



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE de MEDECINE et de MAIEUTIQUE LYON SUD
ANNEE : 2016

**ETUDE D'UNE SERIE DE 25 SCANNERS
OSSEUX 3D REALISES A LYON DANS LE
DIAGNOSTIC ANTENATAL DES
OSTEOCHONDRODYSPLASIES : QUELLES
INDICATIONS ?**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard – Lyon 1 et soutenue publiquement
le 24/10/2016 pour obtenir le grade de Docteur en Médecine par :

Thibault BERLING

Né le 01/11/1985

à Paris

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2016-2017

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Pierre COCHAT

Directeur Général des Services

Dominique MARCHAND

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST

Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX

Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)

Directeur : Christine VINCIGUERR.

UFR D'ODONTOLOGIE

Doyen : Denis BOURGEOIS

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)

Directeur : Xavier Perrot

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE

Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)

Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYON

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON

Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)

Directeur Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
COIFFIER Bertrand	Hématologie ; Transfusion
DUBREUIL Christian	O.R.L.
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillessement
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L.
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LLORCA Guy	Thérapeutique
LONG Anne	Chirurgie vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
MAGAUD Jean-Pierre	Hématologie ; Transfusion
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie

PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THOMAS Luc	Dermato - Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DAVID Jean Stéphane	Anesthésiologie et Réanimation urgence
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCO Patricia	Physiologie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
KASSAI KOUPAI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. santé
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SERVIEN Elvire Chirurgie	Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES

FILBET Marilène	Thérapeutique
-----------------	---------------

LESURTEL Mickaël
SOUQUET Pierre-Jean

Chirurgie générale
Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE

DUBOIS Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
VIART-FERBER Chantal	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BREVET Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie

MEWTON Nathan
NOSBAUM Audrey
VUILLEROT Carole

Cardiologie
Immunologie
Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

ANNAT Guy
BELLON Gabriel
BERLAND Michel
CARRET Jean-Paul
DALERY Jean
FABRY Jacques
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul

Physiologie
Pédiatrie
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Anatomie - Chirurgie orthopédique
Psychiatrie Adultes
Epidémiologie
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Professionnels :

A Guillaume Macé qui a accepté de diriger ce travail. Ta confiance m'honore.

Au jury, merci au Pr Gaucherand ; vous êtes un exemple. Merci au Pr Guibaud et au Dr Cordier pour leur aide précieuse. Merci au Pr Rudigoz pour ses conseils.

A Audrey Lacalm, pour son temps, merci infiniment.

A Julien Berthillier pour son travail statistique et son aide généreuse.

A Charles pour son aide dans la finalisation de ce travail, merci encore.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation depuis le début de mon externat : j'espère avoir été digne de votre confiance. A mes Maîtres, de la Pitié-Salpêtrière à Lyon, et particulièrement :

Pr Jean-Pierre Lefranc, Pr Jean-Jacques Rouby, Pr Gil Dubernard, Pr Cyril Huissoud, Pr François Golfier, Pr Daniel Raudrant, Pr Olivier Dupuis, Pr Bruno Salle, Pr Georges Mellier.

A tous mes chefs de clinique et particulièrement :

Laurent Mesnard, Charlotte Arbelot, Etienne Vincens, Fleur Poisot, Jessica Clerc, Pauline Soignon, Dorothee Journet, Clothilde Taquet, Paule Bouvier, Mélanie Pont, Hélène Misme, Jonathan Caloone, Charles-André Philip, Julia Millier.

A mes conférenciers, notamment Laurent Arnaud et Wulfran Cacheux. Au centre Laënnec de la rue d'Assas.

Aux équipes de l'HFME, de Lyon-Sud, de la Croix-Rousse, de Bourg-en-Bresse.

A Etienne Beaufiles, Agnès Bordes, Jérôme Massardier, Catherine Battie, Witold Gertych, David Benayoun, Olivier Tariel, Fanny Roumieu, Axel Fichez, Jean-Robert Lambert, Pierre-Antoine Chaix, Marianne Roche, Paul Hugot, Philippe Sainfort, Jean-Louis Faure, A Etienne Liaras et l'équipe de Natecia. Au Dr Peigné.

A Sandrine et Fabien Vaudoyer.

A mes cointernes : Hélène, Marielle, Sarah, Tarik, Laurianne, Lucie, Lisa, Anthony, Bilitis, Clémentine, Catherine, Elise, Elsa, Rachel, Clémentine, Julie, Sandra, Marine, Gabriel, Anna Santy, Aude, Florence Guinaudeau, Nathalie Hoen, Simon Ducoulombier, Julien Le Gall, Charbel.

Aux externes rencontrés en conférence ou à l'hôpital. On travaille dur !

Personnels :

A Julia et Oscar. Mes deux trésors, ma vie sans qui rien n'est possible.

A ma grand-mère.

A Thomas.

A mes parents, à Lisa et Martin : merci pour toujours.

A la famille Reverdy, je suis breton de coeur. A la superbe famille Berling et à tous mes cousins chéris. Aux familles Kerbrat et Bellevergue sans oublier Hélène. A la famille Delarue, ce qui inclut Pierre Auzias ?!

A Kevin bien sûr.

A la Suède, merci pour la vie.

A mes amis :

- Paris : les voileux, Jérémy, Quentin, Mathias, Pierre, Guillaume, Karim, Mathieu, Alexis, Thomas, Edouard. Benno et Alex. Pierre-Olivier.
- A Mikael.
- Aux coexternes et particulièrement : Alex, Elie, Pierre,
- Aux kinésithérapeutes : Gaëlle, Franklin, Christophe, Karim, Amandine et Rémy, Victor et Yaël, Nathalie et Jérémie, Jonathan et Alexandra. A Jérôme Vessaz.
- À ma sous-colle, Florence et Joanne. A Carnac évidemment.
- Lyon : Pierre, Maxime, Caro, Marion, Lucie, Camille, Thibaut, Martin et sa jolie famille. A Antonin, Madeleine et à quelqu'un d'autre. A Nicolas Tiberghien. A la famille Ferraioli. A Antoine et Marie, à Théo. A Léonie et Camille.

Au Père Deverre.

Cette thèse est dédiée à la mémoire des disparus qui me sont chers. A Guy Reverdy, que je n'ai jamais connu mais qui est présent dans mon cœur tous les jours d'aussi loin que je me souviens. A Christian Berling, mon grand-père paternel, médecin anesthésiste-réanimateur dans la Marine nationale qui m'a donné l'envie de faire ce métier, et à son épouse, Nadia Berling, qui nous manque depuis 2004. Enfin, à Thomas Jacovella.

TABLE DES MATIERES

1. RAPPELS
 - A. Embryologie
 - B. Classifications des ostéochondrodysplasies (actualisation 2015)
 - C. Echographie osseuse
 - D. Radiographies in utéro
 - E. Echographie volumique
 - F. TDM osseux
 - G. Principales orientations étiologiques

2. INTRODUCTION

3. MATERIELS ET METHODES
 - A. Patients
 - B. Technique TDM spiralé
 - C. Traitement et interprétation des images
 - D. Obtention des diagnostics finaux
 - E. Principaux points étudiés
 - F. Statistiques

4. RESULTATS
 - A. Description population
 - B. Pathologies
 - C. Valeurs diagnostiques de l'échographie et du TDM
 - D. Cas cliniques

5. DISCUSSION

6. CONCLUSION

7. BIBLIOGRAPHIE

Abréviations

ACH : achondroplasie

ACMG : American College of Genetics and Genomics

CHLS : Centre Hospitalier Lyon-Sud

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic pré-natal

CTDI : Computed Tomography Dose Index

DAN : diagnostic anténatal

DS : déviations standards

FCS : fausse couche spontanée

HCH : hypochondroplasie

HFME : Hôpital Femme Mère Enfant

ICRP : International Commission of Radioprotection

IHH : Indian Hedgehog

IMG : interruption médicale de grossesse

INCDB : International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bones

IVG : interruption volontaire de grossesse

MIP : Maximal Intensity Pixel

MOC : Maladies osseuses constitutionnelles

OCD : ostéochondrodysplasie

OLC : os longs courts (< 10^e percentile)

PLA : ponction de liquide amniotique

SA : semaines d'aménorrhée

SG : semaines de grossesse

TDM : tomodensitométrie

1) Rappels

a) Embryologie

Les pièces osseuses dans leur ensemble dérivent du mésenchyme primitif. Le primum movens de leur développement est constitué par la condensation des cellules mésenchymateuses, qui intervient après leur multiplication, sous la direction du facteur de transcription SOX9(1), de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine. A l'issue de cette condensation, les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroprécurseurs (« chondrification ») ou ostéoprécurseurs suivant les zones intéressées. De la 8^{ème} à la 12^{ème} semaine, l'ossification primaire entreprend les ébauches cartilagineuses. Il existe deux processus distincts qui régissent la croissance osseuse :

- l'ossification endochondrale, qui concerne la majeure partie du squelette axiale et appendiculaire. Les cellules mésenchymateuses primordiales donnent une ébauche cartilagineuse, puis secondairement de l'os.
- l'ossification de membrane, ou endo-membraneuse, qui concerne les os plats (clavicules, maxillaires, et certains os du crâne) au cours de laquelle la différenciation des ostéoblastes se fait directement à partir des cellules mésenchymateuses.

La métaphyse est la seule couche qui reste durablement cartilagineuse. Elle est le siège du cartilage de croissance. Les chondrocytes vont s'y organiser en zones distinctes sous l'influence de marqueurs spécifiques. Le plus précocement exprimé est le facteur de transcription SOX9 dont l'action détermine la condensation des cellules mésenchymateuses. Les récepteurs de facteurs de croissance fibroblastiques FGFR3 vont contrôler la prolifération des chondrocytes alors que PTHRP et Indian Hedgehog (IHH) sont impliqués dans la maturation du chondrocyte via CBFA1.

Schématiquement, la croissance des os longs inclut la croissance en longueur de la diaphyse, la croissance des épiphyses, la croissance transversale et les phénomènes de résorption modelante qui maintiennent constante la forme de l'os.

b) Classification des ostéochondrodysplasies

Les ostéochondrodysplasies (OCD), ou dysplasies squelettiques, se réfèrent aux anomalies généralisées du squelette, tandis que les dysostoses font référence aux anomalies d'un os isolé ou d'un groupe d'os(2). Au sein des OCD, on peut différencier les anomalies de croissance ou de la structure de l'os ou du cartilage. La prévalence est estimée entre 2 et 5 pour 10 000 naissances(3).

Il existe plusieurs manières de classer les OCD. La manière de les nommer pose un premier problème : certaines empruntent leur nom à des termes grecs (« nanisme thanatophorique »), d'autres aux auteurs qui les décrivent en premier (4)(« dysplasie de Kniest », « syndrome d'Ellis-Van Creveld »). Enfin, certaines entités font référence aux parties du squelette qui sont radiographiquement (« dysplasie spondyloépiphysaire », « dysplasie spondylométaphysaire ») ou cliniquement pathologiques (« dysplasie acromésomélique », « acrodysostose », « dysplasie en boomerang »)(3). Parfois, même des spécificités histologiques donnent leur nom à la pathologie (« fibrochondrogénèse », chondrodysplasie létale caractérisée par une matrice fibreuse entourant les chondrocytes). Des subdivisions ultérieures peuvent modifier les dénominations en y ajoutant des adjectifs, comme « congénitale », « tardive », « dominante » ou encore « pseudo ».

La nosologie des dysplasies squelettiques, initialement publiée à Paris il y a environ 45 ans, révisée pour la dernière fois en 2015 sous l'égide de l'International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone (INCDB), est une classification moléculaire(5). L'identification exponentielle de gènes à l'origine de ces pathologies a récemment fortement modifié cette nosologie ; l'exemple le plus frappant en est le spectre des ostéogénèses imparfaites qui continue à s'étendre. Il s'agit de la classification la plus utilisée dans la littérature(6). Nous ne la reproduisons pas ici en raison de sa longueur ; en revanche, la fréquence des OI justifie d'en détailler la classification (Fig. 1).

Maroteaux a publié une classification pédiatrique, revue en 2002, plus évidente à appréhender que la classification moléculaire. Sa version simplifiée différencie les anomalies de transparence excessive (principalement les ostéogénèses imparfaites [OI]) des anomalies de croissance. Nous présentons ici les OCD les plus fréquentes.

Ostéochondrodysplasies les plus fréquentes(6)

Anomalies échographiques durant la grossesse

- Os longs courts
 - o Nanisme thanatophorique
 - o Dysplasie congénitale spondyloépiphysaire et dysplasie de Kniest
 - o Dysplasie diastrophique
- Os longs incurvés
 - o Dysplasie campomélique
- Os longs courts, incurvés et déminéralisation
 - o Ostéogénèse imparfaite
 - o Hypophosphatasie infantile
- Côtes courtes
 - o Syndromes polydactylie – côtes courtes
 - o Dysplasie chondroectodermique (syndrome d'Ellis van Creveld)
 - o Dysplasie thoracique de Jeune

Diagnostic postnatal

- Achondroplasie
- Chondrodysplasie ponctuée
- Chondrodysplasie ponctuée rhizomélique
- Chondrodysplasie ponctuée liée à l'X

Désordres métaboliques

- Mucopolysaccharidoses

Figure 1. Classification de l'ostéogénèse imparfaite selon Sillence(7), complétée par Glorieux

Type	Sévérité clinique	Tableau clinique	Mutations habituellement associées quand détectées
1	Légère	Taille normale ou un peu diminuée ; sclérotique bleue ; pas de DI	Codon stop prématuré dans COL1A1
2	Mort périnatale	Fractures multiples des côtes et des os longs à la naissance ; déformations majeures ; crâne déminéralisé à la radio ; sclérotique ssombres	Substitutions de la glycine dans COL1A1 ou COL1A2
3	Déformations sévères	Très petite taille ; visage triangulaire ; déformations du rachis ; sclérotiques grises ; DI	Substitutions de la glycine dans COL1A1 ou COL1A2
4	Déformations modérées	Insuffisance staturale modérée ; déformations modérées du rachis ; sclérotiques grises ou blanches ; DI	Substitutions de la glycine dans COL1A1 ou COL1A2
5	Déformations modérées	Insuffisance staturale légère ou modérée ; luxation de la tête radiale ; ossification de la membrane interosseuse ; cals hypertrophiques ; sclérotiques blanches ; pas de DI	inconnues
6	Déformations modérées à sévère	Insuffisance staturale modérée ; scoliose ; accumulation d'os ostéoïde ; sclérotiques blanches ; pas de DI	Inconnues
7	Déformations modérées	Insuffisance staturale moyenne ; humérus et fémurs courts ; coxa vara ; sclérotique blanche ; pas de DI	inconnues

DI : dentinogénèse imparfaite

c) Echographie osseuse

La plupart des os du squelette se forment par ossification endochondrale à partir d'une matrice de cartilage hyalin. Ce processus débute au centre de la matrice cartilagineuse et se produit de manière centrifuge. Il est visualisé par différentes techniques d'imagerie (radiographies standard, échographie, tomодensitométrie, IRM). En échographie, la matrice cartilagineuse est hypo-échogène et présente un piqueté hyperéchogène caractéristique si l'on utilise une sonde haute fréquence. Les points d'ossification peuvent être visualisés, en général 1 à 2 semaines plus tôt par voie endovaginale par rapport à la voie abdominale, et 2 semaines plus tôt que les radiographies standard. Leur développement s'étend sur une longue période et certains ne sont pas visibles jusque tardivement dans la vie prénatale : par exemple, l'os pubien et l'épiphyse fémorale distale ne sont pas visibles avant respectivement 25 et 32 SG(8).

En cas de suspicion d'OCD, l'échographie osseuse de référence 2D est la première étape. Les principaux points étudiés sont(9) :

- Os longs
 - o Biométries
 - o Aspect : forme, angulation anormale (évoctrice de fracture), luxation, extrémité supérieure du fémur (ACH), métaphyses et épiphyses (chondrodysplasies ponctuées), spicules (hypophosphatasie)
 - o Points d'ossification à corrélérer à l'âge gestationnel
- Crâne
 - o Macro ou microcéphalie
 - o Déminéralisation : visualisation trop claire des structures cérébrales proximales ou déformabilité sous la sonde (OI, hypophosphatasie)
- Thorax
 - o Etroitesse (diamètre thoracique transverse, périmètre thoracique) : souvent associée à une hypoplasie pulmonaire
- Rachis
 - o Hauteur totale, angulation vertébrale

- Forme des corps vertébraux, régularité des points d'ossification
- Bassin
 - Présence des points d'ossification (ischium, ilium, pubis), forme de l'os iliaque (parfois impossible)
- Extrémités
 - Polydactylie, syndactylie, clinodactylie
 - Pied-bot, pouce en autostoppeur
- Examen général
 - Organes, quantité de liquide amniotique

d) Radiographies in utero

Historiquement, les radiographies in utéro d'un fœtus suspect d'OCD étaient utilisées pour confirmer les données échographiques et aider au conseil des patients. Au vu des progrès de l'imagerie (de l'échographie au scanner) dans les dix dernières années, de la faible résolution des radiographies obtenues, et les difficultés d'interprétation liées au faible nombre de demandes, l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), dans ses recommandations de 2009(2), indique de ne plus réaliser cet examen dans ce contexte. Il est à noter qu'à ces difficultés s'ajoutent l'absence de preuve scientifique de l'apport de cet examen, la superposition des structures osseuses maternelles et fœtales, les mesures de segments de membres impossibles du fait de la déformation géométrique, et les positions fœtales ne permettant pas de visualiser l'ensemble des segments.

e) Echographie volumique

L'échographie volumique peut paraître séduisante pour améliorer la sensibilité et la spécificité de l'échographie osseuse. Les volumes sont acquis à l'aide d'une sonde volumique à balayage électronique, la qualité de l'acquisition est un point capital. La visualisation des structures osseuses sera obtenue en mode maximum en faisant appel à un rehaussement des voxels les plus échogènes. La qualité de l'acquisition est conditionnée par : la direction de l'incidence, le choix du programme, la

détermination de l'angle de balayage, la cadence image, la vitesse de balayage, le gain. Du fait de la difficulté d'optimisation de l'image osseuse, on réglera l'appareil sur un gain très bas, une augmentation du contraste et une bonne localisation de la zone d'intérêt.

Les outils disponibles actuellement sont :

- Mode 4D : acquisition en temps réel
- Mode « Omniview »
- VCI Plan « A » (Volume Contrast Imaging)
- Mode 3D avec coupes multiplanaires (plus ou moins épaisses) et rendu
- Mode surfacique : multiplanaire et rendu

Il est relativement aisé de reconstruire le rachis, côtes et vertèbres, pour une analyse du mur postérieur ou du mur antérieur, en fonction de la hauteur de coupe choisie par l'opérateur. Des os tels que l'omoplate, l'os iliaque ou le sacrum peuvent être reconstruits à partir de coupes sagittales simples à obtenir en échographie 2D(10).

En pathologie osseuse, l'exploration échographique des fœtus dysmorphiques peut donc pour certains être grandement améliorée par l'utilisation de l'échographie volumique(11). Par exemple, les profils anormaux sont vus par l'échographie conventionnelle en 2D : l'échographie volumique permet d'aller plus loin dans l'étendue des lésions et l'appréciation de leur gravité. Les membres fœtaux, particulièrement les mains et les pieds, sont bien explorés par l'échographie 3D. La brachydactylie est mieux visualisée qu'en 2D, car les mesures des phalanges, des paumes et des pieds sont facilitées. La 3D montre les disproportions relatives des segments de membres vues dans les OCD. Dans le diagnostic des achondroplasie, hypochondrogénèse et nanisme thanatophorique, la 3D visualise mieux la rhizomélie, l'acromélie et la mésomélie que la 2D. Les patients visualisent mieux les images, ont plus confiance dans le diagnostic prénatal et le conseil génétique s'en trouve facilité.

En revanche, la platyspondylie et les thorax courts ne sont pas mieux visualisés

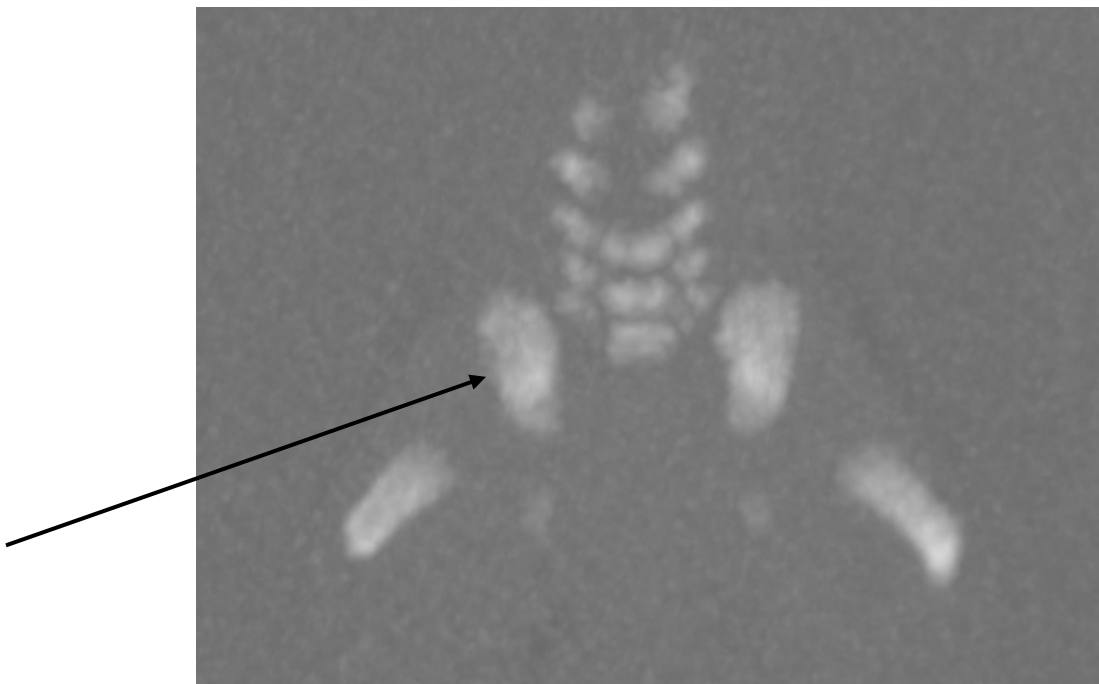
qu'en 2D. Les principales limites se trouvent, comme en 2D, dans l'exploration des os pelviens et d'une vue d'ensemble du squelette fœtal(12). Ces arguments font dire à d'autres auteurs (13) que l'utilisation en routine de l'échographie volumique pourrait améliorer les performances pour les malformations faciales, mais ne semble pas améliorer de manière significative le diagnostic de la plupart des cas.

f) TDM osseux

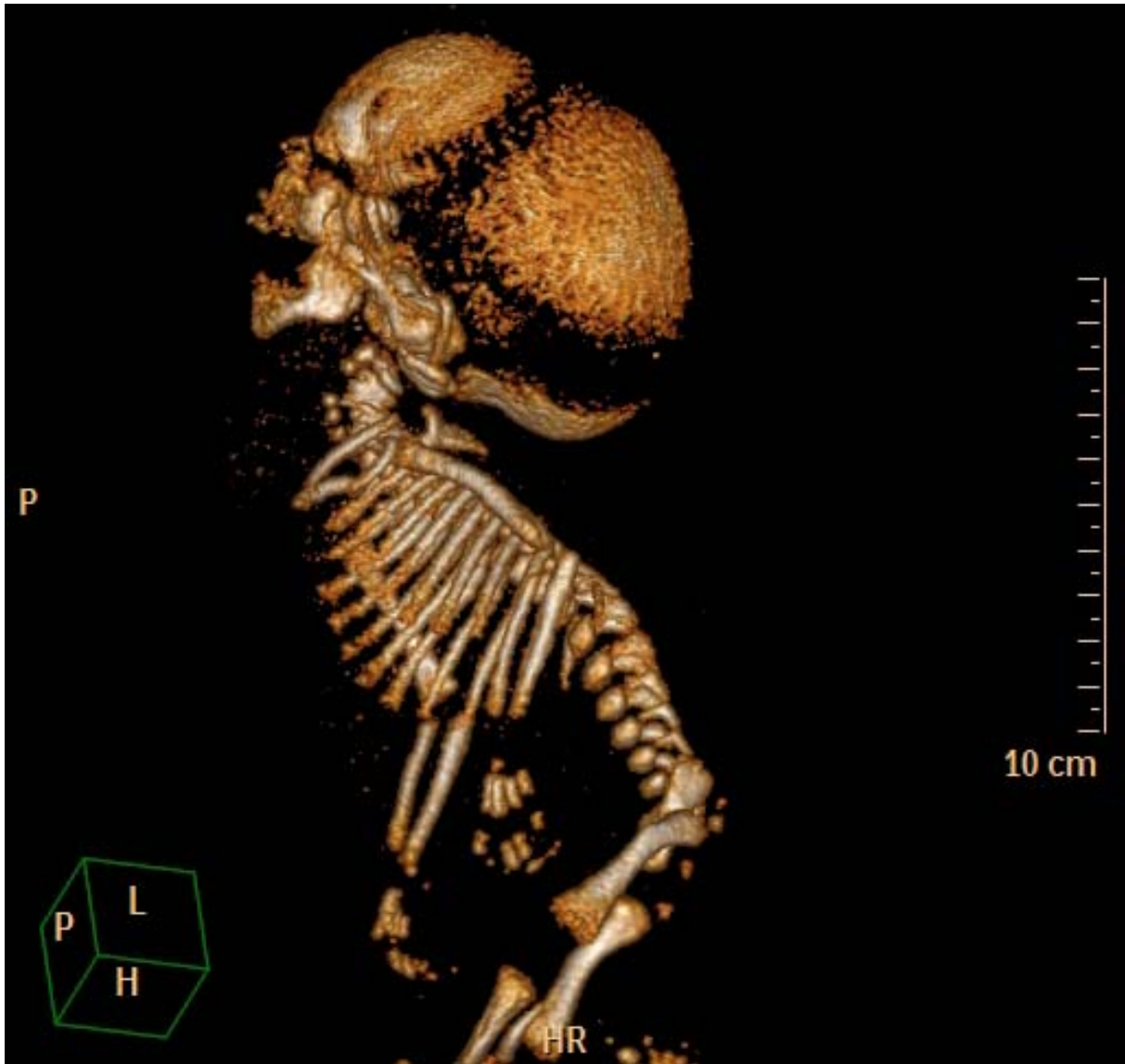
Dans certaines indications, après validation en CPDPN l'échographie osseuse peut être utilement complétée par la réalisation d'un scanner osseux. Depuis le début des années 2000, des études suggèrent que sa sensibilité est meilleure que l'échographie 2D pour le diagnostic et la caractérisation des OCD. Ruano et al. (14) ont montré en 2004 que l'échographie 2D faisait un diagnostic correct dans 66,7% des cas, contre 94,3% pour le scanner sur une série de 35 patientes. Cassart et al. (15) ont démontré une meilleure précision dans l'analyse des corps vertébraux, du bassin et la détection de synostoses. Macé et al. retrouvent une sensibilité de 82%, une spécificité de 91%, une valeur prédictive positive de 90% et une valeur prédictive négative de 83% sur une série de 67 patientes(16). Miyazaki et al.(17) sur leur série de 17 patientes retrouvent 100% de diagnostics scannographiques exacts, contre 40% à l'échographie 2D. On le réalise en règle générale à partir de 24 SA, car c'est à ce terme que de nombreuses pièces squelettiques sont ossifiées. Comme pour tout type de scanner, les paramètres d'acquisition sont un compromis entre les principes de radioprotection, le morphotype de la patiente (la mère) et la qualité iconographique nécessaire. L'objectif principal de l'examen est de déceler des anomalies de morphologie, minéralisation et maturation osseuse. L'analyse morphologique repose sur des vues globales obtenues en reconstructions de type rendu volumique (VR) ou en MIP (Maximal Intensity Pixel) en coupes plus ou moins épaisses et des vues segmentaires et localisées sur les différents segments. La maturation osseuse est appréciée sur des coupes fines en recherchant l'apparition des points d'ossification de certains noyaux épiphysaires selon un ordre défini et les modifications morphologiques de certaines pièces squelettiques (bassin en particulier). L'étude de la minéralisation est l'une des limites de l'examen ; elle révèle d'une évaluation subjective de la charge calcique et peut être altérée par une

atténuation du faisceau de rayons X, notamment par l'enveloppe maternelle ou par les os du bassin. Pour ces raisons, la maturation osseuse en tomодensitométrie peut être retardée de 1 à 2 semaines sur les données d'une exploration radiographique ex utéro(18). Pour d'autres, la minéralisation du squelette foetal est suffisante entre 26 et 30 SG pour être évaluée(17). La biométrie ne fait pas partie des objectifs du scanner foetal en l'absence de tableaux de références. La qualité des images peut être altérée par les mouvements foetaux, mais une hyperventilation maternelle préalable, une apnée stricte en cours d'acquisition et des conditions de calme et de confort permettent d'éviter cet écueil dans la plupart des cas.

L'index de dose tomодensitométrie est le CTDI (Computed Tomography Dose Index) : c'est l'index de dose en milliGray. Il conditionne la dose foetale efficace, estimée par la DLP (dose longueur produit). Dans notre série, le CTDI était de 2,23 mGy et la DLP de 70 mGy/cm en moyenne, ce qui reste largement inférieur au seuil de 100 mGy (seuil minimum auquel des malformations radio-induites pourraient se produire mais où la probabilité individuelle de cancer radio-induit est très faible(19)), fixé par les recommandations de l'International Commission of Radioprotection (ICRP) de 2007 (20). Cette dose est concordante avec les doses habituellement observées dans la littérature (12).



ailes iliaques étroites et piriformes - TDM 3D



hyperextension du rachis cervical

incurvation fémorale bilatérale

TDM

(dysplasie campomélique)

Figure 2. Rôles respectifs des différentes méthodes d'imagerie en fonction des régions fœtales à explorer (12)

Région / technique	Echo 2D	Echo 3D	TDM fœtal
Crâne	(-)	(++)	(++)
Face	(-)	(+)	(++)
Vertèbres	(-)	(+)	(++)
Côtes	(-)	(+)	(++)
Scapula	(--)	(-)	(++)
Pelvis	(--)	(-)	(++)
Métaphyses	(++)	(+)	(++)
Epiphyses	(++)	(+)	(-)
Extrémités	(++)	(+)	(-)
Minéralisation	(--)	(-)	(-)

(--): très difficile

(-): difficile et / ou visualise mal

(+): facile et / ou visualise bien

(++): visualise très bien

g) Principales orientations étiologiques

Les principales orientations étiologiques en anténatal se font sur :

- Le degré de micromélie
- L'incurvation des os longs
- La présence d'un thorax étroit (en coup de hache sur une coupe sagittale, ou côtes courtes sur une coupe axiale).

Certains auteurs(2), pour évaluer le pronostic, proposent d'évaluer le risque léthal à l'aide du ratio périmètre thoracique / périmètre abdominal (PT/PA) et / ou longueur fémorale / périmètre abdominal (LF/PA). Le caractère léthal de l'affection, bien qu'il y ait des exceptions, pourrait être fortement corrélé aux données suivantes :

- $PT/PA < 0,6$
- $LF/PA < 0,16$

Peu d'articles dans la littérature résument la stratégie diagnostique anténatale des OCD. En revanche, de nombreux auteurs (6)(3) abordent la prise en charge post natale d'un enfant suspect d'OCD et détaillent :

- Interrogatoire
- Examen physique
- Radiographies à effectuer
- Biopsies à réaliser pour étude histologique
 - o Etude biochimique
 - o Etude génétique

En effet, la diversité considérable des OCD et leur rareté peut rendre leur identification délicate au praticien non familier, alors qu'elle est essentielle pour une prise en charge correcte. Nous détaillons ci-après les principales orientations étiologiques.

Figure 3. Principales orientations étiologiques devant une incurvation fémorale

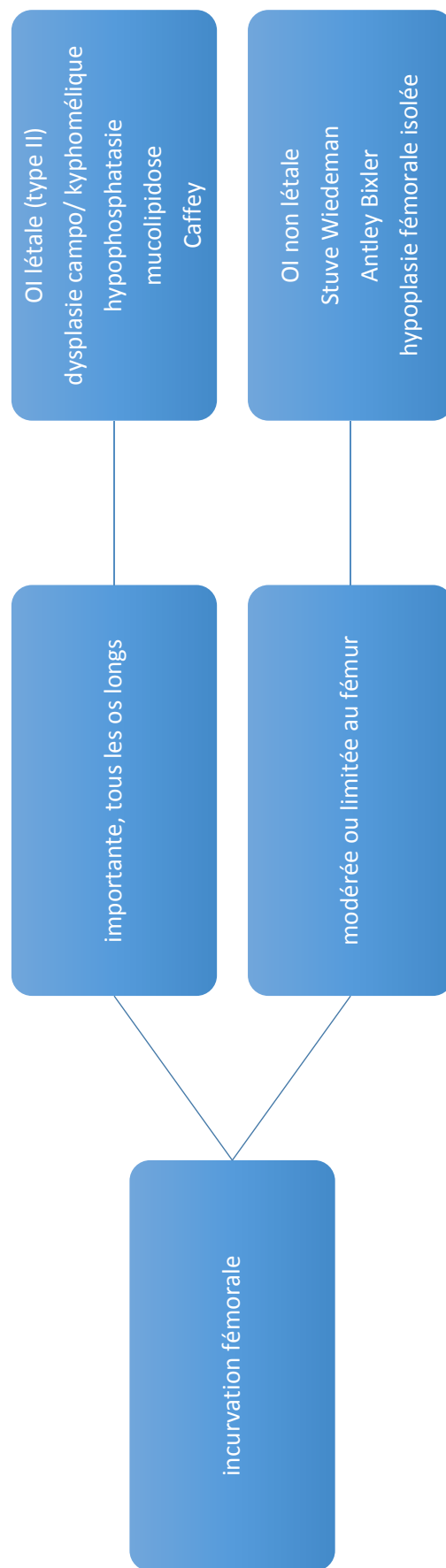
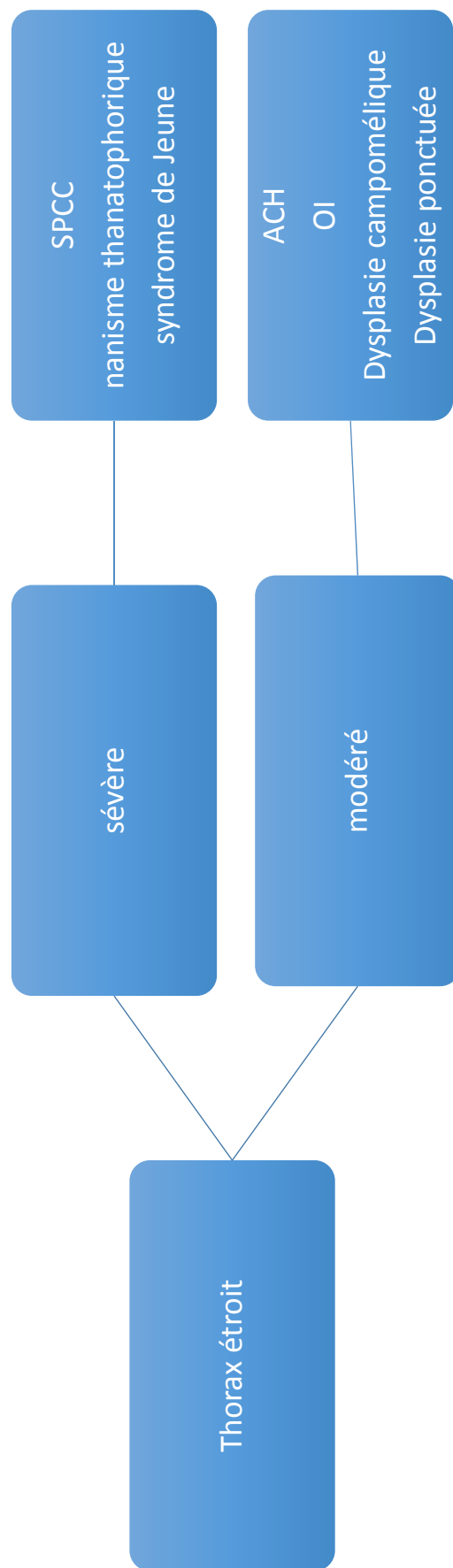


Figure 4. Principales orientations étiologiques devant un thorax étroit



2) Introduction – quel seuil de micromélie choisir ?

En raison de leur diversité considérable, le diagnostic des OCD peut s'avérer difficile. Il repose sur différents examens complémentaires, dont l'échographie et le scanner en imagerie. Depuis que ce dernier a démontré ses apports dans la démarche diagnostique anténatale des OCD, plusieurs auteurs ont cherché à clarifier ses indications. Celles-ci ne sont pas consensuelles. Pour Gorincour et al.(12), en cas de fémur inférieur au 3^e percentile isolé, un scanner 3D n'a pas d'intérêt et l'indication est restreinte aux fémurs inférieurs au 1^{er} percentile. En revanche, en cas d'angulation ou de fracture fémorale, si les biométries céphaliques et fémorales sont discordantes ou si une dysplasie fœtale focale est suspectée, l'apport du scanner 3D est réel. Macé et al.(16) suggèrent de réaliser l'examen en cas de micromélie sévère (longueur fémorale < 3^e percentile), ou entre le 3^e et le 10^e percentile si d'autres signes osseux existent, et quand les examens standards (caryotype, virologie, recherche d'une délétion sur le bras court du chromosome 4, d'une mutation FGFR3 ou d'un syndrome de Smith-Lemli-Opitz) sont négatifs. Il apparaît donc nécessaire de définir les indications du scanner 3D pour obtenir le meilleur compromis sensibilité / spécificité. Nous avons donc comparé trois examens complémentaires dans une population sélectionnée après dépistage, présentant une micromélie isolée ou non : l'échographie de référence, l'association échographie + scanner 3D et le scanner 3D seul. L'objectif était triple :

- Etablir les courbes ROC pour l'échographie et le scanner 3D pour déterminer un seuil objectif de micromélie qui justifierait un scanner 3D
- Evaluer les performances diagnostiques de l'échographie, du scanner 3D et de l'association échographie + scanner 3D pour le diagnostic d'une OCD en cas de micromélie (calcul des sensibilités et spécificités)
- Etudier la concordance de ces trois examens pour le diagnostic d'une OCD puis pour le diagnostic précis de la pathologie.

3) Matériel et méthodes

a) Patientes

Une étude rétrospective a été réalisée dans les trois centres hospitalo-universitaires lyonnais ayant une activité de diagnostic anténatal (Hôpital Femme Mère Enfant, Hôpital de la Croix Rousse et Hôpital Lyon Sud), sur la période 2009 - juin 2016. Les critères d'inclusion étaient : longueur du fémur fœtal ou des os longs inférieur au 10^e percentile (définition de la micromélie) et réalisation d'un scanner 3D fœtal dans ces indications. Les principales autres indications classiques de scanner 3D (crâne, anomalies de la segmentation vertébrale) étaient exclues. Lorsqu'une suspicion de micromélie était mise en évidence à l'échographie du 2^e trimestre, une enquête était réalisée recherchant le risque de trisomie 21 d'après le dépistage combiné lorsque celui-ci était disponible, les antécédents personnels ou familiaux d'OCD, la taille des parents. Les signes associés échographiques étaient consignés. Des examens complémentaires étaient réalisés en fonction du contexte, comprenant la réalisation d'un caryotype fœtal, la recherche d'une mutation des gènes FGFR3 et SOX9 ou d'une délétion du bras court du chromosome 4. Les échographes utilisés étaient différents en fonction du centre réalisant l'examen : General Electrics Voluson 730 équipé de sondes électroniques linéaires et de sonde 3D Voluson, General Electrics modèle E8, Toshiba Applio 400 en programme obstétrique avec sondes convexes 10 MHz et 6 MHz. Un examen échographique en 3D n'était pas systématiquement réalisé. Les scanners osseux étaient tous réalisés dans le service de radiologie du Pr PRACROS à l'Hôpital Femme Mère Enfant. Les informations sur l'issue de la grossesse étaient recueillies à partir des dossiers informatisés ou non d'Obstétrique, de Pédiatrie, de Génétique.

b) Technique TDM

Les caractéristiques du scanner utilisé étaient : scanner 40 barrettes PHILIPS, année 2007. L'acquisition du volume était réalisée selon les paramètres suivants : 468 coupes de 1.25 mm d'épaisseur et de 0.6 mm d'intervalle pendant 10 secondes environ, acquisition des coupes jusqu'au pubis « Large body ». L'intensité était de 120 kV, 80 mAs. Le temps de rotation était de 0.5 ms. L'irradiation fœtale en

résultant était : CTDI de 4 à 5 mGy et DLP à 70 mGy/cm en moyenne.

c) Traitement et interprétation des images

Le traitement des images en Volume Rendering, mode surfacique ombré, grâce au logiciel Picture Archiving Computer System (PACS) était réalisée par deux opérateurs principaux expérimentés en pathologie anténatale. Une reconstruction tridimensionnelle était réalisée avec isolation des structures osseuses du fœtus et des structures maternelles par un système de découpage avec repérage spatial. Les images obtenues en 3D étaient analysables dans tous les plans de l'espace par rotation, avec possibilité de zoom focalisé, ce qui permettait d'étudier dans tous les plans tous les os y compris les structures les plus fines. Une première analyse était faite par un radiologue disposant des données de l'échographie, puis tous les scanners osseux étaient relus par un radiologue en aveugle, ne disposant ni du dossier de DAN, ni des données de l'échographie, en utilisant la grille de lecture proposée par Macé et al. dans son travail de 2013 (16) pour chercher une amélioration des performances diagnostiques grâce à une approche systématisée (Annexe 1).

d) Obtention des diagnostics finaux

Le diagnostic post-natal ou post-mortem (en cas d'IMG ou de décès néonatal) était considéré comme le gold standard et établi de la manière suivante :

- grâce aux compte rendus du dossier de génétique incluant les examens moléculaires réalisés lorsqu'ils existaient
- grâce aux données de l'équipe pédiatrique (notamment pour les cas de petite taille constitutionnelle) ayant suivi les patients, et aux clichés de radiopédiatrie
- grâce aux compte rendus d'anatomo-pathologie lorsqu'un examen de foetopathologie était réalisé, en particulier pour les interruptions médicales de grossesse (IMG).

Ces informations étaient utilement complétées par un recueil téléphonique auprès des parents lorsque cela était nécessaire, en particulier pour les cas de petite taille constitutionnelle.

e) Principaux points étudiés

Les principaux points étudiés étaient :

- La réalisation d'une courbe ROC en reprenant les longueurs fémorales mesurées au scanner 3D.
- La réalisation d'une courbe ROC en reprenant les longueurs fémorales mesurées à l'échographie diagnostique.
- Calcul des valeurs diagnostiques des examens réalisés pour affirmer la présence ou non d'une OCD :
 - o Echographie diagnostique réalisée dans le service de diagnostic anténatal
 - o Interprétation du TDM 3D par un radiologue disposant des données de l'échographie et du dossier du diagnostic anténatal (TDM 1)
 - o Interprétation du TDM 3D par un radiologue en aveugle ne disposant d'aucune information, utilisant la grille de lecture (TDM 2)
- Test de concordance pour comparer l'échographie, le scanner et les scanners entre eux sur :
 - o la présence d'une OCD
 - o le diagnostic précis

f) Statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif (n) et pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes \pm écart-type. L'hypothèse de normalité de la distribution des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov et vérifiée graphiquement avec un histogramme. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi 2 ou par un test exact de Fisher quand les conditions d'application du Chi n'étaient pas respectées.

Les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par le test t de Student, après vérification de l'égalité des variances, lorsque la normalité de la distribution était vérifiée et par le test non paramétrique de Wilcoxon lorsque la normalité de la distribution n'était pas vérifiée. La concordance entre examens et entre relecteurs a été évaluée à l'aide du Kappa de Cohen, validé par le test exact de Cohen.

Les tests statistiques sont bilatéraux et le seuil de significativité a été fixé à 5%.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS V9.3 (SAS Institute Inc, NC).

4) Résultats

a) Description de la population

La population étudiée contient vingt-cinq patientes. Le terme moyen de réalisation du TDM osseux était 29 SA + 2 jours. L'âge moyen des patientes était de 28,5 ans, en majorité de parité 1 ou 2 (19/25), la taille moyenne de 163 cm contre 174,4 cm pour le père. Aucune ne présentait d'antécédent familial d'OCD. La répartition des os longs courts montrait un fémur supérieur au 5^e percentile chez 20,8% des cas, entre - 2 DS et le 5^e percentile chez 8,3%, entre un retard de 5 SA et - 2 DS chez 45,8% et en retard plus de 5 SA chez 25%. Il existait une anomalie échographique morphologique associée dans 80% des cas. Enfin, les fœtus étaient à 45,8% des filles et à 54,2% des garçons.

Les caractéristiques globales ont été étudiées dans les deux sous-groupes « absence d'OCD » et « présence d'OCD ». La seule caractéristique présentant une différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes est l'issue favorable ou défavorable de la grossesse (défavorable regroupant les IMG, mort fœtale in utéro, décès néonatal) avec un $p = 0,04$.

Les patientes étaient toutes adressées par un des trois CPDPN de Lyon (HFME, CHLS, Croix-Rousse). En dehors des cas d'IMG ou de décès néonataux, la durée de suivi était comprise entre 18 et 54 mois. Pour deux cas, la relecture des scanners n'a pas été possible (images non retrouvées). Les analyses comparant les différentes lectures ont donc été réalisées sur 23 dossiers sur 25.

Table 1. Description de la population

	Total N=25	Pas d'OCD N=12	OCD N=13	p
Age de la mère	28.5 (6.0)	29.2 (6.2)	27.9 (5.9)	0.53#
Terme TDM (SA+j)	29+2 (18.9)	29+5 (22.5)	28+6 (15.4)	0.60#
Sexe				
Fille	11 (45.8)	5 (45.4)	6 (46.2)	0.99*
Garçon	13 (54.2)	6 (54.6)	7 (53.8)	
Non déterminé	1	1	0	
Parité				
1	11 (44.0)	5 (41.7)	6 (46.1)	0.89*
2	8 (32.0)	5 (41.7)	3 (23.1)	
3	4 (16.0)	2 (16.6)	2 (15.4)	
4	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	
6	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	
Fémur <3^{ème} percentile				
Non	8 (32.0)	6 (50.0)	2 (15.4)	0.10*
Oui	14 (68.0)	6 (50.0)	11 (84.6)	
Percentile				
>=5	5 (20.8)	4 (33.3)	1 (8.3)	0.24*
<5	2 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	
<2DS	11 (45.8)	6 (50.0)	5 (41.7)	
<5SA	6 (25.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	
Manquant	1	0	1	
Caryotype				
Normal	15 (60.0)	7 (58.3)	8 (61.5)	0.99*
Anormal	1 (4.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	
Non fait	9 (36.0)	4 (33.4)	5 (38.5)	
ATCD perso				
Non	21 (84.0)	11 (91.7)	10 (76.9)	0.59*
Oui	4 (16.0)	1 (8.3)	3 (23.1)	
ATCD familiaux				
Non	25 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	/
Oui	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Taille père	174.4 (7.9)	172.4 (6.7)	176.2 (8.7)	0.27#
Taille mère	163.0 (8.5)	162.4 (6.3)	163.5 (10.3)	0.82#
FGFR3				
Négatif	5 (20.8)	4 (33.3)	1 (8.3)	0.32*
Positif	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Non fait	19 (79.2)	8 (66.7)	11 (91.7)	
manquant	1	0	1	

SOX9				
Négatif	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0.34*
Positif	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	
Non fait	22 (88.0)	12 (100.0)	10 (76.9)	
IMG				
Non	20 (80.0)	10 (83.3)	10 (76.9)	0.99*
Oui	5 (20.0)	2 (16.7)	3 (23.1)	
Terme IMG Favorable	30 (2)	32 (1.4)	28.7 (0.6)	0.14#
Non	10 (40.0)	2 (16.7)	8 (61.5)	0.04*
Oui	15 (60.0)	10 (83.3)	5 (38.5)	
Anomalie écho				
Non	5 (20.0)	4 (33.3)	1 (7.7)	0.16*
Oui	20 (80.0)	8 (66.7)	12 (92.3)	

*Exact test de Fisher # test de Wilcoxon

Les situations échographiques correspondent à 8 longueurs fémorales supérieures au 3^{ème} percentile, contre 17 inférieurs au 3^{ème} percentile. Dans ces groupes ont été distinguées les os longs courts isolés ou associés à une anomalie échographique (osseuse ou extra-osseuse). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces sous-groupes, possiblement en raison du faible effectif étudié (par exemple : un seul cas dans le groupe « fémur < 3^{ème} percentile sans anomalie associée », dans le groupe présentant une OCD).

Table 2. Situation échographique

	Normal	Pathologie	p
Fémur <3^{ème} percentile			
Isolé	3 (50.0)	1 (9.1)	0.10*
Associé	3 (50.0)	10 (90.9)	
Fémur ≥3^{ème} percentile			
Isolé	1 (16.7)	0 (0.0)	0.99*
Associé	5 (83.3)	2 (100.0)	

*test exact de Fisher

Figure 5. Signes associés échographiques aux OLC

Signes associés		n	%
Osseux	Incurvation	9	36
	Côtes courtes	5	20
	Autres* (agénésie, calcifications..)	4	16
Extra-osseux		8	32
OLC isolés		5	20

OLC : os longs courts

Autres* : les 4 cas d'autres signes associés osseux correspondaient à :

- Une anomalie du membre supérieur gauche et du rachis cervical
- Un rachis anguleux
- Une anomalie bilatérale des segments jambiers et réduction des rayons des deux pieds
- Des calcifications épiphysaires unilatérales du membre inférieur droit

Notre série présentait donc une faible proportion d'os longs courts isolés à l'issue de l'échographie diagnostique : seulement 20% des cas, contre 80% d'os longs courts associées à des anomalies échographiques dont 68% d'anomalies osseuses et 32% d'anomalies extra-osseuses.

b) Pathologies

Diagnostic	n	%
Trisomie 13	1	4
Dysplasie campomélique	1	4
Nanisme thanatophore	1	4
Nanisme microcéphalique	1	4
SPCC	1	4
Syndrome de Jeune	1	4

Pierre Robin	1	4
Serpentine Fibula	1	4
OI	3	12
Carence	3	12
Collagénopathie	1	4
Maladie de Caffey	1	4
Non identifiés hors OCD	2	8
OCD non identifiée	2	8
PTC	5	20

OI : ostéogénèse imparfaite

PTC : petite taille constitutionnelle

SPCC : syndrome polydactylie - côtes courtes

20 cas sur 25 (80%) présentaient des pathologies dont 13 (52%) étaient classées dans le spectre des OCD. Parmi ces cas, on retrouve notamment 3 OI mais aucune achondroplasie ou hypochondroplasie.

Les 3 diagnostics de carence (12%) correspondaient à une carence en vitamine K, un rachitisme fœtal sur vomissements importants et carence en vitamine D, une chondrodysplasie ponctuée non rhizomélique acquise secondaire à une carence en vitamine K (vomissements incoercibles au 1^{er} trimestre). Les 2 diagnostics non identifiés (8%) correspondaient à :

- Une asymétrie de longueur des membres inférieurs
- Une hypoplasie tibiale et péronière

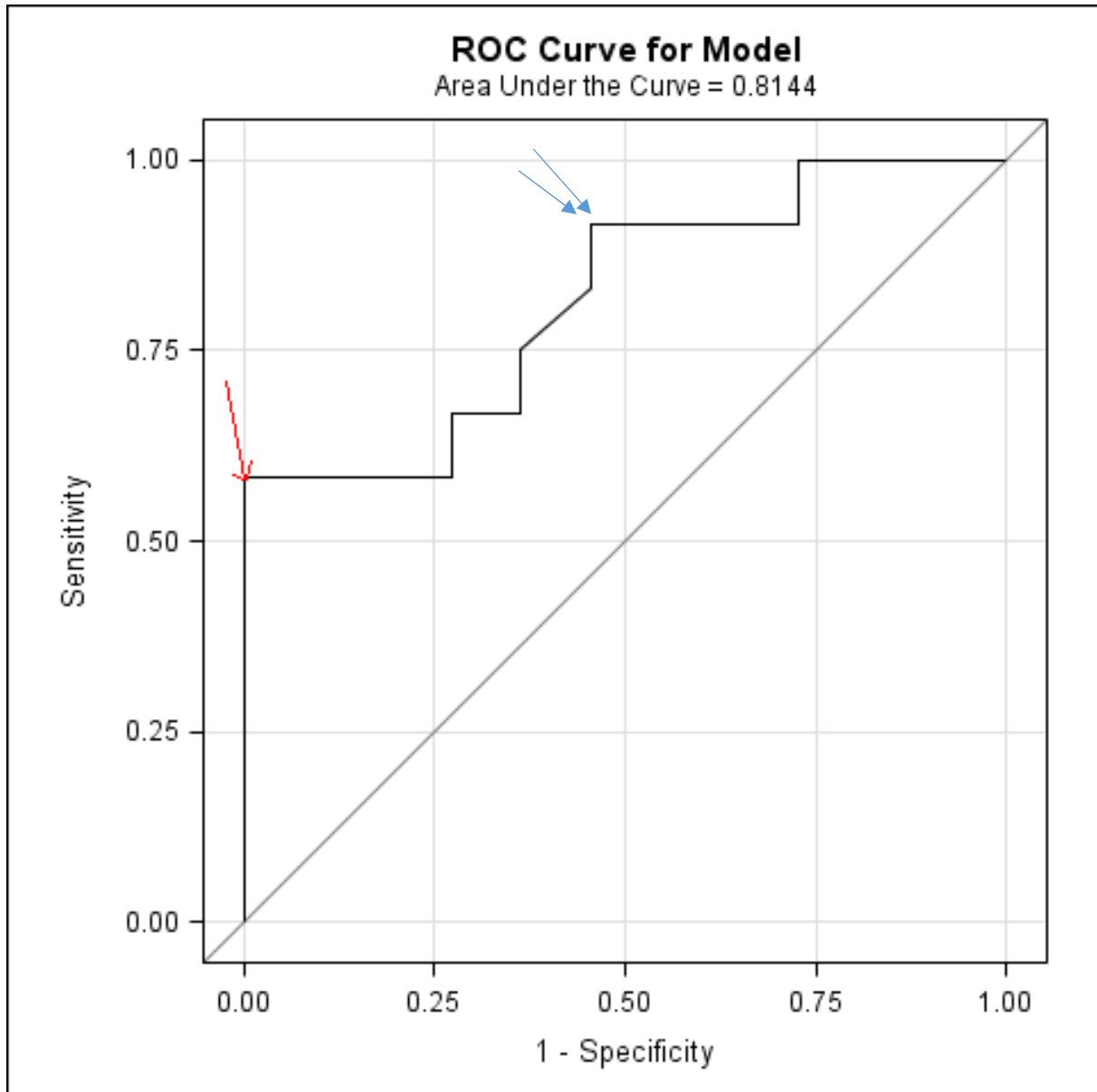
Les 2 OCD non identifiées (8%) correspondaient à :

- Une forte suspicion d'anémie de Fanconi ne retrouvant finalement pas d'anomalie de la voie biologique FANC ni d'hypersensibilité à la mitomycine C.
- Une OCD non identifiée, d'hérédité autosomique récessive quasi-certaine.

Enfin, 5 cas (20%) ne présentaient pas de pathologie et présentaient une petite taille constitutionnelle au moment de la fin du recueil de données (durée de suivi : de 18 à 54 mois).

c) Valeurs diagnostiques de l'échographie et du TDM

Figure 6. Courbe ROC évaluant les performances diagnostiques du TDM 3D sur le diagnostic de la présence d'OCD dans notre série

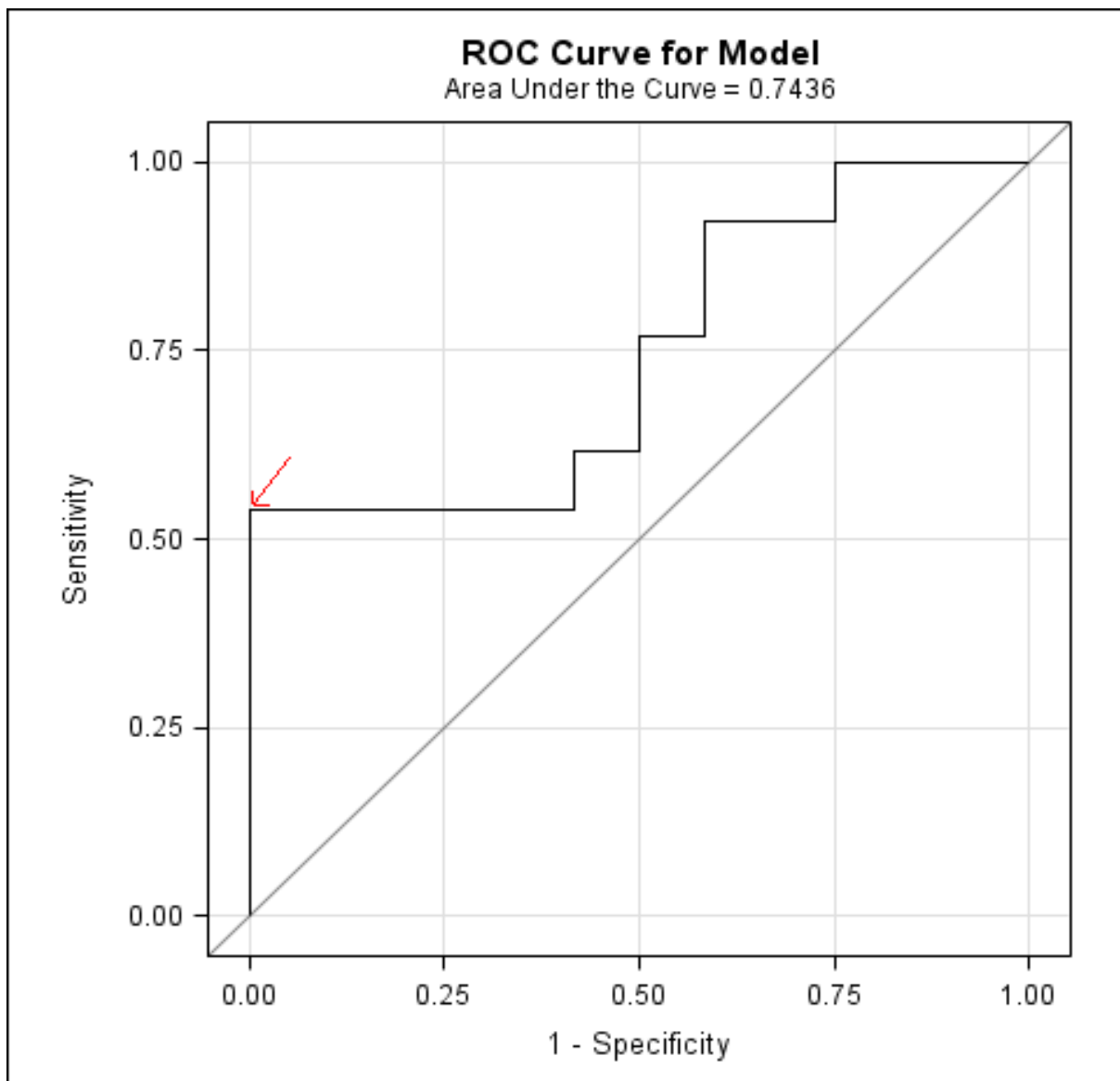


La courbe ROC correspondant au diagnostic de la présence d'une OCD ou non par le TDM osseux réalisé a été réalisée. Les longueurs fémorales au moment de la réalisation de l'examen ont été converties en Z-Score(21). L'analyse était réalisée sur 20 valeurs car il existait 2 valeurs manquantes et 3 valeurs redondantes. L'aire

sous la courbe calculée était de 0,8144, indiquant un test qualitatif. Le meilleur index de Youden (0,583) était un Z-Score de -4,83 (marqué à l'aide d'une flèche sur le diagramme), ce qui correspond à une longueur fémorale $< 0,00014$ ou encore un retard compris entre 5 et 6 SA. Pour ce seuil, le TDM présente une spécificité de 100% ; en revanche, la sensibilité est de 60%.

Un autre seuil semble intéressant : marqué à l'aide de 2 flèches, il possède une sensibilité de 92% et une spécificité de 55%. Il correspond à un Z-Score de -3,59, soit un retard compris entre 3 et 4 SA. Son index de Youden est à 0,462.

Figure 7. Courbe ROC évaluant les performances diagnostiques de l'échographie sur le diagnostic de la présence d'OCD dans notre série



La courbe ROC correspondant au diagnostic de la présence d'une OCD ou non a également été réalisée les performances de l'échographie diagnostique sur notre série. Les longueurs fémorales au moment de la réalisation de l'examen ont été converties en Z-Score(21). L'analyse était réalisée sur les 25 valeurs. L'aire sous la courbe calculée était de 0,7436, indiquant un test toujours qualitatif. Le meilleur index de Youden correspond à un Z-Score de -4,99 (marqué à l'aide d'une flèche sur le diagramme), ce qui correspond à un degré de micromélie comparable au seuil du TDM 3D. Pour ce seuil, la sensibilité de l'échographie est de 55%, pour une spécificité de 100%.

Table 3. Performance diagnostique de l'échographie, du TDM 1 et du TDM 2 pour la présence d'une OCD

	Gold standard		
	Malade	Non malade	
Echographie			
Malade	11	3	Se=78.6
Non malade	2	9	Sp=81.8

	Gold standard		
	Malade	Non malade	
TDM1			
Malade	12	1	Se=92.3
Non malade	1	11	Sp=91.7

	Gold standard		
	Malade	Non malade	
TDM2			
Malade	11	1	Se=91.7
Non malade	1	10	Sp=90.9

2 manquants

Les valeurs diagnostiques des différents examens réalisés ont été comparées pour la présence d'une OCD. Les échographies étaient réalisées entre 21 SA + 6 jours et 34 SA + 6 jours.

L'échographie seule présentait une sensibilité de 78,6% et une spécificité de 81,8%. Ces valeurs ne sont pas valables pour une échographie de dépistage en population générale, mais uniquement pour une échographie diagnostique sur une série de cas adressés après échographie de dépistage retrouvant des os longs courts, la plupart du temps associés à une anomalie osseuse ou extra-osseuse (80% des cas).

Pour deux cas, les images du scanner n'ont pu être relues donc l'analyse portait sur 23/25 cas pour le TDM 2 (soit 2 données manquantes). Les deux interprétations du scanner, d'abord par un radiologue disposant des données de l'échographie et du dossier du diagnostic anténatal, puis par un radiologue en aveugle ne disposant que des images du TDM 3D et utilisant une grille de lecture systématisée, retrouvent des valeurs très proches : sensibilité à 92,3% et spécificité à 91,7% pour le TDM1, sensibilité à 91,7% et spécificité à 90,9% pour le TDM2.

Les deux erreurs du scanner portaient sur :

- Une découverte isolée de calcifications épiphysaires unilatérales en lieu et place de l'acétabulum droit, chez une patiente primigeste de 29 ans, intéressant le membre inférieur droit avec réduction d'environ 3 SA de la longueur des os du membre atteint ; l'association à un fœtus de sexe féminin orientait vers une cholestérolopathie de type Conradi Hunermann (1 cas dans la littérature rapportait une forme localisée à un avant-bras). Le diagnostic à 22 mois est finalement une carence en vitamine K sur des vomissements importants, avec persistance de l'asymétrie de longueur des membres inférieurs (prise en charge orthopédique). L'enfant va bien par ailleurs.
- Une patiente de 27 ans, G4P1 sans antécédent personnel ou familial d'OCD, adressée pour découverte d'os longs courts sur l'échographie T2 ayant conduit à une amniocentèse montrant un caryotype normal. Il existait un retard de 6 SA sur la longueur fémorale à 31 SA (45-46mm) donc un TDM 3D était réalisé, ne retrouvant pas d'autre signe d'OCD que les os longs courts isolés, sans cassure de la courbe de croissance ; le diagnostic porté était

donc une petite taille constitutionnelle dans une famille de petite taille (mère : 157 cm, père : 163 cm). Le diagnostic final est un nanisme microcéphalique.

Des analyses par sous-groupes prévues dans les différents degrés de micromélie (5^e – 10^e percentile, inférieure au 5^e percentile, inférieure à 2 DS, retard d'au moins 5 SA) n'ont pu être réalisées en raison du faible effectif.

Table 4. Variabilités inter-opérateur de la présence d'une OCD

	TDM2		Kappa	p
	Malade	Non malade		
TDM1				
Malade	12 (52.2)	0 (0.0)	1.00	<0.0001
Non malade	0 (0.0)	11 (47.8)		

	TDM1		Kappa	p
	Malade	Non malade		
Echo				
Malade	12 (48.0)	2 (8.0)	0.75	0.0001
Non malade	1 (4.0)	10 (40.0)		

	TDM2		Kappa	p
	Malade	Non malade		
Echo				
Malade	11 (47.8)	2 (8.7)	0.74	0.0004
Non malade	1 (4.4)	9 (39.1)		

Un test de concordance a été réalisé, comparant l'échographie diagnostique et les interprétations de TDM sur l'affirmation de la présence d'une OCD. La concordance est jugée bonne, avec un kappa différent de 0 validant la puissance du test, et égal à :

- 1 pour les deux interprétations TDM (les 23/25 cas ne présentent pas de différence sur ce point)
- 0,74 pour le TDM1 et l'écho (entre 0,6 et 0,8 : concordance forte)
- 0,75 pour le TDM2 et l'écho.

Figure 8. Diagnostics exacts de la maladie

	N	%
Echographie	13/25	52
TDM1	18/25	72
TDM2	15/23	65

Table 5. Variabilités inter-opérateur TDM du diagnostic exact de la maladie

	TDM2		Kappa	p
	exact	incorrect		
TDM1				
exact	15 (65.2)	3 (13.0)	0.68	0.0005
incorrect	0 (0.0)	5 (21.7)		
	TDM1		Kappa	p
	exact	incorrect		
Echo				
exact	11 (44.0)	2 (8.0)	0.18	0.29
incorrect	8 (32.0)	4 (16.0)		
	TDM2		Kappa	p
	exact	incorrect		
Echo				
exact	9 (39.1)	3 (13.0)	0.20	0.30
incorrect	6 (26.1)	5 (21.7)		

Les diagnostics exacts de la maladie ont également été comparés entre les trois examens. L'échographie possède le bon diagnostic dans 52% des cas ; la meilleure

performance est obtenue par le TDM 1 qui peut être considéré comme « échographie + TDM », avec 72% de diagnostics exacts tandis que le TDM 2 donne 65% de diagnostics exacts et peut être considéré comme « TDM seul ». Les principales différences sont :

- L'échographie manque un diagnostic de petite taille constitutionnelle sur 5 (20%) ; 6 OCD (dysplasie campomélique, SPCC, un Serpentine Fibula, un nanisme thanatophore, un nanisme microcéphalique) ; toutes les causes métaboliques sauf une carence en vitamine K sur des vomissements.
- Le TDM 1 ne donne pas le diagnostic de Pierre Robin isolé, la carence en vitamine K, la maladie de Caffey, les OCD non identifiées et le nanisme microcéphalique.
- Le TDM 2, en plus des diagnostics erronés du TDM 1, ne retrouve pas la trisomie 13 et la dysplasie campomélique. L'analyse ne portait que sur 23/25 dossiers pour le TDM2 (données manquantes). Concernant la trisomie 13, il est évident que les données du dossier du DAN expliquent la différence de diagnostic entre les deux interprétations du TDM (caryotype non porté à la connaissance du relecteur).

Le test de concordance retrouve un kappa à 0,18 entre le TDM 1 et l'échographie, à 0,20 entre le TDM 2 et l'échographie, et un kappa à 0,68 entre les deux lectures du TDM. La concordance est donc considérée comme faible entre TDM et échographie, et forte entre les deux TDM. Ces analyses confirment l'apport diagnostique du TDM dans les OCD. En effet, alors que TDM et échographie possèdent des sensibilité et spécificité comparables pour la présence ou l'absence d'une OCD, l'association TDM + échographie est supérieure à l'échographie seule pour le diagnostic précis de la pathologie en cause.

Ces analyses confirment également l'apport diagnostique de l'échographie à la démarche diagnostique d'interprétation du TDM dans les OCD, principalement pour poser un diagnostic précis, puisque les valeurs diagnostiques sont meilleures lorsque le radiologue est en possession des données de l'échographie. A noter que pour certaines patientes, l'échographie n'était pas la seule information du dossier de DAN portée à la connaissance du radiologue (antécédents, caryotype réalisé...).

d) Cas cliniques

a. Cas n°1 : Serpentine Fibula

Il s'agit d'une patiente G4P2 de 38 ans, ayant accouché de 2 enfants en bonne santé. Les marqueurs de risque de trisomie 21 sont à 1/97 au 1^{er} trimestre, le caryotype revient 46XY et la CGH-array est sans anomalie. L'échographie T2 montre des fémurs courts inférieurs à - 2 DS, associés à une angulation des péronés et une brièveté des avant-bras. Un contrôle échographique à 27 SA montre des reins polykystiques, un pancréas hyperéchogène. Le TDM 3D réalisé à 27 SA retrouve une angulation des os des avant-bras avec synostose partielle, une angulation des fibulas. Une demande d'IMG à 29 SA est acceptée pour syndrome polymalformatif. La foetopathologie confirme ces anomalies et l'examen microscopique montre une épaisseur irrégulière de la zone hypertrophique et proliférative du cartilage de croissance. Une mutation de NOTCH 2 avec un phénotype de type « Serpentine Fibula Polycystic Kidney Syndrome » est donc évoquée. La biologie moléculaire identifie une mutation c.7198C>T dans l'exon 34 du gène NOTCH 2 donc le diagnostic est confirmé.

Cette observation illustre la complémentarité de l'échographie et du TDM 3D qui a permis de faire le diagnostic.



Visualisation des « serpentine fibulas »

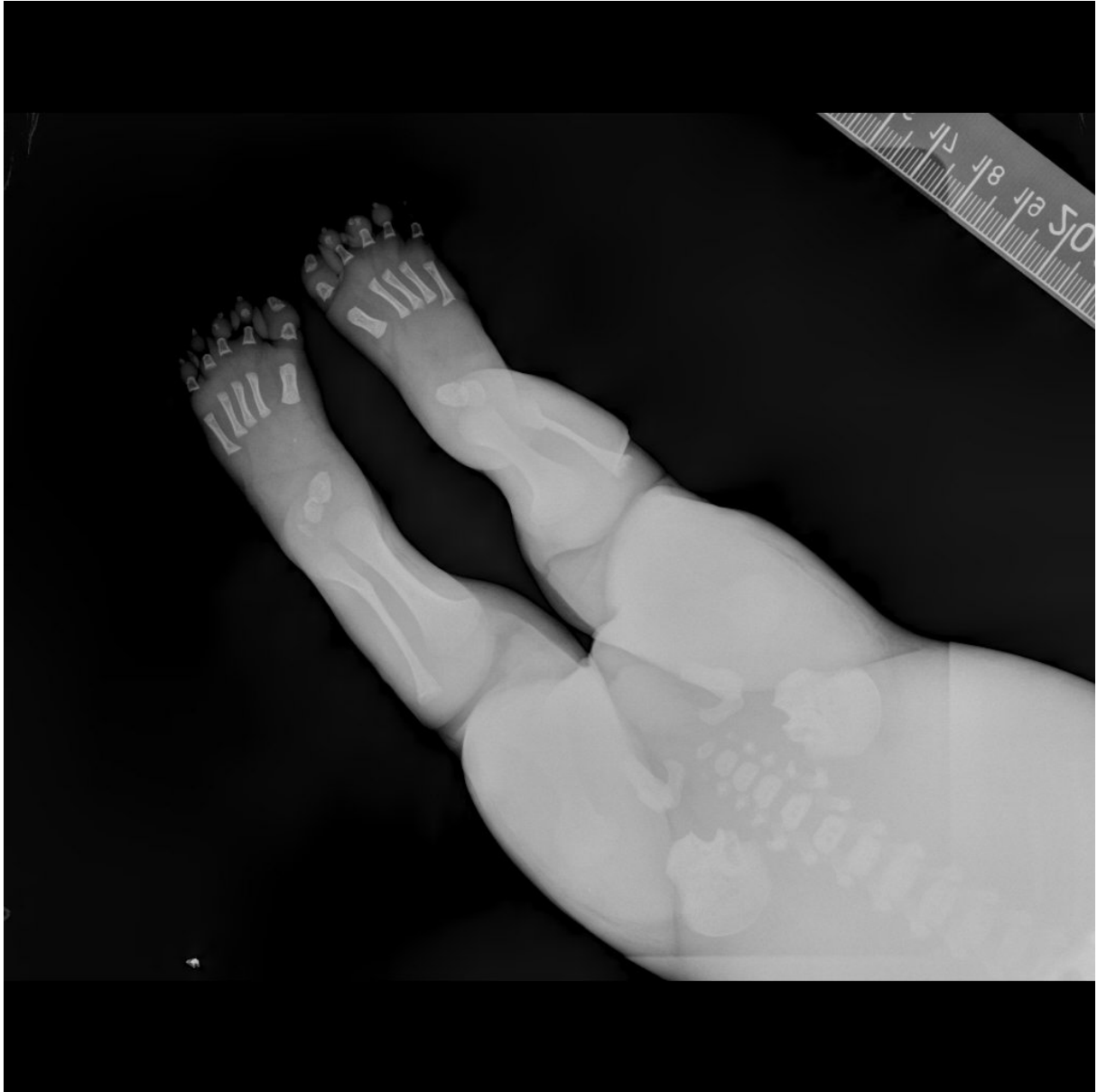


rein polykystique



pancréas hyperéchogène





radiographie post-natale



radiographie post-natale

b. Cas n°2 : diagnostic incertain

Il s'agit d'une patiente primigeste de 28 ans, sans antécédent personnel ou familial. Les marqueurs de risque de trisomie 21 sont à 1/10 000 au 1^{er} trimestre. A l'échographie T2 de 22 SA, on retrouve un RCIU avec biométrie inférieure au 3^{ème} percentile et os longs inférieur à - 2 DS. Une OCD est suspectée et le TDM 3D est réalisé à 27 SA, retrouvant des métaphyses trapues, un aspect aplati des épiphyses fémorales supérieures et humérales supérieures. Il existe également un défaut d'ossification des segments cervicaux et des segments lombaires du rachis avec une cyphose plus marquée, une platyspondylie et des ailes iliaques assez carrées. Il est

retenu une collagénopathie de type II en première intention. Le caryotype revient 46 XX, absence de déséquilibre chromosomique à la CGH. Une demande d'IMG à 29 SA est acceptée et la foetopathologie retrouve un raccourcissement des membres prédominant au niveau du segment proximal, un pied bot à droite ; les radios montrent les données du TDM et une suspicion de vertèbre sacrée avec non minéralisation du corps vertébral, une brachyphalangie ; l'examen microscopique montre un développement des organes conforme à l'âge gestationnel et des anomalies de la plaque de croissance, du cartilage de réserve avec aspect multinodulaire, une répartition hétérogène des chondrocytes, un défaut de densité de la matrice cartilagineuse avec des lacunes et des zones angiomateuses. Les diagnostics évoqués sont :

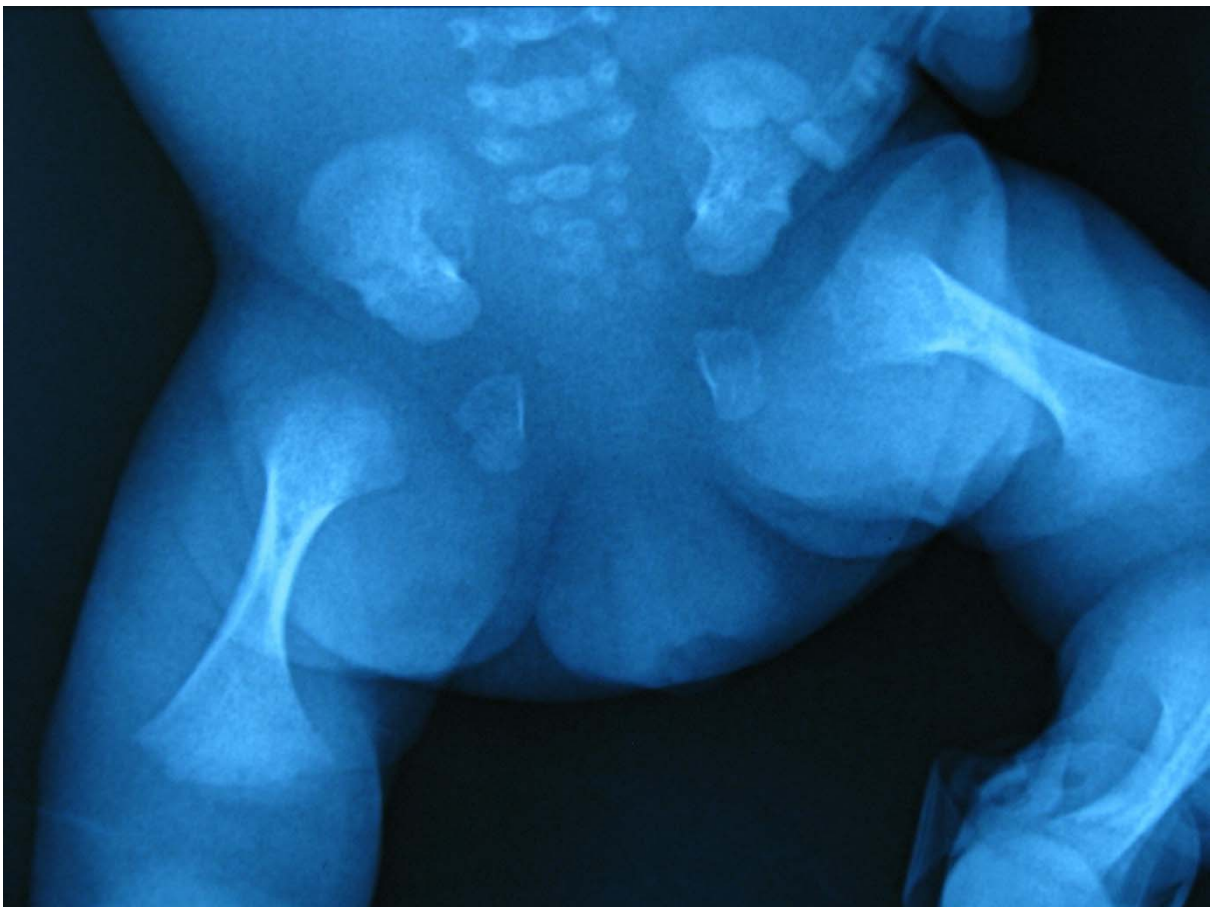
- Une dysplasie dyssegmentaire (de type Rolland Desbuquois) si l'on retient l'anomalie vertébrale
- Une collagénopathie de type 2 (dysplasie de Kniest, dysplasie spondylo-épiphysaire, hyponchondrogénèse)

Un avis complémentaire demandé à l'Hôpital Robert Debré retient une fibrochondrogénèse (pathologie du collagène 11) ou un cartilage-hair hypoplasia (mutation de RMRP). Le cas est communiqué au Centre de Référence des MOC qui évoque un nanisme métatropique ou une autre forme de nanisme platyspondylique. Une étude réalisée en puce ciblée « retard statural » qui inclut tous les gènes identifiés à ce jour dans les nanismes spondylo-dysplastiques s'est avérée normale. Une poursuite de l'étude moléculaire par une stratégie de type exome est en cours, puisque cette observation a pu être rapprochée d'autres pour lesquelles l'exome a déjà été réalisé.

Cette observation illustre bien la difficulté diagnostique de certaines OCD dont la rareté, les formes cliniques parfois frontières rendent le diagnostic particulièrement ardu, malgré les avancées de la biologie moléculaire. Les caractéristiques histologiques prennent également toute leur importance.

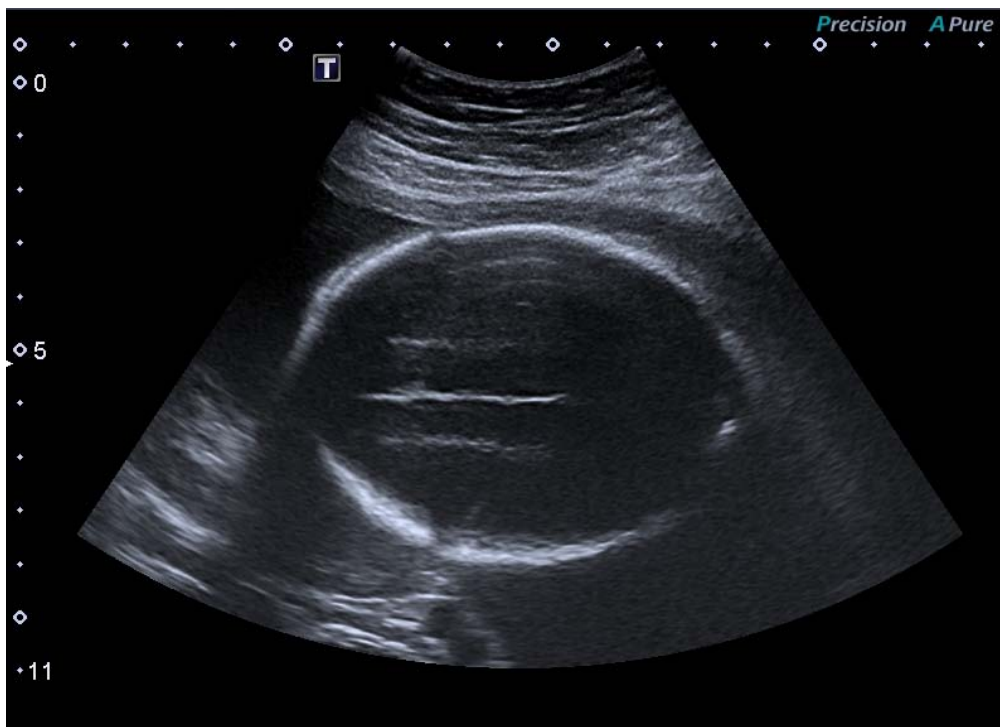


défaut de minéralisation du corps de S1 ; micromélie majeure

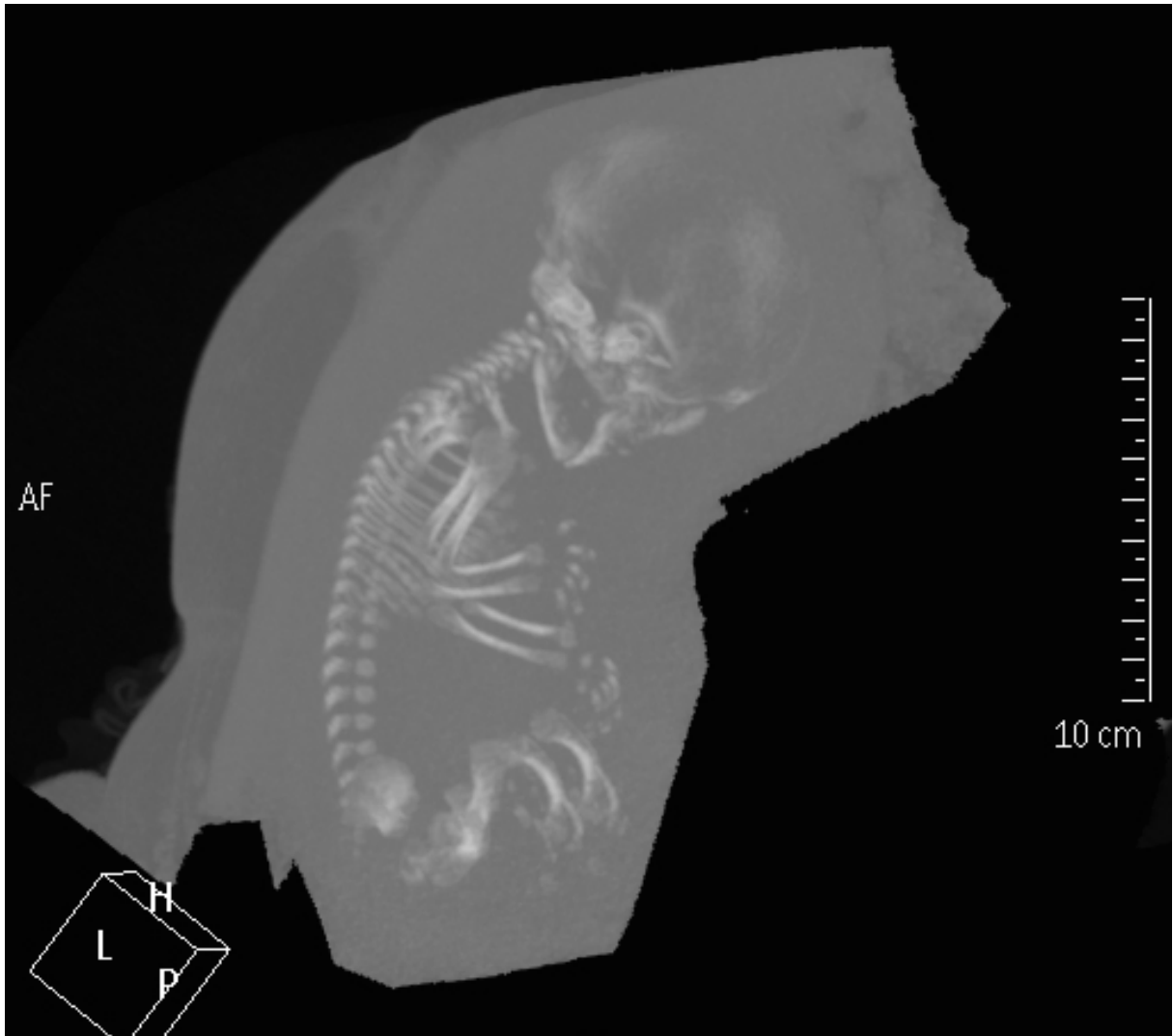


c. Cas n°3 : ostéogénèse imparfaite

Il s'agit d'une patiente de 32 ans, G4P0 aux antécédents de 2 FCS et d'une IVG. Les marqueurs de risque de trisomie 21 reviennent à 1/2823 au 1^{er} trimestre. L'échographie T2 met en évidence un fémur nettement incurvé inférieur à - 2 DS alors que le reste des os longs est au voisinage du 3^{ème} percentile. Une échographie de suivi à 26 SA retrouve des OLC avec des degrés d'incurvation divers en particulier aux membres inférieurs. La voûte du crâne et le thorax semblent normaux. Le TDM 3D est réalisé à 26 SA + 1 et retrouve en plus des signes précédents une importante déminéralisation de la voûte du crâne, une discrète incurvation des côtes avec un certain degré de restriction du diamètre thoracique. Une ostéogénèse imparfaite est alors évoquée. Une CGH sur PLA retrouve une délétion 15q.21.1 de 1,8 Mb contenant le gène SEMA6D (variant de signification indéterminée). Une demande d'IMG à 28 SA est acceptée pour OCD. La foetopathologie confirme les signes précédents et montre de multiples fractures costales, en faveur d'une ostéogénèse imparfaite de forme sévère (2B de la classification de Sillence, cf Fig. 1). Cette observation illustre l'apport diagnostique du TDM sur des signes (déminéralisation, incurvation costale discrète) que 2 échographies de référence ne mettent pas en évidence malgré leur recherche.



Pas de défaut de minéralisation visible à l'échographie ; pas de déformabilité du crâne



démínéralisation de la voûte au TDM ; restriction thoracique ; incurvation fémorale



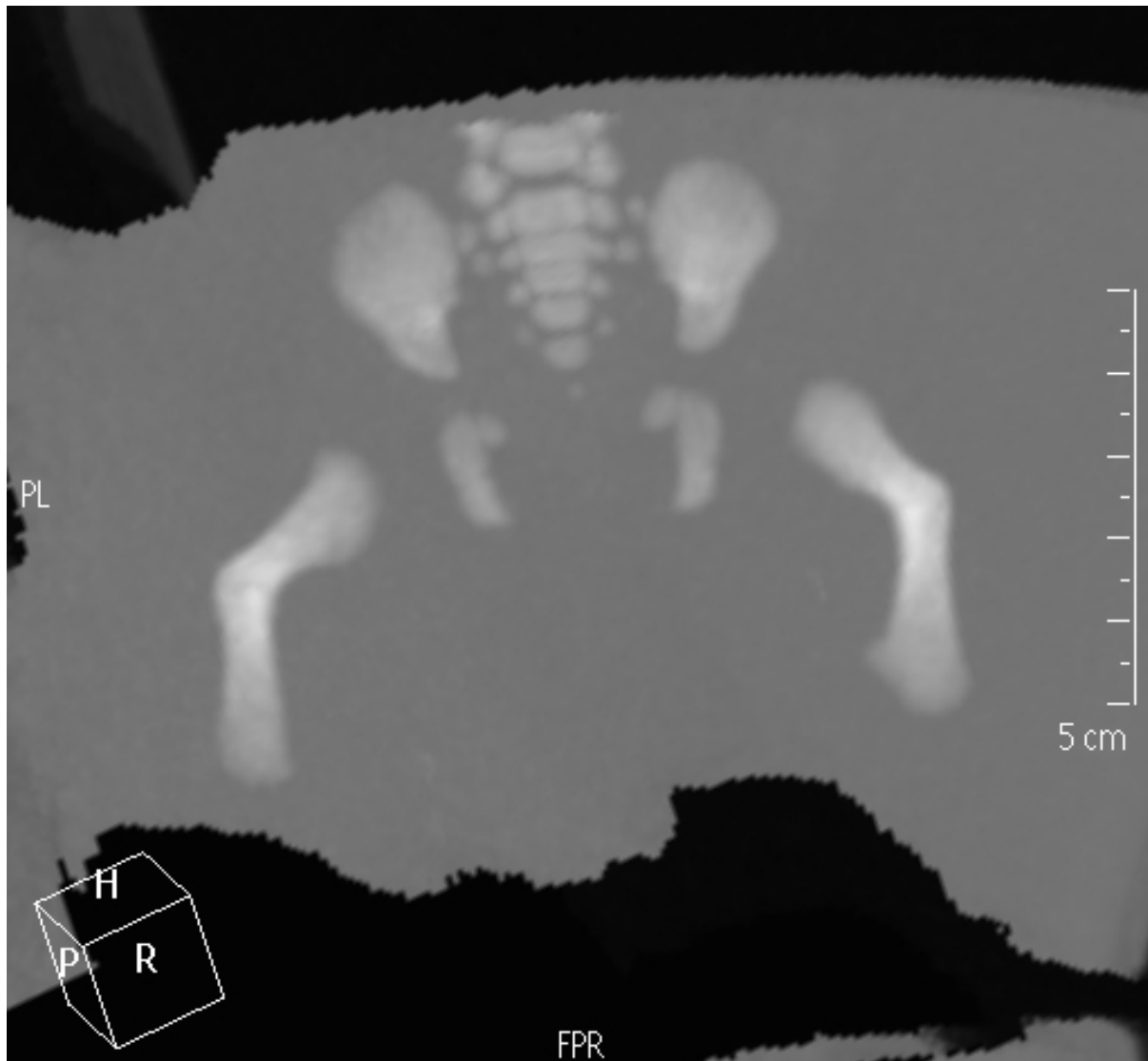


radiographie post-natale

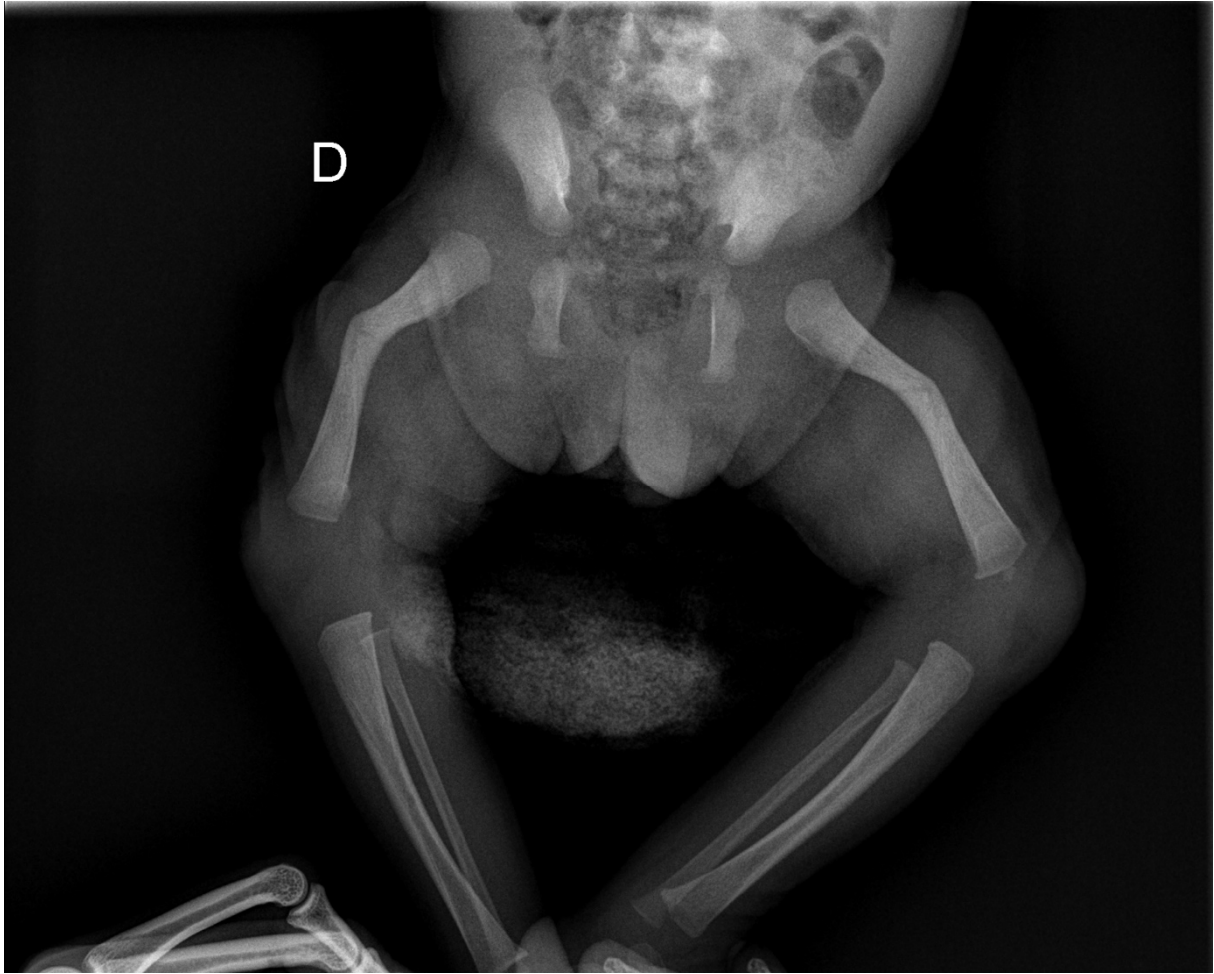
d. Cas n°4 : dysplasie campomélique récusée

Il s'agit d'une patiente de 20 ans, ayant un antécédent d'IMG pour anomalies des membres supérieurs (agénésie radiale bilatérale avec conservation de la colonne du pouce, cubitus incurvés, agénésie humérale gauche) avec délétion sur le chromosome 1 emportant le gène impliqué dans le syndrome TAR (mère porteuse de la même anomalie). L'échographie T1 retrouve une des fémurs courts et incurvés. Le caryotype et la CGH-array sont normaux. Le TDM 3D réalisé à 32 SA + 4 confirme les anomalies vues à l'échographie associées à des ailes iliaques piriformes, des pieds varus bilatéraux et une anomalie génitale (scrotum

discrètement bifida et déshabité sans testis retrouvé en son sein). Une dysplasie campomélique est donc évoquée mais la mutation est négative. La patiente accouche à 39 SA + 5 d'un garçon de 2600g, s'adaptant correctement et présentant les anomalies de membres citées ainsi que des reins en fer à cheval, une dysmorphie (prognathisme, bosse frontale modérée, philtrum plat, fontanelles larges) et un kyste du septum pellucidum de 9 mm d'épaisseur. Il décède à 24 jours de vie d'une hémorragie pulmonaire massive. L'autopsie retrouve par ailleurs des anomalies hématopoïétiques avec vraisemblable anémie et thrombopénie. Une anémie de Fanconi est recherchée mais les examens effectués n'ont pas mis en évidence d'anomalie de la voie biologique FANC ni d'hypersensibilité à la mitomycine C.



Incurvation fémorale – ailes iliaques piriformes



radiographie post-natale

5) Discussion

A notre connaissance, aucun travail n'a établi de courbes ROC pour le TDM et l'échographie dans le cadre du diagnostic anténatal des OCD, afin de déterminer le meilleur seuil de réalisation du TDM.

Les valeurs diagnostiques sont logiquement plus élevées pour le TDM que pour l'échographie. La valeur de l'aire sous la courbe ROC confirme qu'il s'agit d'un test qualitatif ($0,8144 > 0,8$).

Concernant la définition du meilleur seuil, l'effectif limité a rendu les analyses par sous-groupes prévues non pertinentes, nous empêchant de mettre en évidence des différences de valeurs diagnostiques entre les stades de sévérité d'OLC. Celui de la courbe ROC présentant le meilleur index de Youden devrait être le plus indiqué (retard de 5 à 6 SA). Les valeurs diagnostiques retrouvées sont une spécificité de 100% et une sensibilité de 60% : cela signifie donc qu'en limitant les indications de

TDM à ce degré de micromélie, 40% des OCD ne sont pas diagnostiquées. Ce seuil impliquerait donc d'être certain de l'échographie diagnostique réalisée, en particulier en ce qui concerne des signes osseux associés, parfois difficilement accessibles en fonction notamment de la position fœtale. Il reste également à préciser ce qu'il advient des cas présentant des OLC compris entre un retard de 5 SA et - 2 DS, qui représentent 12 cas sur 25 (48%) donc la majorité de notre série : il est probable que c'est au sein de cette population que la plupart des 40% d'OCD non diagnostiquées avec ce seuil se situent.

L'autre seuil à étudier correspond à un retard de 3 à 4 SA, donc d'indication plus large. Ses valeurs diagnostiques correspondent à une sensibilité de 92% et une spécificité de 55%. Son index de Youden est inférieur (0,462 contre 0,583) mais la sensibilité est supérieure de 32% pour une perte de spécificité de 40%. Ces deux seuils posent donc la question du type de test que constitue le TDM dans le diagnostic des OCD :

- Un test diagnostic pur dans une population à risque sélectionnée par l'échographie ; auquel cas il faut privilégier la spécificité donc retenir le seuil de -5 à -6 SA pour une spécificité de 100%.
- Un test de dépistage des OCD dans une population plus large présentant une micromélie ; auquel cas il faut privilégier la sensibilité et le seuil de -3 à -4 SA s'impose avec une sensibilité à 92%.

Les 2 tests de concordance effectués montrent bien la supériorité du TDM seul sur l'échographie pour discriminer OCD et absence d'OCD (donc PTC), et la supériorité de l'association échographie + TDM sur le TDM ou l'échographie seule pour établir un diagnostic précis d'OCD. L'analyse signe par signe de l'apport du TDM n'a pas été réalisée, mais dans les cas douteux à l'échographie, cet apport semblait conforme aux données de la littérature (meilleure visualisation des incurvations d'os longs, de défauts de minéralisation, de thorax étroits, analyse des os du bassin et des omoplates...).

Notre série se distingue par une faible proportion de patientes présentant des OLC isolés : 5 / 25 patientes (20%) présentaient des OLC isolés, à l'issue de l'échographie diagnostique réalisée par un échographiste référent du DAN. Le TDM retrouve 7 / 25 patientes (28%) présentant des OLC isolés. En comparaison, le travail de Macé et al. (16) portant sur 67 patientes retrouvait 53% de patientes

présentant des OLC isolés à l'issue de l'échographie, puis 52% à l'issue du TDM. Les indications de TDM osseux dans notre série semblent donc plus sélectives, portant sur des situations échographiques a priori plus pathologiques, expliquant en partie la différence d'effectif entre les deux séries. De manière logique, on observe sur la série parisienne 46% de diagnostics « petite taille constitutionnelle » au terme du suivi (durée de suivi comparable), contre 20% dans notre série. 13 patientes sur 25 (52%) présentaient une OCD, parmi lesquels une dysplasie campomélique, un nanisme thanatophore, un nanisme microcéphalique, un syndrome polydactylie - côtes courtes, un syndrome de Jeune, un Serpentine Fibula, une maladie de Caffey, 3 ostéogénèses imparfaites, une collagénopathie et 2 OCD non identifiées. Une autre particularité de notre série est l'absence complète d'ACH ou d'HCH, ce qui est étonnant au vu de la fréquence de ces affections (1/25 000 naissances vivantes pour l'ACH). Il existait sur la période étudiée au moins deux ACH diagnostiquées en anténatal, pour qui un TDM n'a pas été réalisé. Nous n'avons pas d'explication précise sur ce point. Cette absence peut s'expliquer par un hasard statistique dû à la rareté de ces pathologies, par des arguments échographiques suffisants pour évoquer le diagnostic (souvent confirmé par la biologie moléculaire pour l'achondroplasie) donc pas d'indication de TDM, ou enfin par un diagnostic post-natal. Pour comparaison, le travail de Macé et al. (16) retrouvait 8 ACH ou HCH dont 3/8 avaient une forte suspicion échographique et 5/8 étaient diagnostiquées uniquement au TDM.

En ce qui concerne l'indication du TDM osseux, elle ne doit pas être limitée uniquement par la crainte de l'irradiation fœtale(19,20) : nous en voulons pour preuve le CTDI allant de 4 à 5 mGy, bien inférieure au seuil dangereux désormais reconnu de 100 mGy.

Enfin, se pose la question de quelques dossiers pour lesquels les examens complémentaires ne sont pas suffisants en anténatal : dans notre série, un syndrome de Pierre Robin isolé pour lequel le scanner ne retrouvait qu'un profil un peu particulier avec un certain degré de rétrognathisme et un angle fronto-nasal discrètement ouvert.

Parmi les difficultés rencontrées, les OCD se distinguent parfois par la difficulté à établir un diagnostic précis en l'absence de mutation identifiée ou de signes

radiologiques pathognomoniques (jusqu'à 25% de diagnostics non identifiés dans certaines séries(22)). Un comité d'expert réunissant un échographiste, un généticien, un radiologue et un pédiatre seraient nécessaires pour apporter plus de solidité à la classification des dossiers. Les radiologies post-natales ou post-mortem n'étaient pas systématiquement accessibles et une comparaison systématique permettrait également d'étayer les diagnostics posés ou d'en récuser certains. Le caractère rétrospectif du recueil de données a pu entraîner des données manquantes ou des erreurs (biais de mémorisation...). Le faible effectif limite la puissance et la validité externe de notre étude. Là encore, la rareté de ces pathologies rend ardue la constitution de séries importantes. Les seuils établis l'ont été avec les mesures établies au TDM. En l'absence de courbes de référence pour cet examen, il faut vérifier que ces seuils soient bien transposables en échographie. Ces seuils n'ont pas été testés sur les patientes n'ayant pas eu de TDM. La grille de lecture du TDM utilisée n'a pu être évaluée dans ce travail car la première lecture du TDM était effectuée par un radiologue disposant du dossier de DAN et des données échographiques, contre une relecture en aveugle.

Ce travail peut être considéré comme une étude préliminaire dont les conclusions pourraient être validées ou non par un travail prospectif incluant un nombre supérieur de cas. Nous proposons deux arbres diagnostiques (cf Annexe 2 et 3), pour les cas de micromélie isolée ou associée à des signes osseux, pour lesquels nous retenons :

- la valeur seuil de 5-6 SA de retard sur la mesure des os longs en cas de micromélie isolée comme indication de TDM fœtal.
- la valeur seuil de - 2 DS sur la mesure des os longs en cas de micromélie associée à des signes osseux, concordante avec les travaux publiés sur le sujet(12,16).

Tous les fœtus suspects d'être porteurs d'OCD devraient voir ce diagnostic confirmé ou infirmé par un examen post-natal et des radiographies. Les radiographies post-natales ou post-mortem incluent des radiographies antéro-postérieures du squelette périphérique y compris les mains et les pieds, et des radiographies antéro-postérieures du crâne et du rachis. En cas d'autopsie, des photographies doivent être prises, qui apportent des informations essentielles au diagnostic. Les anatomo-pathologistes doivent collecter du cartilage et des os, idéalement des fémurs et

humérus pour un examen histologique. Des tissus (fibroblastes, cartilage, os) et/ou de l'ADN doit être mis de côté pour analyse moléculaire si indiquée, car beaucoup d'OCD sont associées à un risque de récurrence élevé(2).

6) Conclusion

Notre série porte sur des situations échographiques fréquemment complexes (80% de signes associés aux OLC, seulement 20% d'OLC isolés). Ce travail confirme la complémentarité du TDM fœtal avec l'échographie dans le diagnostic des OCD en anténatal. Le TDM retrouve une sensibilité et une spécificité d'environ 90% pour le diagnostic de la présence d'une OCD, et son association avec l'échographie jusqu'à 72% de diagnostics exacts en ce qui concerne la pathologie en cause, contre 52% pour l'échographie seule.

La définition du seuil de micromélie isolée auquel réaliser un TDM fœtal retrouve 2 seuils intéressants sur les courbes ROC, l'un privilégiant la sensibilité de l'examen (retard de 3 à 4 SA à l'échographie), l'autre la spécificité (retard de 5 à 6 SA). Le seuil à 5-6 SA présente le meilleur index de Youden. Il est possible que tous les centres de DAN ne retiennent pas le même seuil. Nous proposons deux arbres diagnostiques en Annexe 2 et 3.

Il serait désormais intéressant de suivre une cohorte de manière prospective pour évaluer le nombre de faux négatifs échographiques qui ne bénéficient pas de TDM, analyse qui n'a pu être réalisée au cours de ce travail. Le seuil d'un retard de 3-4 SA pourrait être testé sur une période donnée pour évaluer l'apport diagnostique de ce changement de manière prospective. Ce travail se heurtera à 2 difficultés potentielles :

- Nécessité d'inclure un nombre important de patientes en début de grossesse (prévalence des OCD estimée entre 2 et 5 pour 100 000 naissances)
- Délai de suivi important pour l'apparition de certaines OCD donc risque de taux élevé perdus de vue.

Les OCD se distinguent donc par une certaine difficulté au diagnostic : cela rend leur exploration prénatale ardue, et le TDM si intéressant dans cette indication.

7) Bibliographie

1. Maroteaux P, Le Merrer M. Les maladies osseuses de l'enfant. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2002.
2. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2009 Feb;11(2):127–33.
3. Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur J Radiol*. 2001;40(3):161–7.
4. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med*. 2003;22(3):255–8.
5. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167(12):2869–92.
6. Hurst JA, Firth HV, Smithson S. Skeletal dysplasias. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Jun;10(3):233–41.
7. Forin V. [Osteogenesis imperfecta]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2007 Dec;36(12 Pt 2):1787–93.
8. van Zalen-Sprock RM, Brons JT, van Vugt JM, van der Harten HJ, van Geijn HP. Ultrasonographic and radiologic visualization of the developing embryonic skeleton. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Jun;9(6):392–7.
9. Cassart M. Suspected fetal skeletal malformations or bone diseases: how to explore. *Pediatr Radiol*. 2010 Jun;40(6):1046–51.
10. Levailant J. [Value of 3D-4D sonography in fetal and gynecological ultrasound examination: principles and indications]. *J Radiol*. 2006 Dec;87(12 Pt 2):1969–92.
11. Krakow D, Williams J, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 May;21(5):467–72.
12. Gorincour G, Chaumoitre K, Bourliere-Najean B, Bretelle F, Sigaudy S, D'Ercole C, et al. Fetal skeletal computed tomography: When? How? Why? *Diagn Interv Imaging*. 2014 Nov;95(11):1045–53.

13. Picone O, Levailant J-M, Hirt R, Frydman R, Boulvain M, Senat M-V. Correlation between referral ultrasound with suspected foetal anomalies and autopsy examination in two prenatal diagnosis centres. Impact of the routine use of 3D/4D scan. *Prenat Diagn.* 2008 Mar;28(3):191–6.
14. Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Aug;24(2):134–40.
15. Cassart M, Massez A, Cos T, Tecco L, Thomas D, Van Regemorter N, et al. Contribution of three-dimensional computed tomography in the assessment of fetal skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):537–43.
16. Macé G, Sonigo P, Cormier-Daire V, Aubry M-C, Martinovic J, Elie C, et al. Three-dimensional helical computed tomography in prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia: Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Aug;42(2):161–8.
17. Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* 2012 Jul;42(7):842–52.
18. Garel C, Cassart M, Jouannic J-M. *Imagerie du fœtus au nouveau-né.* Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2015.
19. Cordoliani YS. [Pregnancy and medical radiation: to demystify and take the drama out of managing]. *J Radiol.* 2002 May;83(5):595–7.
20. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP.* 2007;37(2-4):1–332.
21. Sananes N, Guigue V, Kohler M, Bouffet N, Cancellier M, Hornecker F, et al. Use of Z-scores to select a fetal biometric reference curve. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Oct;34(4):404–9.
22. Yeh P, Saeed F, Paramasivam G, Wyatt-Ashmead J, Kumar S. Accuracy of prenatal diagnosis and prediction of lethality for fetal skeletal dysplasias. *Prenat Diagn.* 2011 May;31(5):515–8.
23. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. In: *Annales de génétique* [Internet]. Elsevier; 2000 [cited 2016 Jul 28]. p. 163–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003399500010261>

24. Yang P-Y, Liao H-G, Yeh G-P, Tsung-Che Hsieh C. Prenatal Diagnosis of Achondroplasia with Ultrasound, Three-Dimensional Computed Tomography and Molecular Methods. *J Med Ultrasound*. 2012 Sep;20(3):176–9.
25. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):40.
26. Nemec U, Nemec SF, Krakow D, Brugger PC, Malinger G, Graham JM, et al. The skeleton and musculature on foetal MRI. *Insights Imaging*. 2011 Jun;2(3):309–18.
27. Achiron R, Gindes L, Zalel Y, Lipitz S, Weisz B. Three- and four-dimensional ultrasound: new methods for evaluating fetal thoracic anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jul;32(1):36–43.
28. Victoria T, Epelman M, Coleman BG, Horii S, Oliver ER, Mahboubi S, et al. Low-Dose Fetal CT in the Prenatal Evaluation of Skeletal Dysplasias and Other Severe Skeletal Abnormalities. *Am J Roentgenol*. 2013 May;200(5):989–1000.
29. Victoria T, Epelman M, Bebbington M, Johnson AM, Kramer S, Wilson RD, et al. Low-dose fetal CT for evaluation of severe congenital skeletal anomalies: preliminary experience. *Pediatr Radiol*. 2012 Jan;42(S1):142–9.
30. Tsutsumi S, Sawai H, Nishimura G, Hayasaka K, Kurachi H. Prenatal Diagnosis of Thanatophoric Dysplasia by 3-D Helical Computed Tomography and Genetic Analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(4):420–4.
31. Hershkovitz R. Prenatal diagnosis of isolated abnormal number of ribs. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Sep;32(4):506–9.
32. Krakow D, Alanay Y, Rimoin LP, Lin V, Wilcox WR, Lachman RS, et al. Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: A retrospective and prospective analysis. *Am J Med Genet A*. 2008 Aug 1;146A(15):1917–24.
33. Gu J, Bednarz B, Caracappa PF, Xu XG. The development, validation and application of a multi-detector CT (MDCT) scanner model for assessing organ doses to the pregnant patient and the fetus using Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol*. 2009 May 7;54(9):2699–717.
34. Connolly SA, Jaramillo D, Hong JK, Shapiro F. Skeletal Development in Fetal Pig Specimens: MR Imaging of Femur with Histologic Comparison¹. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):505–14.
35. Angel E, Wellnitz CV, Goodsitt MM, Yaghmai N, DeMarco JJ, Cagnon CH, et al. Radiation Dose to the Fetus for Pregnant Patients Undergoing Multidetector CT

Imaging: Monte Carlo Simulations Estimating Fetal Dose for a Range of Gestational Age and Patient Size 1. *Radiology*. 2008;249(1):220–7.

36. Roelfsema NM, Grijseels EWM, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Three-dimensional sonography of prenatal skull base development. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Apr;29(4):372–7.
37. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Aug;34(2):160–70.
38. Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, Wakamatsu M, Ono K, Horikoshi T, et al. Prenatal diagnosis of platyspondylic skeletal dysplasia Torrance type with three-dimensional helical computed tomography. *Prenat Diagn*. 2009 Dec;29(13):1282–4.
39. Zalel Y, Lehavi O, Schiff E, Shalmon B, Cohen S, Schulman A, et al. Shortened fetal long bones: a possible in utero manifestation of placental function. *Prenat Diagn*. 2002;22(7):553–7.
40. Adler-Levy Y, Yagel S, Nadjari M, Bar-ziv Y, Simanovsky N, Hiller N. Use of low dose computed tomography with 3D reconstructions for the prenatal evaluation of suspected skeletal dysplasia. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2015 Jan;17(1):42–6.
41. Gaffney G, Manning N, Boyd PA, Rai V, Gould S, Chamberlain P. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias--a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. *Prenat Diagn*. 1998 Apr;18(4):357–62.

THESE SOUTENUE PAR M Thibault BERLING
CONCLUSIONS

Notre série est constituée de 5 patientes sur 25 (20%) présentant des signes associés aux os longs courts, à l'issue de l'échographie diagnostique réalisée par un échographiste référent du DAN. Le TDM récusé certains des signes associés vus en échographie et retrouve, lui, 7 patientes sur 25 (28%) présentant des OLC isolés. En comparaison, le travail de Macé et al. portant sur 67 patientes retrouvait 53% de patientes présentant des OLC isolés à l'issue de l'échographie, puis 52% à l'issue du TDM. Les indications de TDM osseux dans notre série semblent donc plus sélectives, portant sur des situations échographiques a priori plus pathologiques, expliquant en partie la différence d'effectif entre les deux séries. De manière logique, on observe sur la série parisienne 46% de diagnostics normaux au terme du suivi (durée de suivi comparable), contre 20% dans notre série.

Concernant la définition du meilleur seuil, l'effectif limité a rendu les analyses par sous-groupes prévues non pertinentes, nous empêchant de mettre en évidence des différences de valeurs diagnostiques entre les stades de sévérité d'OLC. Celui de la courbe ROC présentant le meilleur index de Youden semble être le plus indiqué (retard de 5 à 6 SA). En revanche, ce seuil implique d'être sûr de l'échographie diagnostique réalisée, en particulier en ce qui concerne des signes associés osseux, parfois difficilement accessibles en fonction notamment de la position fœtale. Il reste également à préciser ce qu'il advient d'un grand nombre de cas présentant des OLC compris entre un retard de 5 SA et - 2 DS, qui représentent 12 cas sur 25 (48%).

Ce sont donc deux stratégies différentes d'utilisation du TDM osseux qui sont à considérer. La courbe ROC n'a pu être réalisée pour la série parisienne, et à notre connaissance aucune publication ne présente ni de courbe ROC pour le TDM osseux dans cette indication, ni pour l'échographie. Il serait intéressant de suivre une cohorte de manière prospective pour évaluer le nombre de faux négatifs échographiques qui ne bénéficient pas de TDM, analyse qui n'a pu être réalisée au cours de ce travail.

L'indication du TDM osseux, comme nous l'avons vu, ne doit pas être limitée uniquement par la crainte de l'irradiation fœtale : nous en voulons pour preuve le CTDI à 2,23 mGy, bien inférieur au seuil dangereux désormais reconnu de 100 mGy.

Enfin, se pose la question de quelques dossiers pour lesquels les examens complémentaires ne sont pas suffisants en anténatal : dans notre série, un syndrome de Pierre Robin isolé pour lequel le scanner ne retrouvait qu'un profil un peu particulier avec un certain degré de rétrognathisme et un angle fronto-nasal discrètement ouvert.

Vu, Le Doyen de la Faculté
de Médecine et de Maïeutique
Lyon-Sud Charles Mérieux


Carole BURILLON

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)



Vu et Permis d'imprimer
Lyon, le 30/09/2016

Vu, le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales


Pierre COCHAT

ANNEXE 1 – GRILLE DE LECTURE DU TDM 3D OSSEUX PROPOSEE PAR G. MACE (16)

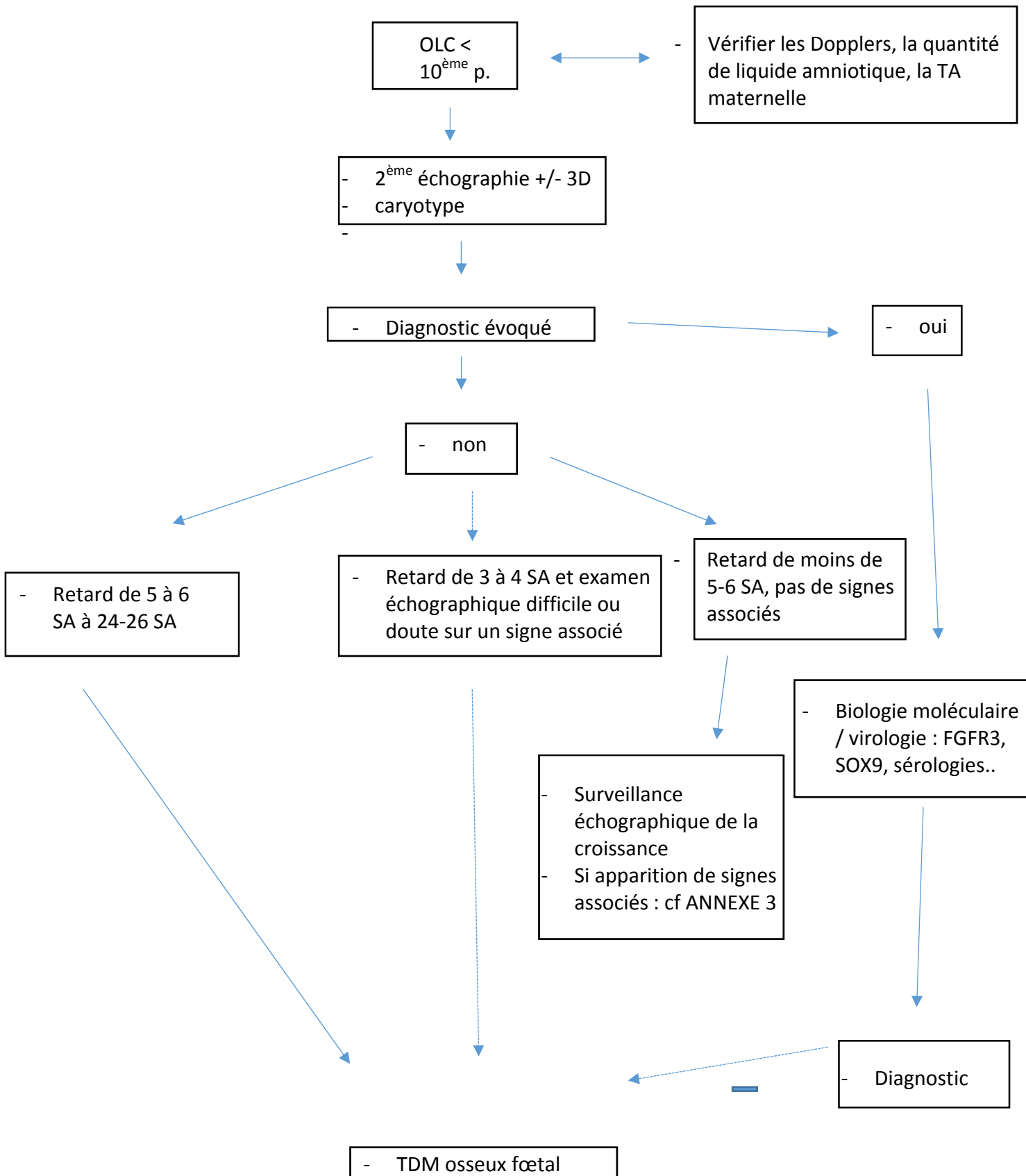
	Analysable OUI / NON	Pathologique OUI / NON	Sévérité 1/2/3	Autres
Forme Os Longs Incurvation trapu ext. fémorale effilée				
Rachis (corps vertébraux) Platispondylie Hauteur- largeur Canal lombaire Espace inter-somatiques becs				
Thorax Forme Côtes courtes Aspect grêle				
Bassin Ossification BIP Forme ailes iliaques Epines, spicules cotyles				
Métaphyses Evasement régularité				
Epiphyses Ponctuations				
Extrémités Position T aille phalanges				
Crâne Ossification Sutures face				
Clavicule-omoplate				
Mineralisation				

1 : modéré, 2 : sévère, 3 : majeur

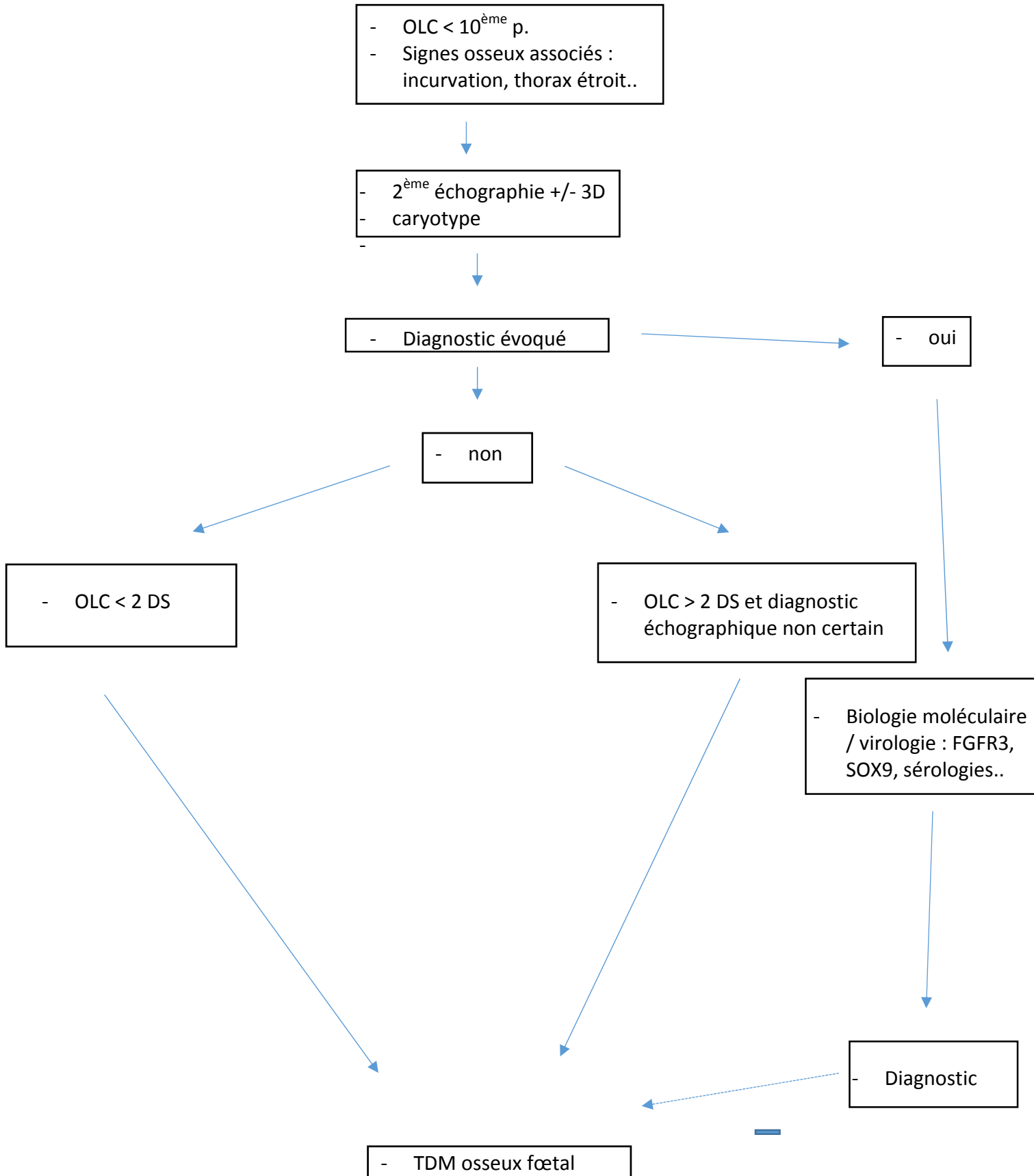
CONCLUSION :

- Eléments en faveur d'une MOC : OUI NON
- Synthèse des éléments pathologiques :
- Hypothèse la plus probable :
- Diagnostics autres à évoquer :

ANNEXE 2 – INDICATIONS DU TDM FŒTAL OSSEUX ANTENATAL DANS LE DIAGNOSTIC DES OCD : MICROMELIE ISOLEE



ANNEXE 3 – INDICATIONS DU TDM FŒTAL OSSEUX ANTENATAL DANS LE DIAGNOSTIC DES OCD : SIGNES OSSEUX ASSOCIES



Thibault BERLING : Etude d'une série de 25 scanners osseux 3D réalisés à Lyon dans le diagnostic anténatal des ostéochondrodysplasies : quelles indications ?

Lyon 2016

OBJECTIFS : Une micromélie est fréquemment retrouvée en diagnostic prénatal. Les ostéochondrodysplasies (OCD) constituent un ensemble de pathologies hétérogènes et relativement peu fréquentes (2-5 pour 10 000 naissances). La distinction anténatale entre OCD et retard de croissance isolé repose sur le degré de micromélie et les signes associés, et s'appuie de plus en plus sur la tomodensitométrie fœtale (TDM fœtale). Cependant, les indications de la TDM fœtale restent floues, en particulier sur le degré de micromélie la justifiant. L'objectif de ce travail est d'établir les courbes ROC pour l'échographie et la TDM fœtale concernant le diagnostic d'une OCD dans une population de fœtus présentant une micromélie, pour déterminer le meilleur seuil, puis de comparer les performances diagnostiques de l'échographie, de la TDM fœtale et de l'association échographie + TDM fœtale pour le diagnostic d'une OCD et pour le diagnostic de la pathologie précise.

METHODES : Etude rétrospective de 2009 à juin 2016 sur une cohorte de 25 patientes ayant eu un TDM multibarettes pour micromélie échographique et suspicion d'OCD fœtale. L'irradiation fœtale moyenne allait de 4 à 5 mGy. Les diagnostics finaux étaient obtenus grâce à la foetopathologie, au suivi pédiatrique, au suivi génétique, à un recueil téléphonique de données manquantes auprès des patientes. Les scanners étaient relus en aveugle par un radiologue ne disposant d'aucune information.

RESULTATS : 20% des cas présentaient des os longs courts (OLC) isolés et 80% des OLC associés à une anomalie osseuse ou extra-osseuse. L'aire sous la courbe ROC de la TDM fœtale était de 0,8144, le meilleur seuil correspondait à un degré de micromélie de -5 à -6 semaines d'aménorrhée (SA) au moment de l'examen. La sensibilité était de 60% et la spécificité de 100% pour ce seuil. Un test de concordance montrait une bonne concordance écho / TDM pour le diagnostic d'une OCD, la supériorité du TDM sur l'échographie pour le diagnostic précis et la complémentarité écho / TDM (meilleures valeurs diagnostiques pour l'association).

CONCLUSION : Le seuil retenu est très sélectif (sensibilité de 60%). Un suivi prospectif serait intéressant pour établir le nombre de faux négatifs manqués par les différents seuils étudiés.

MOTS CLES : micromélie ; ostéochondrodysplasie ; anténatal ; scanner 3D ; diagnostic

JURY :

Président : Monsieur le Professeur René-Charles RUDIGOZ
Membres : Monsieur le Professeur Pascal GAUCHERAND
Monsieur le Professeur Laurent GUIBAUD
Madame le Docteur Marie-Pierre ALEX – CORDIER
Monsieur le Docteur Guillaume MACE

DATE DE SOUTENANCE : lundi 24 octobre 2016

Adresse de l'auteur : thibault.berling@chu-lyon.fr