

Sommaire

Résumé	2
Introduction.....	3
Matériels et méthodes.....	4
Modèle de l'étude.....	4
Population et collecte des données	4
Paramètres étudiés	5
Critères de jugement	5
Analyses statistiques.....	6
Résultats.....	6
Population initiale.....	6
Performances diagnostiques	7
Longueur fémorale et détection d'une maladie osseuse constitutionnelle.....	8
Longueur fémorale et détection d'une anomalie à l'amniocentèse	8
Suivi des enfants	8
Discussion	8
Conclusion	11
Références bibliographiques.....	12
Annexes	15

Résumé

Introduction - En période anténatale, la détection d'un fémur court peut-être l'expression précoce et isolée d'une Maladie Osseuse Constitutionnelle (MOC). Les données actuelles de la littérature considèrent l'échographie et la tomodensitométrie comme complémentaires pour le diagnostic d'une MOC, mais de faible niveau de preuve. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer la performance de ces deux examens en anténatal pour le diagnostic d'une MOC en cas de fémur court in utero, de déterminer les seuils de longueur fémorale échographique pertinents pour le diagnostic d'une dysplasie osseuse et pour la détection d'une anomalie génétique à l'amniocentèse, et de décrire le devenir des enfants.

Matériels et méthodes - Une étude rétrospective multicentrique a été menée au sein de deux Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) dans un même Centre Hospitalier Universitaire (CHU) sur une période de 7 ans, du 01/01/2011 au 31/12/2017. Les critères d'inclusion étaient les patientes ayant bénéficié d'une tomodensitométrie du squelette fœtal pour fémur inférieur au 5^e percentile après expertise par un échographe référent au CPDPN et dont le diagnostic fœtal ou néonatal était avéré.

Résultats - Parmi les 184 patientes ayant eu une tomodensitométrie du squelette fœtal, cent-treize ont été incluses. L'échographie et la tomodensitométrie présentaient respectivement une sensibilité de 76.1% (Intervalle de Confiance [IC] 95%, 63.8-88.4%) et 95.7% (IC 95%, 89.8-101.5), et une spécificité de 91.0% (IC 95%, 84.2-97.9) et 94.0% (IC 95%, 88.4-99.7) pour le diagnostic d'une MOC. Un seuil de -3.83 pour le Z-score fémoral et un seuil de 4.14 semaines d'aménorrhée de décalage sur la longueur fémorale échographique étaient retenus comme des seuils pertinents dans la détection d'une MOC, avec des aires sous la courbe respectives de 0.84 (0.76-0.92) pour le Z-score et 0,70 (0.60-0.80) pour les semaines d'aménorrhée. Un seuil de -3.90 pour le Z-score fémoral était calculé comme déterminant pour la détection d'une anomalie génétique à l'amniocentèse avec une aire sous la courbe de 0.70 (0.52-0.88). Un suivi moyen à 57,6 mois (\pm 26,5) était disponible pour 81 enfants.

Conclusion - L'échographie et la tomodensitométrie anténatales sont des examens performants dans le diagnostic d'une MOC après détection d'un fémur inférieur au 5^e percentile. Les seuils échographiques de longueur fémorale calculés dans notre analyse pourraient présenter une aide à l'indication de la tomodensitométrie et de l'amniocentèse.

Mots clefs : tomodensitométrie squelette fœtal, échographie, imagerie pré-natale, Maladie Osseuse Constitutionnelle MOC

Introduction

L'échographie représente l'examen de référence dans la pratique obstétricale, tant à visée de dépistage qu'à visée diagnostique. Parmi les paramètres étudiés, l'interprétation d'un fémur inférieur au 5^e percentile reste difficile. Ce signe échographique peut s'intégrer dans un contexte de fœtus petit pour l'âge gestationnel (1), comme dans le cadre d'une anomalie chromosomique (2) (3), ou d'une maladie osseuse constitutionnelle (MOC), pouvant aboutir à une demande d'interruption médicale de grossesse en cas de pathologie d'une particulière gravité (4).

Les anomalies de développement du squelette fœtal, encore appelées dysplasies osseuses ou MOC résultent d'une altération des processus d'ossification (ostéochondrodysplasies) ou d'une atteinte osseuse focale (dysostoses). Elles incluent 461 entités, avec des mutations de gènes impliqués identifiés dans plus de 90% des cas (5). Le pronostic est variable, parfois létal (6). L'enjeu diagnostique est d'autant plus important qu'il conditionne la prise en charge de ces patientes : surveillance échographique rapprochée, réalisation d'un examen tomodensitométrique du squelette fœtal (TDM), demande d'interruption médicale de grossesse, aménagement des conditions de naissance et de suivi voire soins palliatifs.

D'après les études publiées, l'échographie 2D possède une sensibilité de 60% dans la détection d'anomalies du squelette osseux (7) (8). L'utilisation du 3D permettrait d'apporter des arguments diagnostiques supplémentaires en particulier sur l'analyse des extrémités, du visage, des côtes, de la colonne vertébrale et des métaphyses osseuses (9) (10). Les données actuelles de la littérature considèrent l'échographie 2D et la tomodensitométrie comme des examens complémentaires dans le diagnostic de MOC mais sont constituées de cohortes de faible effectif (10–15). Selon ces études, la sensibilité de l'examen TDM anténatal est de 82% et sa spécificité de 91% dans la détection d'une dysplasie osseuse (12). Notre objectif était d'analyser la performance de ces examens dans un essai de plus large effectif.

Qu'elle soit isolée ou associée à d'autres signes échographiques, la découverte d'un fémur court in utero génère une anxiété majeure pour les parents et impose une expertise en CPDPN, une surveillance rapprochée et des explorations complémentaires (16). La fréquence de ce signe échographique, son caractère pathologique potentiel et les enjeux d'un diagnostic précoce pour le devenir fœtal ont motivé ce travail de recherche.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la performance de l'échographie et de l'examen tomodensitométrique du squelette fœtal pour le diagnostic d'une MOC dans le cadre

d'un fémur court in utero. Les objectifs secondaires de notre analyse étaient le calcul d'un seuil de longueur fémorale échographique pertinent pour le diagnostic d'une dysplasie osseuse ainsi que pour la détection d'une anomalie génétique à l'amniocentèse, et le devenir des enfants.

Matériels et méthodes

Modèle de l'étude

Une étude descriptive rétrospective multicentrique au sein des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) a été menée sur une période de 7 ans, du 01/01/2011 au 31/12/2017.

Population et collecte des données

Le protocole de service des deux CPDPN du CHU indique la réalisation d'un examen tomodensitométrique du squelette fœtal après découverte échographique d'os longs inférieurs au 1^{er} percentile, ou os longs inférieurs aux 3^e ou 5^e percentiles associés à un périmètre crânien supérieur au 90^e percentile ou une morphologie osseuse anormale. Après découverte d'un fémur <5^e percentile, la réalisation d'une amniocentèse est proposée pour étude du caryotype ± Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ± analyse du gène FGFR3, avec discussion de ces deux dernières analyses et de recherche de mutations ponctuelles en réunion pluridisciplinaire.

Les critères d'inclusion de notre population étaient : toute patiente enceinte ayant bénéficié d'un examen tomodensitométrique du squelette fœtal entre le 01/01/2011 et le 31/12/2017 pour fémur <5^e percentile, confirmé par une échographie référente au sein d'un CPDPN. Les différents paramètres biométriques échographiques et leurs percentiles de croissance étaient mesurés d'après les courbes de référence établies par le Comité Français d'Echographie Fœtale (CFEF). Les examens tomodensitométriques de cette population ont été relus par un radiologue expert. Le consentement écrit des patientes a été recueilli auprès des CPDPN.

Les critères de non-inclusion étaient : l'absence d'échographie référente ou une longueur fémorale > 5^e percentile mesurée par un échographiste référent. Les critères d'exclusion étaient les examens tomodensitométriques jugés ininterprétables après relecture.

Les caractéristiques biométriques des parents, comptes rendus échographiques, résultats d'amniocentèse et issues de grossesse étaient collectés à partir du logiciel ViewPoint. Le devenir des fœtus et les issues de grossesse manquantes étaient recueillis par questionnaires informatisés, téléconsultations, ou à partir du dossier patient informatisé de l'établissement

hospitalier. Le diagnostic final était posé après recueil des examens complémentaires (fœtopathologique, génétique, clinique et radiographique) en période prénatale, néonatale ou dans la petite enfance, et confirmé ou infirmé le diagnostic de dysplasie osseuse. Les données médicales étaient anonymisées sur un fichier Excel crypté.

Le traitement des informations était en règle de déclaration vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données et était enregistré sous le numéro 2019-30 dans le fichier RGPD/AP-HM. Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité d’Ethique de Aix-Marseille Université, sous la référence de dossier 2019-14-03-003.

Paramètres étudiés

Les signes échographiques de MOC étaient définis par un aspect anormal des os longs, du crâne, des côtes, des vertèbres, des extrémités ou de la face (17) (18). Les signes extra-osseux échographiques regroupaient toutes les anomalies ne touchant pas l’appareil squelettique fœtal.

Les signes de dysplasie osseuse à l’examen TDM étaient définis par une anomalie de forme ou d’aspect des os longs, de la cage thoracique et ceinture scapulaire, du bassin, du rachis, du crâne et massif facial, des extrémités, ou des calcifications anormales de la matrice cartilagineuse. Les signes osseux discrets à la TDM étaient définis par un défaut d’ossification des branches ilio-pubiennes, des fentes vertébrales coronales ou sagittales non étagées, un retard de maturation osseuse, une anomalie de numération de côtes, un défaut d’ossification du sacrum. L’association de plusieurs signes osseux discrets à la TDM faisait suspecter une MOC (17) (18).

Les appareils d’échographie utilisés au sein des CPDPN étaient des VOLUSON I General Electric. Les examens tomodensitométriques ont été réalisés sur plusieurs types d’appareillage : GE Medical Systems (Chicago, Illinois USA) modèle Revolution HD ou Optima CT 660 et Siemens (Erlangen, Allemagne) modèle Sensation Cardiac 64 ou modèle Definition. Les paramètres d’exposition variaient selon les sites, les modèles et le morphotype des patientes en accord avec les recommandations en cours.

Critères de jugement

Dans un premier temps, la sensibilité et la spécificité de la TDM du squelette fœtal et de l’échographie diagnostique pour la détection d’une MOC établie au diagnostic final ont été évaluées (critère de jugement principal).

Secondairement, un seuil de Z-score fémoral échographique pertinent pour le dépistage d’une dysplasie osseuse a été déterminé, ainsi que son équivalent en semaines de décalage de

longueur fémorale (premier critère de jugement secondaire). Ce seuil de Z-score fémoral échographique a également été calculé dans deux sous-groupes : les fœtus présentant un périmètre crânien (PC) supérieur au 50^{ème} percentile et ceux présentant un PC supérieur au 90^{ème} percentile (deuxième critère de jugement secondaire). De plus, un seuil de Z-score fémoral échographique était calculé pour la détection d'une anomalie génétique à l'amniocentèse (troisième critère de jugement secondaire). Ces seuils apporteraient une aide pour l'indication d'une TDM et d'une amniocentèse après diagnostic échographique d'un fémur court in utero.

La croissance et le suivi médical des enfants ont fait l'objet d'une analyse descriptive (quatrième critère de jugement secondaire).

Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée grâce au Logiciel R Studio Version 1.2.1335.

Dans un premier temps, une analyse descriptive de la population globale a été réalisée. Les variables quantitatives continues étaient présentées en moyennes \pm écart-types et les variables qualitatives par des effectifs et pourcentages.

Dans un deuxième temps, nous avons évalué les caractéristiques diagnostiques assorties de leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) de l'examen TDM du squelette fœtal et de l'échographie pour le diagnostic final de MOC posé par l'examen de référence composite pré ou post-natal (examens clinique et/ou génétique et/ou radiologique et/ou fœtopathologique). Les caractéristiques intrinsèques de chaque examen ont été calculées (sensibilité et spécificité) ainsi que leurs caractéristiques extrinsèques (valeurs prédictives positive et négative).

Dans un troisième temps, les seuils échographiques optimaux de Z-score fémoral et de nombre de semaines de décalage de longueur fémorale pour le diagnostic final de MOC ont été évalués, ainsi que pour la détection d'une anomalie génétique à l'amniocentèse, et une représentation graphique de ces caractéristiques présentée sous forme de courbes ROC (Receiving Operative Characteristic) grâce à la "library(pROC)".

Résultats

Population initiale

Cent quatre-vingt-quatorze examens TDM ont été réalisés pour fémur inférieur au 5^e percentile entre le 01/01/2011 et le 31/12/2017. Dix examens tomodensitométriques étaient classés ininterprétables en raison des mouvements fœtaux durant l'acquisition ou de paramètres d'exposition insuffisants.

La présence ou l'absence de MOC a été établi au diagnostic final chez 113 patientes (61,4%) parmi les 184 patientes incluses dans l'analyse descriptive de la population. Soixante-et-onze patientes présentant un diagnostic final incertain étaient classées en quatre groupes : perdues de vue et TDM n'apportant pas d'élément supplémentaire, perdues de vue et examen tomodensitométrique révélant un signe osseux discret, mort fœtale in utero sans diagnostic final établi et enfants suivis pour une taille inférieure à moins trois déviations standard. Au total, 113 patientes ont été retenues pour l'analyse du critère de jugement principal et des deux premiers critères de jugement secondaires. Cent-quinze patientes ont accepté de réaliser une amniocentèse dans ce contexte de fémur court, et ont été incluses pour l'analyse du seuil de Z-score fémoral échographique pertinent dans la détection d'une anomalie génétique (troisième critère de jugement secondaire). Enfin, le suivi des enfants à l'appel était disponible pour 81 enfants (quatrième critère de jugement secondaire) (**Figure 1**).

Les caractéristiques des patientes et les données relatives à l'amniocentèse, à l'échographie référente, à la TDM, aux issues de grossesse, aux données néonatales et au diagnostic final sont présentées dans le **tableau 1**.

L'échographie de référence était réalisée en moyenne à $30,7 \pm 4,1$ semaines d'aménorrhée (SA). La tomodensitométrie était effectuée en moyenne à $32 \pm 3,6$ SA, décelait des signes formels de MOC chez 50 fœtus (27,2%) et des signes discrets osseux chez 35 fœtus (19%) (**Figure 2**). Au total, 46 dysplasies osseuses ont été diagnostiquées après analyses complémentaires pré ou post-natales (examens clinique et/ou génétique et/ou radiologique et/ou fœtopathologique), soit 25% des fœtus. Nous avons rapporté 128 naissances vivantes, 28 interruptions médicales de grossesse, 5 morts fœtales in utero, 5 décès néonatals dans les trois jours suivants la naissance, 2 décès postnataux entre 3 et 6 mois de vie et 16 issues de grossesse inconnues. Le poids moyen de naissance était de 2522,3g ($\pm 706,3$) et la taille moyenne de 44,6cm ($\pm 4,5$). Vingt-cinq pour cent des fœtus avaient un poids de naissance inférieur au 5^e percentile.

Performances diagnostiques

Dans notre population retenue pour l'analyse du critère de jugement principal (n=113), l'échographie et la TDM présentaient respectivement une sensibilité de 76.1% (IC 95%, 63.8-88.4) et 95.7% (IC 95%, 89.8-101.5) et une spécificité de 91.0% (IC 95%, 84.2-97.9) et 94.0% (IC 95%, 88.4-99.7) dans la détection d'une MOC.

Les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) de l'échographie étaient respectivement de 85.4% et 84.7%. La tomodensitométrie présentait une VPP de 91.7% et une VPN de 96.9% (**Tableau 2**).

Longueur fémorale et détection d'une maladie osseuse constitutionnelle

L'analyse des courbes ROC a permis d'identifier deux seuils discriminants dans la détection d'une pathologie osseuse chez un fœtus présentant un fémur court : un Z-score fémoral à -3.83 à l'échographie était retenu comme seuil pertinent pour le diagnostic d'une MOC, avec une aire sous la courbe de 0.84 (0.76-0.92). De même, un décalage de 4.14 SA sur la longueur fémorale échographique était trouvé comme seuil pertinent pour le diagnostic d'une dysplasie osseuse, avec une aire sous la courbe de 0.70 (0.60-0.80) (**figure 3**).

Dans le sous-groupe des fœtus avec un périmètre crânien supérieur au 90^{ème} percentile (n=22), le seuil de Z-score fémoral échographique déterminant la présence d'une MOC ultérieure était de -2.99, avec une aire sous la courbe de 0.90 (0.76-1.03). Dans le sous-groupe des fœtus avec un périmètre crânien supérieur au 50^{ème} percentile (n=70), ce seuil était de -3.30 avec une aire sous la courbe de 0.86 (0.76-0.96).

Longueur fémorale et détection d'une anomalie à l'amniocentèse

Un Z-score fémoral à -3.90 était calculé comme seuil pertinent pour la détection d'une anomalie génétique à l'amniocentèse, avec une aire sous la courbe de 0.70 (0.52-0.88). Les anomalies génétiques décelées sont présentées dans le **tableau 1.2**.

Suivi des enfants

Nous avons pu collecter des renseignements sur le suivi médical de 81 enfants, avec un âge moyen au recueil des données de 57.6 ± 26.5 mois. Vingt-quatre enfants (29.6%) présentaient un suivi rapproché de leur croissance par un ou plusieurs professionnels de santé. Parmi les données disponibles sur la taille (n=71), 49 enfants (56%) présentaient une taille inférieure à 1 déviation standard (DS), parmi lesquels 8.1% avaient une taille inférieure à 3DS. Dans 88.5% des cas, les enfants avaient un niveau scolaire adapté à leur âge (n=78) (**Tableau 3**).

Discussion

Notre étude confirme que l'échographie diagnostique et la tomodensitométrie osseuse fœtale sont des examens performants pour le diagnostic de maladie osseuse constitutionnel. Bien que la référence de notre essai soit le diagnostic final posé par des examens complémentaires, l'échographie et la TDM n'étant pas comparées l'une à l'autre, il semble que

la TDM apporte une plus-value dans la détection d'une dysplasie osseuse après découverte d'un fémur inférieur au 5^e percentile, conformément aux données de la littérature (10–14). Contrairement aux données publiées (7) (8), nous trouvons une meilleure sensibilité de l'échographie dans la détection d'une dysplasie osseuse (Se=60% dans la littérature). Cette différence pourrait être expliquée par la qualité des appareils d'échographie utilisés de nos jours.

La relecture des examens TDM par un radiologue expert et l'analyse de cent quatre-vingt-quatre examens TDM du squelette foetal constituent les points forts de notre étude. Dans la littérature, nous trouvons plusieurs essais sur le sujet, mais de faibles effectifs (19) (10) (13) (14). La mise en évidence de seuils de longueur fémorale échographiques pertinents dans la détection d'une MOC pourrait présenter une utilité dans notre pratique de surveillance obstétricale courante. Ainsi, ces seuils (Z-score fémoral à -3.83 et décalage de longueur fémorale de 4.14 semaines d'aménorrhée) pourraient jouer un rôle dans l'indication d'une TDM du squelette foetal après découverte d'un fémur court in utero. Conformément à nos résultats, une étude de faibles effectifs fait état d'un taux de dysplasies osseuses plus important pour un Z-score <-3 sur le fémur (20).

Le seuil de Z-score fémoral à -3.90 déterminant la détection d'une anomalie génétique à l'amniocentèse pourrait être une aide à l'indication de cet examen après découverte d'un fémur court in utero. Seize amniocentèses présentant des anomalies ont été retenues pour cette analyse. En effet, 17 anomalies génétiques étaient comptées dans notre population, dont une patiente présentant une mutation du gène FGFR3 et un caryotype 46XY/45X. Le faible effectif de cette analyse nous invite à interpréter ce seuil avec prudence. A ce jour, la littérature ne présente pas de donnée à ce sujet.

Le suivi des enfants à plus ou moins long terme (moyenne 57.6 mois ± 26.5) est aussi une force de notre essai. Plusieurs données sont disponibles sur les complications obstétricales et néonatales des fœtus présentant un fémur court (1) (21–23), sans étude retrouvée sur le devenir à plus long terme de ces enfants. Ainsi, il semble important de proposer un suivi rapproché du développement staturo-pondéral de ces enfants. En revanche, 88.5% des enfants avaient un niveau scolaire adapté à leur âge, une surveillance renforcée de leur développement neurocomportemental apparaissant moins pertinente.

Les limites de notre analyse résident dans le nombre de diagnostics finaux non établis. Soixante-et-onze patientes (38.6%) ont été exclues pour l'analyse des performances diagnostiques de l'échographie et de la TDM, de même que pour le calcul du seuil de longueur fémoral discriminant dans la détection d'une MOC. Nous avons fait le choix de classer ces

patientes en quatre groupes. Dans notre étude, la majorité des patientes pour lesquelles nous n'avons pas pu statuer formellement sur la présence ou l'absence de MOC par des examens complémentaires pré ou postnataux est représentée par le groupe des perdues de vue. Certaines patientes n'étaient pas joignables et d'autres refusaient de répondre à nos questions, un refus probablement expliqué par un vécu anxiogène de leur grossesse et de la prise en charge. Ainsi, cinquante patientes perdues de vue présentaient une TDM anténatale qualifiée de « normale », c'est-à-dire ne montrant pas de signe discret osseux ou de signe patent de MOC. Au vu des performances diagnostiques de la TDM du squelette fœtal dans notre étude et des données de la littérature (10–15), nous pouvons supposer que la majorité de ces enfants perdus de vue ne présentent pas de dysplasie osseuse. A contrario, quinze patientes perdues de vue présentaient un examen tomodensitométrique révélant un signe osseux discret ; il est difficile d'émettre des hypothèses sur le devenir de ces enfants. Deux morts fœtales in utero sans diagnostic posé sont rapportées dans notre population. Enfin, quatre enfants au devenir connu présentaient une taille inférieure à moins trois déviations standard à l'appel téléphonique. Nous avons exclu ces enfants de l'analyse du critère de jugement principal. En effet, si l'on considère qu'un fémur court peut-être l'expression précoce et isolée d'une MOC (17), nous ne pouvons affirmer avec certitude que ces enfants de petite taille sans suivi spécialisé sont indemnes de toute dysplasie osseuse. Nous soulignons l'importance du suivi rapproché de ces enfants, et la problématique des diagnostics de MOC non établis pour cause de perdu de vue.

Nous pouvons discuter certaines TDM réalisées en excès avec des médianes et écarts types respectifs de -3,06 [-10,7 ; -1,7] pour le Z-score fémoral et de 4 [1,4 ; 11,3] semaines de décalage de longueur fémoral. Ainsi, on peut supposer que les fœtus ayant bénéficié d'une TDM pour un Z-score fémoral compris entre -1,7 et -3 présentaient d'autres signes de dysplasie osseuse à l'échographie, justifiant la réalisation d'une TDM.

La présence de quatre cas de trisomie 21 fait discuter la chronologie des examens et pose la problématique de l'attente systématique des résultats d'amniocentèse avant la réalisation d'une TDM fœtale. Cette attente retarderait la TDM, dont l'âge de réalisation moyen dans notre population est de $32 \text{ SA} \pm 3,6$, mais apparaît nécessaire pour éviter un examen inutile et coûteux.

Dans notre cohorte, dix examens TDM étaient classés ininterprétables et n'ont pas été inclus dans notre analyse. Il convient d'optimiser la dose de rayons X délivrée en fonction du morphotype maternel et d'assurer une parfaite préparation de la patiente afin de réduire les mouvements fœtaux actifs et obtenir des images du squelette fœtal analysables (14) (24). A

venir, l'amélioration de la performance des appareils échographiques et le développement des techniques moléculaires pourraient supplanter l'examen tomodensitométrique (25–28).

Conclusion

En conclusion, l'échographie fœtale et l'examen tomodensitométrique du squelette foetal sont des examens performants et complémentaires dans le diagnostic d'une maladie osseuse constitutionnelle après détection d'un fémur inférieur au 5^e percentile. Notre étude propose des seuils échographiques de Z-score fémoral (-3.83) et de décalage en semaines d'aménorrhée (4.14 semaines) pour déterminer l'indication d'une TDM osseuse anténatale. Notre analyse propose également un seuil de Z-score fémoral (-3.90) comme aide à l'indication d'une amniocentèse, et souligne l'importance d'un suivi rapproché du développement staturo-pondéral de ces enfants.

Références bibliographiques

1. D'Ambrosio V, Vena F, Marchetti C, Di Mascio D, Perrone S, Boccherini C, et al. Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(1):11-7.
2. Snijders RJ, Platt LD, Greene N, Carlson D, Krakow D, Gregory K, et al. Femur length and trisomy 21: impact of gestational age on screening efficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. août 2000;16(2):142-5.
3. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. févr 1993;168(2):534-8.
4. Morales-Roselló J, Peralta LLorens N. Outcome of Fetuses with Diagnosis of Isolated Short Femur in the Second Half of Pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* [Internet]. 17 avr 2012 [cité 25 avr 2020];2012.
5. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2019;179(12):2393-419.
6. Offiah AC. Skeletal Dysplasias: An Overview. *Endocr Dev*. 2015;28:259-76.
7. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Ann Genet*. déc 2000;43(3-4):163-9.
8. lethal_skeletal_dysplasia_Health_Final.pdf. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/402279/lethal_skeletal_dysplasia_Health_Final.pdf
9. Gonçalves LF. Three-dimensional ultrasound of the fetus: how does it help? *Pediatr Radiol*. févr 2016;46(2):177-89.
10. 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*. mai 2007;29(5):537-43.
11. Gorincour G, Chaumoitre K, Bourliere-Najean B, Bretelle F, Sigaudy S, D'Ercole C, et al. Fetal skeletal computed tomography: When? How? Why? Diagnostic and Interventional Imaging. 1 nov 2014;95(11):1045-53.
12. 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. *Ultrasound Obstet Gynecol*. août 2013;42(2):161-8.
13. 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*. août 2004;24(2):134-40.

14. Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* juill 2012;42(7):842-52.
15. Victoria T, Zhu X, Lachman R, Epelman M, Oliver ER, Adzick NS, et al. What Is New in Prenatal Skeletal Dysplasias? *American Journal of Roentgenology.* 12 mars 2018;210(5):1022-33.
16. Sendon S, Salleron J, Bourzoufi K, Dutoit P, Vaast P, Houfflin-Debarge V. Assessment of anxiety, pain and its management in prenatal diagnosis procedures. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* mai 2011;40(3):246-54.
17. Garel et M. Panuel, « Os et muscles », in *Imagerie du fœtus au nouveau-né.* Sous la direction de C. Garel et M. Cassart., Paris: Lavoisier médecine Sciences, 2016, p. 509-569.
18. C.M. Hall • A.C. Offiah • F. Forzano • M. Lituania • M. Fink • D. Krakow. *Fetal and perinatal skeletal dysplasias: an atlas of multimodality imaging.*
19. Garjian KV, Pretorius DH, Budorick NE, Cantrell CJ, Johnson DD, Nelson TR. *Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US--initial experience.* *Radiology.* mars 2000;214(3):717-23.
20. Salomon LJ, Lieuteret J, Deloison B, Essaoui M, Nasr B, Bernard JP, et al. OP14.06: Prediction of outcome in fetuses with short femur on ultrasound: A role for z scores. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2008;32(3):356-356.
21. Vermeer N, Bekker MN. Association of isolated short fetal femur with intrauterine growth restriction. *Prenatal Diagnosis.* 2013;33(4):365-70.
22. Carvalho AAV de, Carvalho JA, Figueiredo I, Velarde LGC, Marchiori E. Association of midtrimester short femur and short humerus with fetal growth restriction. *Prenatal Diagnosis.* 2013;33(2):130-3.
23. Mailath-Pokorny M, Polterauer S, Worda K, Springer S, Bettelheim D. Isolated Short Fetal Femur Length in the Second Trimester and the Association with Adverse Perinatal Outcome: Experiences from a Tertiary Referral Center. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0128820.
24. Tani C, Funama Y, Fujioka C, Nakamura Y, Komoto D, Aoyama H, et al. Radiation Dose Reduction at MDCT With Iterative Reconstruction for Prenatal Diagnosis of Skeletal Dysplasia: Preliminary Study Using Normal Fetal Specimens. *American Journal of Roentgenology.* 21 nov 2014;203(6):1249-56.
25. Bae J-S, Kim NKD, Lee C, Kim SC, Lee HR, Song H-R, et al. Comprehensive genetic exploration of skeletal dysplasia using targeted exome sequencing. *Genetics in Medicine.* juin 2016;18(6):563-9.
26. Maddirevula S, Alsahli S, Alhabeeb L, Patel N, Alzahrani F, Shamseldin HE, et al. Expanding the phenotype and variome of skeletal dysplasia. *Genet Med.* 2018;20(12):1609-16.

27. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):708-15.
28. Polla DL, Cardoso MTO, Silva MCB, Cardoso ICC, Medina CTN, Araujo R, et al. Use of Targeted Exome Sequencing for Molecular Diagnosis of Skeletal Disorders. *PLOS ONE.* 18 sept 2015;10(9):e0138314.

Annexes

Tableau 1 : Données descriptifs relatives à la population, à l'amniocentèse, à l'échographie, à l'examen tomodensitométrique, aux issues de grossesse, aux données néonatales et au diagnostic final

Tableau 1.1 : Caractéristiques initiales des patientes

Tableau 1.2 : Résultats des amniocentèses réalisées

Tableau 1.3 : Caractéristiques des échographies référentes indiquant l'examen TDM

Tableau 1.4 : Caractéristiques des examens TDM réalisés pour fémur<5^e percentile entre 2011 et 2017

Tableau 1.5 : Issues de grossesse

Tableau 1.6 : Caractéristiques néonatales

Tableau 1.7 : Diagnostic final

Tableau 2 : Performances diagnostiques de l'échographie et de l'examen TDM dans la détection d'une MOC, chez des fœtus présentant un fémur inférieur au 5^e percentile

Tableau 3 : Données relatives au suivi des enfants

Figure 1 : Flow Chart

Figure 2A : Découverte au troisième trimestre d'un fémur court, avec décalage de 4 semaines et 2 jours

Figure 2B : Découverte à 26 SA d'un fémur court, avec décalage de 6 semaines

Figure 3 : Courbes ROC (Receiving Operative Characteristic) pour la détection d'une MOC à partir du Z-score fémoral (figure 3a.) et du décalage de longueur fémorale en termes de semaines d'aménorrhée (figure 3b.), paramètres mesurés à l'échographie référente.

Tableau 1 : Données descriptives relatives à la population, à l'amniocentèse, à l'échographie, à l'examen TDM, aux issues de grossesse, aux données néonatales et au diagnostic final

Tableau 1.1 : Caractéristiques initiales des patientes

Age des patientes, ans, moyenne ± ET (n=184)	30,5 ± 5,4
Indice de Masse Corporelle, kg/m ² , moyenne ± ET (n=107)	22,7 ± 4,9
Gestité, moyenne ± ET (n=172)	2,2 ± 1,4
Parité, moyenne ± ET (n=172)	0,7 ± 1,0
Tabac, n/N (%)	28/121 (15,2%)
Consanguinité, n/N (%)	9/92 (9,8%)

Tableau 1.2 : Résultats des amniocentèses réalisées (n=115)

Amniocentèse ne révélant pas d'anomalie, n/N (%)	98/115 (85,2%)
Amniocentèse révélant une anomalie, n/N (%)	17/115 (14,8%)
Mutation du gène FGFR3, n/N (%)	9/17 (52,9%)
Trisomie 21, n/N (%)	4/17 (23,5%)
47XYY/ 46XX, n/N (%)	1/17 (5,9%)
46XY/ 45X, n/N (%)	1/17 (5,9%)
Mutation du gène GPC3, n/N (%)	1/17 (5,9%)
Mutation du gène LIFR, n/N (%)	1/17 (5,9%)

Tableau 1.3 : Caractéristiques des échographies référentes indiquant l'examen TDM (n=184)

Age gestationnel de réalisation, semaine d'aménorrhée, moyenne ± ET (n=184)	30,7 ± 4,1
Longueur fémorale, percentile, moyenne ± ET (n=184)	0,56 ± 0,9
Longueur fémorale, Z-score, moyenne ± ET (n=184)	-3,55 ± 1,6
Longueur fémorale, Z-score, médiane [min ; max] (n=184)	-3,06 [-10,7 ; -1,7]
Décalage mesure de longueur fémorale, semaines, moyenne ± ET (n=182)	4,33 ± 1,5
Décalage mesure de longueur fémorale, semaines, médiane [min-max] (n=182)	4 [1,4 ; 11,3]
Estimation de poids foetal <5 ^e percentile, n/N (%)	96/179 (52,2%)
Signe(s) de maladie osseuse constitutionnelle, n/N (%)	47/184 (25,5%)
Signe(s) d'anomalie(s) extra-osseuse(s), n/N (%)	41/184 (22,3%)

Tableau 1.4 : Caractéristiques des examens TDM réalisés pour fémur<5^e percentile entre 2011 et 2017 (n=184)

Age gestationnel de réalisation, semaine d'aménorrhée, moyenne ± ET	32 ± 3,6
Signe(s) de Maladie Osseuse Constitutionnelle (MOC), n/N (%)	50/184 (27,2%)
Signe osseux discret, n/N (%)	35/184 (19%)
TDM sans anomalie supplémentaire, n/N (%)	99/184 (53,8%)
CTDI ¹ , mGy, moyenne ± ET	4, 3 ± 2,04

¹CTDI : Indice de dose tomodensitométrique

Tableau 1.5 : Issues de grossesse (n=184)

Naissances vivantes, n/N (%)	128/184 (69,6%)
Interruption Médicale de Grossesse (IMG), n/N (%)	28/184 (15,2%)
Mort Fœtale In Utero (MFIU), n/N (%)	5/184 (2,7%)
Décès néonatal <3jours, n/N (%)	5/184 (3%)
Décès survenus entre 3 et 6mois, n/N (%)	2/184 (1,1%)
Perdues de vue, n/N (%)	16/184 (8,7%)

Tableau 1.6 : Caractéristiques néonatales

Age gestationnel de naissance, semaine d'aménorrhée, moyenne ± ET (n=163)	37 ± 4,4
Poids de naissance, g, moyenne ± ET (n=147)	2522,3 ± 706,3
Taille, cm, moyenne ± ET (n=87)	44,6 ± 4,5
Périmètre crânien, cm, moyenne ± ET (n=58)	32,7 ± 4,3
Poids de naissance <5 ^e percentile, n/N (%)	46/143 (25%)

Tableau 1.7 : Diagnostic final

Maladie Osseuse Constitutionnelle, n/N (%)	46/184 (25%)
Achondroplasie, n/N (%)	9/46 (19,6%)
Ostéogénèse imparfaite, n/N (%)	7/46 (15,2%)
MOC non étiquetée, n/N (%)	7/46 (15,2%)
Nanisme thanatophore, n/N (%)	6/46 (13%)
Collagénopathie type II, n/N (%)	5/46 (10,9%)
Dyschondrostéose, n/N (%)	2/46 (4,3%)
Dysplasie spondylo-éphysaire, n/N (%)	1/46 (2,2%)

Dystrophie asphyxiante de Jeune, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Ostéodystrophie héréditaire d'Albright, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Sd de Robinow, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Dysplasie cleido-crânienne, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Dysplasie acromicrique, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Hypochondroplasie, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Mucolipidose type II, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Sd de Stüve-Wiedemann, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Fémur court congénital unilatéral, n/N (%)	1/46 (2,2%)
Anomalie extra-osseuse, n/N (%)	31/184 (16,8%)
Absence d'anomalie, n/N (%)	46/184 (25%)
Diagnostic non établi, n/N (%)	71/184 (38,6%)

Tableau 2 : Performances diagnostiques de l'échographie et de l'examen TDM dans la détection d'une MOC, chez des fœtus présentant un fémur inférieur au 5^e percentile. (n=113)

	<i>Echographie</i>	<i>Tomodensitométrie</i>
Sensibilité, % (IC 95%)	76,1 (63,8-88,4)	95,7 (89,8-101,5)
Spécificité, % (IC 95%)	91,0 (84,2-97,9)	94,0 (88,4-99,7)
Valeur Prédictive Positive, VPP, %	85,4	91,7
Valeur Prédictive Négative, VPN, %	84,7	96,9

Tableau 3 : Données relatives au suivi des enfants

Age à l'appel, mois, moyenne ± ET (n=81)	57,6 ± 26,5
Age premier pas, mois, moyenne ± ET (n=71)	15 ± 4,9
Taille < -3 Déviations Standard (DS), n/N (%)	15/71 (8,1%)
-3DS < Taille < -1DS, n/N (%)	34/71 (47,9%)
-1DS < Taille < +1DS, n/N (%)	20/71 (28,2%)
Taille > +1DS, n/N (%)	2/71 (2,8%)
Poids entre 0 et 3 ^e percentile, n/N (%)	20/76 (26,3%)
Poids entre 3 ^e et 10 ^e percentile, n/N (%)	11/76 (14,5%)
Poids >10 ^e percentile, n/N (%)	45/76 (59,2%)
Niveau scolaire adapté, n/N (%)	69/78 (88,5%)
Suivi spécialisé concernant la croissance, n/N (%)	24/81 (29,6%)

Patientes ayant bénéficié d'une tomodensitométrie osseuse fœtale (TDM)
pour LF <5^e percentile entre 2011 et 2017 .

n= 194

Patientes exclues:
TDM non interprétable (n=10)

Patientes incluses pour l'analyse descriptive de la population

n= 184

Diagnostic final certain :

Patientes incluses pour l'analyse
des critères de jugement
principal et secondaires
(premier et deuxième)

n= 113 (61,4%)

Diagnostic final non établi

n= 71 (38,6%)

Perdues de vue et TDM sans anomalie
supplémentaire (n=50)

Perdues de vue et TDM avec signe(s)
osseux discret(s) (n=15)

Mort Fœtale In Utéro (MFIU) sans
diagnostic établi (n=2)

Enfants suivis pour une taille <-3DS
sans diagnostic établi (n=4)

Patientes incluses pour
l'analyse du troisième critère
de jugement secondaire

n= 115 (62,5%)

Quatrième critère de
jugement secondaire :
- Suivi des enfants
n= 81 (44%)
- Données disponibles sur
leur taille
n= 71 (38,6%)

Figure 1 : Flow Chart

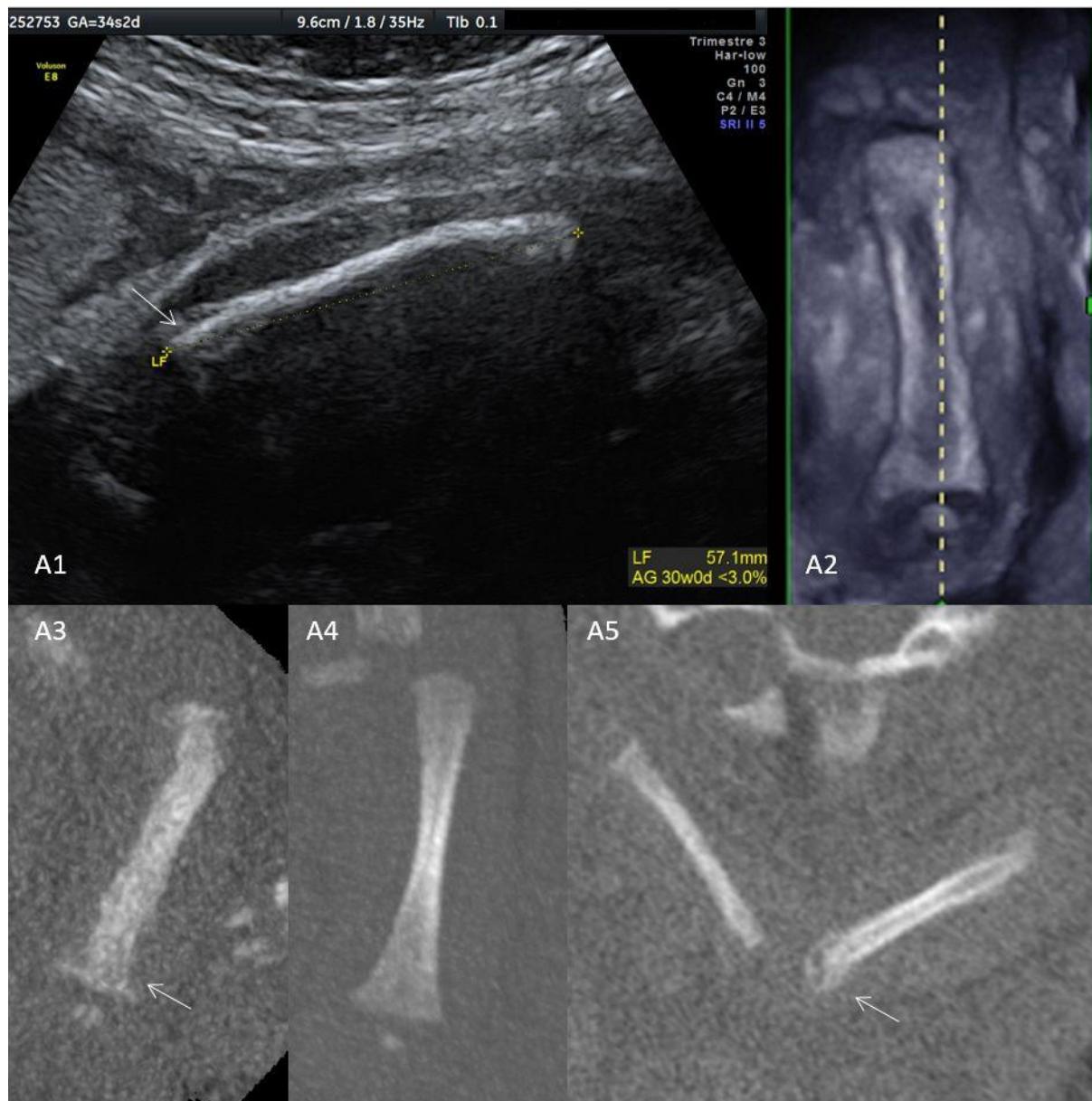


Figure 2A : Découverte au troisième trimestre d'un fémur court, avec décalage de 4 semaines et 2 jours

A1, A2 : coupes échographiques sur le fémur à 34 SA. A3 : vue TDM longitudinale du fémur à 34 SA. A4 : fémur normal à ce terme. A5: vue TDM longitudinale de l'humérus et du radius. Aspect trapu du fémur avec irrégularités métaphysaires (flèches) et aspect dédoublé de la corticale en TDM. Diagnostic : mucolipidose de type II.

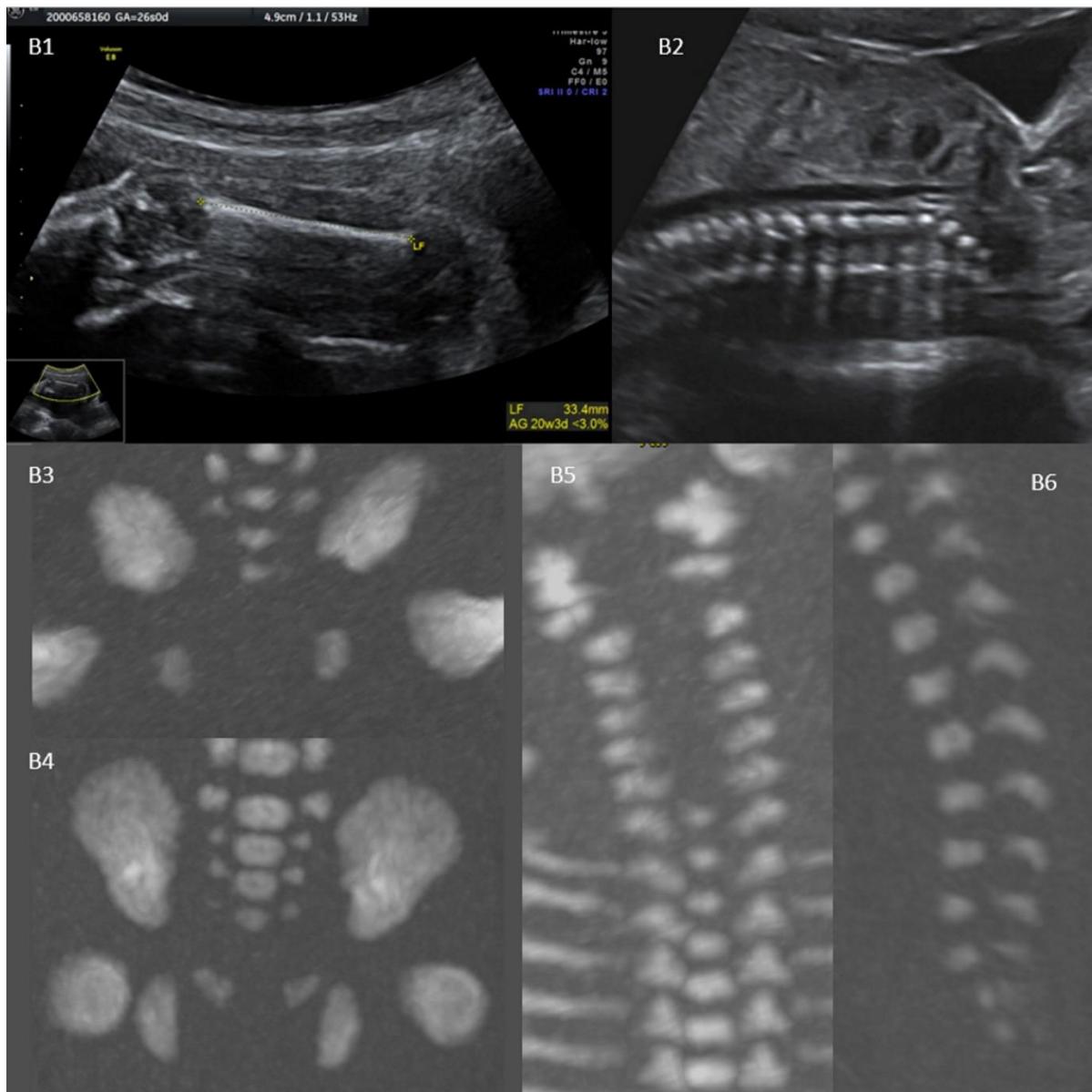


Figure 2B : Découverte à 26 SA d'un fémur court, avec décalage de 6 semaines

B1 : coupe échographique sur le fémur. B2 : coupe sagittale sur le rachis lombaire. B3 : vue TDM frontale du bassin. B4 : vue TDM frontale d'un bassin d'un fœtus de même terme, 27 SA. B5 : vue TDM frontale du rachis cervical. B6: vue TDM sagittale du rachis lombaire. Anomalies rachidiennes avec défaut d'ossification des vertèbres cervicales, platispondylie lombaire avec fente coronale à deux étages, retard d'ossification des noyaux ischiatiques, absence d'ossification des noyaux pubiens et ilions de petite taille.

Diagnostic : collagénopathie de type II (dysplasie de Kniest).

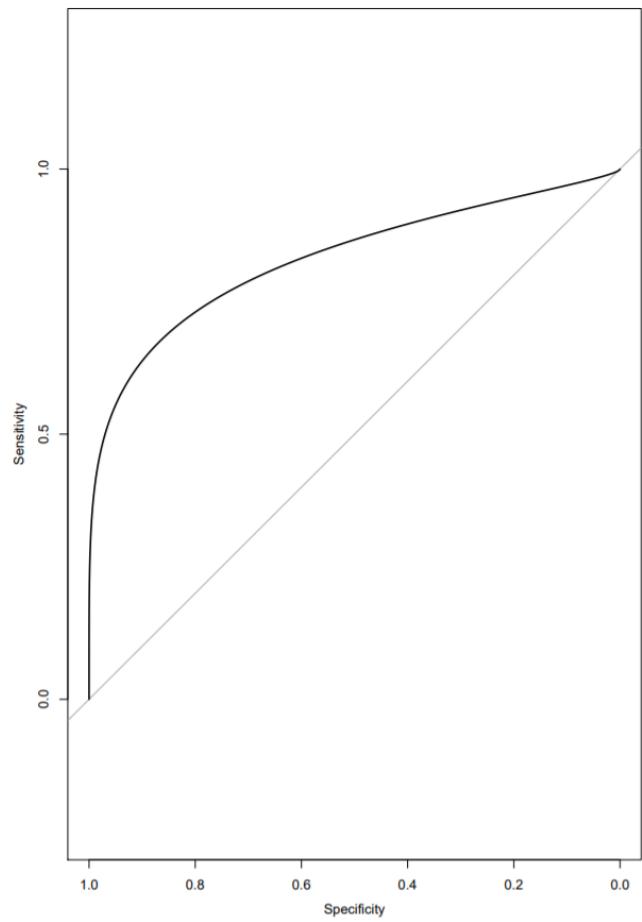


Figure 3a.

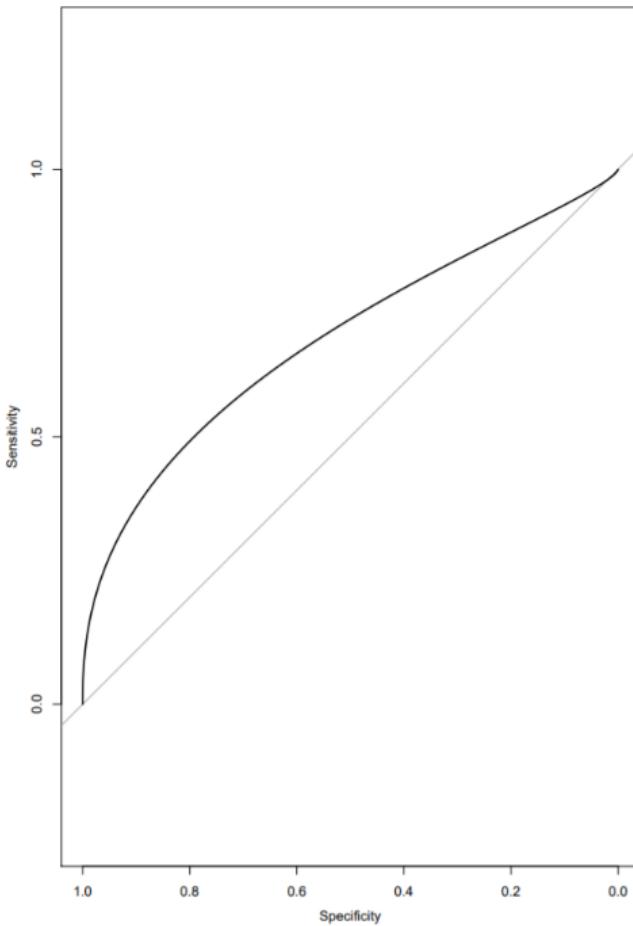


Figure 3b.

Figure 3 : Courbes ROC (Receiving Operative Characteristic) pour la détection d'une MOC à partir du Z-score fémoral (figure 3a.) et du décalage de longueur fémorale en termes de semaines d'aménorrhée (figure 3b.), paramètres mesurés à l'échographie référente.

Figure 3a. AUC Z-score = 0.84 (0.76-0.92)

Figure 3b. AUC SA = 0.70 (0.60-0.80)

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

