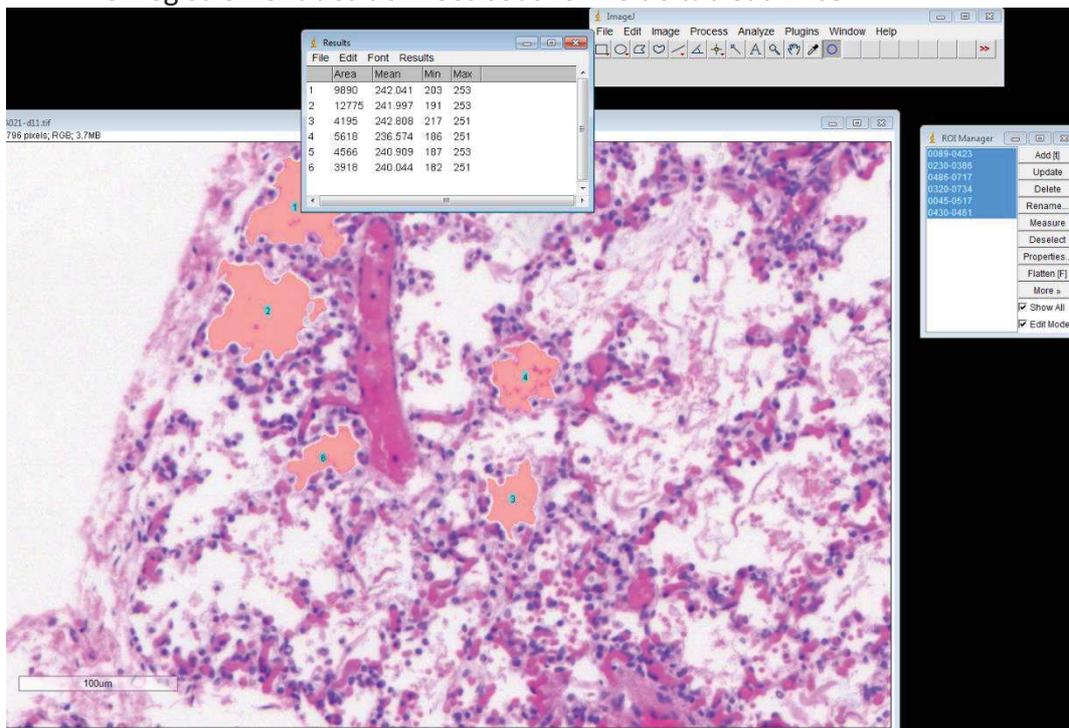
```
macro12_baguette_mod (1).ijm
File Edit Font Macros Debug

macro "Baguette Tool - C00cO11cc" {
run("Select None");
setBatchMode(1);
idsource=getImageID;
getCursorLoc(x0, y0, z, flags);
run("Duplicate...", "title=temp");
run("Gaussian Blur...", "sigma=3");
idblur=getImageID();
    while (flags&16>0) {
        selectImage(idsource);
        getCursorLoc(x, y, z, flags);
        d = sqrt ((x0-x)*(x0-x)+(y0-y)*(y0-y));
        showStatus(d);
        selectImage(idblur);
        doWand(x0,y0,d,"8-connected");
        getSelectionCoordinates(xpoints, ypoints);
        selectImage(idsource);
        makeSelection("freehand", xpoints, ypoints);
    }
roiManager("add");
roiManager("select",roiManager("count")-1);
roiManager("Set Fill Color", "#55ff0000");
roiManager("Show All");
}
```

2. Sélection manuelle des alvéoles pulmonaires, avec correction automatique des contours à l'aide de la macro.



3. Après sélection des 100 alvéoles, extraction des mesures via le logiciel et enregistrement des données sous forme de tableau Excel



## Annexe C : protocole coloration spéciale Fibres élastiques

### Protocole N° 10 : Elastic (10/13/2014)

Procédure: S Elastic ( v1.00.0021 )

BenchMark Special Stains Module

CHU HAUTEPIERRE, 1 Avenue Moliere 67098 STRASBOURG

Etape N°	Désignation des étapes
1	Chauffer les Lames à 75 Deg C, et Incuber 4 Minutes
2	Ajouter 1 000 µl de Dépar Ajuster le volume
3	Rincer la lame (Dépar 2)
4	Ajouter 1 000 µl de Dépar Ajuster le volume
5	Rincer la lame (Dépar 2)
6	Ajouter 1 000 µl de Dépar Ajuster le volume
7	Déposer l'Huile de Paraffine
8	Chauffer les Lames à 76 Deg c, et Incuber 4 Minutes
9	Rincer la lame (Dépar 2)
10	Ajouter 500 µl de Dépar Ajuster le volume
11	Déposer l'Huile de Paraffine
12	Chauffage des lames désactivé
13	Rincer la lame (SS Wash)
14	Ajuster le volume de SS Wash
15	Déposer l'Huile de Paraffine
16	chauffage des lames jusqu'à 37 Deg C
17	Rincer la lame (SS Wash)
18	Ajuster le volume de SS Wash
19	Ajouter 300 µl de ELASTIC OXIDIZER et incuber pendant 8 Minutes, ajouter la lame couvre-objet
20	Rincer la lame (SS Wash)
21	Ajuster le volume de SS Wash
22	Ajouter 200 µl de ELASTIC DECOLOR. et incuber pendant 4 Minutes, ajouter la lame couvre-objet
23	chauffage des lames jusqu'à 60 Deg C
24	Rincer la lame (SS Wash)
25	Ajuster le volume, 500 µl + de SS Wash Ajuster le volume
26	Ajouter 300 µl+ de ELASTIC STAIN et incuber pendant 4 Minutes, ajouter la lame couvre-objet
27	Ajouter 100 µl de SS Wash Ajuster le volume
28	Ajouter 100 µl de SS Wash Ajuster le volume
29	[ Valeur par défaut - 8 minutes ]
30	Rincer la lame (SS Mega)
31	Ajuster le volume de SS Wash
32	Déposer l'Huile de Paraffine
33	chauffage des lames jusqu'à 37 Deg C
34	Rincer la lame (SS Mega)
35	Ajuster le volume, 100 µl + de SS Wash Ajuster le volume
36	Ajouter 300 µl+ de ELASTIC CLAR. et incuber pendant 4 Minutes, ajouter la lame couvre-objet
37	Rincer la lame (SS Mega)
38	Ajuster le volume de SS Wash
39	Ajouter 300 µl de ELAST. VANGIESON et incuber pendant 4 Minutes, activer le couteau à aii

\* Une goutte correspond à une dose de réactif

CHU HAUTEPIERRE, 1 Avenue Moliere 67098 STRASBOURG  
VSS v12.3 Build 0055

## Annexe D : protocole coloration spéciale Réticuline

### Protocole N° 6 : RETICULINE (02/12/2019)

Procédure: S Reticulum II ( v2.00.0001 )

BenchMark Special Stains Module

CHU HAUTEPIERRE, 1 Avenue Moliere 67098 STRASBOURG

Etape N°	Désignation des étapes
1	Chauffer les Lames à 75 Deg C, et Incuber 4 Minutes
2	Ajouter 1 000 µl de Dépar Ajuster le volume
3	Rincer la lame (Dépar 2)
4	Ajouter 1 000 µl de Dépar Ajuster le volume
5	Rincer la lame (Dépar 2)
6	Ajouter 1 000 µl de Dépar Ajuster le volume
7	Déposer l'Huile de Paraffine
8	Chauffer les Lames à 76 Deg c, et Incuber 4 Minutes
9	Rincer la lame (Dépar 2)
10	Ajouter 500 µl de Dépar Ajuster le volume
11	Déposer l'Huile de Paraffine
12	Chauffage des lames désactivé
13	chauffage des lames jusqu'à [37 Deg C]
14	Rincer la lame (SS Wash)
15	Ajuster le volume de SS Wash
16	Déposer l'Huile de Paraffine
17	Rincer la lame (SS Wash)
18	Ajuster le volume de SS Wash
19	Déposer l'Huile de Paraffine
20	Rincer la lame (SS Wash)
21	Ajuster le volume de SS Wash
22	Ajouter la lame couvre-objet, 300 µl de RETIC.OXIDIZER et incuber pendant [4 Minutes]
23	Rincer la lame (SS Wash)
24	Ajuster le volume de SS Wash
25	Ajouter la lame couvre-objet, 200 µl de RETIC. DECOLOR. et incuber pendant [4 Minutes]
26	Rincer la lame (SS Wash)
27	Ajuster le volume de SS Wash
28	Ajouter la lame couvre-objet, 300 µl de RETIC.SENSITIZER et incuber pendant [8 Minutes]
29	Rincer la lame (SS Wash)
30	Ajuster le volume de SS Wash
31	Déposer l'Huile de Paraffine
32	Incuber 8 Minutes
33	Rincer la lame (SS Wash)
34	Ajuster le volume de SS Wash
35	Ajouter la lame couvre-objet, 200 µl de RET. II SILVER A et incuber pendant [8 Minutes]
36	[ Valeur par défaut - 8 minutes ]
37	Rincer la lame (SS Wash)
38	Ajuster le volume de SS Wash
39	Ajouter la lame couvre-objet, 200 µl de RET. II REDUCER et incuber pendant 4 Minutes
40	Rincer la lame (SS Wash)
41	Ajuster le volume de SS Wash
42	Ajouter la lame couvre-objet, 200 µl de RETIC. TONER et incuber pendant 4 Minutes
43	Rincer la lame (SS Wash)
44	Ajuster le volume de SS Wash
45	Ajouter la lame couvre-objet, 200 µl de RET. II FIXER et incuber pendant 4 Minutes
* Une goutte correspond à une dose de réactif	
CHU HAUTEPIERRE, 1 Avenue Moliere 67098 STRASBOURG	
VSS v12.3 Build 0055	
46	Rincer la lame (SS Wash)
47	Ajuster le volume de SS Wash
48	Déposer l'Huile de Paraffine
49	Incuber 8 Minutes
50	Rincer la lame (SS Wash)
51	Ajuster le volume de SS Wash
52	Déposer l'Huile de Paraffine
53	Incuber 12 Minutes
54	Rincer la lame (SS Wash)
55	Ajuster le volume de SS Wash
56	Ajouter la lame couvre-objet, 200 µl de RETIC. NFR et incuber pendant 4 Minutes
57	Rincer la lame (SS Wash)

## Annexe E : Analyse simple par modélisation

(par Dr J. Lamy, équipe IMIS, ICube)

Note : les références *Respi spontanée*, *Cesar* et *AVB* correspondent respectivement aux groupes « *Respi* », « *Mort-né/Cesar* » et « *Mort-né/AVB* ».

### Description des données

On n'utilisera que les mesures distales pour tous les sujets, et on exclut le groupe avec réanimation. Les effectifs de chaque groupe sont assez hétérogènes : les deux groupes contrôle (*Respi*, *Respi* et *Cesar*, *Mort-né/Cesar*) sont beaucoup plus petits que le groupe cas (*AVB*).

	32-33	34-35	36-37	38-39	40-41	42	Total
Respi spontanee	3	4	4	8	12	2	33
Cesar	4	3	7	7	7	1	29
AVB	40	47	55	45	31	2	220
Total	47	54	66	60	50	5	282

Les diagrammes Q-Q montrent que la majeure partie de la distribution des données suit une distribution log-normale (figure 1). Après transformation en log, les positions restent toutefois fortement dispersées et il est difficile d'apprécier visuellement un effet (figure 2).

### Modélisation

Les données sont modélisées par un modèle linéaire mixte avec trois prédicteurs pour les effets fixes (ordonnées à l'origine, groupe et age gestationnel) et un prédicteur pour les effets aléatoires (ordonnées à l'origine par sujet). Les aires observées sont transformées en log, afin de leur redonner une distribution normale (cf. ci-dessus) et le modèle s'écrit :

$$\begin{aligned} \log(y) &= \beta_0 + \mathbf{X}_{groupe} \cdot \beta_{groupe} + \mathbf{X}_{age} \cdot \beta_{age} + \mathbf{Z}_{sujet} \cdot \mathbf{u}_{sujet} + \epsilon \\ \Leftrightarrow y &= \exp(\beta_0) \cdot \exp(\mathbf{X}_{groupe} \cdot \beta_{groupe}) \cdot \exp(\mathbf{X}_{age} \cdot \beta_{age}) \cdot \exp(\mathbf{Z}_{sujet} \cdot \mathbf{u}_{sujet}) \cdot \exp(\epsilon) \end{aligned}$$

Dans cette expression,  $y$  est le log de l'aire observée, les  $\beta_{...} \in \mathbb{R}^n$  sont les effets fixes,  $\mathbf{u}_{sujet} \sim N(0, \sigma_u)$  est l'effet aléatoire, les  $\mathbf{X}_{...}$  et  $\mathbf{Z}_{sujet}$  sont les colonnes respectives de la matrice de dessin des effets fixes et de celle des effets aléatoires, et  $\epsilon \sim N(0, \sigma_\epsilon)$  représente les résidus du modèle.

Suite à la transformation en log, les paramètres estimés et le contraste ne représenteront donc pas une *différence* d'aire, mais une *variation* relative : une augmentation d'un paramètre  $\beta$  d'une valeur  $x$  entraîne une multiplication de  $y$  par un facteur  $\exp(x)$ . Le modèle est estimé par la méthode REML (*Restricted Maximum Likelihood*, via le paquet lme4 de R).

Les résidus suivent globalement une distribution normale et la variance des résidus ne montre pas de structure particulière : les conditions d'application du modèle sont donc vérifiées (figure 3). Vu le nombre d'échantillons (28200), il n'est pas intéressant de tester la normalité des résidus par un test de Shapiro-Wilk.

### Effet des facteurs

Le groupe et l'âge ont un effet significatif global sur la surface alvéolaire mesurée ( $p_{\text{groupe}} = 0.0042549$ ,  $p_{\text{age}} = 5.2185333 \times 10^{-5}$ ), de même que l'effet aléatoire lié au sujet ( $p = 0$ ).

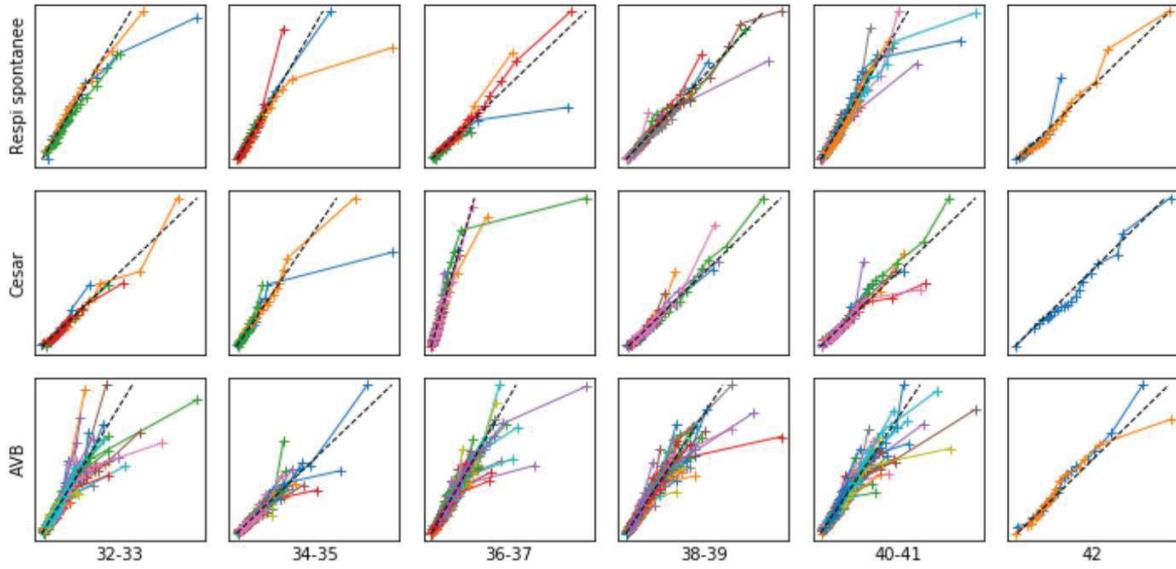


Figure 1: Diagrammes Q-Q selon une distribution log-normale de la taille alvéolaire

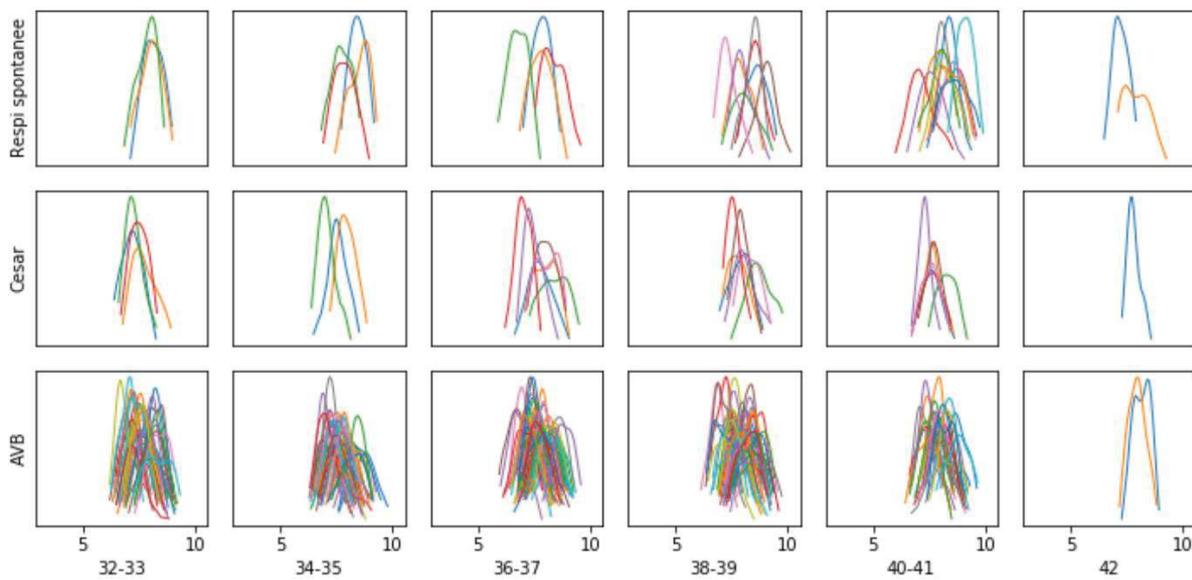


Figure 2: Distributions du log de la taille alvéolaire

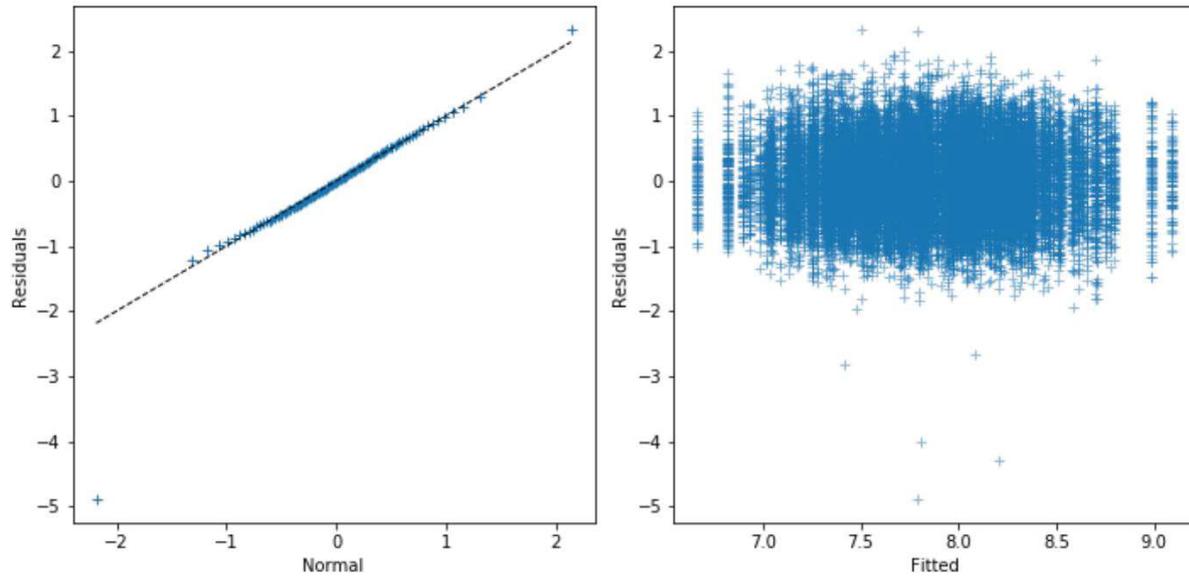


Figure 3: Diagramme Q-Q des résidus du modèle et valeurs ajustées vs. résidus

Le groupe des enfants nés vivants a une taille alvéolaire significativement supérieure à celle des deux autres groupes. Les enfants mort-nés accouchés par césarienne ont une taille alvéolaire inférieure à celle des enfants mort-nés accouchés par voie basse, mais cette différence n'est pas significative.

	Relative effect (%)	Pr(> t )
GroupRespi spontanee - GroupCesar	36.202768	0.0090144
GroupRespi spontanee - GroupAVB	29.129076	0.0054843
GroupCesar - GroupAVB	-5.193501	0.5257791

## Annexe F : Analyse complexe par modélisation

(par Dr J. Lamy, équipe IMIS, ICube)

Note : les références *Respi spontanée*, *Cesar* et *AVB* correspondent respectivement aux groupes « *Respi* », « *Mort-né/Cesar* » et « *Mort-né/AVB* ».

### Description des données

On exclut le groupe avec réanimation et on regroupe les âges gestationnels en trois tranches : de 32 à 35 semaines, de 36 à 39 semaines et de 40 à 42 semaines. Les effectifs de chaque groupe sont assez hétérogènes : les deux groupes contrôle (*Respi*, *Respi* et *Cesar*, *Mort-né/Cesar*) sont beaucoup plus petits que le groupe cas (*AVB*).

	32-35	36-39	40-42	Total
Respi spontanee	7	12	14	33
Cesar	7	14	8	29
AVB	87	100	33	220
Total	101	126	55	282

Les mesures distales (figure 1), semblent montrer que le groupe *Respi* a une taille alvéolaire plus élevée que les deux autres groupes, lesquelles ont des tailles sensiblement équivalentes. Par ailleurs, l'effet de l'âge est différent en fonction du groupe. Les mesures complètes (proximales et distales, figure 2) montrent de plus que les mesures proximales sont globalement plus élevées que les mesures distales et que l'effet de la position de mesure dépend de l'âge et du groupe.

### Modèle simple : mesures distales uniquement

Les données sont modélisées par un modèle linéaire mixte avec trois prédicteurs pour les effets fixes (ordonnées à l'origine, groupe et âge gestationnel) et un prédicteur pour les effets aléatoires (ordonnées à l'origine par sujet). Les aires observées sont transformées en log, afin de leur redonner une distribution normale (cf. ci-dessus) et le modèle s'écrit :

$$\begin{aligned} \log(y) &= \beta_0 + \sum_{p \in \{G, A\}} \mathbf{X}_p \cdot \beta_p + \mathbf{Z}_S \cdot \mathbf{u}_S + \epsilon \\ \Leftrightarrow y &= \exp(\beta_0) \cdot \prod_{p \in \{G, A\}} \exp(\mathbf{X}_p \cdot \beta_p) \cdot \exp(\mathbf{Z}_S \cdot \mathbf{u}_S) \cdot \exp(\epsilon) \end{aligned}$$

Dans cette expression,  $y$  est l'aire observée, les  $\beta_{..} \in \mathbb{R}^n$  sont les effets fixes,  $\mathbf{u}_S \sim N(0, \sigma_u)$  est l'effet aléatoire, les  $\mathbf{X}_{..}$  et  $\mathbf{Z}_S$  sont les colonnes respectives de la matrice de dessin des effets fixes et de celle des effets aléatoires, et  $\epsilon \sim N(0, \sigma_\epsilon)$  représente les résidus du modèle. Suite à la transformation en log, les paramètres estimés et le contraste ne représenteront donc pas une *différence* d'aire, mais une *variation* relative : une augmentation d'un paramètre  $\beta$  d'une valeur  $x$  entraîne une multiplication de  $y$  par un facteur  $\exp(x)$ . Le modèle est estimé par la méthode REML (*Restricted Maximum Likelihood*, via le paquet lme4 de R).

Les résidus suivent globalement une distribution normale et la variance des résidus ne montre pas de structure particulière : les conditions d'application du modèle sont donc

vérifiées (figure 3). Au vu du nombre d'échantillons (28200), il n'est pas envisageable de tester la normalité des résidus par un test de Shapiro-Wilk, ni l'homogénéité des variances par un test de Levene.

### Effet des prédicteurs

La figure 4 présente les estimations du modèle, avec leurs intervalles de confiance à 95 %, groupées selon les prédicteurs.

Les effets des prédicteurs simples sont interprétables sur les lignes représentant la taille alvéolaire de la façon suivante :

- horizontalité : effet de l'âge
- hauteur : effet du groupe

On semble donc avoir un effet important de chacun de ces deux prédicteurs. On retrouve ces effets dans le test omnibus : l'effet de chaque prédicteur est significatif.

model term	df1	df2	F.ratio	p.value
Group	2	276.93	6.051	0.0026795
Age_bracket	2	276.99	7.897	0.0004619

Le groupe *Respi* a une taille alvéolaire significativement supérieure à celle des deux autres groupes.

Le groupe *Cesar* a une taille alvéolaire plus petite que le groupe *AVB*, mais cette différence n'est pas significative.

	contrast	ratio	SE	df	t.ratio	p.value
3	Respi spontanee / Cesar	1.3791391	0.1509843	276.9187	2.9363142	0.0097265
4	Respi spontanee / AVB	1.3121095	0.1077009	277.0003	3.3093168	0.0029297
5	Cesar / AVB	0.9513975	0.0810716	276.8540	-0.5846901	0.8243853

La taille alvéolaire augmente avec l'âge, mais l'augmentation entre 36-39 semaines et 40-42 semaines n'est pas significative.

	contrast	ratio	SE	df	t.ratio	p.value
	36-39 / 32-35	1.201772	0.0689541	276.9894	3.203320	0.0030045
	40-42 / 36-39	1.079953	0.0762309	276.9850	1.089674	0.4621658

### Modèle complet : mesures proximales et distales

Le modèle précédent ne donne qu'une vue grossière de la situation : il ne prend pas en compte la différence d'effet de l'âge en fonction du groupe, et ne permet pas d'étudier un éventuel impact de la position de la mesure (proximale ou distale). On étend donc le modèle précédent avec un nouveau prédicteur (la position) et les interactions de premier ordre (groupe-âge, groupe-position et âge-position). Le prédicteur pour l'effet aléatoire devient niché (ordonnées à l'origine par position et par sujet). Le nouveau modèle s'écrit :

$$\begin{aligned} \log(y) &= \beta_0 + \sum_{p \in \{G, A, P, G \times A, G \times P, A \times P\}} \mathbf{X}_p \cdot \beta_p + \mathbf{Z}_{S \times P} \cdot \mathbf{u}_{S \times P} + \epsilon \\ \Leftrightarrow y &= \exp(\beta_0) \cdot \prod_{p \in \{G, A, P, G \times A, G \times P, A \times P\}} \exp(\mathbf{X}_p \cdot \beta_p) \cdot \exp(\mathbf{Z}_{S \times P} \cdot \mathbf{u}_{S \times P}) \cdot \exp(\epsilon) \end{aligned}$$

L'estimation est la même que précédemment, et la figure 5 montre que les conditions d'application sont vérifiées.

### Effet des prédicteurs

La figure 6 présente les estimations du modèle, avec leurs intervalles de confiance à 95 %, groupées selon les prédicteurs.

La taille des intervalles de confiance reflète bien la différence entre les effectifs des trois groupes : le groupe *AVB* est plus important que les deux autres et au sein de ce groupe, la tranche d'âge *40-42* est plus faiblement représentée.

Les effets des prédicteurs simples sont interprétables comme précédemment, la superposition des lignes donnant en plus une information sur l'effet de la position. On semble donc avoir un effet important de chacun de ces trois prédicteurs. Les interactions entre les prédicteurs peuvent également être interprétés :

- forme des lignes au sein de chaque position : interaction groupe  $\times$  âge
- parallélisme des lignes au sein de chaque groupe : interaction âge  $\times$  position
- écart entre les lignes au sein de chaque tranche d'âge : interaction groupe  $\times$  position

L'interaction groupe  $\times$  âge est présente : dans le groupe *Cesar*, la tranche d'âge *36-39* cause une différence de forme. L'écart entre les positions au sein de chaque tranche d'âge reste plutôt constant : l'interaction groupe  $\times$  position est modérée. Les évolutions de chaque position au sein de chaque groupe en fonction de l'âge sont globalement parallèles : l'interaction âge  $\times$  position est faible.

On retrouve ces effets dans le test omnibus : l'effet des facteurs simples est significatif, l'interaction âge  $\times$  position est fortement non-significative, et les interactions groupe  $\times$  âge et groupe  $\times$  position, bien que non-significatives, ont des valeurs intermédiaires.

model term	df1	df2	F.ratio	p.value
Group	2	547.97	6.455	0.0016955
Age_bracket	2	547.96	9.518	0.0000865
Location	1	547.93	28.952	0.0000001
Group:Age_bracket	4	547.96	1.612	0.1698379
Group:Location	2	547.93	1.520	0.2196217
Age_bracket:Location	2	547.99	0.088	0.9153528

De façon globale, les mesures proximales sont élevées que les mesures distales (on néglige les interactions entre la position et les autres prédicteurs) :

contrast	ratio	SE	df	t.ratio	p.value
proximal / distal	1.335055	0.0716991	547.9294	5.380743	1e-07

Dans les groupes *AVB* et *Respi*, la taille alvéolaire augmente avec l'âge, mais, probablement en raison de la dispersion des mesures, cet effet n'est pas significatif à l'exception de la comparaison 36-39 / 32-35 dans le groupe *AVB*. Dans le groupe *Cesar*, on a une augmentation significative de la taille en comparant 32-35 et 36-39, puis une diminution non significative en comparant 36-39 et 40-42.

	Group	contrast	ratio	SE	df	t.ratio	p.value
2	Respi spontanee	36-39 / 32-35	1.1950610	0.1721967	548.0002	1.2367048	0.7497487
3	Respi spontanee	40-42 / 36-39	1.0592081	0.1262441	548.0002	0.4826147	0.9968073
4	Cesar	36-39 / 32-35	1.6446043	0.2306391	547.8846	3.5474914	0.0025202
5	Cesar	40-42 / 36-39	0.8459824	0.1135891	547.8741	-1.2456852	0.7436723
6	AVB	36-39 / 32-35	1.1712898	0.0521495	548.0002	3.5510836	0.0024791
7	AVB	40-42 / 36-39	1.1011729	0.0670611	548.0001	1.5825356	0.4977219

En raison de l'interaction groupe  $\times$  âge, il est compliqué de décrire un effet global du groupe : l'évolution en fonction de l'âge étant plutôt similaires entre le groupe *AVB* et le groupe *Respi*, on peut mettre en évidence une plus grande taille alvéolaire dans le groupe *Respi* par rapport au groupe *AVB*.

contrast	ratio	SE	df	t.ratio	p.value
Respi spontanee / AVB	1.232231	0.0735705	548.0002	3.497636	0.0005075

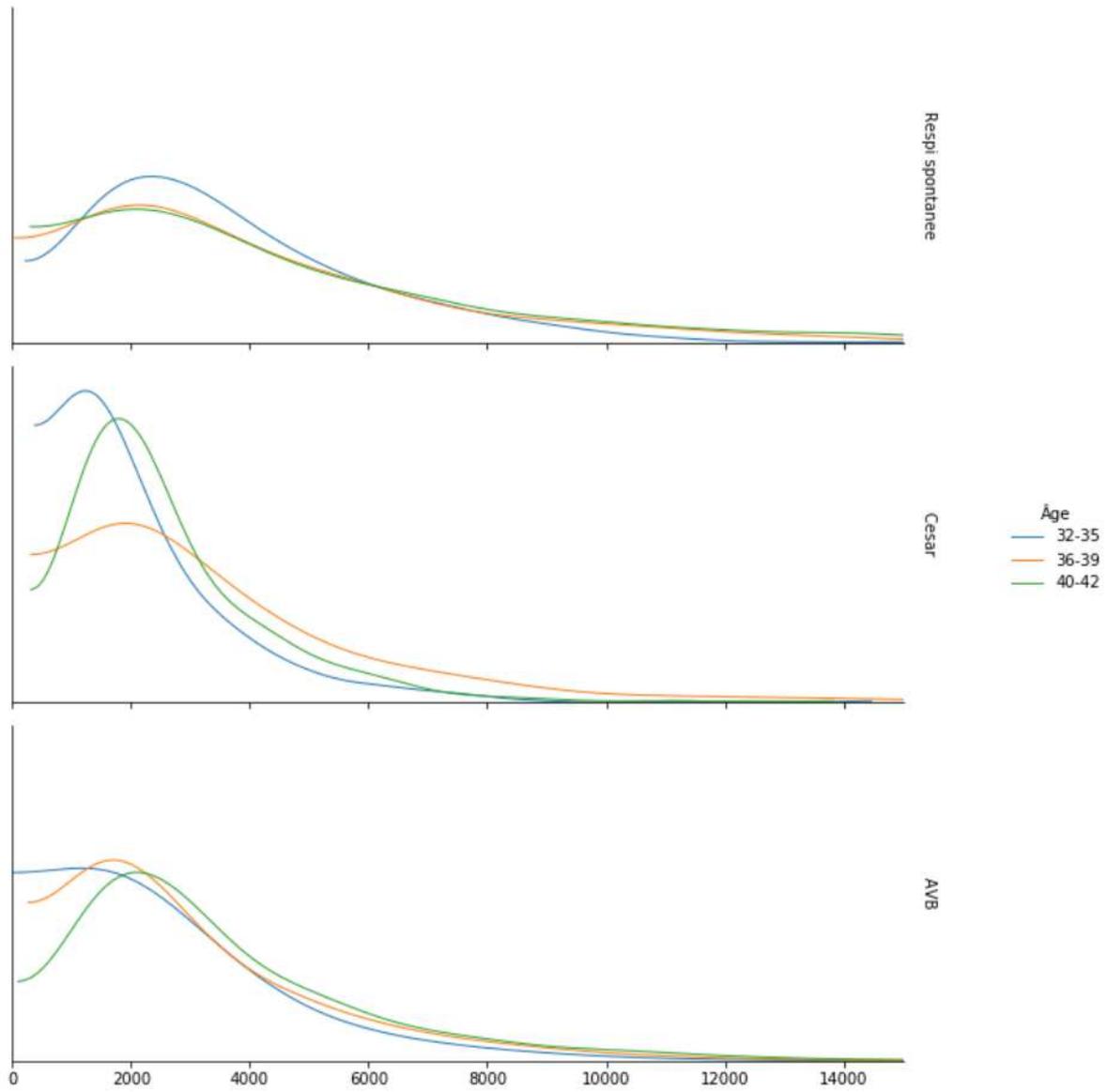


Figure 1: Distributions de la taille alvéolaires (mesures distales uniquement)

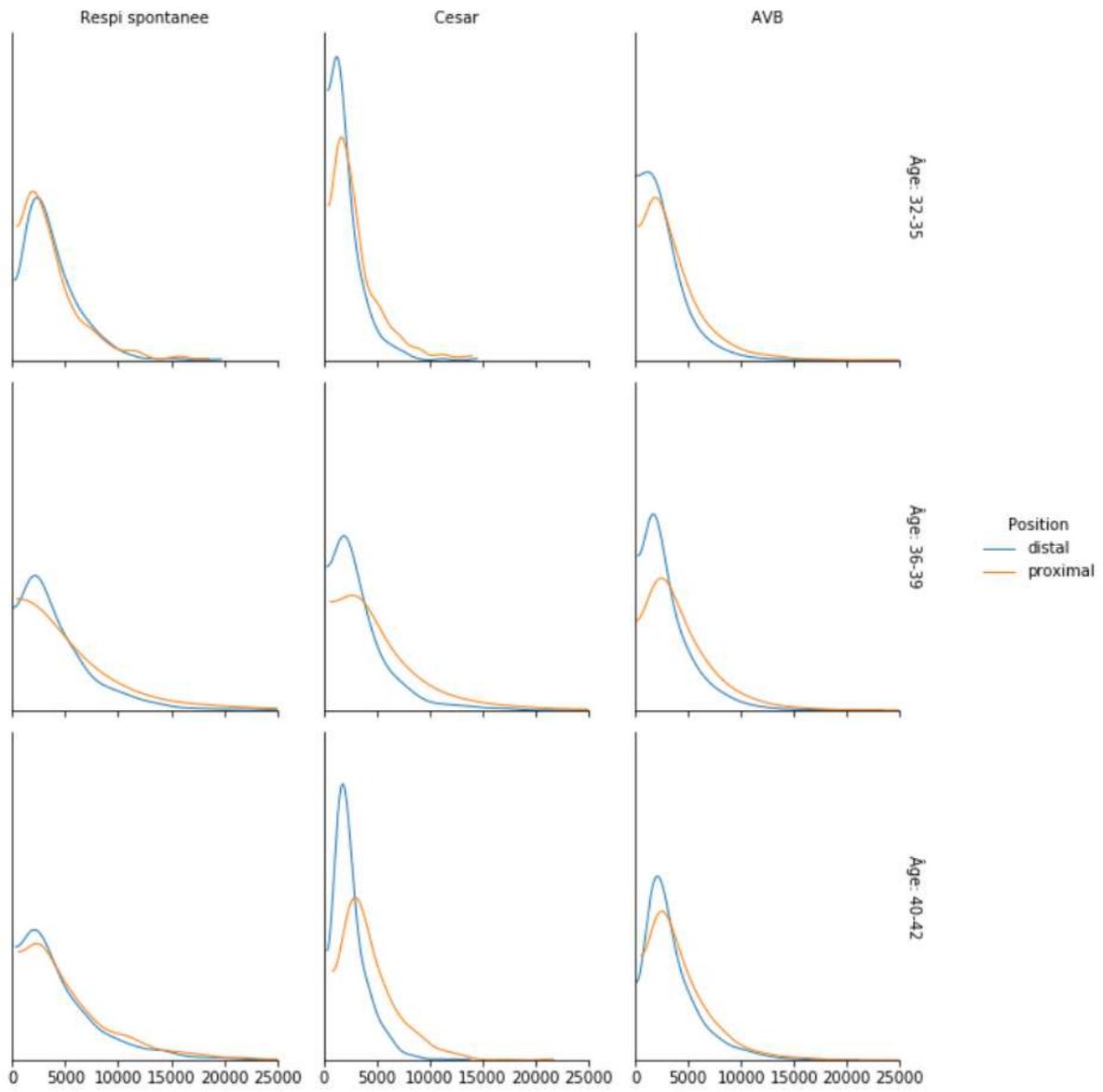


Figure 2: Distributions de la taille alvéolaires

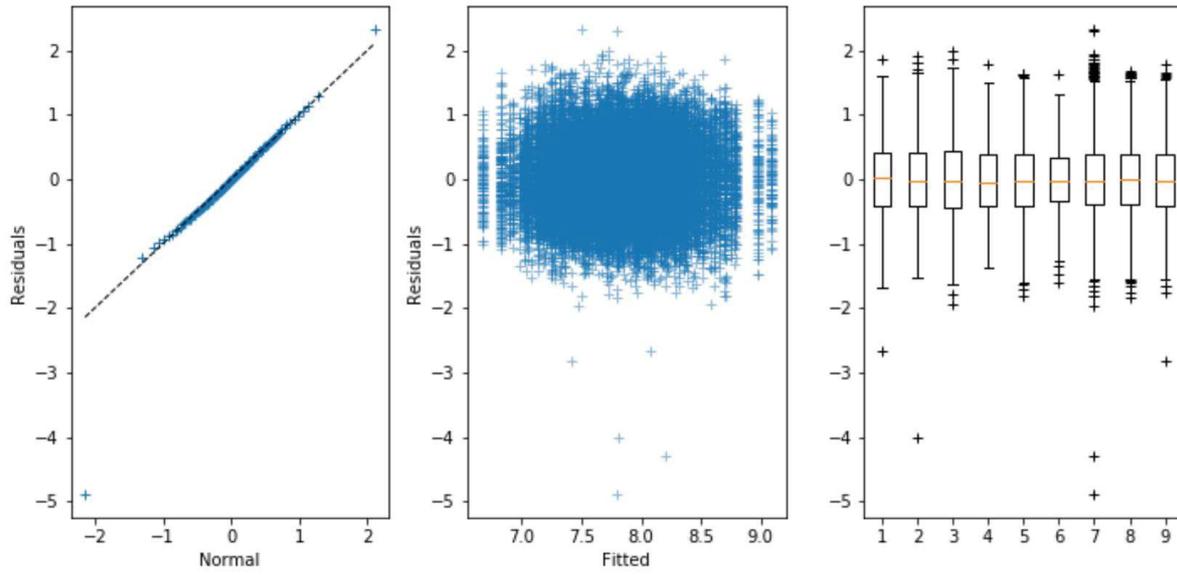


Figure 3: Validation du modèle simple

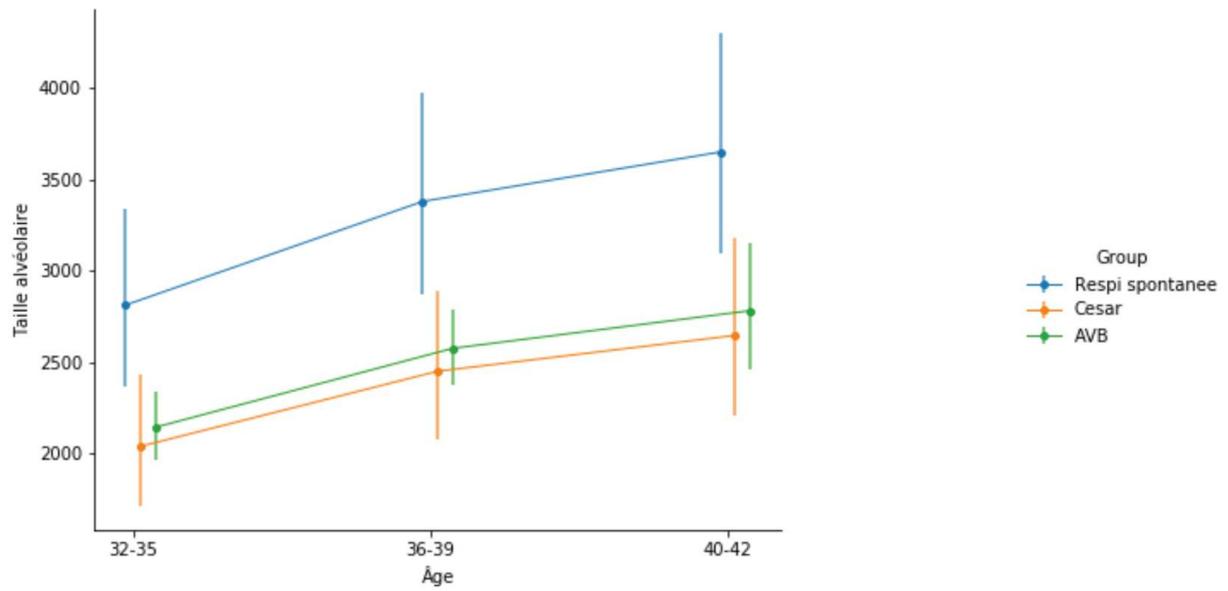


Figure 4: Effet de l'âge par groupe (modèle simple)

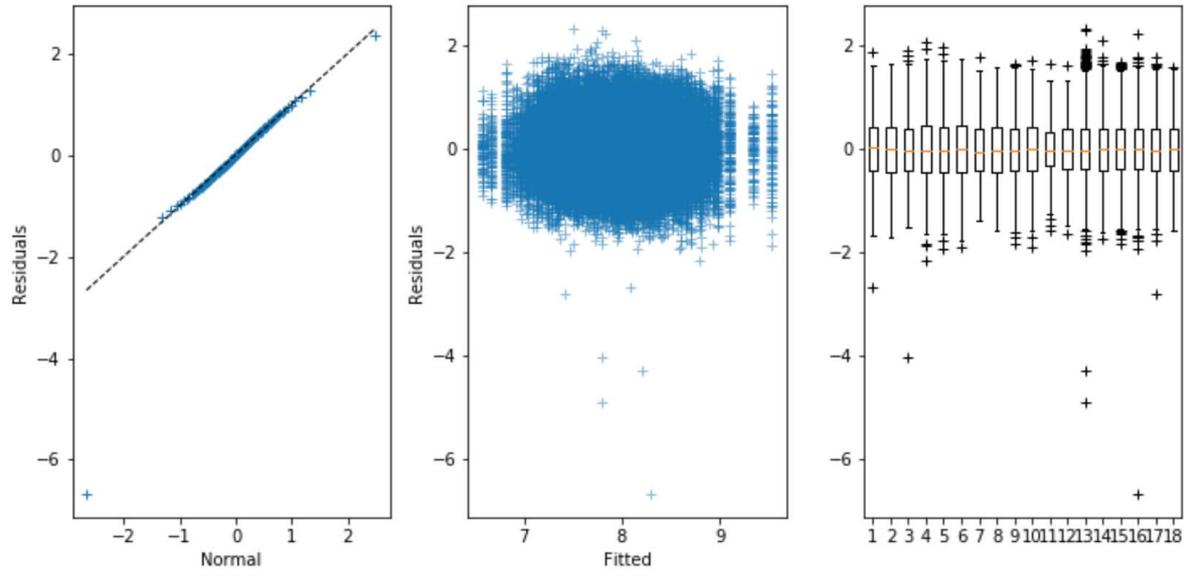


Figure 5: Validation du modèle complet

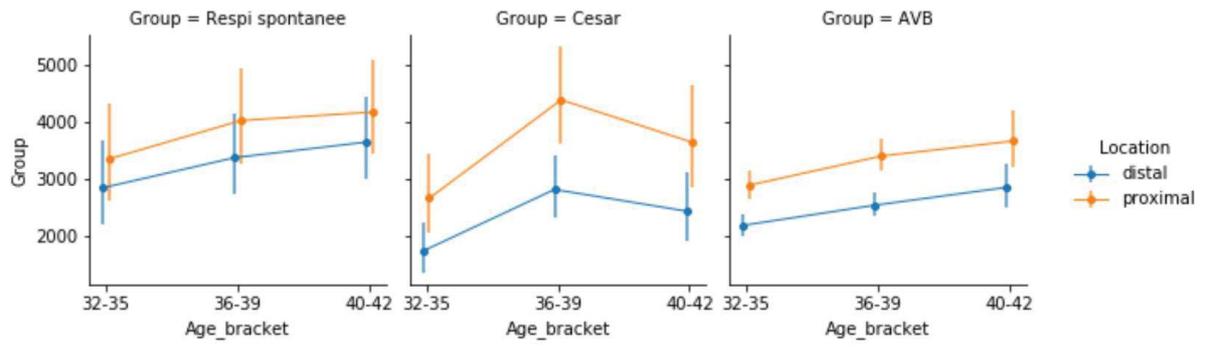


Figure 6: Effet de l'âge par groupe et par position

## BIBLIOGRAPHIE

1. Resnick PJ. Murder of the Newborn: A Psychiatric Review of Neonaticide. *Am J Psychiatry*. avr 1970;126(10):1414-20.
2. Tursz A, Cook JM. A population-based survey of neonaticides using judicial data. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. juill 2011;96(4):F259-63.
3. van Vonderen JJ, Roest AAW, Siew ML, Walther FJ, Hooper SB, te Pas AB. Measuring Physiological Changes during the Transition to Life after Birth. *Neonatology*. 2014;105(3):230-42.
4. Borell U, Fernström I. The Shape of the Foetal Chest During Its Passage Through the Birth Canal a Radiographic Study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1962;41(3):213-22.
5. Karlberg P, Adams FH, Geubelle F, Wallgren G. Alteration of the infant's thorax during vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1962;41:223-9.
6. Bland RD. Loss of liquid from the lung lumen in labor: more than a simple "squeeze". *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. avr 2001;280(4):L602-5.
7. Große Ostendorf A-L, Rothschild MA, Müller AM, Banaschak S. Is the lung floating test a valuable tool or obsolete? A prospective autopsy study. *Int J Legal Med*. mars 2013;127(2):447-51.
8. Lefèvre P, Beauthier F, Beauthier J-P. Anthropology: Forensic Anthropology and Childhood. In: Payne-James J, Byard RW, éditeurs. *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*. 2<sup>e</sup> éd. Oxford: Elsevier; 2016. p. 183-8.
9. Phillips B, Ong BB. "Was the Infant Born Alive?" A Review of Postmortem Techniques Used to Determine Live Birth In Cases of Suspected Neonaticide. *Acad Forensic Pathol*. déc 2018;8(4):874-93.
10. Code pénal | Legifrance [Internet]. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20200211>
11. Bulletin Officiel n°2001-50 [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-50/a0503302.htm>
12. WHO | Maternal mortality ratio (per 100 000 live births) [Internet]. WHO. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/healthinfo/statistics/indmaternalmortality/en/>
13. WHO | Stillbirths [Internet]. WHO. [cité 11 févr 2020]. Disponible sur: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/)
14. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. mars 2015;169(3):230-8.
15. Lorin de la Grandmaison G, Durigoni M, Rambaud C. Apport de l'anatomie pathologique en matière de morts fœtales dans un contexte médico-légal. *J méd lég droit méd*. 2007;50(3):153-60.

16. Piercecchi-Marti M-D, Adalian P, Liprandi A, Figarella-Branger D, Dutour O, Leonetti G. Fetal visceral maturation: a useful contribution to gestational age estimation in human fetuses. *J Forensic Sci.* sept 2004;49(5):912-7.
17. Hooper SB, Harding R. Changes in lung liquid dynamics induced by prolonged fetal hypoxemia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 1990;69(1):127-35.
18. Block MF, Kallenberger DA, Kern JD, Nepveux RD. In utero meconium aspiration by the baboon fetus. *Obstet Gynecol.* janv 1981;57(1):37-40.
19. Buris L, Töröcsik I, Poczkodi S. Is the aeration of the lungs a reliable sign of live birth? *Z Rechtsmed.* oct 1979;83(4):303-12.
20. Larsen W, Schoenwolf G, Brauer P, Bleyl S, Francis-West P. Développement du système respiratoire et des cavités du corps. In: *Embryologie humaine*. 3ème. De Boeck; 2015. p. 319-36.
21. Gasser B. Pathologie pulmonaire foetale. In: *Pathologie foetale et placentaire pratique*. Sauramps médical; 2008. p. 79-87.
22. Merkus PJFM, Have-Opbroek AAW ten, Quanjer PH. Human lung growth: A review. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21(6):383-97.
23. Mullassery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg.* août 2015;24(4):152-5.
24. Herriges M, Morrissey EE. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ. *Development.* févr 2014;141(3):502-13.
25. Iliodromiti Z, Zygouris D, Sifakis S, Pappa K, Tsikouras P, Salakos N, et al. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: Mechanisms and molecular pathways. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* avr 2013;26.
26. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res.* mars 2017;367(3):427-44.
27. Roch A, Allardetservent J. Physiopathologie de l'œdème pulmonaire. *Réanimation.* févr 2007;16(1):102-10.
28. Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol.* déc 2018;150(6):661-76.
29. West JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* sept 2003;285(3):L501-513.
30. Kistler G, Caldwell P, Weibel E. Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen-poisoned rat lungs. *J Cell Biol.* 1967;32(3):605-28.
31. Delacourt C, Jarreau P, Bourbon J. Développement alvéolaire normal et pathologique. *Rev Mal Respir.* 2003;20:373-83.
32. Mecham RP. Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* 2018;73:6-20.
33. Mariani TJ, Reed JJ, Shapiro SD. Expression profiling of the developing mouse lung: insights into the establishment of the extracellular matrix. *Am J Respir Cell Mol Biol.* mai 2002;26(5):541-8.

34. Wright C, Strauss S, Toole K, Burt AD, Robson SC. Composition of the pulmonary interstitium during normal development of the human fetus. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* oct 1999;2(5):424-31.
35. Maina JN, West JB. Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. *Physiol Rev.* juill 2005;85(3):811-44.
36. Gold F, Saliba E, Biran-Mucignat V, Mitanchez-Mokhtari D. Physiologie du fœtus et du nouveau-né. Adaptation à la vie extra-utérine. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect.* janv 2007;2(4):1-20.
37. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* nov 1998;1408(2):79-89.
38. Agassandian M, Mallampalli RK. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids.* mars 2013;1831(3):612-25.
39. Orgeig S, Morrison JL, Daniels CB. Prenatal development of the pulmonary surfactant system and the influence of hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* août 2011;178(1):129-45.
40. Paniel M, Coze S, Shojai R, Bévaut- Malaty V, D'Ercole C, Chaumoitre K. Ne perdez pas la côte de vue... Imagerie des côtes du fœtus et du nouveau-né. In: *Les malformations congénitales - Diagnostic anténatal et devenir Tome 7.* Sauramps médical; p. 343-53.
41. Emeriaud G. Variations de la capacité résiduelle fonctionnelle chez le prématuré. Interactions avec la ventilation assistée. :165.
42. Amsallem F, Gauthier R, Ramonatxo M, Counil F, Voisin M, Denjean A, et al. EFR du nourrisson : le point sur les valeurs normales. *Rev Mal Respir.* avr 2008;25(4):405-32.
43. Gaultier C, Allen J, England S. Évaluation de la fonction des muscles respiratoires chez l'enfant. *Rev Mal Respir.* 2004;14.
44. Lee S, Hassan A, Ingram D, Milner AD. Effects of different modes of delivery on lung volumes of newborn infants. *Pediatr Pulmonol.* mai 1999;27(5):318-21.
45. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol.* févr 2006;30(1):34-43.
46. Netgen. Le taux de détresse respiratoire du nouveau-né augmente, celui des césariennes aussi : et si ce n'était pas un hasard ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-146/Le-taux-de-detresse-respiratoire-du-nouveau-ne-augmente-celui-des-cesariennes-aussi-et-si-ce-n-etait-pas-un-hasard>
47. Siew ML, Wallace MJ, Kitchen MJ, Lewis RA, Fouras A, te Pas AB, et al. Inspiration regulates the rate and temporal pattern of lung liquid clearance and lung aeration at birth. *J Appl Physiol.* juin 2009;106(6):1888-95.
48. Hooper SB, Kitchen MJ, Wallace MJ, Yagi N, Uesugi K, Morgan MJ, et al. Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* oct 2007;21(12):3329-37.
49. Hooper SB, Siew ML, Kitchen MJ, te Pas AB. Establishing functional residual capacity in the non-breathing infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2013;18(6):336-43.

50. Engle WA. Morbidity and Mortality in Late Preterm and Early Term Newborns: A Continuum. *Clin Perinatol.* sept 2011;38(3):493-516.
51. Hausmann R, Bock H, Biermann T, Betz P. Influence of lung fixation technique on the state of alveolar expansion-a histomorphometrical study. *Leg Med Tokyo Jpn.* mars 2004;6(1):61-5.
52. Sieswerda-Hoogendoorn T, Soerdjbalie-Maikoe V, Maes A, van Rijn RR. The value of post-mortem CT in neonaticide in case of severe decomposition: description of 12 cases. *Forensic Sci Int.* déc 2013;233(1-3):298-303.
53. La survie des enfants grands prématurés en France s'améliore : premiers résultats de l'étude EPIPAGE 2 [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2015 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/la-survie-des-enfants-grands-prematures-en-france-sameliore-premiers-resultats-de-letude-epipage-2/17643/>
54. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* juin 2019;115(4):432-50.
55. Clark AR, Burrowes KS, Tawhai MH. Ventilation/Perfusion Matching: Of Myths, Mice, and Men. *Physiology.* 2 oct 2019;34(6):419-29.
56. Lavezzi WA, McKenna BJ, Wolf BC. The significance of pulmonary interstitial emphysema in live birth determination. *J Forensic Sci.* mai 2004;49(3):546-52.
57. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. Devenir respiratoire à l'âge adulte de la prématurité et de la dysplasie bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir.* déc 2011;28(10):1329-39.
58. Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, Kimmel R, Coates C, Kisling J, et al. Growth of Lung Parenchyma in Infants and Toddlers with Chronic Lung Disease of Infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* mai 2010;181(10):1093-7.
59. Durand C, Althuser M, Nugues F, Piolat C. Emphysème pulmonaire fœtal : synthèse. In: *Les malformations congénitales - Diagnostic anténatal et devenir* Tome 7. Sauramps médical; p. 355-9.

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : OERTELPrénom : Laetitia

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

A Strasbourg, le 07/04/2020

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**