

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA

REPUBLIQUE DU MALI

--
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Un Peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (U.S.S.T.B)



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
(FMOS)

Année Universitaire 2022 - 2023

Mémoire N° _____

THEME
MEMOIRE

**DYSPLASIE THANATOPHORE DIAGNOSTIQUEE EN
ECHOGRAPHIE ANTENATALE : A PROPOS D'UN CAS ET REVUE
DE LA LITTERATURE**

Présenté et soutenu le 02 / 08 /2023

Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto - Stomatologie

Par: Docteur Sirama DIARRA

Pour l'obtention **du Diplôme d'Université (DU) en Echographie
gynécologie obstétrique**

JURY

PRESIDENT: Pr Ibrahima TEGUETE

MEMBRE : Pr Mody CAMARA

Dr Ilias GUINDO

Dr Bocary Sidi KONE

Remerciements

Mes sincères remerciements :

- A tous mes maîtres de la Faculté de Médecine de Pharmacie d'Odontostomatologie de Bamako

Merci pour la qualité des enseignements que vous nous prodiguez tout au long de notre formation.

Nous ne vous remercierons jamais assez pour la clarté de votre enseignement.

Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, de votre disponibilité et surtout de votre savoir-faire.

- A mon aîné, mon maître encadreur de stage à l'hôpital « MERE –ENFANT » LE LUXEMBOURG, Dr MAMADOU SYLLA TRAORE

Cordial remerciement pour les bons moments passés ensemble.

- A ma femme

Merci pour tout le soutien moral et affectif pour tous les bons moments passés ensemble que ce travail renforce d'avantage nos liens.

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

- A mon pays le Mali

Chère patrie, que la paix et la prospérité puissent te recouvrir.

- A tous ceux qui me connaissent, qui me sont chers, et que je n'ai pas pu nommer ici car vous êtes si nombreux, de même à tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la réalisation de ce travail, avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine, MERCI à tous du fond de cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A nos Maîtres :

Pr Ibrahima TEGUETE

Pr Mody CAMARA

Dr Ilias GUINDO

Dr Bocary Sidi KONE

Nous reconnaissons en vous les qualités d'enseignant juste et rigoureux.

Puisse le seigneur vous donne longue vie et la force nécessaire pour la réalisation de vos ambitions.

Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect

SOMMAIRE :

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	GENERALITES.....	4
III.	PATIENT(S) ET OBSERVATION(S).....	8
IV.	DISCUSSION.....	25
V.	CONCLUSION.....	28
VI.	REFERENCES.....	30

I. INTRODUCTION

I-Introduction

La dysplasie thanatophore(DT) ou nanisme thanatophore est la forme la plus courante de dysplasie squelettique néonatale létale. L'incidence de la DT est estimée entre 1/20 000 et 1/50 000 naissances. [1]. Elle est causée par une mutation du gène FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor 3), localisé sur le bras court du chromosome 4 [2]. Traditionnellement, le diagnostic postnatal de la DT était basé sur les anomalies radiographiques du squelette du nouveau-né. En raison du risque élevé de mortalité postnatale de cette malformation, le diagnostic de DT doit être réalisé en anténatal par une échographie. Les caractéristiques morphologiques de la DT se détectent lors des échographies prénatales. Un raccourcissement des os longs et une clarté nucale épaisse sont visibles à l'échographie à la fin du premier trimestre de grossesse. Au cours du second trimestre, un retard de croissance prononcé (longueur des membres inférieure au cinquième percentile) est observé, associé à une macrocéphalie relative, une bonne minéralisation du crâne, une cage thoracique étroite avec aplatissement des corps vertébraux. On peut aussi observer des fémurs courbés en forme de « combiné téléphonique » (dans la DT1), un crâne en feuille de trèfle (dans la DT2 et dans quelques cas de DT1) et un polyhydramnios. Les nouveau-nés présentent une macrocéphalie avec une fontanelle antérieure large, une saillie des bosses frontales, une hypoplasie sévère de l'étage moyen du visage et un proptosis. La cage thoracique est étroite et en forme de cloche. Une micromélie sévère avec plis cutanés redondants et une brachydactylie avec une main en trident sont fréquemment observées. Une hypotonie généralisée est présente. Les anomalies du système nerveux central peuvent inclure une dysplasie du lobe temporal, une hydrocéphalie et des lésions issues d'une sténose sévère du foramen magnum. Des anomalies rénales et cardiaques ont été rapportées dans de rares cas, ainsi que des crises convulsives

Les diagnostics différentiels visent à écarter : achondroplasie homozygote, achondrogenèse (type 1A, 1B et 2), syndrome d'achondroplasie sévère-retard de développement-acanthosis nigricans, syndromes des côtes courtes-polydactylie, ostéogénèse imparfaite type 2, dysplasies platyspondyliques létales, dysplasie dyssegmentaire type Silverman-Handmaker et dysplasie campomélique.

Nous rapportons un cas de DT diagnostiquée à 27 SA et nous proposons à travers ce cas rappeler les aspects échographiques, cliniques et radiographiques de cette malformation rare avec comme objectifs :

-De décrire la dysplasie thanatophore et montrer l'intérêt de l'échographie dans son diagnostic

-De décrire les anomalies morphologiques caractéristiques de la DT en échographie anténatale à travers notre cas

-De décrire les obstacles dans la prise en charge (diagnostique et thérapeutique).

II. GENERALITES

II- Généralités

1 -Définition :

Dysplasie osseuse primaire avec micromélie caractérisée par une micromélie, une macrocéphalie, une étroitesse de la cage thoracique et une dysmorphie faciale caractéristique. Elle inclut la dysplasie thanatophore (TD pour thanatophoric dysplasia) de type 1 (TD1) et de type 2 (TD2), que l'on distingue l'une de l'autre en fonction de la forme du crâne et du fémur [1]

2-Epidémiologie :

La dysplasie thanatophore est une maladie rare à hérédité autosomique dominante ou non applicable. L'incidence de la TD est estimée entre 1/20 000 et 1/50 000 naissances [1]

3- Rappel sur l'ossification

La plupart des os des membres se forment entre la 5^{ème} et la 12^{ème} SA

- 7-8 SA chondrification
- 9 SA ostéogénèse

12 SA les diaphyses sont ossifiées

➤ Les membres

- 10 SA : Les mains et les pieds sont sur la ligne médiane
- 12 SA: Abaissement des bras et rotation interne des jambes qui amène la rotule vers le haut, les pieds perpendiculaires à la jambe

4-Physiopathologie :

La TD est due à des mutations du gène *FGFR3* (14p16.3) codant pour le récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes, ce qui conduit à une suractivité de la protéine FGFR3 et à des perturbations caractéristiques de la

croissance des os et d'autres tissus [1].Le mode de transmission du DT est autosomique dominant mais pratiquement tous les cas de DT surviennent chez des personnes sans antécédents familiaux de DT [2]

5-Diagnostic :

5.1 Diagnostic positif :

Le diagnostic est généralement réalisé entre le deuxième et le troisième trimestre de grossesse, mais peut être effectué plus tôt lorsque les membres raccourcis sont identifiés par échographie de routine au cours du premier trimestre. Le diagnostic prénatal suspecté par échographie et peut être confirmé par analyse moléculaire des amniocytes ou par prélèvement des villosités choriales, ou récemment, par analyse de l'ADN foetal libre circulant ; par le dépistage génétique moléculaire des mutations du gène *FGFR3*.

Critères de diagnostic

- Raccourcissement très important des fémurs et des humérus
- Thorax très étroit
- Longueur du tronc normale
- Grosse tête ou macrocéphalie

Excès de liquide amniotique ou hydramnios

La DT est classée en deux types (DT1 et DT2) basé sur la présence ou l'absence d'un crâne en « feuille de trèfle » ou présence de fémurs incurvés/droits. En raison du risque élevé de mortalité postnatale de cette malformation, le diagnostic de DT doit être réalisé en anténatal par une échographie.

5.2 Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels visent à écarter : achondroplasie homozygote, achondrogenèse (type 1A, 1B et 2), syndrome d'achondroplasie sévère-retard de développement-acanthosis nigricans, syndromes des côtes courtes-polydactylie, ostéogénèse imparfaite type 2, dysplasies platyspondyliques létales, dysplasie dyssegmentaire type Silverman-Handmaker et dysplasie campomélique.

5 -Pronostic :

Le pronostic est défavorable, la maladie étant létale *in utero* ou peu de temps après la naissance dans presque tous les cas. Le décès est sûrement dû à une détresse respiratoire et/ou à une compression du tronc cérébral et/ou de la moelle épinière. Quelques rares cas de patients ayant survécu jusqu'à l'enfance, avec une médicalisation importante, ont été rapportés

6-Prise en charge :

Au stade prénatal, le traitement vise à prévenir d'éventuelles complications pendant la grossesse et l'accouchement. Après la naissance, la prise en charge doit respecter le choix des parents (soins de confort pour le nouveau-né ou prise en charge agressive). Une assistance respiratoire par trachéotomie et ventilation est essentielle pour la survie de tous les nourrissons. L'hydrocéphalie peut être traitée par la pose d'un shunt. Une décompression sous-occipitale peut être réalisée pour soulager la constriction de la jonction craniocervicale. Des agents antiépileptiques peuvent être prescrits aux patients en cas de convulsions et des aides auditives peuvent être fournies en cas de perte auditive.

Les nouveau-nés porteurs de cette maladie décèdent très rapidement. Une interruption médicale de grossesse peut être proposée au parent. Conseil génétique : le risque empirique de récurrence chez les frères et sœurs est de 2 %.

III. PATIENT(S) ET OBSERVATION(S)

III- Patient(s) et observation(s)

Information du patient : il s'agissait de Mme SS, âgée de 24 ans G3P2 (avec deux enfants vivants bien portants) reçue au centre hospitalier «Mère Enfant» LE Luxembourg pour une échographie obstétricale. Aucun antécédent familial de malformation congénitale connue, ni de notion de consanguinité. Elle avait réalisé une échographie au premier trimestre qui n'avait pas objectivé d'anomalie.

Démarche diagnostique :

L'examen effectué avec un appareil VOLUSON E 8 DOPPLER COULEUR muni de trois sonde (volumique endocavitaire RIC5-9-D, volumique convexe RA B6-D, et linéaire 9L-D) mise en service en janvier 2016.

l'échographie réalisée à 27 SA a permis de mettre en évidence un fœtus de sexe masculin avec une hydrocéphalie tetraventriculaire (BIP= 79 mm, soit 31 SA+ 5jours, PC=277 mm,soit30 SA +6 jours), un thorax peu développé, un abdomen de volume normal (CA=226 mm, soit 27 SA+ 1jour) et surtout un raccourcissement des os des quatre membres(LF = 28,14 mm, soit 18 SA+4 jours ;LH=26,37mm soit 18SA+2 jours) et avec un rapport BIP/LF =2,82 . Il y avait un alignement des valves mitrale et tricuspide avec l'absence du bourrelet de l'ostium primum, et un hydramnios modéré. Le diagnostic de DT de type I a été posé sur ces constatations et le couple a été informé.

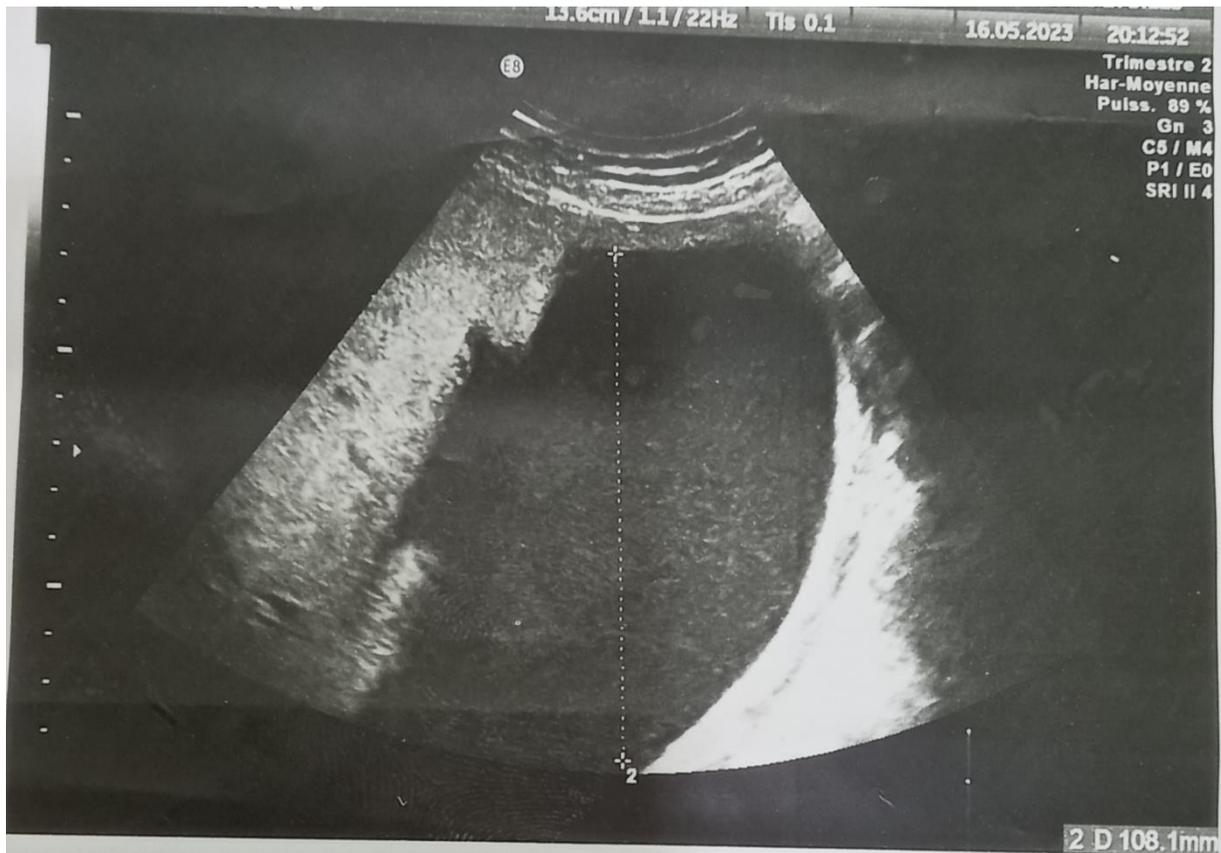
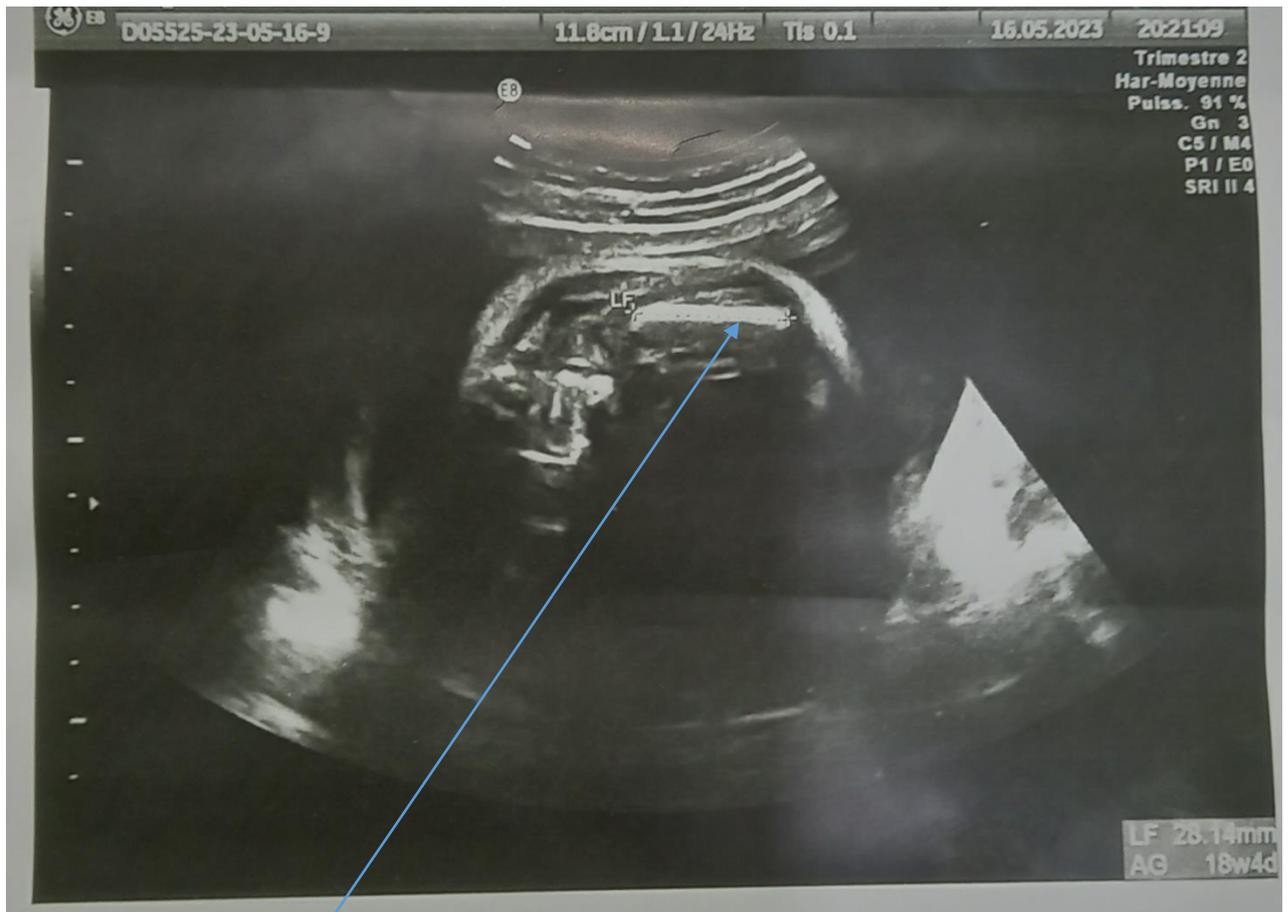


Figure 1: évaluation de la quantité du liquide amniotique selon la technique de Chamberlain, la plus grande citerne verticale (PGCV)=10,8cm, évocateur d'un excès de liquide amniotique



LF

Figure2 : échographie d'une grossesse de 27 SA, la coupe sagittale du fémur, LF =28,14mm correspondant à un âge échographique de de 18 SA +4 jours

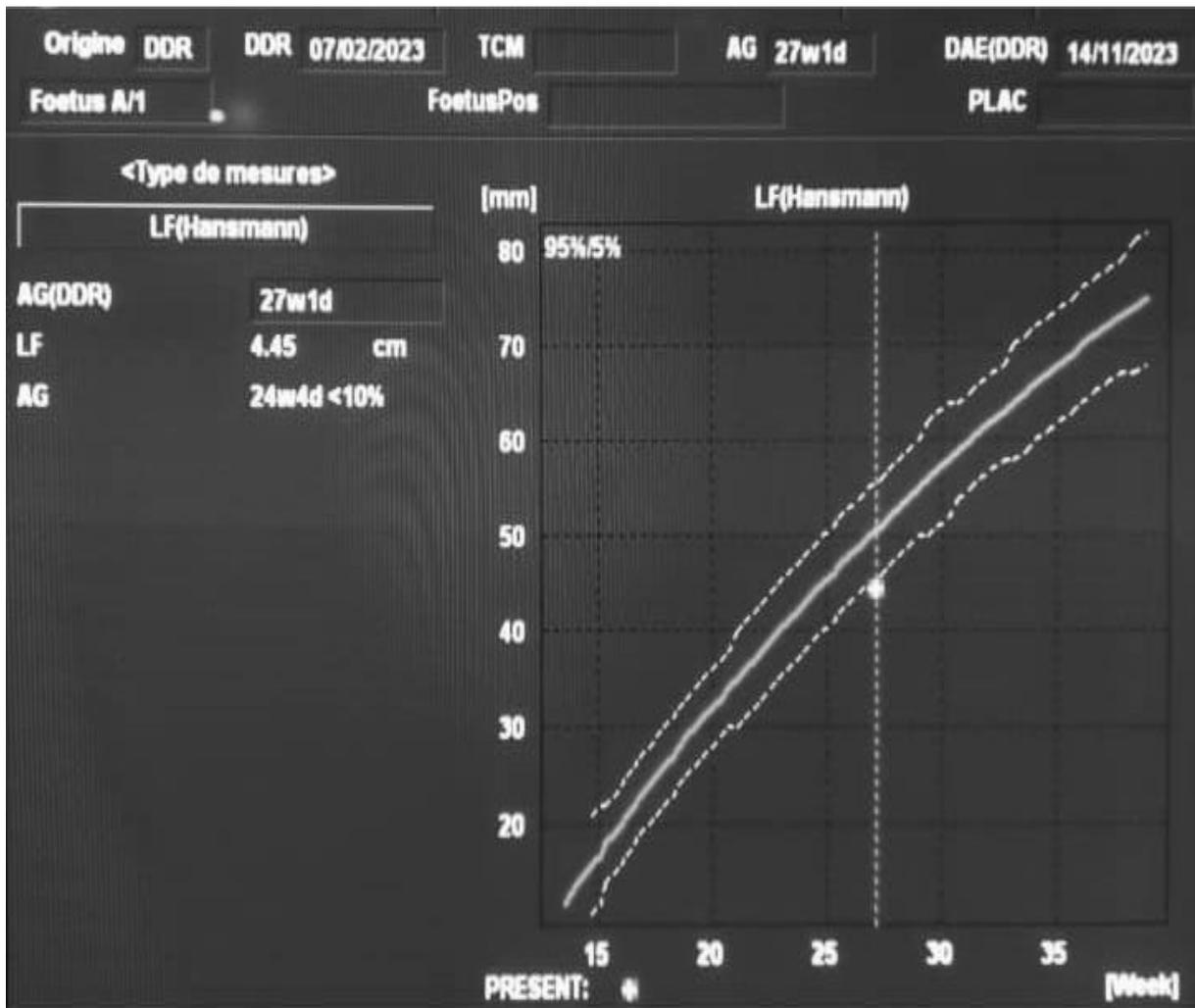


Figure3 : la longueur du fémur rapportée à la courbe, inferieure au 5^{ème} percentile



Humérus

Figure4 : échographie d'une grossesse de 27 SA, la coupe sagittale du l'humérus, LH =26,37mm correspondant à un âge échographique de de 18 SA +2 jours



Figure 5 : échographie d'une grossesse de 27 SA, la Coupe sagittale du thorax :
Étroitesse du thorax

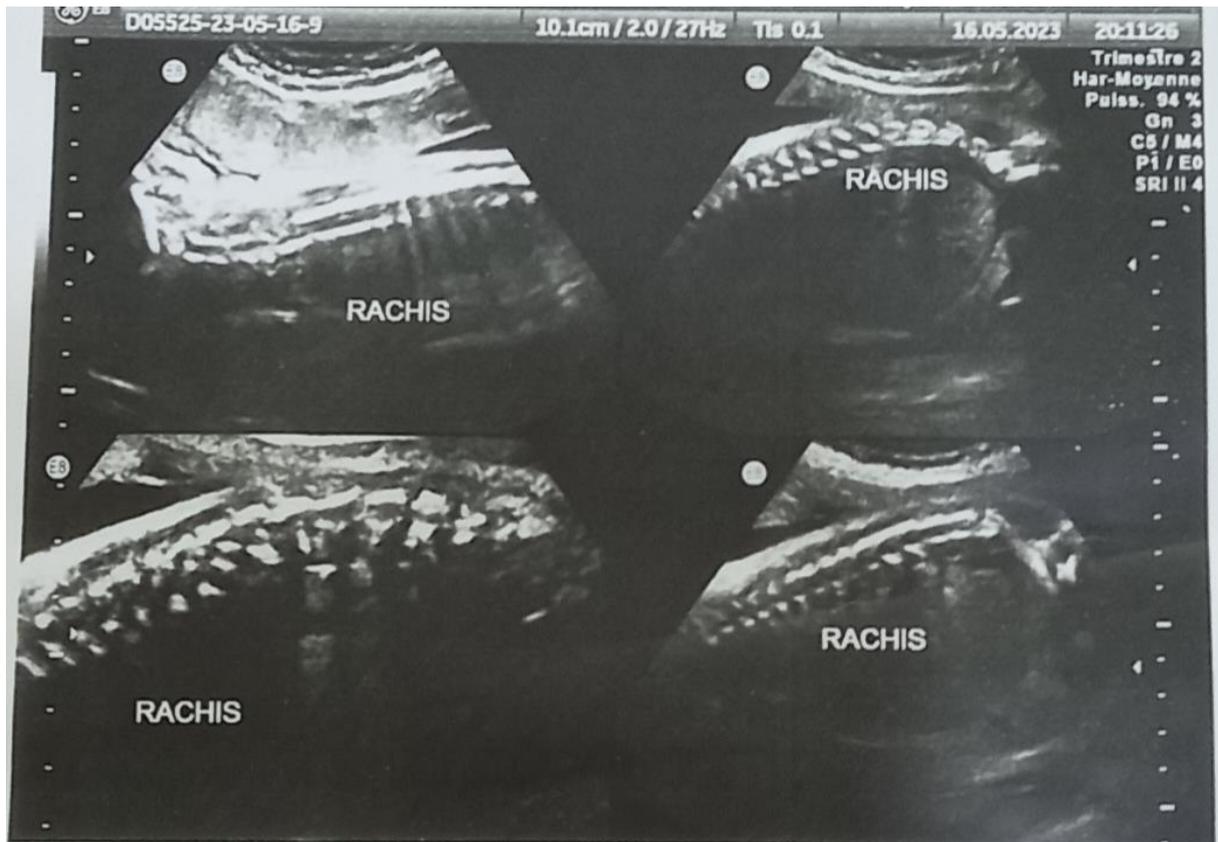


Figure6 : échographie d'une grossesse de 27 SA, la coupe sagittale du Rachis montrant l'intégrité du rachis et de la peau du dos.

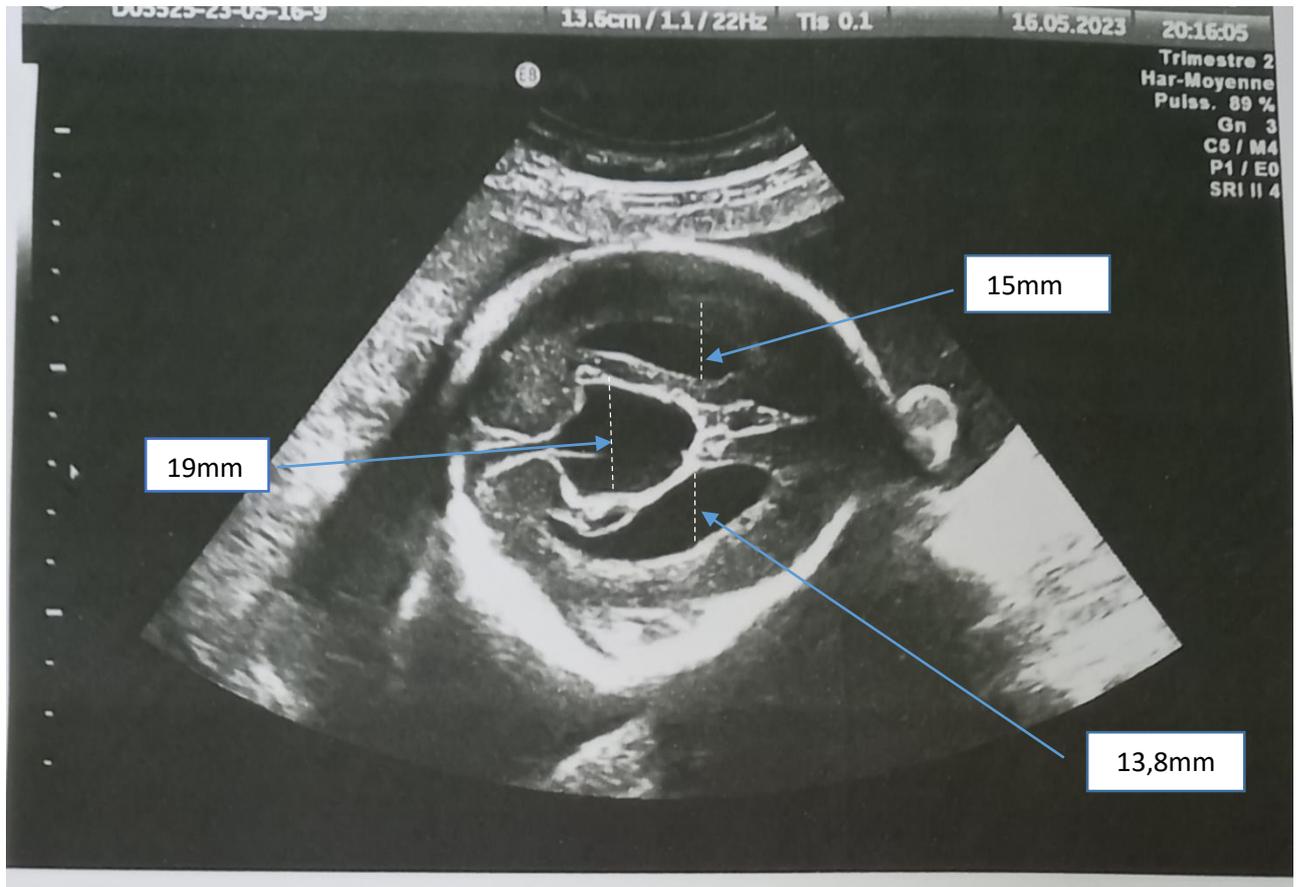


Figure7 : la Coupe axiale du cerveau montrant une image anéchogène dilatant les quatre ventricules: un aspect en faveur d'une hydrocéphalie tetraventriculaire.



Figure 8: Coupe coronale du cerveau montrant une image anéchogène dilatant les ventricules ; cet aspect est évocateur une hydrocéphalie tetraventriculaire.



Figure9 : Coupe sagittale de la tête fœtale montrant une image anéchogène intra parenchymateuse dont l'aspect est compatible avec une hydrocéphalie.



Figure10 : Coupe des 4 cavités du Cœur montrant l'anomalie de la croix du cœur par l'absence du bourrelet de l'ostium primum et alignement des valves mitrales et tricuspides (un aspect évocateur d'une communication inter auriculaire)



Figure11 : Image 3D de la face

Notre conduite tenue :

A l'issue d'une discussion avec le couple sur le pronostic fœtal et les options thérapeutiques, une interruption médicale de la grossesse a été faite sur décision du couple après information éclairée sur la pathologie fœtale. Elle a été réalisée par l'usage du misoprostol 400 mg par voie vaginale toutes les 6 heures d'intervalle ; trois doses ont permis d'atteindre l'objectif. Le mort-né a pesé = 870grs, taille = 27 cm, Périmètre crânien =33cm, périmètre thoracique =23cm. Des photos du fœtus post-mortem ont été réalisées, le diagnostic clinique de DT de type I a été confirmé. En accord préalable avec le généticien, le prélèvement sanguin au cordon du fœtus a été réalisé pour l'analyse moléculaire au CHU du point G, cette procédure n'a pas été concluante par le fait que le prélèvement a été réalisé dans un tube inapproprié à cet examen.



Figure12 : Image post mortem du fœtus montrant le raccourcissement des membres



Figure13 : Image post mortem du fœtus montrant la macrocranie

IV. DISCUSSION

IV. Discussion

La DT est la plus fréquente des ostéochondrodysplasies létales [3, 4]. Le mot « thanatophore », issu du grec, signifie « porteur de mort ». Cette maladie a en effet un très haut taux de létalité néonatale. La DT a été décrite pour la première fois, en 1967, par Maroteaux *et al.* [5]. Le mode de transmission du DT est autosomique dominant mais pratiquement tous les cas de DT surviennent chez des personnes sans antécédents familiaux de DT [6]. Le diagnostic prénatal est généralement suspecté par échographie et peut être confirmé par l'analyse moléculaire des amniocytes ou par prélèvement des villosités choriales, ou récemment, par analyse de l'ADN fœtal libre circulant [1]. Au premier trimestre certains auteurs préconisent la recherche d'anomalie morphologique précoce à l'échographie du premier trimestre [7]. Cette échographie devrait insister sur la clarté nucale. Selon Tonni *et al* [8], l'hyperclarté nucale est un signe précoce de DT. Dans notre cas, l'échographie précoce a été réalisée à 8 SA qui permettait pas de mesurer la clarté nucale ; il n'existait aucune histoire de DT dans la famille. La gestante avait déjà eu deux enfants vivants bien-portants. Il existe deux sous-types qui se ressemblent beaucoup dans leur caractéristiques cliniques mais ont cependant des caractéristiques radiologiques et mutations génétiques distinctes [4]. Dans le type I, l'acide aminé arginine, à la position 248, est substituée par la cystine et dans le type II, la lysine à la position 650 est remplacée par le glutamate dans la plupart des cas. Le type I représente 80% des cas et le type II 20% des cas. Les deux sous-types peuvent être différenciés par la morphologie du crâne et du fémur [9]. Le type I est caractérisé par une macrocranie, un fémur court et incurvé donnant la forme de « combiné téléphonique » ont été observé dans notre cas. Les fœtus atteints de DT de type II ont un crâne en trèfle.

Le rapport BPD/LF peut probablement être un marqueur utile pour détecter une anomalie aberrante comme la DT même en début de la grossesse [10]. Si un

rapport BPD/LF est plus élevé, le développement du squelette fœtal doit être surveillé.

Selon Elaine PEREIRA [1], dans la description clinique certaines anomalies telles qu'une cage thoracique étroite, un polyhydramnios, les anomalies du système central qui peuvent inclure une dysplasie du lobe temporal et une hydrocéphalie, une anomalie cardiaque peuvent être observées, ce qui fut dans notre cas.

Concernant l'anomalie cardiaque une communication inter auriculaire a été suspectée devant l'anomalie de la croix du cœur :

- l'alignement des valves mitrales et tricuspidiennes

- la disparition du bourrelet de l'ostium primum

V. CONCLUSION

VI. Conclusion :

La dysplasie thanatophore est une anomalie morphologique fœtale majeure pour laquelle le diagnostic anténatal est un impératif. En l'absence de la biologie moléculaire, l'échographie obstétricale permet de poser le diagnostic et d'éliminer les autres types de dysplasie micromélique. La présence d'une macrocrairie avec hydrocéphalie et dysplasie du lobe temporal, les aspects courts du fémur et de l'humérus, l'étroitesse de la cavité thoracique sont les éléments de base du diagnostic et permettent de la différencier des autres causes de nanisme micromélique.

Certains signes d'accompagnement tel que l'hydramnios doit attirer l'attention à la fois du clinicien et de l'échographiste pour une recherche plus approfondie et précoce de la dysplasie thanatophore. Le diagnostic de certitude est par assuré par la biologie moléculaire.

VI. REFERENCES

VI. Références :

1-Orphanet : Dysplasie thanatophore type1

<https://www.orph.net/consor4.01/www/cgi/oc>

1- Pihou Gbande, Mazamaesso Tchaou, Mamadou Lamarana Diallo, Patapaki Wangala, Komlanvi Adjenou.

Dysplasie thanatophore diagnostiquée en échographie antenatale : à propos d'un cas. PAMJ-clinical Medecine. 2021 ; 6 :42. [doi : 10.11604/pamj-cm2021.6.42.30736]

3- Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H *et al.* National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. Pediatrics International. 2019;61:748-53. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)

4- Korday CS, Sharma RK, Paradhi S, Malik S. Lethal short limb dwarfism: thanatophoric dysplasia- type I. J Clin Diagn Res. 2014;8(11):PJ1-2. [PubMed](#) | [Google Scholar](#)

5- Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. Thanatophoric dwarfism. Presse Med. 1967 Nov 22;75(49):2519-24. [PubMed](#)

6- Anjum F, Daha SK, Shah G. Thanatophoric skeletal dysplasia: a case report. J Nepal Med Assoc. 2020;58(223):185-7. [Google Scholar](#)

7- Petitcolas J, Couvreur A, Leboullenger Rossi A. intérêt de l'échographie morphologique précoce pour la détection des anomalies chromosomiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1994 ;23(1) :57-63

8-Tomi G, Azzoni D, Ventura A, Ferrari B, Felice CD, Baldi M.

Thanatophoric dysplasia type I associated with increased nuchal translucency in the first trimester: early prenatal diagnosis using combined ultrasonography and molecular biology. *Fetal Pediatr Pathol* 2010 ;29(5) :314-22.

9- Sharma M, Jyoti, Jain R, Devendra. Thanatophoric dysplasia: a case report. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):QD01-3. [PubMed](#)

10-wang L, Takai Y, Baba K, Mikami Y, Saito M, Horiuchi I et al. Can biparietal diameter-to-femur length ratio be a useful sonographic marker for screening thanatophoric dysplasia since the first trimester? A literature review of case reports and a retrospective study based on 10,293 routine fetal biometry measurements. *Taiwanese journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017 Jun ; 56 (3) :374-378. [PubMed /Google Scholar](#)