



HAL
open science

Development of a fetal cephalometry to the prenatal diagnosis of facial malformation and to study the craniofacial growth

Guillaume Captier

► **To cite this version:**

Guillaume Captier. Development of a fetal cephalometry to the prenatal diagnosis of facial malformation and to study the craniofacial growth. Human health and pathology. Université Montpellier 1, 2008. English. NNT: . tel-02430833

HAL Id: tel-02430833

<https://hal.umontpellier.fr/tel-02430833>

Submitted on 7 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ MONTPELLIER I
ECOLE DOCTORALE INFORMATION, STRUCTURES, SYSTÈMES
BIostatISTIQUES

GUILLAUME CAPTIER

DÉVELOPPEMENT D'UNE ANALYSE CEPHALOMETRIQUE FŒTALE POUR LE
DÉPISTAGE PRÉNATAL DES MALFORMATIONS DE LA FACE ET L'ÉTUDE DE LA
CROISSANCE CRANIOFACIALE

Thèse dirigée par le Pr J.P. Daures
Soutenue le 16 décembre 2008

Jury :

Professeur François Canovas
Professeur Jean Pierre Daures
Professeur Gilles Ducharme
Docteur Anne-Marie Guihard Costa (rapporteur)
Professeur Michel Robert
Professeur Roland Sambuc
Professeur Christian Vacher (rapporteur)

Résumé en français

Les rétrognathies avec ou sans séquence de Pierre Robin sont des malformations rares de la face associant une dysmorphie faciale et des troubles fonctionnels. Le diagnostic prénatal reste difficile malgré le développement de l'échographie. La céphalométrie radiologique est l'outil de référence pour le diagnostic des dysmorphies faciales et l'étude de la croissance. Pour être appliquée en prénatal elle doit être adaptée à l'échographie et tenir compte de la croissance fœtale de la face. Notre étude a consisté à modéliser la croissance fœtale des trois composantes fonctionnelles du développement craniofacial: base du crâne, massif facial et cavité nasale, mandibule et cavité orale. Le travail anatomique a étudié la croissance et les rapports maxillomandibulaires dans le plan sagittal chez 18 fœtus répartis sur la période fœtale. La partie préchordale de la base du crâne et le massif facial ont une vitesse de croissance constante alors que la croissance verticale de la cavité orale s'accélère à la fin du troisième trimestre. Le décalage maxillomandibulaire tend à augmenter pour être de 7° en fin de troisième trimestre. Les principaux repères anatomiques de la céphalométrie sont retrouvés sur la coupe sagittale de l'échographie morphologique. Le décalage maxillomandibulaire échographique était de 8° en moyenne (n=52). À partir de nos données, nous proposons une étude clinique pour valider la céphalométrie échographique fœtale et la comparer avec les données fonctionnelles postnatales. Nous pensons que notre modèle fonctionnel permettra de mieux articuler les différentes explications de la croissance faciale et de comprendre le rôle de la fonction sur la morphologie faciale.

Titre en anglais

Development of a fetal cephalometry to the prenatal diagnosis of facial malformation and to study the craniofacial growth.

Résumé en anglais

Retrognathia with or without Pierre Robin's sequence are rare malformations of the face associating a facial dysmorphology and functional disorders. The prenatal diagnosis remains difficult in spite of the development of the echography. The radiological cephalometry is the reference tool for the diagnosis of the facial dysmorphology and the study of the growth. To be applied in prenatal it must be adapted to the echography and take into account the fetal growth of the face. Our study consisted in modelling the fetal growth of the three functional components of the craniofacial development: base of the skull, the midface and the nasal cavity, the mandible and the oral cavity. The anatomical part studied the maxillo-mandibular growth and relationship in the sagittal plan to 18 fetuses distributed over the fetal period. The prechordal part of the base of the skull and the midface has a constant speed of growth while the vertical growth of the oral cavity accelerates at the end of the third quarter. The maxillo-mandibular overjet tend to increase and to reach 7° at the end of third quarter. The main anatomical landmarks of the cephalometry are found on the sagittal slide of the second quarter echography. The ultrasound maxillo-mandibular overjet was 8° on average (n=52). From our data we propose a clinical study to validate the ultrasound fetal cephalometry and compare it with the postnatal functional data. We think that our functional model will allow to articulate better the various explanations of the facial growth and to understand the role of the function on the facial morphology.

Mots clés en français :

Biométrie, fœtus, diagnostic prénatal, crâne, croissance

Mots clés en anglais :

Biometry, fetus, prenatal diagnosis, skull, growth

Intitulé et adresse de l'unité ou du laboratoire où a été préparé le travail :

LRBE – Laboratoire de Recherche en Biostatistique, Epidémiologie – IURC

UM1 – UFR Médecine INSERM EA 2415

641, avenue du doyen Gaston GIRAUD

34093

Montpellier cedex 5

Laboratoire d'anatomie de Montpellier

UFR Médecine,

2, rue école due médecine

34000

Montpellier

« Toutes choses étant causées et causantes, aidées et aidantes, médiates et immédiates, et toutes s'entretenant par le lien insensible qui lie les plus éloignées et les plus différentes, je tiens impossible de connaître les parties sans connaître le tout, non plus de connaître le tout sans connaître particulièrement les parties »

B. Pascal

« Nous ne raisonnons que sur des modèles »

P. Valéry

« Je pars de l'hypothèse que le monde est tortueux plus que mosaïque, qu'il est trop complexe pour s'adapter parfaitement à nos modèles, à nos théories et à nos explications, plutôt que désordonné ontologiquement, que tout est lié à tout, y compris par des voies qui nous échappent et qui peut-être resteront pour toujours hors de notre portée »

E. Fox Keller

Table des matières

1	Introduction générale.....	7
2	État des connaissances sur la croissance prénatale de l'extrémité céphalique.....	8
2.1	Biologie et physiologie de la croissance	8
2.1.1	Qu'est-ce que la tête.....	8
2.1.2	Phylogenèse du squelette de la tête	9
2.1.3	Ontogenèse chez l'homme moderne	15
2.1.4	Croissance et maturation fœtale	25
2.1.5	Croissance prénatale de la tête	28
2.2	Céphalométrie radiologique	36
2.2.1	Définition	36
2.2.2	Principes de la céphalométrie.....	36
2.2.3	Lignes et plans de référence	38
2.2.4	Analyses céphalométriques sagittales	44
2.3	Moyens d'étude de la croissance chez le fœtus.....	48
2.3.1	Revue de la littérature	49
2.3.2	Anatomiques.....	51
2.3.3	Radiographiques	56
2.3.4	Céphalométrie par résonance magnétique.....	58
2.3.5	Échographie par ultrasons	59
2.4	Dépistage prénatal	64
2.4.1	Diagnostic prénatal échographique	64
2.4.2	Diagnostic des rétrognathies	64
2.4.3	Diagnostic de Pierre Robin	65
2.4.4	Pronostic fonctionnel.....	65
3	Questionnement et travail personnel	67
3.1	Justification de l'étude	67
3.1.1	Modélisation de la croissance prénatale.....	67
3.1.2	Céphalométrie fœtale	75
3.1.3	Dépistage prénatal des rétrognathies	80
3.2	Matériels et méthodes.....	85
3.2.1	Étude anatomique	85
3.2.2	Étude échographique	90
3.2.3	Méthodes statistiques	92
3.3	Résultats	94
3.3.1	Étude anatomique de la croissance.....	94
3.3.2	Céphalométrie anatomique.....	113
3.3.3	Céphalométrie échographique.....	117
3.3.4	Comparaison anatomie et échographie	122
3.4	Limites et poursuite de l'étude	126
3.4.1	Limites de notre travail	126
3.4.2	Étude clinique in vivo	126
3.4.2.6.4	<i>Calendrier prévisionnel de la recherche</i>	139
4	Conclusions et perspectives	144
4.1	Modèle de croissance fonctionnelle	144
4.1.1	Les bases du modèle.....	145
4.1.2	Croissance du chondrocrâne.....	146
4.1.3	Croissance de la filière aérienne.....	149
4.1.4	Croissance de la filière digestive.....	151
4.2	Céphalométrie	154

4.2.1	Points et lignes de référence	154
4.2.2	Champ et axe de croissance faciale	154
4.2.3	Rapport maxillomandibulaire	155
4.3	Perspectives	158
4.3.1	Étude clinique	158
4.3.2	Modélisation tridimensionnelle	158
5	Références	161

1 Introduction générale

La morphologie du crâne des vertébrés synthétise la voie par laquelle les gènes, les molécules et les facteurs environnementaux agissent et interagissent autour d'un plan d'organisation commun pour former une très grande variété de formes et de fonctions à tous les stades de la phylogénie et de l'ontogénie. Aujourd'hui la morphologie est un vaste champ d'intérêt pour une approche multidisciplinaire et intégrative qui vise à comprendre les interactions des processus entre eux. La difficulté tient dans la complexité des relations entre la forme et la fonction et des contraintes du développement à l'échelle de l'évolution (phylogénie) ou de l'individu (ontogénie). L'étude de la morphologie du crâne est donc un mariage entre l'approche morphologique classique basée sur l'anatomie et une approche conceptuelle moderne basée sur la systémique qui est capable d'aider à résoudre des problèmes complexes.

Les 3 principales fonctions qui vont interagir au cours du développement du crâne sont la locomotion avec les organes des sens et le cerveau associé au neurocrâne, la digestion avec la région orale et les mâchoires, et la ventilation par l'intermédiaire des voies aériennes faciales et pharyngées, les deux dernières étant en rapport avec le splanchnocrâne (Fenart 1994; Enlow and Hans 1996). Chez l'homme, en pratique clinique ou en recherche, la croissance de ces trois unités anatomiques, dont chacune possède son propre potentiel de croissance, est étudiée de l'enfant jusqu'à l'adulte grâce à la céphalométrie radiologique ou céphalométrie. Hérité de la craniométrie sur os sec, cet outil a été mis au point et développé par Broadbent (Broadbent 1931) avec comme principaux objectifs d'être utilisable chez le vivant, d'être reproductible et superposable. Il permet d'évaluer la croissance craniofaciale et de faire le diagnostic des déséquilibres dentomaxillo-mandibulaires au moyen d'analyses céphalométriques.

Au cours de l'ontogenèse du crâne, la période fœtale est une période particulière située entre la morphogénèse de la tête, qui se déroule chez l'embryon, et la période postnatale avec l'adaptation à la vie extra-utérine des fonctions vitales que sont la ventilation et la digestion. Cet état de transition est dominé par deux phénomènes qui sont la croissance et la maturation tissulaire structurale et fonctionnelle, phénomènes qui se poursuivront jusque chez l'adulte. La coordination et l'efficacité de la ventilation et de la digestion à la fin du troisième trimestre de grossesse sont un pré requis pour la survie de l'individu et de l'espèce. Ainsi le rôle de ces fonctions sur la croissance faciale peut être appréhendé au cours de cette période particulière, et peut-être, faire la part de ce qui est constitutionnel de ce qui est fonctionnel.

L'objectif principal de notre travail était de développer une analyse céphalométrique échographique utilisable in vivo chez le fœtus pour l'étude de la croissance de l'extrémité céphalique fœtale et le diagnostic prénatal des dysharmonies maxillo-mandibulaires. Dans la les rétrogathies avec ou sans séquence de Pierre Robin il existe parfois des troubles fonctionnels de l'oralité dont le rôle sur les troubles de croissance de la mandibule est mal connu. À partir de cet outil, nous espérons pouvoir déterminer un modèle de croissance de la face normale en utilisant les données morphométriques acquises par la céphalométrie fœtale et en intégrant les facteurs fonctionnels qui se développent chez le fœtus avant sa vie extra-utérine.

Après un rappel de l'anatomie de la tête et des études céphalométriques fœtales déjà réalisées, nous exposerons le travail réalisé en trois étapes :

- Étude anatomique de la céphalométrie fœtale
- Étude de la faisabilité échographique de la céphalométrie
- Établissement d'un protocole de recherche clinique

2 État des connaissances sur la croissance prénatale de l'extrémité céphalique

2.1 Biologie et physiologie de la croissance

2.1.1 *Qu'est-ce que la tête*

2.1.1.1 Tête et crâne

La tête, du latin testa coquille ou carafe (bas latin), correspond à l'extrémité supérieure du corps de l'homme, et antérieure de celui de nombreux animaux (vertébrés et invertébrés supérieurs). Elle contient la bouche, partie initiale du tube digestif, le cerveau et les organes des sens. L'être vivant est un système complexe ouvert et le rôle de la tête dans un organisme est de regrouper dans cette région les organes de relation et de contrôle. Est adjoint à cette région l'entrée du tube digestif placé en avant de l'organisme. C'est le cas de la plus part des organismes pluricellulaires dès lors qu'ils sont organisés selon une symétrie bilatérale (Gasc 2004).

Le squelette de la tête ou tête osseuse ou crâne, du grec kranion tête, comprend deux parties : le crâne cérébral qui contient le cerveau, et le crâne facial auquel il faut ajouter la mandibule. À l'interface entre ces deux parties, on retrouve un certain nombre de régions communes comme les orbites, la cavité nasale, la fosse infra temporale, la fosse ptérygoïde et le palais dur.

2.1.1.2 Des os de la tête en générale

2.1.1.2.1 *Crâne cérébral*

Le crâne cérébral est la boîte osseuse qui contient et protège l'encéphale. La partie supérieure du crâne, ovoïde régulier à grosse extrémité postérieure, constitue la voûte ou calvaria. La base du crâne correspond à la partie inférieure du crâne, aplatie et irrégulière. La limite entre la calvaria et la base est représentée par une ligne sinueuse qui s'étend de la suture frontonasale à la protubérance occipitale externe, en passant par le bord supra orbitaire, l'arcade zygomatique et la ligne nucale supérieure de l'os occipital. La base du crâne comme la calvaria présente deux faces : une face externe ou exocrânienne, et une face interne ou endocrânienne.

La base du crâne est constituée dans le sens ventro-dorsal par l'os frontal, l'os ethmoïde, l'os sphénoïde, les deux os temporaux, et l'os occipital. Chacun d'eux va participer peu ou prou à la constitution de la calvaria (sauf l'ethmoïde). Les deux os pariétaux appartiennent exclusivement à la calvaria. La base du crâne livre passage à de nombreux éléments vasculo-nerveux par l'intermédiaire de foramen et de canaux

2.1.1.2.2 *Crâne facial*

La face osseuse est comme suspendue à la partie antérieure de la base du crâne. Elle est constituée par le massif facial d'une part et la mandibule d'autre part.

Le massif facial est formé par treize os, six paires d'os et un impaire, articulés les uns aux autres par des sutures (articulation fibreuse immobile) et articulés à la base du crâne par des sutures (Pritchard, Scott et al. 1956). Il forme un bloc immobile. Du point de vue de sa conformation interne, le massif facial est creusé d'un grand nombre de cavités qui appartiennent que partiellement à la face puisque des os de la base du crâne vont participer à

leurs constitutions. La mandibule est un os impair, seul os mobile de la face grâce à l'articulation temporomandibulaire (articulation synoviale bicondyulaire).

La face peut être comparée à un prisme triangulaire dont les deux bases sont latérales et correspondent aux os zygomatiques et dont les trois faces sont supérieures, l'autre antérieure et la troisième postéro inférieure. La face supérieure s'articule avec la base du crâne, la face antérieure centrée autour de l'orifice piriforme avec les arcades dentaires en dessous et la face postérieure très anfractueuse présentent les choanes, la face linguale des arcades dentaires et la face postérieure du corps de la mandibule.

2.1.2 Phylogenèse du squelette de la tête

À l'échelle de la vie, l'apparition du crâne de l'homme moderne c'est faite schématiquement en cinq grandes étapes décisives dont les moteurs principaux sont la station, la locomotion et la mastication (Lavergne, Vanneville et al. 1996):

- passage des unicellulaires aux pluricellulaires avec un axe de symétrie
- apparition des vertébrés dans le milieu aquatique
- adaptation au milieu aérien
- passage des reptiles aux mammaliens
- processus d'hominisation du crâne

2.1.2.1 Les crâniates

2.1.2.1.1 Une tête pour manger

La tête est une grande innovation des organismes vivants. On la rencontre dans plusieurs grandes lignées : chez les céphalopodes comme les poulpes ou les calmars ; chez les gastéropodes, comme les limaces, on la retrouve également chez les vers ou encore chez les insectes.

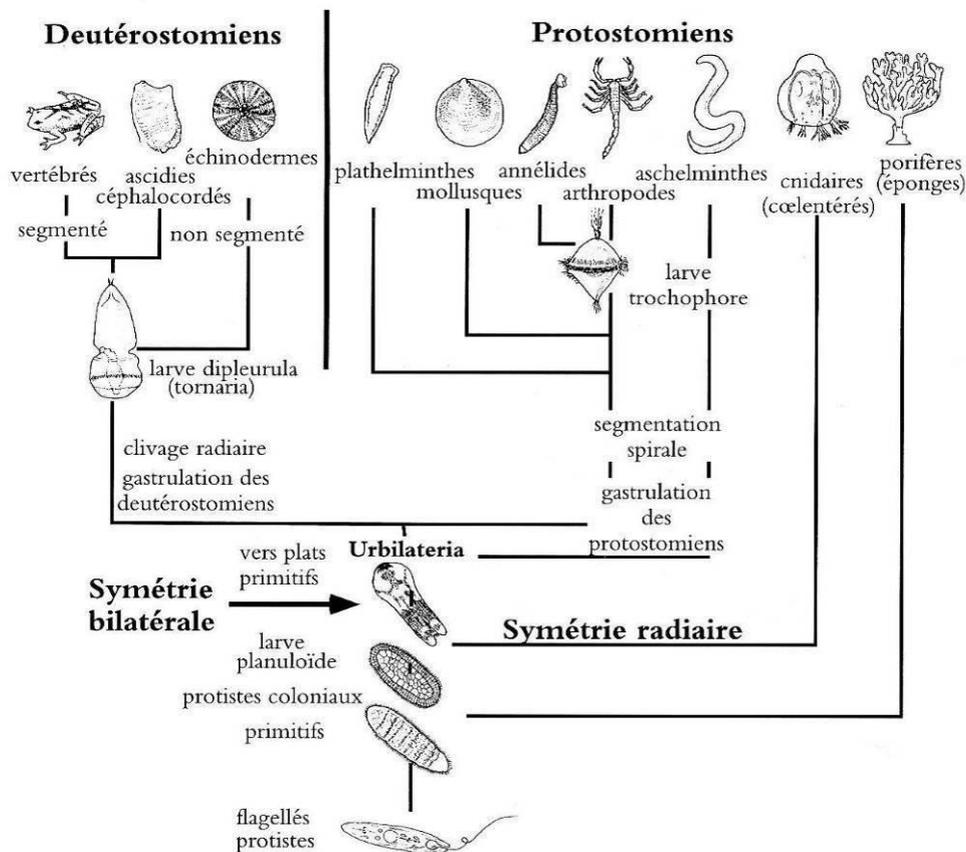
Elle comprend une bouche, des yeux, des orifices nasaux et une concentration de neurones appelée encéphale. En fonction de la formation de la bouche, on peut distinguer deux grands types de développement dont la séparation entre les deux est estimée vers -700 millions d'années (Figure 1). Le premier groupe qui concerne les mollusques, les arthropodes et les vers est celui chez qui la bouche se forme en premier à partir de l'orifice de l'embryon, ce sont les protostomiens. Dans l'autre groupe, qui rassemble les échinodermes et les chordés, c'est l'anus qui se forme en premier et la bouche se constitue en second d'où leur nom de deutérostomiens (Chaline and Marchand 2002).

2.1.2.1.2 Embranchement des chordés

La chorde est une structure cartilagineuse de soutien située ventralement au tube neural et spécifique des chordés. Elle contrôle en partie l'organisation de l'embryon par la diffusion de substances inductrices comme Sonic Hedgeog qui est très impliqué dans la ventralisation du tube neural et le développement du crâne (Hu and Helms 1999; Schneider, Hu et al. 1999).

Le phylum des chordés est un très grand groupe (52 250 espèces recensées) dans lequel on distingue les crâniates dont le crâne est primitivement constitué autour d'arcs cartilagineux. Le crâne abrite des organes sensoriels olfactifs, visuels et otiques. Parmi les crâniates se distingue le phylum des vertébrés (99% des chordés), chez lesquels la chorde est renforcée par des vertèbres. C'est cet axe vertébral qui autorise le développement d'organismes parfois de grandes tailles, mobiles et guidées dans leurs déplacements par la tête et ses organes des sens.

Figure 1 : Parmi les organismes à symétrie bilatérale (bilateria) on distingue deux grands types de développement à l'origine des grands plans d'organisation : les protostomiens et les deutérostomiens (Gilbert 1996).



2.1.2.1.3 Le squelette céphalique

L'organisation générale du crâne depuis les premiers vertébrés est constituée par deux composantes squelettiques développées à partir du cartilage (neurocrâne et splanchnocrâne) et d'une structure d'ossification directe (dermatocrâne):

1. Le neurocrâne protège l'encéphale et les principaux organes des sens. Il est formé :
 - a. d'une plaque basale avec trois secteurs différents : le secteur **parachordal** autour de l'extrémité de la chorde, le secteur orbito-ethmoïdien ou **préchordal** en avant de la chorde et le secteur hypophysaire entre les deux.
 - b. De parois latérales composées de trois paires de capsules sensorielles rattachées à la plaque basale : la capsule otique, récepteur vibratoire, la capsule optique, récepteur lumineux, et la capsule nasale, récepteur chimique.
2. Le splanchnocrâne constitue le squelette primitif qui entoure la portion initiale du tube digestif ouvert au milieu extérieur par le stomodeum. Il dérive de l'appareil branchial.
3. Le dermatocrâne est constitué par les os dermiques évoluant à partir de l'inclusion sous dermique des écailles de poissons. Au cours de l'évolution, les os du dermatocrâne vont fusionner avec le neurocrâne et le splanchnocrâne.

2.1.2.2 Les gnathostomes

Les mâchoires marquent elles aussi une autre évolution considérable pour le développement de la tête vers l'homínisation. En dehors des agnathes dont le seul représentant actuel est la myxine tous les vertébrés possèdent deux mâchoires.

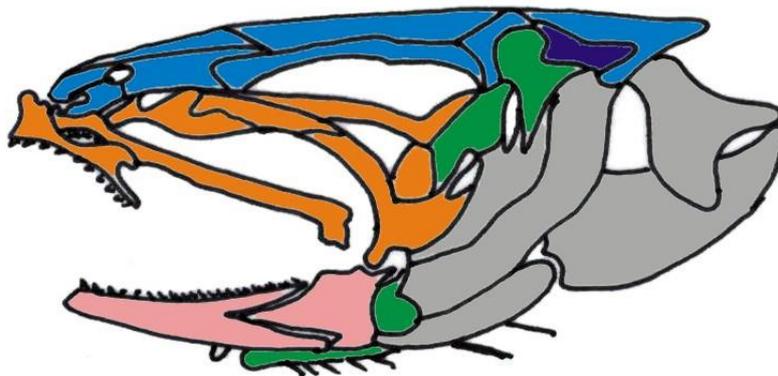
2.1.2.2.1 Articulation primaire

Avec les mâchoires, les gnathostomes deviennent de redoutables vertébrés capables d'attraper et de happer leur proie. Les requins, les raies, tous les poissons et leurs descendants se reconnaissent là.

Chez les poissons cartilagineux (chondrichthyens) la mâchoire inférieure est constituée par un seul os : le cartilage de Meckel. La mâchoire supérieure est aussi formée par un seul os : le ptérygocarré. Le cartilage de Meckel et le ptérygocarré constituent le squelette du premier arc pharyngé. La mâchoire inférieure est en connexion avec le neurocrâne par l'intermédiaire de l'os hyomandibulaire qui correspond à la partie supérieure du deuxième arc pharyngé (arc hyoïde). L'appareil hyoïdien va donc assurer la suspension de la mâchoire inférieure au neurocrâne.

Chez les poissons osseux (ostéichthyens) les mâchoires sont formées de plusieurs os. Aux dérivés cartilagineux du 1^{er} arc pharyngé vient s'adjoindre des os dermiques. La mâchoire supérieure est constituée de l'os carré (ossification du cartilage ptérygocarré), du maxillaire et du prémaxillaire et la mâchoire inférieure est constituée de l'articulaire (ossification du cartilage Meckel), de l'os dentaire, de l'os angulaire et de l'os splénial. L'articulation entre les deux mâchoires se fait entre le carré et l'articulaire et comme chez les poissons cartilagineux la mâchoire inférieure est en connexion avec le neurocrâne par l'intermédiaire de l'os hyomandibulaire (Figure 2).

Figure 2 : Schéma d'un crâne de poisson osseux (ostéichthyens) montrant l'articulation de la mâchoire inférieure avec la mâchoire supérieure et le crâne (Lavergne, Vanneville et al. 1996).



2.1.2.2.2 Articulation secondaire

Chez les mammifères, si l'articulation de la mâchoire inférieure avec le crâne se fait toujours par l'intermédiaire de deux os, ceux-ci sont différents. Il s'agit de l'os dentaire, qui constitue à lui seul la mâchoire inférieure, et de l'os squamosal qui constitue la partie latérale et arrière du crâne. L'os squamosal va être fixé au neurocrâne et c'est cette articulation qui forme l'articulation secondaire. Ainsi les deux mâchoires ne sont plus articulées directement l'une avec l'autre, mais par l'intermédiaire du neurocrâne. En effet, le squamosal va s'inclure

avec les dérivées de la capsule otique pour former l'os temporal et la mobilité de la mâchoire inférieure se fait par l'intermédiaire de l'articulation temporomandibulaire.

Depuis cette évolution la relation entre les deux mâchoires, qui se matérialise par l'occlusion dentaire, est sous la dépendance du neurocrâne : le maxillaire avec la partie préchordale et la mandibule avec les capsules otiques par l'intermédiaire du squamosal. Ainsi la variation de la forme du crâne entre les crânes dolichocéphales et brachycéphales est responsable d'une modification du positionnement des mâchoires tout en conservant l'occlusion dentaire, cible du système (Figure 3). En cas de défaillance d'un élément du système, neurocrâne, maxillaire ou mandibule, cela conduit à perte de l'occlusion dentaire non compensée par le système alvéolo-dentaire et responsable d'une dysharmonie maxillo-mandibulaire que l'on rencontre en pathologie humaine (Dhopatkar, Bhatia et al. 2002; Klocke, Nanda et al. 2002).

L'articulation primaire des mâchoires entre le carré et l'articulaire ne disparaît pas pour autant, mais va se transformer de façon complexe au cours de l'évolution des amniotes jusqu'aux mammifères. Elle change de localisation et de fonction pour être intégrée à l'oreille moyenne pour la transmission des vibrations aériennes (Figure 4). Ainsi les mammifères entendent avec un demi-arc pharyngé et la partie postérieure de l'appareil masticateur des requins (Chaline and Marchand 2002).

Figure 3 : Modification de la position du maxillaire et de la mandibule au cours des variations de la base du crâne chez le dolichocéphale (gauche) et le brachycéphale (droite) (Bhat and Enlow 1985).

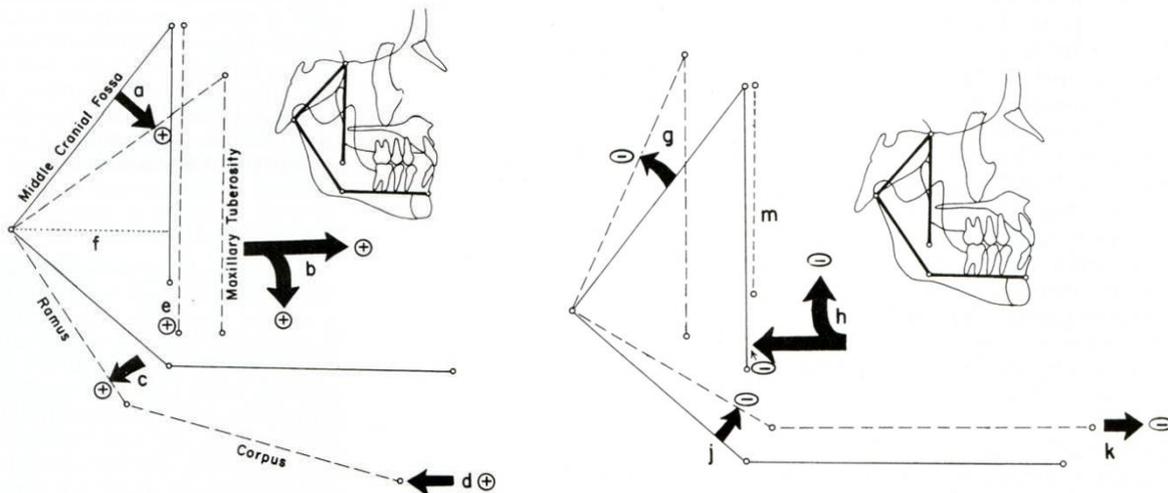
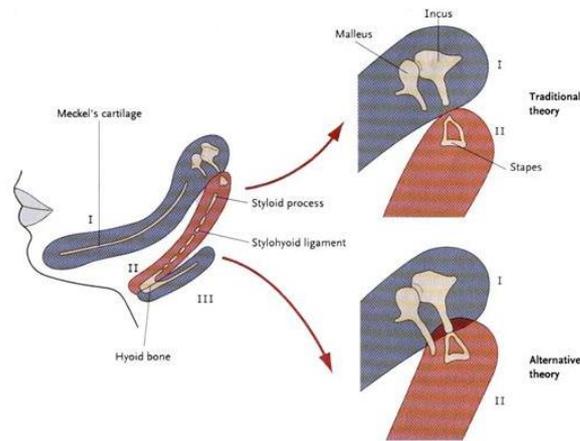


Figure 4 : Ontogenèse des osselets de l'oreille moyenne. Classiquement, le malleus et l'incus dérivent du premier arc pharyngé et le stapes du deuxième arc. Une partie du malleus et de l'incus pourrait également dériver du deuxième arc pharyngé (Carlson 1999).



2.1.2.2.3 Mastication et régime alimentaire

En plus des autres lignées possédant une mâchoire les mammifères sont doués de mastication. Cette innovation physiologique et fonctionnelle ouvre un large champ de régimes alimentaires selon les lignées. La trituration des aliments en bouche favorise leur digestion et bien plus que l'apport des nutriments nécessaires, permet d'en puiser efficacement les calories et les éléments nutritifs. Grâce à cela les mammifères entretiennent des organismes à sang chaud, à métabolisme élevé et possèdent un cerveau développé.

D'un autre côté il semble que ce soit toujours les espèces insectivores ou carnivores, moins différenciées que les herbivores, qui gardent le potentiel évolutif le plus important comme si la structure masticatrice peu différenciée et des possibilités métaboliques plus élevées faciliteraient l'évolution.

Le cerveau est l'organe le plus gourmand de notre corps et son développement exige du temps pour se développer, le temps de la gestation et celui de l'enfance. Ainsi, cerveau développé, mastication, métabolisme élevé longues périodes de vie et socialisation sont liées, même si ces caractéristiques se manifestent selon des modalités très diverses de la souris à la baleine en passant par l'homme.

2.1.2.3 Face et nez hominoïdes

En considérant la face, les primates sont classés en fonction de leur nez avec les streptirrhiniens, face allongée avec un rhinarium, et les haplorhiniens, face avec un nez. Le rhinarium est la surface sans poil, froide et humide qui entoure les narines et qui présente une absence de soudure avec la lèvre supérieure. Les haplorhiniens se composent des singes de l'Ancien Monde avec une queue (platyrhinien) et les singes du Nouveau Monde sans queue (catarrhinien) : les primates hominoïdes.

2.1.2.3.1 Évolution du crâne

La tête des primates hominoïdes se caractérise d'une façon générale par le développement du cerveau et la réduction de la face. Le développement du cerveau prédomine au niveau du télencéphale (aire motrice et visuelle) avec une réduction proportionnelle du rhinencéphale. Par ailleurs, les hémisphères cérébelleux se développent parallèlement. Le crâne se transforme par frontalisation de la boîte crânienne au dessus des yeux, qui devient plus volumineuse.

La face est réduite par rapport à la boîte crânienne et la face reste prognathe, située en dessous et légèrement en avant. Le retrait de la mandibule entraîne le développement du ramus et la diminution de volume des muscles masticateurs. Ceci se traduit en particulier par la régression du processus zygomatic de l'os temporal.

2.1.2.3.2 Un nez au milieu de la « figure »

Les primates hominoïdes ont un nez, un vrai nez ouvert sur des narines bien séparées sans fentes latérales qui donnent à leur face un visage (Picq, Lestel et al. 2005). La convergence des yeux, de part et d'autre de la racine du nez leur confère une très bonne vision stéréoscopique diurne indispensable pour la vision en relief et donc pour le déplacement. Cette convergence est la conséquence de la réduction de l'espace entre les deux yeux qui réduit d'autant le rôle de l'odorat et qui fait disparaître le rhinarium.

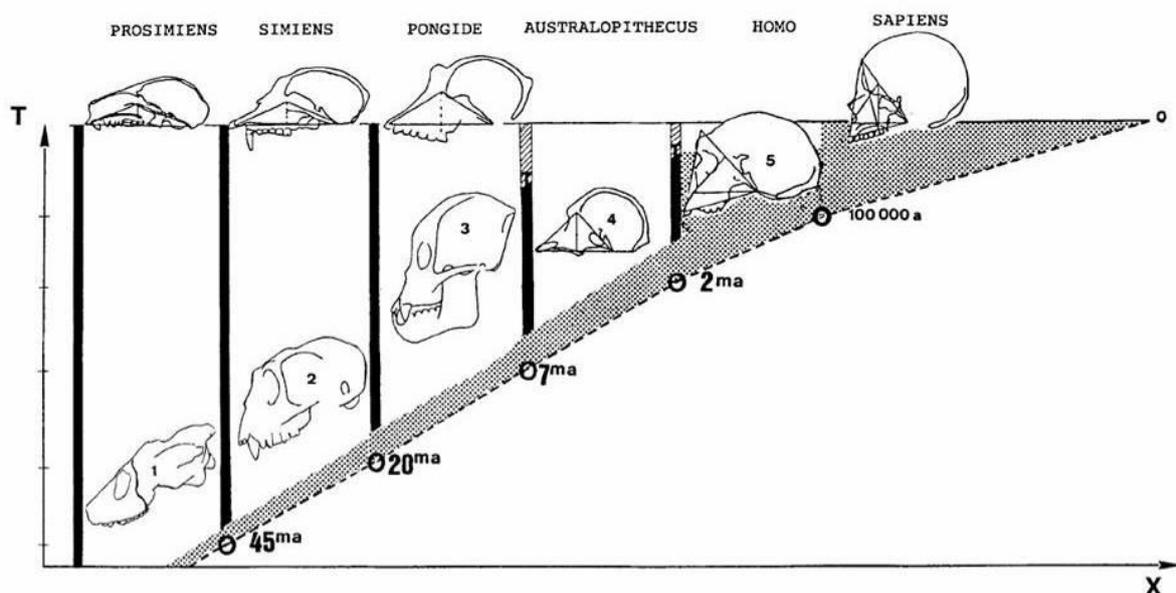
2.1.2.3.3 Des singes à l'homme

Les caractéristiques de l'anatomie du crâne de l'homme moderne sont d'apparition progressive au cours de l'évolution avec parfois des à-coups (saltaptation) ou pour d'autres éléments une adaptation progressive de structures ancestrales. L'évolution des singes supérieurs à l'homme, si on se limite aux seules modifications du crâne, est caractérisée par un phénomène majeur bien connu : l'augmentation du volume cérébral.

Le deuxième phénomène marquant, remarqué initialement par Deniker en 1886 (cité par Chaline et Marchand (Chaline and Marchand 2002)) est l'importance de la flexion de la base du crâne chez le singe et l'homme par rapport aux autres mammifères. Cette modification va entraîner une bascule du foramen magnum qui a une orientation postérieure chez les singes supérieurs et une orientation antérieure chez l'homme.

L'organisation de la base du crâne entraîne une modification de l'architecture de la face qui va se contracter et s'élargir progressivement. C'est cette contraction craniofaciale qui semble être la logique évolutive du crâne des singes vers le crâne de l'homme (Figure 5). L'analyse quantifiée de la morphologie du crâne cérébral et facial des primates montre l'existence de cinq grands plans d'organisation nettement distincte : lémuriens (prosimiens), des singes à queue (simiens), des singes anthropoïdes (singes supérieurs), des singes bipèdes (australopithèques) et des hommes archaïques et modernes (*Homo*) (Dambricourt Malassé 1995).

Figure 5 : Plans d'organisation du crâne des primates. La contraction craniofaciale est de plus en plus forte avec élargissement corrélatif de la mâchoire (Dambricourt Malassé 1995).



2.1.3 Ontogenèse chez l'homme moderne

À l'échelle du développement de l'homme moderne, la tête va acquérir son individualisation au cours des deux premiers mois de la période prénatale grâce au processus de morphogenèse. Les sept mois suivants seront marqués par la croissance de la tête et la maturation de son tissu de soutien, le squelette.

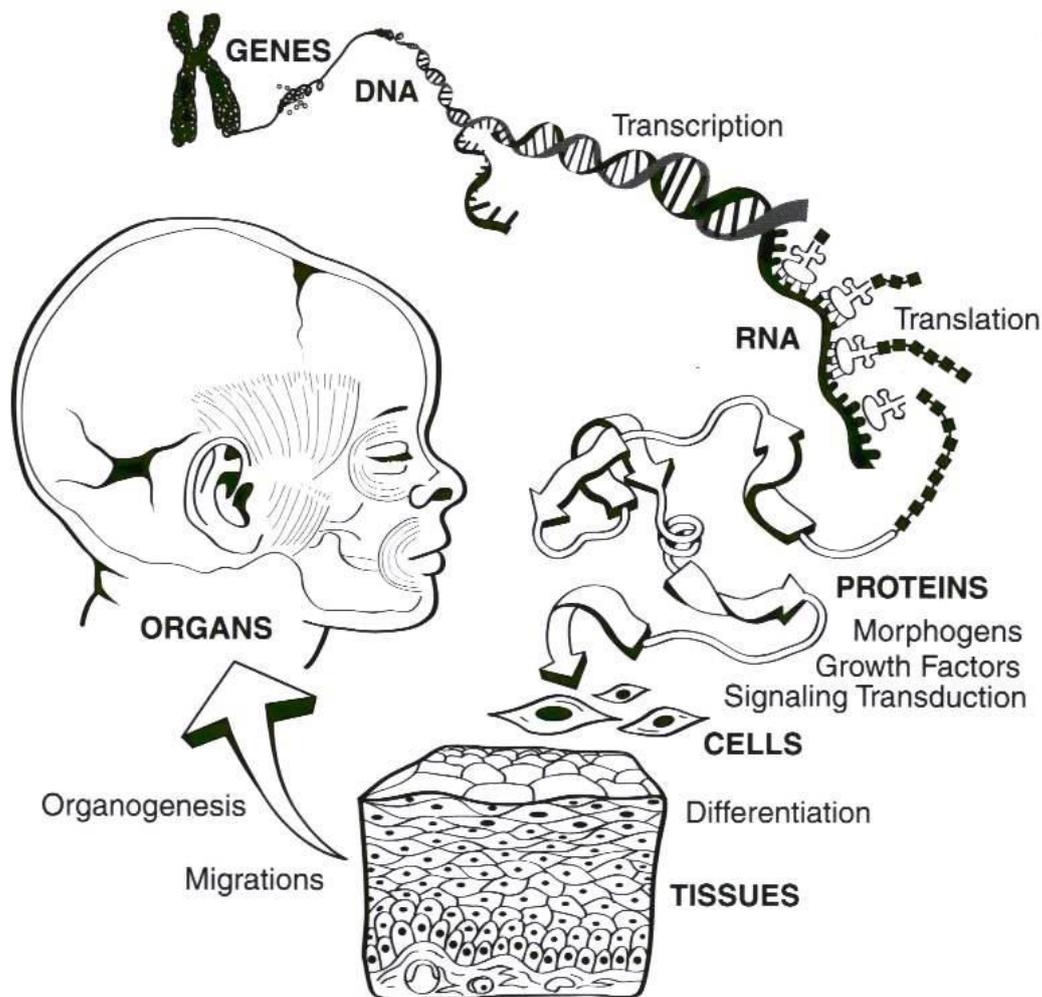
2.1.3.1 Biologie et morphogenèse

2.1.3.1.1 *D'une cellule à un organisme adulte*

L'embryogenèse est une étape clé du développement prénatal puisqu'à partir d'une cellule unique, issue de la fécondation d'un spermatozoïde avec un ovocyte, va émerger un organisme pluricellulaire qui deviendra un fœtus. Après la naissance ce fœtus poursuivra sa croissance et deviendra un enfant puis un adolescent et en fin, un adulte capable de se reproduire.

Le développement est basé sur le génome qui va déterminer la multiplication et la différenciation cellulaires qui seront contrôlées par des facteurs génétiques et épigénétiques (Figure 6). Ces deux phénomènes cellulaires vont permettre à l'organisme en développement sa croissance et l'acquisition de sa forme. Dans tous les processus de morphogenèse des êtres vivants, la croissance et la forme sont extrêmement liées et à côté des processus moléculaires de régulation il y a également des phénomènes physiques qui vont contraindre l'élaboration de la forme finale de l'organisme comme l'a très bien illustré Sir D'Arcy Thompson (D'Arcy Thomson 1917 (1994 Trad)). La tête de l'homme bipède n'échappe probablement pas à cette contrainte.

Figure 6 : Du génome à la forme (Sperber 2001).



2.1.3.1.2 Gènes régulateurs et gènes structuraux

L'organisation temporo-spatiale de l'embryon est sous le contrôle d'un ensemble de gènes régulateurs (gènes homéotiques ou morphogènes) qui coordonnent l'activité des milliers de gènes de structures sollicités au cours de l'embryogenèse. Les gènes régulateurs sont des gènes à action nucléaire qui présentent une grande conservation au cours de l'évolution, aussi bien chez les invertébrés que chez les vertébrés. Cette analogie a permis à la biologie du développement de développer des modèles animaux comme la drosophile, le poisson-zèbre ou le xénope pour mieux comprendre le développement chez l'homme.

2.1.3.1.3 Axe embryonnaire craniocaudal

Les gènes de polarité craniocaudale sont des gènes régulateurs et ils sont les premiers à s'exprimer dès la fécondation. Ce sont des gènes à effet maternel qui codent au cours de l'ovogenèse pour des facteurs de transcription. Après la fécondation les transcrits, c'est-à-dire les protéines, vont diffuser dans le zygote avec des gradients de concentration différents à l'origine d'une différence d'expression.

Chez la drosophile la polarité craniocaudale est déterminée par deux groupes de gènes de polarité. Le gène *bicoïde* qui va déterminer la polarité crâniale de l'embryon et le gène *nanos* qui détermine la polarité caudale par inhibition du gène *Hunchback*. La mutation de *bicoïde* chez la mère aboutit à des embryons sans structure céphalique avec deux extrémités caudales symétriques. L'interaction des gènes *bicoïde*, *nanos* et *Hunchback* forme une unité

fonctionnelle du développement appelé syntagme qui va donc déterminer la polarité craniocaudale de l'organisme. En d'autres termes, on peut dire que le positionnement de l'extrémité céphalique de l'organisme est déterminé par la mère avant même la fécondation.

Le deuxième groupe de gènes à s'exprimer chez la drosophile est celui des gènes de segmentation. Ce sont des gènes à effet zygotique, transcrits par l'embryon, qui sont à l'origine des grands blocs, des segments et des parasegments de l'état larvaire. Ainsi selon l'axe craniocaudal l'expression de ces gènes va déterminer un plan d'organisation des grandes structures de l'organisme dont l'identité sera déterminée par un troisième groupe de gènes du développement qui sont les gènes *homéobox* ou Hox.

Les gènes Hox, activés par les gènes segmentaires, régulent l'activité des gènes de structures selon un plan défini dans l'espace. Ils donnent aux segments leur identité morphologique. Leur mutation dite « homéotique » entraîne la substitution d'une partie du corps par d'autres segments. La mutation du gène *antennapedia* chez la drosophile est responsable de la croissance d'une patte sur la tête à la place d'une antenne. Ils présentent une séquence de 180 paires de bases répétitives appelées homéobox dont l'homologie de structure entre les espèces différentes témoigne de leur conservation au cours de l'évolution. Par exemple, le gène *gooseoid-1* est un gène homéotique qu'exprime la région d'organisation de la gastrula chez les vertébrés (xénope, poulet, souris) et agit comme organisateur de l'extrémité céphalique préchordale (Yamada, Mansouri et al. 1995; Belo, Leyns et al. 1998).

2.1.3.1.4 Étapes de la morphogénèse embryonnaire

Au cours des huit premières semaines de développement, l'embryon se développe en passant par des stades morphologiques numérotés de 1 à 23 selon la classification de la Carnegie (O'Rahilly, Bossy et al. 1981). Le principe de base est l'observation de caractères morphologiques externes de l'embryon (stade 1 à 18) et interne lorsque les caractéristiques morphologiques externes ne sont plus discriminantes (stade 19 à 23).

Ainsi au stade 23, dernier stade de l'embryogenèse, en dehors des organes génitaux externes, tous les organes et systèmes sont mis en place et on estime que 95% des structures anatomiques sont présentes et reconnaissables.

Classiquement, on distingue deux grandes périodes embryonnaires qui sont :

- la période d'embryogenèse, les quatre premières semaines de développement, de la fécondation à la délimitation de l'embryon. Durant cette période, une succession rapide d'événements va conduire à la délimitation de l'embryon qui devient à partir du disque embryonnaire une structure tridimensionnelle orientée morphologiquement. À la fin de cette période du développement, la forme générale de l'embryon est constituée et tous les embryons de vertébrés se ressemblent.
- La période d'organogenèse et de morphogénèse dure les quatre semaines suivantes jusqu'à la formation du fœtus dont la forme générale sera reconnaissable en fonction de l'espèce : apparition chez l'homme des mains et des pieds et formation de la face avec fermeture du palais primaire et fente palpébrale non fusionnée.

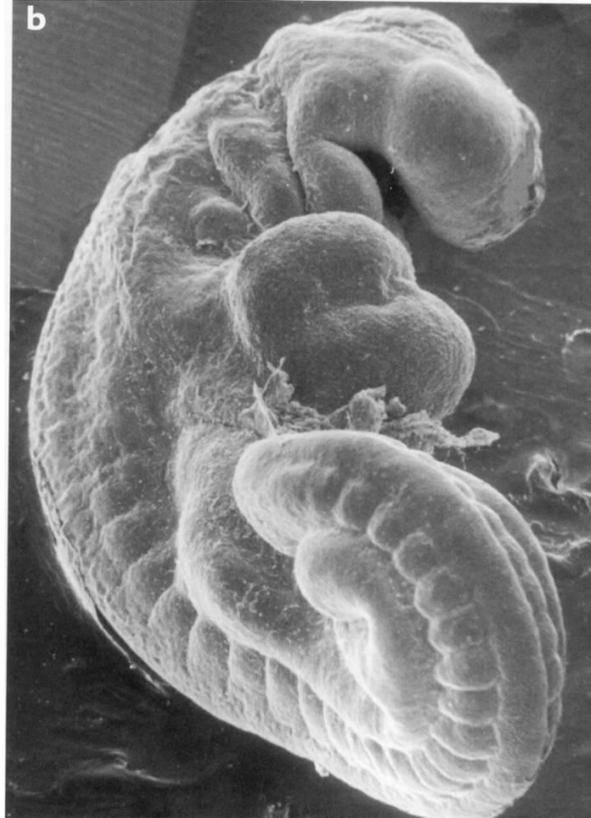
2.1.3.2 Délimitation de l'extrémité céphalique

2.1.3.2.1 Rôle du système nerveux

La tête acquiert son individualisation et sa forme générale au cours de la délimitation embryonnaire qui est rendue possible par deux phénomènes concomitants. L'enroulement du disque embryonnaire et la plicature de l'embryon secondaire à la croissance rapide de l'extrémité crâniale donnent une forme générale de C à l'embryon (Figure 7). Ces deux

phénomènes sont en fait sous l'étroite dépendance de la morphogenèse du système nerveux central qui se déroule du stade 7 au stade 15 et qui constitue pour Streeter (Streeter 1945) le « principal déterminant de la forme de l'embryon ».

Figure 7 : Embryon de 4mm en forme de C correspondant au stade 11 de la Carnegie et au stade 7 de Jirasek. On visualise trois arcs pharyngés, les bourgeons des membres supérieurs ne sont pas visibles (Jirasek 2004).



2.1.3.2 Tubulisation transversale

La plaque neurale ou neurectoderme est une structure qui dérive du feuillet ectodermique. Ce changement de tissu se fait par un phénomène de différenciation cellulaire induit par la corde et qui va se caractériser par la formation du tube neural. En effet, dans le sens transversal à partir de la plaque neurale vont se former successivement une gouttière neurale, par plissement, puis un tube neural par fusion qui démarre en regard de la partie inférieure de la colonne vertébrale cervicale inférieure (stade 10). La fusion de la gouttière va se poursuivre vers l'extrémité crâniale et vers l'extrémité caudale de l'embryon. À chaque extrémité l'orifice du tube ou neuropore va fusionner complètement au stade 11 (jours 26-27) pour le neuropore crânial, dont la fusion se fait en plusieurs sites distincts (Van Allen, Kalousek et al. 1993), et au stade 12 pour le neuropore caudal (jours 28-29).

L'extrémité crâniale du tube neural, localisée en avant des somites, constitue le cerveau primaire qui va ensuite se segmenter en trois vésicules :

- le cerveau antérieur avec les vésicules optiques : prosencéphale
- le cerveau moyen : mésencéphale
- le cerveau postérieur : rhombencéphale

Puis au fur et à mesure que le cerveau grossit, le prosencéphale va se développer en télencéphale (hémisphères cérébraux) et en diencephale (épithalamus, thalamus, hypophyse,

rétine et nerf optique), le mésencéphale reste inchangé et le rhombencéphale se transforme en métencéphale et en myélocéphale. Ainsi au stade 15 on reconnaît cinq vésicules.

La polarité craniocaudale du tube neural est régulée dès le stade de la plaque neurale par le mésoderme axial de la région céphalique (mésoderme préchordal et chorde). Les gènes *Otx-2* et *Lim-1* s'expriment au niveau de l'extrémité crâniale du tube neural, le long du prosencéphale et du mésencéphale. Chez les mammifères, le premier gène *Hox-1* commence son contrôle uniquement au niveau du cerveau moyen, c'est-à-dire à la partie caudale du rhombencéphale. Donc le développement du cerveau échappe au contrôle des gènes régulateurs Hox ce qui n'est pas le cas du rhombencéphale.

2.1.3.2.3 Plicature craniocaudale

La croissance rapide du cerveau primaire est fixée en avant par l'extrémité de la poche de Rathke et de la membrane oropharyngée et caudalement par le tube médullaire à l'origine de la moelle spinale. La chorde est connectée à la poche de Rathke et à la première vertèbre comme une corde à son arc. La croissance longitudinale du cerveau primaire va conduire à la formation de deux courbures à concavité ventrale : la courbure céphalique au niveau du mésencéphale (stade 12) et la courbure cervicale au niveau du rhombencéphale et du tube médullaire (stade 13). La troisième flexion, à concavité dorsale, survient dans la région du rhombencéphale et correspond à la courbure pontique (Figure 8).

2.1.3.3 Morphogenèse faciale

La deuxième période de l'embryogenèse est une étape d'organogenèse et de morphogenèse intense qui va voir se modifier l'aspect extérieur de l'embryon pour aboutir aux caractéristiques du phénotype humain notamment au niveau de la face de l'embryon.

2.1.3.3.1 Crêtes neurales et gènes *Hox*

Les cellules des crêtes neurales céphaliques ont une capacité de différenciation différente que les cellules des crêtes neurales du tronc. Toutes les deux se différencient en mélanocytes, neurones, cellules gliales, mais seules les cellules des crêtes neurales céphaliques sont capables de produire du cartilage et de l'os (Couly, Coltey et al. 1993).

Les cellules des crêtes neurales vont largement contribuer à la constitution de la face, des mâchoires et des dents. Elles gardent une régionalisation avec trois courants migratoires (Figure 9).

Figure 8 : Reconstructions sagittales de la portion crâniale d'un embryon humain montrant l'accroissement du cerveau primaire et la formation des 3 courbures (Gasser 1976). A. stade 10, 10 somites, 22 jours, barre= 0,5 mm; B. stade 13, 28 jours, Vertex coccyx 5,0 mm, barre=1,0 mm; C. stade 16, 37 jours, vertex coccyx 10,5 mm, barre= 2 mm; D. stade 19, 46 jours, barre= 3mm; E. stade 23, 54 jours, barre= 4mm. (ao=ala-orbitalis, bo=basioccipital, bs=basisphénoïde, bp=plaque basale, cg=crista galli, cv=vésicule cérébrale, d=diencéphale, f=cellules des crêtes neurales facio-acoustiques, fg=intestin, fn=région fronto-nasale, h=hypophyse, hc=cartilage hypophysaire, he=cœur, m=mésencéphale,

me=métencéphale, mes=méséthmoïde, my=myélocéphale, n=notochorde, nh=neurohypophyse, o=cavité orale, os=capsule optique, op=membrane oropharyngée, p=proscéphale, pc=condensation parachordale, ph=pharynx primitif, pp=première poche pharyngée, r=rhombocéphale, st=stomodeum, t= cellules des crêtes neurales trigémínées, tc=cartilage trabéculaire, te=télocéphale.)

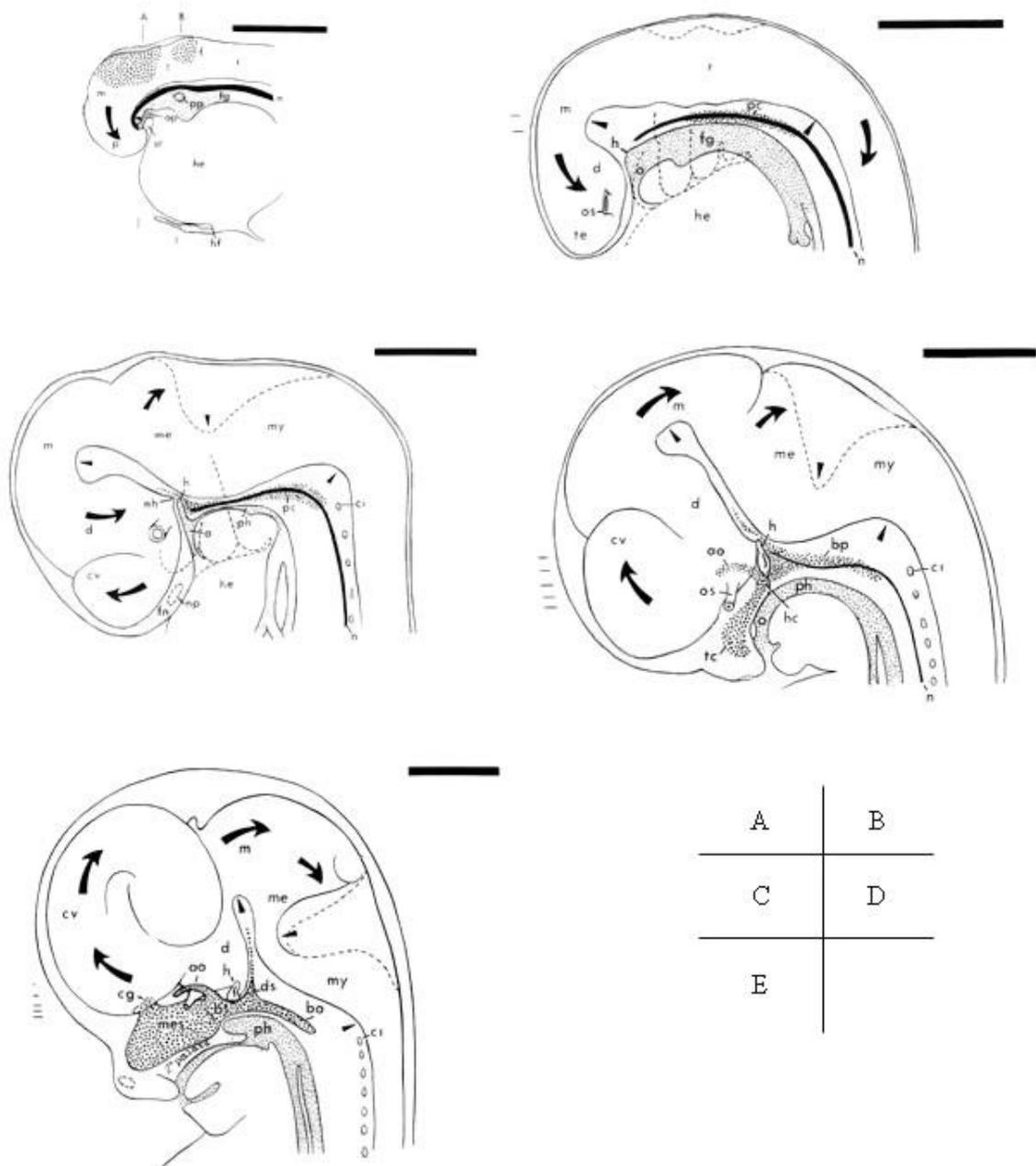
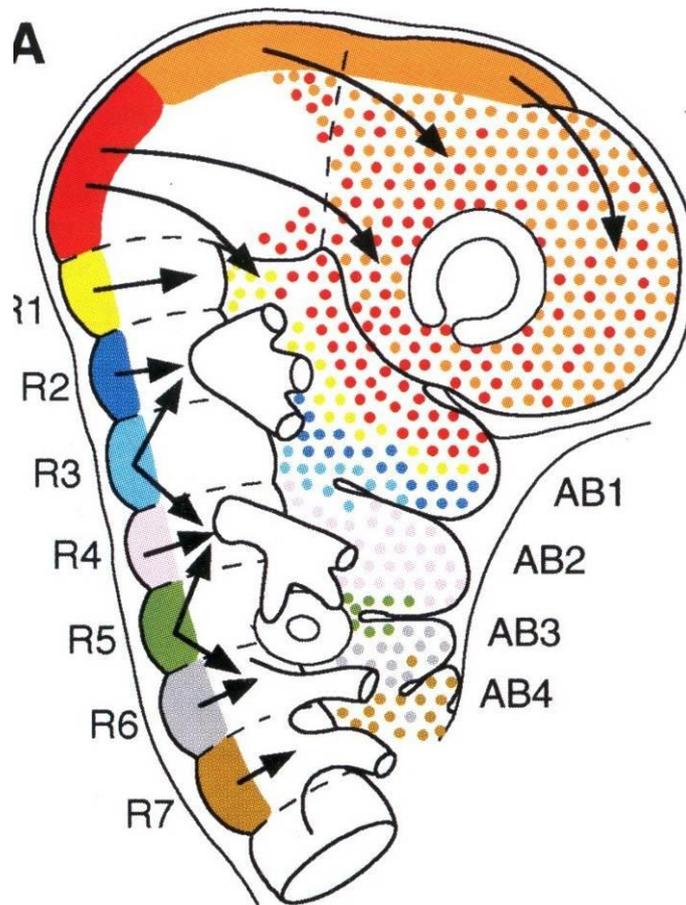


Figure 9 : Régionalisation et migration des cellules des crêtes neurales (Couly 1998). R (rhombomère), AB (arc pharyngé).



Chez le poulet les cellules des crêtes neurales issues du premier et deuxième rhombomère vont migrer dans le premier arc pharyngé pour former les os des mâchoires ainsi que l'incus et le malleus. Elles vont également migrer dans le bourgeon frontonasal pour former les os de la face. Le deuxième courant issu du quatrième rhombomère va migrer dans le deuxième arc pharyngé. Le troisième et dernier courant issu du sixième rhombomère va migrer dans le troisième et cinquième arc pharyngé pour former le thymus, les glandes parathyroïdes, la glande thyroïde. Les cellules des crêtes neurales des troisième et cinquième rhombomères ne migrent pas directement dans le mésoderme qui les entoure, mais elles accompagnent les courants migratoires des cellules qui leur sont adjacentes.

Chez les mammifères, les cellules des crêtes neurales migrent avant la fermeture du tube neural et donnent le mésenchyme facial ou ectomésenchyme. Les cellules du prosencéphale et mésencéphale vont migrer dans le bourgeon frontonasal et le premier arc pharyngé (courant trigéminé). Les cellules issues de la partie crâniale du rhombencéphale sont à l'origine du mésenchyme du deuxième arc pharyngé (courant facio-acoustique ou hyoïdien) et celles de la partie caudale du mésenchyme des troisième, quatrième, et sixième arcs pharyngés (courant glossopharyngovagal ou branchial), le cinquième dégénérant chez l'homme. Les trois derniers arcs pharyngés seront à l'origine de la peau et des muscles du cou.

Comme le cerveau, le premier arc pharyngé à l'origine des mâchoires n'exprime pas les gènes Hox (Kuratani 2004). Cette liberté de l'extrémité crâniale vis-à-vis des gènes Hox est certainement un facteur déterminant qui a permis à la tête d'évoluer vers la complexité telle que nous la connaissons aujourd'hui dans notre espèce.

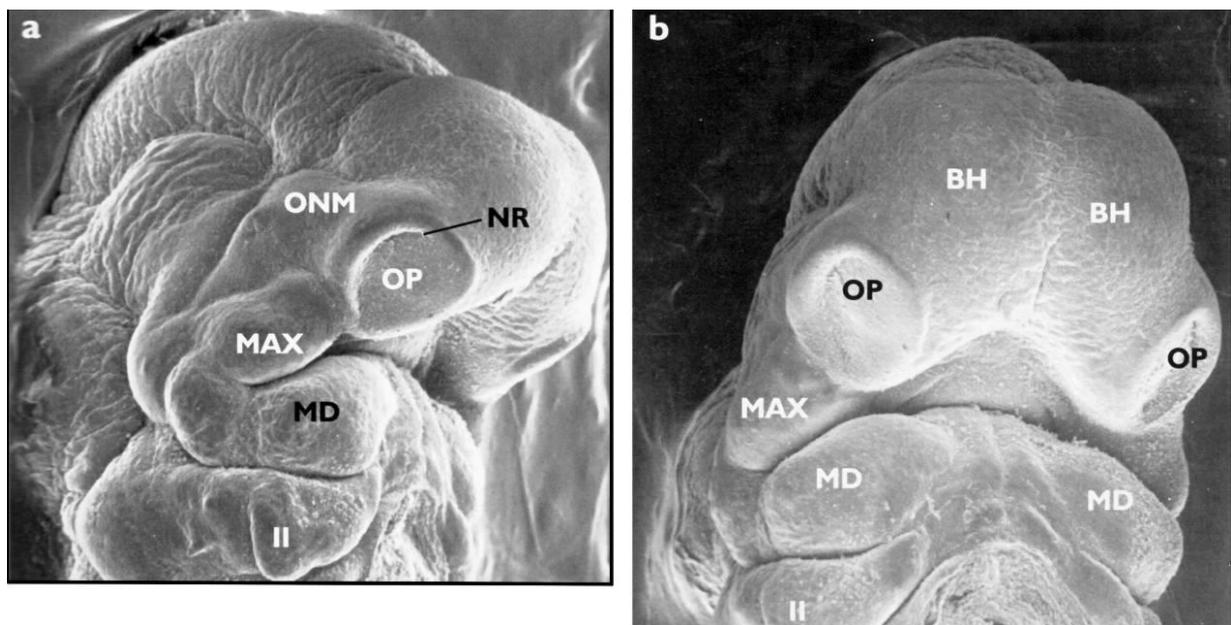
2.1.3.3.2 Une bouche sous le cerveau

Avant la fermeture du neuropore crânial, on voit apparaître l'ébauche de la bouche primitive ou stomodeum (stade 9). Le stomodeum apparaît comme un repli sous le prosencéphale, à la face ventrale de l'embryon et limitée caudalement par les deux premiers arcs pharyngés, l'arc mandibulaire et l'arc hyoïdien.

Toutes les structures sont recouvertes par l'ectoderme, qui au fond du repli du stomodeum adhère à l'endoderme. Cette structure ecto-endodermique forme la membrane bucco-pharyngée ou plaque orale qui obture l'entrée du pharynx primitif. Elle se désagrège au stade 11.

Après la fermeture du neuropore crânial, le stomodeum est pentagonal, limité en haut par le prosencéphale avec les vésicules optiques, latéralement par les portions maxillaires et ventralement par les portions mandibulaires des premiers arcs pharyngés. Les cellules neuroectodermiques olfactives issues de la région frontale du prosencéphale migrent à la face médiale des vésicules optiques et se regroupent à la limite du stomodeum pour former les deux placodes olfactives (Figure 10).

Figure 10 : a) vue latérale d'un embryon montrant les placodes olfactives (OP) se transformant en sillon olfactif. Le pourtour des narines (NR) est formé par le mésenchyme oculonasal (OMN). b) vue antérieure du même embryon montrant la formation des deux hémisphères (BH). Mx, portion maxillaire du 1^{er} arc pharyngé, Md, portion mandibulaire du 1^{er} arc pharyngé (Jiràsek 2004).



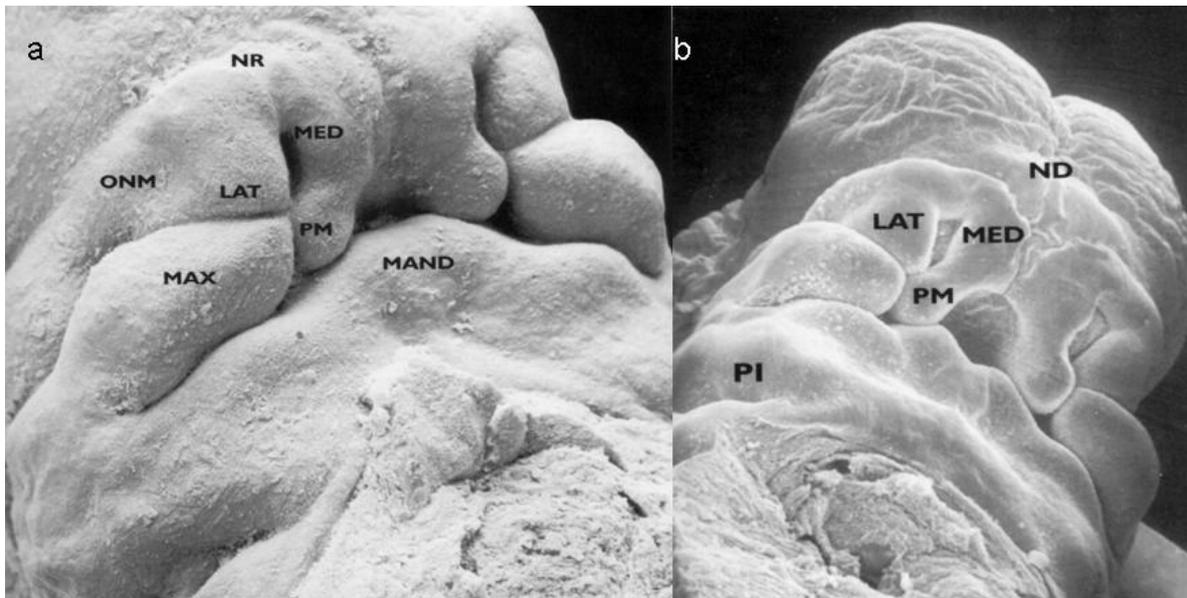
2.1.3.3.3 Un nez et une bouche

Le mésenchyme oculonasal, induit par les placodes olfactives, va être à l'origine du mésenchyme oculaire, qui formera les muscles oculomoteurs, et du mésenchyme nasal qui va proliférer autour des placodes olfactives. La prolifération cellulaire autour de la placode va conduire à la formation de la narine et de son pourtour, en forme de fer à cheval.

Chaque pourtour est composé d'une portion latérale, d'une portion médiale et d'une portion prémaxillaire. On retrouve une dépression linéaire profonde entre la portion latérale et le maxillaire primitif qui forme le sillon nasolacrymal. Au fond de la narine, on retrouve une membrane ecto-endodermique, ou plaque oronasale de Hochstätter, qui obture temporairement la communication entre le nez et la cavité orale.

La croissance des portions prémaxillaires projette les pourtours des narines vers l'avant pour venir s'interposer entre les deux maxillaires primitifs, et un profond sillon se creuse sur la ligne médiane entre les deux narines. Une sorte de sillon nasal trifurqué se forme entre le maxillaire primitif et la portion prémaxillaire, entre la portion latérale et la portion prémaxillaire, et entre le maxillaire primitif et la portion latérale (Figure 11).

Figure 11 : Formation du nez et du palais primaire. Pourtour des narines (NR), bourgeon latéronasal (Lat), bourgeon médionasal (MEED), bourgeon prémaxillaire (PM), bourgeon maxillaire (MAX), bourgeon mandibulaire (MAND), dos du nez (ND), mésenchyme oculonasal (ONM)) (Jiràsek 2004).



De chaque côté le maxillaire primitif est transitoirement séparé de la partie prémaxillaire par une plaque épithéliale alors que, la partie latérale est en partie continue avec la partie prémaxillaire. Il y a donc toujours du mésenchyme entre ces deux parties.

Le mésenchyme para-axial pénètre de chaque côté de la poche de Ratcke dans la région préchordale et contribue au mésenchyme de la capsule nasale. La capsule nasale rejoint le maxillaire primitif. Au cours de la formation du nez, le sillon nasolacrymal est comblé par du mésenchyme, les narines sont délimitées par les portions latérales et médiales. Le dorsum nasal s'élève au fur et à mesure que le cartilage du septum nasal se forme.

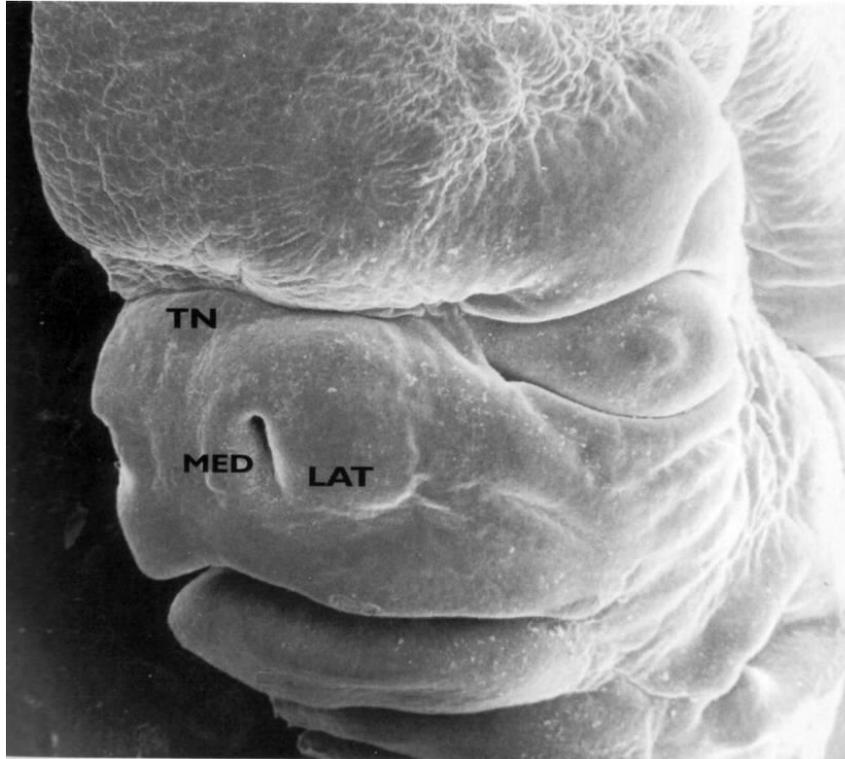
Le palais primaire se forme au moment où le mésenchyme pénètre la membrane ecto-endodermique, véritable mur épithélial, qui sépare le maxillaire primitif de la portion prémaxillaire ; la membrane disparaît par fusion-apoptose. La pointe du nez se forme, et le sillon médian se comble de mésenchyme mésodermique, présent en avant de la capsule nasale, pour finir par disparaître.

Ce mésenchyme va contribuer à la formation du frein du philtrum de la lèvre supérieure et de la portion médiane de la lèvre supérieure. Le palais primaire amorce sa fusion au stade 17 (11 à 14 mm, 41 jours) et il est complètement fusionné au début de la 8e semaine de développement. Le mésenchyme situé en avant de la capsule nasale est d'origine mésodermique alors que le mésenchyme de la capsule nasale qui contribue à la formation du vomer, de l'ethmoïde et du cartilage septal est d'origine axiale préchordale.

La mâchoire inférieure et la lèvre inférieure sont formées par les premiers arcs pharyngés par fusion des arcs mandibulaires chez l'embryon au cours de la 5e semaine de développement. L'arc mandibulaire contient le cartilage de Meckel. Le mésenchyme et les

nerfs du premier et deuxième arc pharyngé pénètrent au niveau de la face et contribuent à la formation des muscles masticateurs (nerf trijumeau) et des muscles de la mimique (nerf facial). Ainsi dès le stade 19 on peut considérer que l'embryon a atteint la formation d'une face primitive, avec un front proéminent, un nez distinct avec ses deux narines, une lèvre supérieure et une lèvre inférieure (Figure 12).

Figure 12 : Face primitive d'un embryon de 20mm ou stade 20 de la Carnegie (Jiràsek 2004).



La formation du palais secondaire va séparer la cavité nasale de la cavité orale. Le processus de formation débute à cheval entre la fin de la période embryonnaire et le début de la période fœtale. Les lames palatines du maxillaire primitif sont orientées dans le plan sagittal. Leur portion antérieure est épaisse et va fusionner avec les portions prémaxillaires du palais primaire au dessus de la pointe de la langue (stade 23). Au fur et mesure que les lames palatines fusionnent dans le sens antéropostérieur et qu'elles deviennent horizontales, le septum de la capsule nasale (septum nasal) se rapproche de la ligne de fusion des lames palatines sur la ligne médiane. Ainsi les lames palatines vont cloisonner la cavité nasale de la cavité orale et le septum nasal va diviser la cavité nasale en fosses nasales droite et gauche.

Dans la portion inférieure du septum nasal, avant la fusion avec les lames palatines, se trouve une structure tubulaire que l'on nomme l'organe voméro-septal de Jacobson ou système olfactif accessoire (Carstens 2002). Les neurones proviendraient du clivage de l'épithélium olfactif avec un nerf et un ganglion propre. Il est spécialisé dans la détection des phéromones dont le rôle est discuté chez l'homme.

Après la fusion des lames palatines contribuant à la formation du palais dur, le mésenchyme pharyngé primitif du palais mou et celui de l'uvule fusionnent progressivement. L'émergence du palais mou est sous-tendue par celle du palais dur. Le palais secondaire est fusionné à la 10e semaine de développement. La fermeture du palais mou est plus précoce chez le mâle que chez la femelle.

Dans la cavité orale la limite ectoderme endoderme est indistincte. L'épithélium qui recouvre la cavité nasale, le palais ainsi que l'émail des dents est d'origine ectodermique et neurectodermique. Les glandes salivaires ainsi que la couverture de la langue sont considérées comme d'origine endodermique.

2.1.4 Croissance et maturation fœtale

2.1.4.1 Période fœtale

La période fœtale commence au troisième mois de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance. Cette période est dominée par la croissance rapide du fœtus et la maturation des grandes fonctions qui permettront l'adaptation à la vie extra-utérine.

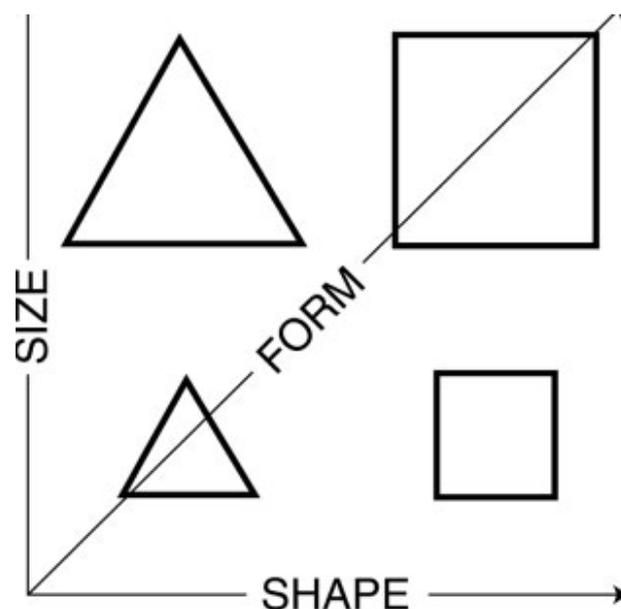
La croissance est une caractéristique essentielle de la vie qui se manifeste par le développement progressif d'un organisme considéré sous un angle biométrique : taille, poids, courbe, etc. La croissance de la taille débute dès la période embryonnaire et va s'accélérer au cours de la période fœtale pour se poursuivre jusqu'à la fin de la puberté lorsque l'organisme aura atteint un état apparemment stable : sa taille adulte.

D'un point de vue biologique, la croissance est la manifestation de la multiplication cellulaire (hyperplasie) qui prédomine jusqu'à la 20^e semaine de développement puis d'une augmentation de la taille cellulaire (hypertrophie).

La forme du fœtus évolue rapidement suite à deux phénomènes (Figure 13).

- l'augmentation de la taille : la longueur entre le vertex et le coccyx et le poids augmentent. À terme, le périmètre crânien est le plus grand diamètre
- la modification des contours externes : la proportion des différents segments du corps se modifie entre la tête, le tronc et les membres. La face devient conforme à l'aspect humain, les organes génitaux se différencient et sont identifiables à partir de la 12^e semaine de développement.

Figure 13 : Le changement de forme (form) est un processus compliqué intimement liés à la modification de taille (size) et du contour externe (shape) (Richtsmeier, DeLeon et al. 2002).



La biométrie fœtale échographique étudie directement la croissance fœtale globale. Elle surveille l'évolution de trois paramètres qui sont chez le fœtus l'équivalent de ce qu'est chez l'enfant le poids, la taille et le périmètre céphalique :

- le diamètre bipariétal se mesure transversalement dans le plan de coupe des deux ventricules latéraux
- le diamètre abdominal transverse se mesure au niveau de la veine ombilicale
- la longueur du fémur ossifié, surveille la croissance du squelette. Même si l'ossification et la croissance sont deux phénomènes différents ils sont fortement intriqués. En effet l'ossification du squelette est en grande partie responsable de la croissance staturale.

2.1.4.2 Régulation de la croissance foetale

La croissance prénatale et la taille définitive des organismes sont déterminées par le patrimoine génétique et influencées, pendant la grossesse, par l'état de la mère et contrôlées par de nombreux facteurs moléculaires fœtoplacentaires.

2.1.4.2.1 Facteur de croissance de l'insuline.

Les IGF (Insulin Growth Factors) qu'ils soient d'origine maternelle, fœtale ou placentaire sont les principaux régulateurs de la croissance prénatale. Les IGF fœtaux jouent un rôle majeur dans la croissance prénatale en coordonnant le métabolisme fœtal et placentaire. L'IGF II influence le développement embryonnaire précoce, alors que l'IGF I régule la croissance fœtale et postnatale. À partir du 4e mois de grossesse, les IGF sont présents dans presque tous les tissus fœtaux où ils agissent sur un mode endocrine et paracrine.

2.1.4.2.2 L'hormone de croissance.

La totalité de l'hormone de croissance (GH) circulante est produite par l'hypophyse fœtale, la GH maternelle ne traverse pas la barrière materno-fœtale. Malgré la présence de récepteurs à la GH et d'une concentration élevée de cette hormone, la GH fœtale n'intervient pas sur la croissance prénatale. Par exemple le défaut de sécrétion hypophysaire de GH ou hypopituitarisme congénital ne se traduit pas un retard de croissance intra-utérin.

2.1.4.2.3 Autres facteurs

L'insuline fœtale régule la croissance fœtale tout au long de la grossesse. Elle agit directement sur le tissu adipeux fœtal et la prolifération cellulaire, mais également indirectement sur l'expression des IGF.

Les hormones thyroïdiennes fœtales agissent sur la croissance et la différenciation cellulaire de certains tissus comme le muscle, l'os et la peau. Le cortisol joue un rôle déterminant sur la différenciation cellulaire et la maturation tissulaire d'organe indispensable à la vie comme les poumons (maturation du surfactant). Il modulerait l'expression tissulaire d'IGF. En revanche en postnatal, l'administration de cortisol inhibe la croissance.

D'autres facteurs de croissance (GF) sont retrouvés dans les tissus fœtaux où ils interviennent sur la multiplication, la différenciation et la maturation cellulaires (Epidermal Growth Factor, Transforming Growth Factor, etc.).

2.1.4.3 Maturation des grandes fonctions

La maturation débute dès la fin de l'organogenèse et se poursuit jusqu'à la fin de la puberté pour permettre la fin de la maturation du système nerveux, du squelette et de l'appareil

génital, principalement. D'autres fonctions indispensables à la vie doivent être matures dès la naissance pour permettre l'adaptation à la vie extra-utérine.

2.1.4.3.1 Adaptation à la vie extra-utérine

La viabilité fœtale théorique est fixée légalement à 22 semaines d'aménorrhée. Entre 37 semaines d'aménorrhée et 41 semaines d'aménorrhée, le nouveau-né est considéré comme étant à terme.

De nombreux phénomènes interviennent au moment de la naissance pour permettre un passage harmonieux de la vie intra-utérine amniotique à l'autonomie aérienne. Cinq d'entre eux sont fondamentaux :

- modification du système circulatoire
- régulation du milieu intérieur par le rein
- autonomisation de la régulation thermique
- alimentation digestive : motricité gastro-intestinale et succion déglutition
- instauration d'une respiration efficace

Les deux derniers, respiration et succion déglutition vont intervenir de façon privilégiée dans le contrôle de la croissance postnatale de la face (Enlow and Hans 1996).

2.1.4.3.2 Succion déglutition

La déglutition est la première fonction motrice à se mettre en place. Au début du 3^e mois, la stimulation orale est ébauchée (Nilson and Indelman-Sunolbrg 1965) et vers 11 semaines d'aménorrhée la déglutition se met en place (Humphray 1974; Herbst 1981). C'est à 12 semaines d'aménorrhée que la succion devient vraiment efficace alors que le redressement céphalique est terminé à 15 semaines d'aménorrhée, le fœtus suce ses doigts et déglutit (Pritchard 1965). L'exploration échographique met en évidence des mouvements de déglutition dans 84,6% des fœtus à partir de 15 semaines d'aménorrhée (Miller, Sonies et al. 2003). Cependant la déglutition n'est présente dans 100% des fœtus pas avant 22-24 semaines d'aménorrhée. Ce réflexe d'origine bulbaire est déclenché par toute stimulation de la région orale et s'accompagne presque toujours d'une déglutition. Il faut souligner la précession de la succion sur la déglutition et que le réflexe de succion déglutition ne devient vraiment mature qu'à 35-36 semaines d'aménorrhée (Herbst 1981). La coordination du couple succion déglutition se fait progressivement par le fœtus, en déglutissant le liquide amniotique et en suçant ses doigts. Parallèlement les mouvements d'ouverture de bouche, les mouvements de la langue se développent de façon complexe.

Au cours du redressement céphalique, la langue descend progressivement des fosses nasales dans la bouche permettant la fermeture du palais secondaire ce qui constitue un bel exemple de coopération fonctionnelle et morphogénétique (Nishimurai and Embra 1977). La synchronisation des phénomènes de succion et déflexion nucale est assurée par l'activité électrophysiologique du rhombencéphale et de celle de la corne antérieure. Ces séquences orales illustrent le rôle fondamental que joue le rhombencéphale dans l'ontogenèse des structures oropharyngées : électrogenèse, développement des noyaux moteurs, et mise en place des afférences (Couly 1983).

2.1.4.3.3 Respiration et Ventilation

La mise en place des structures anatomiques qui commandent et régulent la succion déglutition et la respiration est concomitante. Lors de la septième semaine embryonnaire, le tronc cérébral reçoit les premières afférences sensorielles de toute la sphère oropharyngée

dérivée des arcs pharyngés par l'intermédiaire des ganglions des nerfs trijumeau (V), facial (VII), glosso-pharyngien (IX) et pneumogastrique (X) (Arey 1965). Vers la fin du 2^e mois, les fibres sensibles atteignent les récepteurs tégumentaires de la région orale (Humphray 1966), puis au début du 3^e mois les premiers automatismes oraux se manifestent par des activités musculaires réflexes alors que la tête amorce son redressement (Hooker 1952).

Les premiers mouvements respiratoires existent chez le fœtus à partir de 12-15 semaines d'aménorrhée. Les mouvements abdominaux sont visibles à l'échographie dans 19% des cas en dessous de 20 semaines d'aménorrhée, dans 62% entre 21 et 25 semaines d'aménorrhée, dans 83% entre 26 et 30 semaines d'aménorrhée pour atteindre 95% des cas au terme (Cosmi, Anceschi et al. 2003). Au même moment les mouvements thoraciques sont visibles respectivement dans 2%, 20%, 61% pour terminer à 95% au terme. Au cours du troisième trimestre, les mouvements respiratoires de faible amplitude demeurent intermittents sur un tiers du nyctémère avec des périodes « d'apnées » prolongées.

Au niveau de la face, l'étude du flux nasal à l'échographie doppler colorisé montre une augmentation nette de ce flux entre la période 21-25 semaines d'aménorrhée (présent dans 4%) et la période 26-30 semaines d'aménorrhée (présent dans 41%) (Cosmi, Anceschi et al. 2003). Par rapport à la ventilation abdominale et thoracique, la ventilation nasale reste proportionnellement moins présente avant 36 semaines d'aménorrhée pour devenir similaire au terme. La ventilation nasale et trachéale est irrégulière avec des vitesses plus importantes au niveau de la trachée (Kalache, Chaoui et al. 1997). Au fur et à mesure que le terme approche, la ventilation nasale devient de plus en plus régulière alors que la fréquence du cycle respiratoire diminue (Suzuki, Saito et al. 1999). Elle passe de 68 cycles par minute à 28 semaines d'aménorrhée à 49 cycles par minute à 39 semaines d'aménorrhée. De plus la ventilation nasale va se coordonner avec les mouvements de succion déglutition dans 32% des fœtus à 37-39 semaines d'aménorrhée (Grassi, Farina et al. 2005). En d'autres termes, depuis la période de morphogenèse, avec la séparation de la cavité nasale et de la cavité orale, et la mise en place des fonctions correspondantes, ventilation et alimentation, il a fallu attendre la fin de la grossesse pour que le fœtus puisse les utiliser de façon coordonnée. Ce qui lui sera utile en postnatal.

Parallèlement la structure du poumon initialement canalaire et devient alvéolo-canalaire à partir de 20-24 semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire avec les sacs terminaux. Les futures voies aériennes sont remplies par le liquide pulmonaire sécrété par les pneumocytes. Le parenchyme pulmonaire est très dense avec des résistances artérielles pulmonaires cinq fois supérieures aux résistances artérielles systémiques, expliquant le très faible débit dans les vaisseaux pulmonaires. Après 22 semaines d'aménorrhée, les pneumocytes commencent à sécréter le surfactant à faible concentration jusqu'à 35 semaines d'aménorrhée. La sécrétion dépend en grande partie des corticoïdes.

2.1.5 Croissance prénatale de la tête

La croissance et l'ossification sont deux processus différents sans relation de cause à effet, bien que les deux soient synchrones (Ferré 1964). L'ossification est un processus de maturation du tissu conjonctif qui consiste à faire apparaître de l'os là où il n'y en avait pas.

L'ossification du squelette de la tête débute à la fin de la période embryonnaire (stade 22) pour se poursuivre intensément à la période fœtale et se terminer à la fin de l'adolescence. L'ossification se fait selon deux modalités :

- l'ossification enchondrale ou secondaire. La formation osseuse passe par un stade cartilagineux.

- l'ossification membraneuse ou primaire. La formation osseuse se fait directement au sein du mésenchyme.

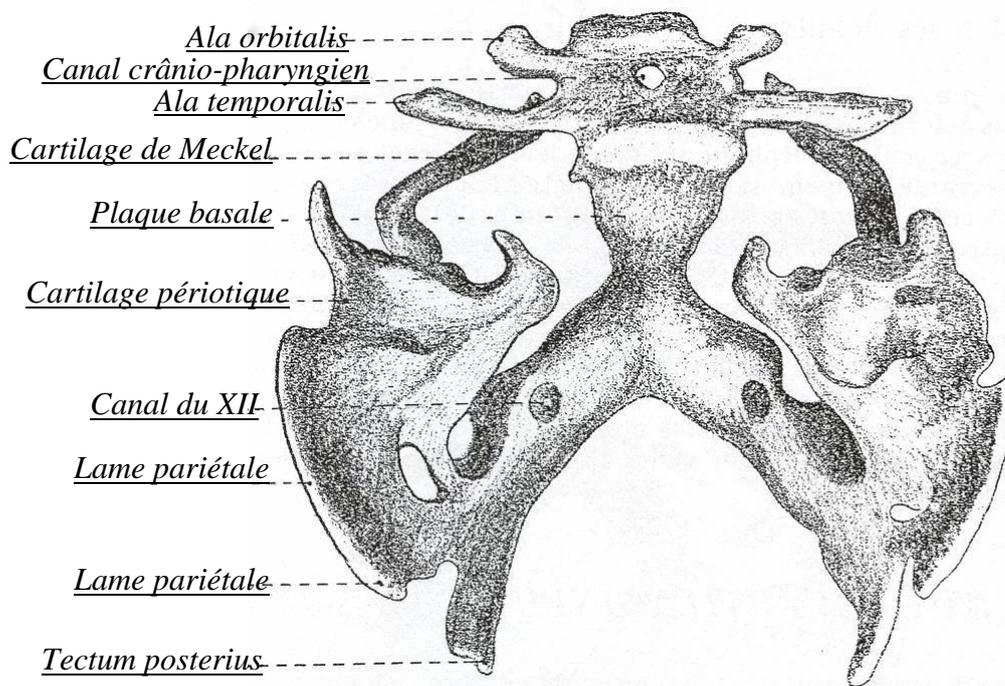
2.1.5.1 Synchondrose et cartilage

2.1.5.1.1 *Le chondrocrâne*

Le chondrocrâne correspond au squelette cartilagineux de la tête à la fin de la période embryonnaire. Il est constitué essentiellement des dérivées du neurocrâne, mais également des dérivés du splanchnocrâne comme le cartilage de Meckel, cartilage du premier arc pharyngé (Macklin 1914; Kernan 1916; Augier 1931).

Les centres cartilagineux apparaissent au sein du blastème mésenchymateux au cours de la 7^e semaine du développement dans le sens caudo-crânial (Figure 14). On reconnaît déjà au niveau de la base du crâne des formations cartilagineuses caudales, cartilage parachordal et cartilages otiques, et des formations préchordales, cartilages hypophysaires et les trabécules crâniens (Figure 15). Tous les centres vont rapidement s'étendre puis fusionner pour former une seule masse cartilagineuse d'abord sur la ligne médiane (Bettega, Aitedajer et al. 1999) et ensuite avec les structures latérales. Au stade 23, le chondrocrâne forme une véritable coulée cartilagineuse continue qui s'étend du foramen magnum jusqu'à la capsule nasale (Müller and O'Rahilly 1980).

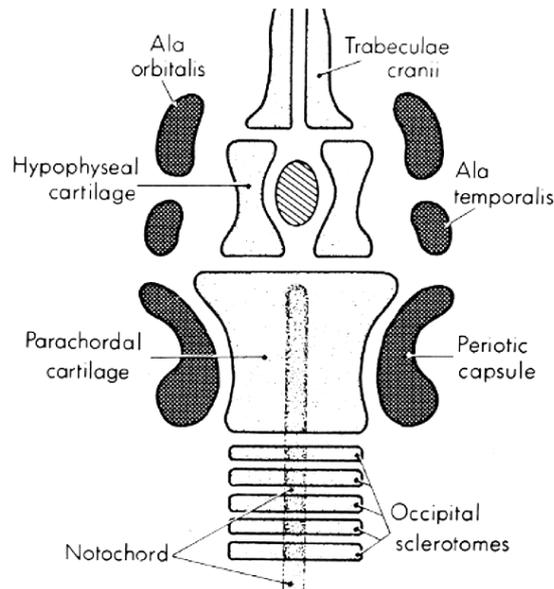
Figure 14 : Reconstruction d'un crâne d'embryon de 14 mm (37-38 jours) au stade de blastème mésenchymateux et pré cartilagineux d'après G Lévi, 1909 cité par Augier (Augier 1931).



La croissance du chondrocrâne s'effectue par prolifération des cellules cartilagineuses qui ont les caractéristiques d'un cartilage primaire (Petrovic and Stutzmann 1993). La prolifération active des chondroblastes est sous le contrôle de facteurs génétiques, nutritionnels, et hormonaux comme l'hormone de croissance, dont le rôle est majeur en postnatal. La croissance prénatale multidirectionnelle du chondrocrâne permet très tôt d'apporter au squelette céphalique son envergure et sa forme en positionnant les structures issues de l'ossification membraneuse.

Cette activité de croissance cartilagineuse est conservée en postnatal au sein de site cartilagineux présent dans la base du crâne et responsable du déplacement primaire des pièces squelettiques : les synchondroses.

Figure 15 : Illustration schématique montrant les différents centres de chondrification qui vont contribuer à la formation du chondrocrâne humain au cours du premier trimestre (Burdi 1976).



2.1.5.1.2 Ossification enchondrale

L'ossification du chondrocrâne va former la majorité de la base du crâne. À cette ossification vont venir s'adjoindre des pièces squelettiques d'ossification membraneuse par l'intermédiaire de jonctions chondromembraneuses (Dambrain 1993). Il n'y a pas de superposition stricte, spatiale et temporelle, entre les centres de chondrification et les centres d'ossification.

L'apparition des centres d'ossification au sein du chondrocrâne est très variable d'un individu à l'autre (Augier 1931; Noback and Robertson 1951; Kjaer 1990), avec une absence de corrélation précise avec la croissance générale du fœtus mesurée par la distance Vertex Coccyx (Kjaer 1990). Les centres d'ossification bilatéraux peuvent apparaître de façon asymétrique. En revanche il existe une séquence chronologique ordonnée de l'ossification du chondrocrâne qui se fait de la région occipitale à la région ethmoïdale et de ligne médiane vers les régions latérales (Kjaer 1990; Kjaer 1990; Nemzek, Brodie et al. 2000).

Tous les centres d'ossification sont présents après le sixième mois intra-utérin. Les centres osseux vont fusionner entre eux progressivement, de telle sorte que le nombre total de pièces osseuses à la naissance est moins important qu'au sixième mois.

Certaines parties du chondrocrâne ne vont pas s'ossifier au cours du développement. C'est le cas du cartilage de Meckel qui disparaît en totalité à l'exception du malleus et de l'incus qui vont s'ossifier. Il persiste également en partie sous forme ligamentaire, le ligament sphéno-mandibulaire, qui est tendu de l'épine du sphénoïde à la lingula mandibulaire. Le cartilage sphéno-éthmoïdal est une portion cartilagineuse tendue entre l'éthmoïde et l'aile orbitaire identifiable au stade 22 (49, 54). Il ne va pas s'ossifier et sa régression va se faire progressivement au fur et à mesure que va se former la suture sphéno-frontale (55). Le

méséthmoïde correspond à la partie médiane de l'os ethmoïde qui restera en partie cartilagineuse jusqu'à l'âge adulte sous la forme du cartilage septal. Il joue un rôle essentiellement dans la croissance médiofaciale (56).

2.1.5.1.3 Les sites de croissance active

Les synchondroses sont des sites de croissance cartilagineux bipolaires, analogues au cartilage de conjugaison des os longs, situés entre les centres d'ossification enchondrale du chondrocrâne. Elles sont essentiellement situées sur la ligne médiane et assurent la croissance sagittale de la base du crâne.

La plus part sont présentes à la naissance et vont fusionner dans les années qui suivent jusqu'à l'adolescence pour certaines. C'est le cas de la synchondrose sphénooccipitale responsable de la croissance sagittale médiane jusqu'à l'adolescence. La synchondrose sphénooccipitale est située entre le basisphénoïde et le basioccipital. L'âge de synostose est très variable, de 13 ans à 18 ans chez les filles (moyenne 14,46), et de 12 ans à 16 ans chez les garçons (moyenne 16,65) (Melsen 1972). Pour certains, (Melsen 1972; Madeline and Elster 1995; Mann, Thomas et al. 2000) la synostose est plus précoce chez la fille alors que c'est l'inverse pour d'autres (Okamoto, Ito et al. 1996).

La croissance dans le sens sagittal est également assurée par la synchondrose sphénoethmoïdale, qui commence sa synostose vers l'âge de 2 ans pour se terminer après 15 ans. Les synchondroses intraoccipitales antérieures, entre basioccipital et exoccipital, se synostosent complètement vers l'âge de 7-10 ans (Couly 1991; Dellinger and Minor 1993-94; Madeline and Elster 1995). Elles permettent la croissance en arrière de la fosse crânienne postérieure et du foramen magnum. Sa maturation est plus précoce chez la fille (Mann, Thomas et al. 2000).

La synchondrose intrasphénoïdale, entre le basiprésphénoïde et le basipostsphénoïde, commence sa synostose dès la période prénatale par ses bords latéraux (Testut 1897; Augier 1931), de manière à former un canal, le canal sphénoïdal antérieur. Ce canal persiste jusqu'à la naissance puis va disparaître dès les premiers mois de vie. Son action sur la croissance postnatale semble modérée. Le canal sphénoïdal antérieur est situé en avant du canal craniopharyngien, sa direction est oblique en haut et en avant, et il se termine dans le tuberculum sellae (Sprinz and Kaufman 1987).

La croissance transversale antérieure est assurée par les synchondroses ornithoprésphénoïdales antérieures et postérieures, entre les racines des petites ailes de l'os sphénoïde et le basiprésphénoïde, qui se synostosent très précocement dès le 6e mois post natal. La croissance de la fosse crânienne moyenne est plus complexe, car elle fait intervenir les synchondroses basipostsphénoïdes latérales et celles de l'ala temporalis (d'origine enchondrale en dedans du nerf maxillaire) qui persistent jusqu'à la naissance, puis se synostosent dans les 3 à 5 ans.

2.1.5.2 Les jonctions chondromembraneuses

Les synchondrosutures (Stricker and Raphael 1993) ou synchondrofibroses (Couly 1990) ou jonctions chondromembraneuses (Dambain 1993) correspondent à des interfaces entre l'ossification enchondrale et l'ossification membraneuse. Ce sont des zones de transition entre le neurocrâne et le dermatocrâne d'une part et entre le splanchnocrâne et le dermatocrâne d'autre part. Leur rôle exact dans la croissance du crâne n'est pas connu. Elles possèdent un versant actif cartilagineux et un versant passif membraneux. Situées à la périphérie de la base du crâne, au niveau des fosses crâniennes, elles sont le témoin en quelque sorte de l'évolution complexe de la tête des vertébrés.

Certaines de ces interfaces vont fusionner pour former une pièce ou une partie d'une pièce squelettique, d'autres persisteront sous la forme de suture.

Parmi celles qui persistent sous la forme d'une suture on peut citer :

- Les synchondrosutures frontoethmoïdales entre l'ethmoïde et le frontal
- la synchondrosuture orbitosphéno-frontale, entre la petite aile de l'os sphénoïde et l'os frontal (Captier, Cristol et al. 2003). Elle forme avec la suture sphénofrontale latérale la suture frontosphénoïdale qui commence sa synostose vers l'âge de 5 ans pour se terminer dès l'âge de 15 ans.

Parmi celles qui vont fusionner pour former une seule pièce squelettique on peut citer :

- Le processus ptérygoïde viendra se fixer peu après la naissance au sphénoïde. Cette fusion laissera persister un canal, le canal ptérygoïdien ou canal vidien (Laine, Nadel et al. 1990).
- La grande aile du sphénoïde est essentiellement d'origine membraneuse formée par l'os alipostsphénoïde membraneux qui va englober complètement l'ossification enchondrale de l'ala temporalis. L'origine de l'ala temporalis est complexe puisqu'elle est formée par la réunion du processus alaris et de la lamina ascendens (Fawcett 1910). La lamina ascendens étant un vestige du processus épiptérygoïdes des reptiles (Presley and Steel 1976), c'est-à-dire appartenant au splanchnocrâne.
- L'écaille occipitale est aussi d'origine mixte avec le supra occipital enchondral et l'interpariétal membraneux.
- Le squamosal et le tympanal vont fusionner avec la partie pétreuse de l'os temporal, ainsi que le processus styloïde issu du deuxième arc pharyngien.

2.1.5.3 Suture et os de membrane

2.1.5.3.1 *Le stade mésenchymateux*

Le mésenchyme est le tissu conjonctif embryonnaire composé de cellules étoilées qui occupent l'espace entre les feuilletts embryonnaires. L'origine du mésenchyme de la tête est pour l'essentiel formé par les cellules des crêtes neurales, ectomésenchyme, et du mésoderme para axial céphalique.

Au cours de la 5e semaine de développement, le mésenchyme apparaît comme une fine condensation cellulaire formant une membrane, la ménin primitive, autour du tube neural. C'est la visualisation la plus précoce du crâne en développement. Plus tard la ménin primitive va se différencier en deux couches, une interne, l'endoménin, et une externe, l'ectoménin (Hamilton and Mossman 1972). L'endoménin va constituer la pie-mère et l'arachnoïde. L'ectoménin va se différencier en dure-mère et en une couche externe superficielle à l'origine du squelette crânien. La condensation basale, située à la face ventrale du tube neural, sera à l'origine du chondrocrâne. Il s'agit d'une région stable, pré cartilagineuse qui adopte rapidement sa forme définitive pour servir de socle à la croissance cérébrale et de site d'insertion aux bandes de renforts de la dure-mère, qui se différencient avant le début de l'ossification des os de la calvaria (Blechs Schmidt 1976).

Les os de la face vont se développer au sein du mésenchyme qui occupe le bourgeon nasofrontal, mésenchyme occulonasal, et le premier arc pharyngé. Le mésenchyme occulonasal sera à l'origine de l'os zygomatique et de la portion prémaxillaire de l'os maxillaire. Le mésenchyme du premier arc pharyngé sera à l'origine de la mandibule primitive qui va se former autour du cartilage de Meckel, qui fait office de tuteur (Stricker and Raphael 1993). Il sera également à l'origine du maxillaire primitif. Malgré une double origine

du mésenchyme de l'os maxillaire celui-ci forme un seul et même os, sans os prémaxillaire (Vacher, Onolfo et al. 2001).

2.1.5.3.2 Ossification de membrane

L'ossification membraneuse n'est qu'un changement d'état : elle est la minéralisation d'une structure préétablie mésenchymateuse ou conjonctive. En effet qu'il s'agisse du mésenchyme péri encéphalique, à partir duquel va se former les os de la calvaria, ou du mésenchyme de la face il s'agit d'une structure conjonctive initiale organisée par des fibres de collagènes. Au contact des vaisseaux sanguins, qui précèdent toute ossification, les fibres de collagènes seront capables de s'imprégner de substance ostéoïde secrétée à partir des ostéoblastes. La calcification secondaire va s'organiser en lamelles osseuses, visualisables sous la forme de centre d'ossification dont l'extension se fait en taches d'huile. Le premier centre d'ossification à apparaître est le centre d'ossification du frontal, visible dès le stade 22 embryonnaire (Captier, Cristol et al. 2003).

En aucun cas, ces centres d'ossification membraneuse ne sont des centres de croissance osseuse, car c'est la matrice conjonctive qui s'accroît. Les fronts d'ossification à partir des centres d'ossification progressent au sein du mésenchyme indifférencié pour venir au contact et former la suture primitive. Elle prend une forme de fuseau avec une zone intermédiaire de tissu mésenchymateux immature qui se retrouve entre les deux berges osseuses. Dès ce stade, on distingue cinq couches fondamentales allant d'une berge à l'autre de la suture: le premier front d'ossification ou couche cambiale, la première capsule fibreuse, la zone intermédiaire, la deuxième capsule fibreuse et le deuxième front d'ossification (Pritchard, Scott et al. 1956). Au stade mature, la suture conserve cette organisation, la zone intermédiaire étant formée par un tissu conjonctif lâche très vascularisé.

2.1.5.3.3 Les sites de croissance adaptatifs

La croissance des os de membrane est sous la dépendance du périoste, site de croissance passif, tributaire des forces qui s'exerce sur lui. Il est constitué par le périoste de recouvrement des os et les sutures du crâne et de la face. La grande particularité par rapport à l'ossification enchondrale est qu'il s'adapte aux conditions locales.

Le périoste de recouvrement sera à l'origine des phénomènes d'apposition et de résorption osseuse responsable du remodelage osseux et du déplacement secondaire nécessaire à la croissance de la tête. L'apposition s'effectue dans la direction de la croissance alors que la résorption se fait à l'opposé (Enlow and Hans 1996).

Les sutures crâniennes et faciales sont des structures périostées réunissant deux fronts d'ossification d'os de membrane et qui présentent entre les deux un tissu conjonctif immature. Ce tissu n'est pas capable de prolifération active, mais il est sous la dépendance des tensions qu'il va subir. Les sutures se comportent comme de « merveilleux joints de dilatation à rattrapage automatique par prolifération conjonctive et ossification marginale » (J Delaire).

D'un point de vue biologique cette prolifération cellulaire est régulée par les phénomènes de mécano transduction (Mao 2002). Les forces exercées sur l'ossification de membrane sont transmises par le périoste aux différents compartiments cellulaires :

- couple ostéoblaste/ostéoclaste pour le remodelage osseux.
- tissu conjonctif suturaire pour la prolifération cellulaire adaptative.

Le véritable moteur de la croissance de l'os de membrane va être les structures en croissance active comme le cerveau, les globes oculaires, le chondrocrâne, les dents, etc. La croissance de ses structures va déterminer la quantité et la direction de la croissance de l'os de

membrane. Ces deux paramètres seront modulés par les actions musculaires au niveau de l'interface muscle périoste.

2.1.5.4 Théorie de la croissance

Les théories de la croissance du squelette de la tête servent de guide aux concepts thérapeutiques. Comprendre comment se forme, taille et proportions, la face est la clé des stratégies thérapeutiques adaptées. Cependant, aucun modèle n'articule les différentes explications entre elles.

2.1.5.4.1 Conception génétique

La programmation génétique est essentielle dans la détermination des formes et des rythmes de croissance. Les progrès de la biologie du développement ont montré clairement le déterminisme prépondérant du génome sur l'établissement de la forme des organismes. Ce déterminisme a suggéré à Brodie (1946) que « La croissance de la face est proportionnée. Ceci veut dire que la dysmorphie, lorsqu'elle existe, est présente avant la naissance, elle ne peut être changée par le traitement. Les dents et les procès alvéolaires constituent la seule zone de la face où l'on peut espérer des modifications ». L'influence du milieu modifie cependant, dans des limites assez larges, le développement du programme génétique. C'est le cas de la croissance séculaire qui voit augmenter la taille des individus sans modifier le contour.

2.1.5.4.2 Conception fonctionnelle

Cette conception a été développée par M. Moss (Moss and Salentijn 1969). Il est parti de la conception des composantes fonctionnelles de Van der Klaauw (1945), qui peuvent être une ou plusieurs pièces osseuses et les tissus mous environnants. Ainsi tout élément ou facteur capable de façonner un élément osseux fait partie de la matrice fonctionnelle.

Selon cette conception la tête est le siège de plusieurs fonctions (mastication, respiration, gustation, olfaction, vision, etc. ;) dont chacune d'elle comprend :

- une matrice fonctionnelle (muscles, glandes, dents, etc.) qui permet l'exécution d'une fonction ;
- une unité squelettique (os, cartilage) dont le rôle est de protéger et/ou de servir de support à sa matrice fonctionnelle spécifique.

Ainsi la taille, la forme, la position et la permanence de chaque unité squelettique ne sont qu'une réponse secondaire compensatrice et obligatoire à la demande de protection et/ou de soutien mécanique de sa matrice fonctionnelle. La matrice grandit, le squelette répond. À cette conception on peut rapprocher le concept de la conformation organo-fonctionnelle développé par Couly (Couly 1977). La croissance squelettique de la face est sous la dépendance des organes qu'elle protège ou qu'elle contient : le cerveau pour la calvaria, le globe oculaire pour l'orbite, etc.

2.1.5.4.3 Conception synthétique

Un courant synthétique naît dans les années soixante et Van Limborgh (van Limborgh 1970), en 1970, classe les facteurs responsables de la croissance craniofaciale en facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, facteurs auxquels il attribue des rôles d'importance variable en fonction des étapes du développement, des régions anatomiques et des tissus concernés. Ces idées ont donné lieu à de nombreuses études expérimentales qui ont permis de préciser les facteurs qui influencent la croissance de la face. L'étude du cartilage condylien a fait l'objet d'une attention particulière notamment avec le modèle cybernétique de

Petrovic (Petrovic and Stutzmann 1980). Des études longitudinales de la croissance comme celle de Björk (Bjork 1969; Björk and Skieller 1975) ont souligné la diversité des schémas faciaux et des dynamiques de croissance.

Malgré cette approche il n'en demeure pas moins que la croissance de la tête est un processus complexe qui, si l'on veut le rendre intelligible, doit être modélisé. Cette complexité réside en partie dans le fait que la croissance de la tête peut être expliquée selon différents schémas de pensée que l'on peut classer en trois groupes comme l'a proposé Morange (Morange 2005), les schémas de type Darwinien, de type mécano-moléculaire, et de type physique. L'homme moderne s'inscrit dans une histoire évolutive qui n'est pas étrangère à sa forme actuelle, son développement individuel est régulé par un ensemble de processus moléculaires à partir de son génome et en interaction avec son environnement, et enfin il est soumis aux lois de la physique, force et énergie, qui régulent notre univers. Pris séparément chacune de ces explications ne permettent pas d'expliquer la croissance de la tête dans son ensemble, et cela est vrai pour le développement de l'homme en général. Donc, il apparaît à partir de cette approche globale qu'il faut développer un modèle qui puisse articuler ces différents schémas explicatifs et rendre la croissance de la tête intelligible.

2.2 Céphalométrie radiologique

2.2.1 Définition

La céphalométrie radiologique est un moyen d'investigation propre à l'orthopédie dentofaciale pour l'étude de l'équilibre craniofacial et de sa croissance chez l'homme. Elle repose sur une technique d'acquisition standardisée des clichés radiographiques à partir desquels des mesures seront effectuées. Issue de la craniométrie, c'est une branche de la morphométrie que l'on peut définir comme la fusion entre la géométrie et la biologie et qui consiste à étudier la forme dans les 2 ou 3 dimensions de l'espace (Richtsmeier, DeLeon et al. 2002).

2.2.2 Principes de la céphalométrie

2.2.2.1 Acquisition de l'image

La céphalométrie radiologique, introduite en 1931 par Broadbent (Broadbent 1931), consiste en une projection en 2 dimensions sur un film radiologique du volume 3D de la tête selon des plans d'orientation. La technique d'acquisition des images est standardisée (orientation de la tête, distance, échelle 1/1, incidence) ce qui permet la superposition des examens dans le temps. La tête du patient est positionnée dans un céphalostat qui va maintenir la tête en place en fonction de trois points fixes, les deux méats acoustiques externes et le Nasion cutané, de telle façon que ce plan soit horizontal.

C'est un outil important de la pratique clinique courante et de la recherche en orthopédie dentofaciale et chirurgie maxillo-faciale pour évaluer la croissance craniofaciale de l'enfant et les déformations et/ou malformations des mâchoires. En pratique l'incidence la plus utilisée est l'incidence de profil, parallèle au plan sagittal médian, car elle permet le mieux l'étude du décalage maxillomandibulaire.

2.2.2.2 Analyse de l'image

La deuxième étape est l'analyse céphalométrique qui consiste à réaliser des mesures à partir de la radiographie de la tête. Quel que soit l'analyse cette étape se décompose de la façon suivante :

- détermination des points de repère anatomiques radiologiques (points médians uniques, points bilatéraux)
- détermination des lignes (entre 2 points) et des plans (entre 3 points). Parmi les plans on distingue les plans d'orientation, les plans de référence et les plans de superposition.
 - le plan d'orientation dans l'analyse de profil est le plan sagittal médian.
 - le plan de référence est utilisé comme base pour les mesures.
 - le plan de superposition est supposé stable pour comparer des points entre deux états (déplacement, direction).
- Tracer et mesurer les distances, les angles et calculer les rapports selon différents principes méthodologiques.

2.2.2.3 Points de repère anatomiques

Les points de repère anatomiques utilisés en céphalométrie sont issus pour la plus part des points craniométriques déjà utilisés par P. Broca, Aurel V. Torök, ou P. Topinard et de ceux utilisés en anthropologie, dont la société va bientôt fêter ces 150 ans.

2.2.2.4 Signification des points de repère

Le choix des points de repère repose tout d'abord sur des bases anatomiques, mais également sur des bases embryologiques, phylogénétiques, fonctionnelles ou dentaires. La détermination de leur emplacement est soumise à des variations dont la principale est l'orientation du crâne. Dans tous les cas, il semble indispensable de déterminer les points de repère par rapport à leur signification ou leur logique plutôt qu'à la facilité de leur détermination sur la céphalométrie radiologique. C'est le cas par exemple du point M de Enlow utilisé dans l'analyse architecturale et structurale de Delaire (Delaire 1978). Sa visualisation est difficile, mais son interprétation est importante puisqu'il représente le point de rotation du maxillaire par rapport à la base du crâne.

2.2.2.4.1 Définition et classification

- Points principaux

Les points principaux se déterminent d'eux-mêmes, car ils sont marqués sur le squelette par leur position, l'intersection de trois ou deux sutures, l'extrémité d'un processus par exemple l'épine nasale antérieure.

- Points secondaires

Les points secondaires au contraire sont soumis à l'interprétation de l'observateur comme les points situés sur une courbe, par exemple le point Menton.

- Classification (Gugny, Delattre et al. 1957)

Ils sont classés en fonction de leur structure, molle ou squelettique, et de leur position.

1. Points cutanés et muqueux
2. Points osseux
 - 2.1. Points crâniens et faciaux : points sagittaux ou points latéraux
 - 2.2. Points mandibulaires : points médians ou points latéraux
 - 2.3. Points dentaires : points médians ou points latéraux

2.2.2.4.2 Points céphalométriques

Certains points osseux sont d'un usage très répandu dans les analyses céphalométriques et un comité de l'association américaine des orthodontistes s'est efforcé d'unifier leur définition (Tableau 1) (JP, Loreille et al. 1992).

Tableau 1 : Définition des points osseux médians et latéraux utilisés dans l'analyse de profil (JP, Loreille et al. 1992; Enlow and Hans 1996). La position des points est définie par rapport au plan de Francfort (cf. infra).

<i>Nom</i>	<i>Définition</i>
Point S, selle turcique	Centre de l'image de la selle turcique
Point N ou Na, Nasion	Point le plus antérieur et supérieur de la suture frontonasale
Opisthion, Op	Point le plus dorsal du foramen magnum
Basion, Ba	Point le plus inférieur et antérieur du foramen magnum à l'extrémité du basioccipital
Épine nasale antérieure, ENA	Extrémité postérieure de l'épine nasale antérieure
Point A, Sous-Epineux	Point le plus postérieur de la concavité située sous l'ENA
Épine nasale postérieure, ENP	Extrémité antérieure de l'épine nasale postérieure
Prosthion, Pr	Point le plus antérieur de la partie alvéolaire du maxillaire, entre les incisives supérieures

Infradentale, If	Point le plus antérieur de la partie alvéolaire de la mandibule, entre les incisives inférieures
Point B, sus-mentonnier	Point le plus postérieur de la concavité de la région de la symphyse
Point Pm, super-pogonion	Point d'inflexion de la courbure entre le point B et la saillie du point B
Pogonion, Pg ou Pog	Point le plus antérieur de la symphyse mandibulaire
Gnathion, Gn	Milieu entre le point le plus antérieur et le plus inférieur de la symphyse mandibulaire
Menton, Me	Point le plus inférieur de la symphyse mandibulaire
Point sous-orbitaire, Or	Point le plus inférieur du bord orbitaire inférieur
Gonion, Gn	Point équidistant entre le point le plus postérieur et le plus antérieur de l'angle mandibulaire
Incisive Supérieure, Is	Pointe de la couronne de l'incisive supérieure
Incisive Inférieure, Ii	Pointe de la couronne de l'incisive inférieure
Condylion, Cd	Point le plus supérieur de la tête du condyle mandibulaire
Porion, Po	Point le plus supérieur du méat acoustique externe

2.2.2.4.3 Points morphométriques

Plus récemment, Bookstein (Bookstein 1991) a défini trois types de repères utilisés dans l'analyse morphométrique géométrique.

Les repères de type 1 sont définis comme la juxtaposition discrète de tissu comme l'intersection de trois sutures, par exemple l'astérion. Le type 2 correspond à la zone maximum de courbure ou à l'extrémité de processus morphologique et les points de repère de type 3 sont des points extrêmes linéaires comme les points de la longueur maximale du crâne.

Les points de type 1 et 2 sont des points qui correspondent aux points principaux utilisés en céphalométrie radiologique et sont utilisables dans les trois plans de l'espace. À l'inverse, les points de type 3 sont dépendants de la direction dans laquelle est faite la mesure et ne sont valables qu'en deux dimensions et sont donc moins fiables (Ross and Williams 2008). Il s'agit en général de points exocrâniens peu utilisés en céphalométrie radiologique.

2.2.3 Lignes et plans de référence

2.2.3.1 Lignes et distances

Les lignes relient deux points qui peuvent être deux points médians dans l'incidence de profil, de face ou axiale (incidence de Hirtz) ou deux points latéraux dans l'incidence de face ou axiale. En effet dans l'incidence de profil les points homologues bilatéraux sont confondus du fait de la superposition radiologique et la ligne est perpendiculaire au plan sagittal médian. Ce type de ligne est utilisé pour construire un plan de référence comme le plan de Francfort par exemple.

2.2.3.2 Plan axial de référence

2.2.3.2.1 Position de la tête

La détermination du plan horizontal de la tête est un sujet qui a toujours intéressé les anthropologistes et les anatomistes. L'homme est un bipède qui marche debout, en équilibre, la tête au sommet de la colonne vertébrale (modèle du pendule inversé). Pour se déplacer, il doit donc pouvoir orienter sa tête dans l'espace avec le regard principalement, mais aussi l'ouïe et l'olfaction dans une moindre mesure. L'existence du cou procure à la tête une grande

amplitude de mouvement dans l'espace ce qui suppose de définir un état de référence qui est le plan horizontal sur lequel repose les pieds.

La définition même de positionnement de la tête et donc le choix d'un plan d'orientation est problématique. De nombreuses études ont mis en évidence la relation qu'il existait entre la tête et la colonne vertébrale cervicale à la fois au niveau de l'organisation architecturale (Solow and Siersbaek-Nielsen 1992; D'Attilio, Caputi et al. 2005) et au niveau de la cinématique (Eriksson, Haggman-Henrikson et al. 2000). Aujourd'hui, la position de neutralité de la tête peut être étudiée en calculant les moments instantanés de rotation en trois dimensions et déterminer la position de repos (Ferrario, Sforza et al. 1997).

2.2.3.2.2 Plan alvéolocondylien

L'orientation des crânes secs ne prend en compte que des points de repère osseux comme le foramen magnum et le bord inférieur des orbites (Dawbenton 1768) ou l'épine nasale inférieure et le centre des trous auditifs externe (Camper 1768). En 1861, Broca (Broca 1961) partit de l'idée qu'il fallait orienter le crâne selon un plan horizontal proche de celui de la tête lorsque l'on regarde droit devant soi.

Ce plan est le plan alvéolocondylien qui correspond au point d'appui lorsque l'on pose le crâne sec sans la mandibule sur le plan d'une table. Dans ce cas, le plan alvéolocondylien est presque parallèle à l'axe orbitaire (centre du foramen optique point situé à égale distance des bords de l'orbite) et l'axe visuel entre la papille et le centre de la cornée (Augier 1931).

2.2.3.2.3 Plan de Francfort

Le plan de Virchow adopté à Francfort en 1880 est le plan de référence axial le plus utilisé. C'est le plan orbitoauditif lorsque la tête regarde à l'horizon sans véritablement en définir les caractéristiques réelles. Il est déterminé par les deux porions (point supérieur du méat acoustique externe), qui sont superposés sur l'incidence de profil si le patient est strictement symétrique et que la céphalométrie radiologique est bien parallèle au plan sagittal médian, et un point infraorbitaire en général gauche.

2.2.3.2.4 Plan vestibien

Un des plans de repère le plus intéressant est le plan vestibien décrit par Girard puis Perez (Perez 1922) et popularisé par Fénart (Fenart, Empereur-Buisson et al. 1966; Fenart, Watine et al. 1971; Fenart and Papernot 1974; Fenart 1975) grâce à la tomodensitométrie notamment.

Ce plan de repère est basé sur le plan axial passant par les deux canaux semi-circulaires latéraux, et qui présente comme avantage

- d'être utilisable chez tous les vertébrés.
- d'être physiologique, car le labyrinthe indique les déplacements de la tête et donc de sa position dans l'espace.
- de donner la position « normale » de la tête au cours de la locomotion.
- d'être utilisable du fœtus jusqu'à l'homme adulte puisque sa taille définitive est atteinte entre la 17^e et 19^e semaine de gestation (Jeffery and Spoor 2004).
- il se réfère à la force de gravitation qui a toujours existé depuis que la vie est apparue sur terre.

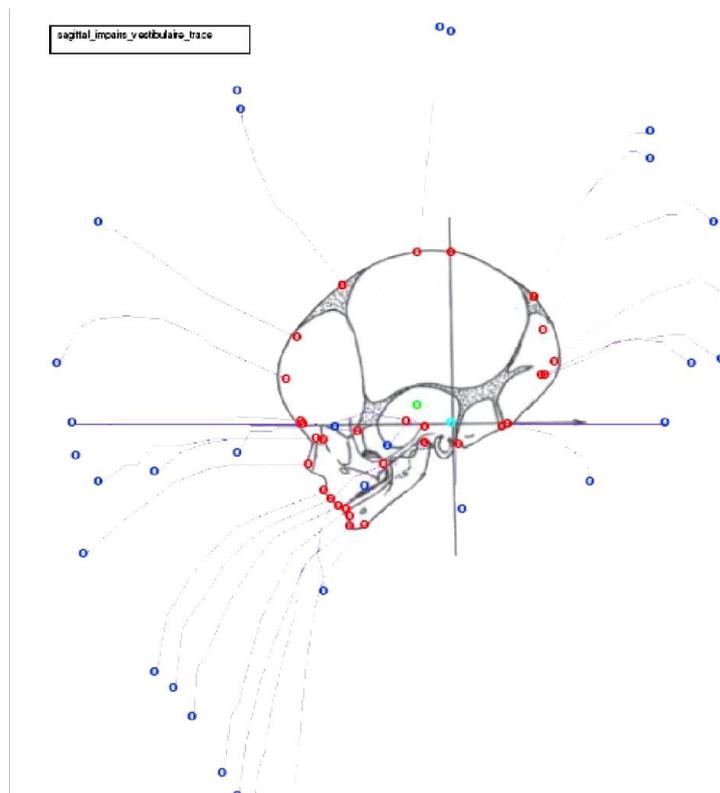
Le plan vestibien n'est pas parallèle à l'horizontale ou à l'axe visuel et lorsque l'on place le crâne selon ce plan le plan de Francfort est orienté en bas et en avant selon un angle de 28° à 37° (Perez 1922) du fœtus jusqu'à l'âge adulte (Figure 16).

Malgré l'apport du scanner puis du scanner tridimensionnel, cette orientation reste peu utilisée en pratique clinique en dehors de la chirurgie craniofaciale (Slomic, Bernier et al. 1992; Besson, Pellerin et al. 2002; Vinchon, Pellerin et al. 2007). Il est clair que la stabilité relative de l'organe de l'équilibration en fait une structure de choix pour les études de superpositions notamment pour les organismes en cours de croissance comme le fœtus (Bettega, Chenin et al. 1996).

2.2.3.2.5 Plan de la base du crâne

Il ne s'agit pas de plans d'orientation de la tête, mais certains les utilisent comme plan de référence dans les analyses céphalométriques. Le plan de Bolton par exemple qui passe par les deux points de Bolton, fond de l'encoche située en arrière du condyle occipital, et le Nasion. Certaines lignes comme la ligne Synchronose Sphénooccipitale/Nasion, la ligne Selle Turcique/Nasion, ou la ligne Basion/Nasion sont considérées comme des plans de référence en céphalométrie radiologique. Ils sont surtout utilisés pour la superposition des examens.

Figure 16 : Schéma d'un fœtus de 5 mois orienté selon le plan vestibien montrant la direction et le trajet des points jusqu'à l'âge adulte (image du Dr LJ Boe, GIPSA Grenoble, d'après la base de Fenart).



2.2.3.3 Plan sagittal médian

Le plan sagittal médian correspond à l'axe de symétrie droite/gauche du corps, c'est un plan de chiralité. La définition de ce plan « énantiomorphique » est particulièrement importante pour l'étude la symétrie droite/gauche de la tête comme dans l'étude des asymétries de la base du crâne.

2.2.3.3.1 Plan projeté

Les points uniques sagittaux sont projetés sur le film radiologique ce qui permet de déterminer facilement le plan sagittal médian. S'il existe une asymétrie droite/gauche, les

points latéraux homologues et les structures squelettiques seront dédoublés et se posera le problème de la détermination de certains plans d'où l'importance de l'orientation de la tête au moment de la réalisation de la céphalométrie radiologique.

2.2.3.3.2 Plan de coupe

L'étude de coupes anatomiques, qu'il s'agisse de coupes sur spécimens anatomiques ou de coupes radiologiques par tomодensitométrie, résonance magnétique ou échographie, nécessite une définition rigoureuse de ce plan. Il doit être basé sur au moins trois points non linéaires et non coplanaires dans les autres plans de l'espace. En théorie si la coupe passe par les trois points définis du plan sagittal médian, tous les points sagittaux médians seront présents dans ce plan en cas de symétrie parfaite.

2.2.3.3.3 Points de repère squelettiques

Anatomiquement, tous les points uniques impairs et médians osseux peuvent être utilisés pour définir le plan sagittal médian. En pratique, les 3 points les plus fréquemment utilisés pour définir le plan sagittal médian appartiennent à la base du crâne avec un point de la fosse crânienne antérieure, un point médian de la fosse crânienne moyenne et un point de la fosse crânienne postérieure. Ces 3 points déterminent également l'angle de flexion de la base du crâne qui est au cœur de l'étude du développement du crâne (Bosma 1976; Schuller 1976; Lieberman and Mc Carthy 1999).

Le point Nasion est le point antérieur le plus utilisé en orthopédie dentofaciale, c'est un point marqué situé entre le crâne et la face. Il correspond à une suture entre deux os de membrane qui peut être soumise à des variations et certains lui préfèrent le point Foramen Caecum, qui est un point du chondrocrâne, pour l'étude de la croissance de la base du crâne notamment en anthropologie (Jeffery 2002; Jeffery and Spoor 2002; Bookstein, Gunz et al. 2003).

La fosse crânienne moyenne sur la ligne médiane est très étroite et centrée par la fosse hypophysaire. Sa limite antérieure varie selon les auteurs et correspond soit au limbus sphenoidalis (Augier 1931; Bouchet and Cuilleret 1983; Tardiff and Chevrel 1996) soit au tuberculum sellae (Testut 1897; Rouvière and Delmas 1997) et dans ce cas le sillon chiasmatisque appartient à la fosse crânienne antérieure. Juste en arrière du tuberculum sellae et à la face ventrale de la fosse hypophysaire se trouve un sillon transversal où se loge le sinus inter caverneux. Ce sillon est limité en arrière par la crête synostotique, qui correspond à la zone de soudure entre les deux parties initiales du sphénoïde : le basiprésphénoïde et le basipostsphénoïde. La limite postérieure quant à elle est unanimement représentée par le dorsum sellae.

Le point S ou Selle turcique correspondant au centre de la selle turcique est un point non marqué qui est le plus utilisé en orthopédie dentofaciale pour déterminer le sommet de l'angle de flexion de la base du crâne. Le point Pituitaire et le point Ephemium sont deux points marqués squelettiques extrêmement proches et qui correspondent pour le premier au point le plus élevé du tuberculum sellae et pour le second à la crête synostotique située à la face ventrale de la fosse hypophysaire. Ce dernier point apparaît moins intéressant pour l'étude longitudinale de la croissance puisque chez le fœtus la fusion entre le basiprésphénoïde et le basipostsphénoïde n'a pas eu lieu, mais par contre la forme du tuberculum sellae est identifiable alors que la crête synostotique n'existe pas encore (Figure 17).

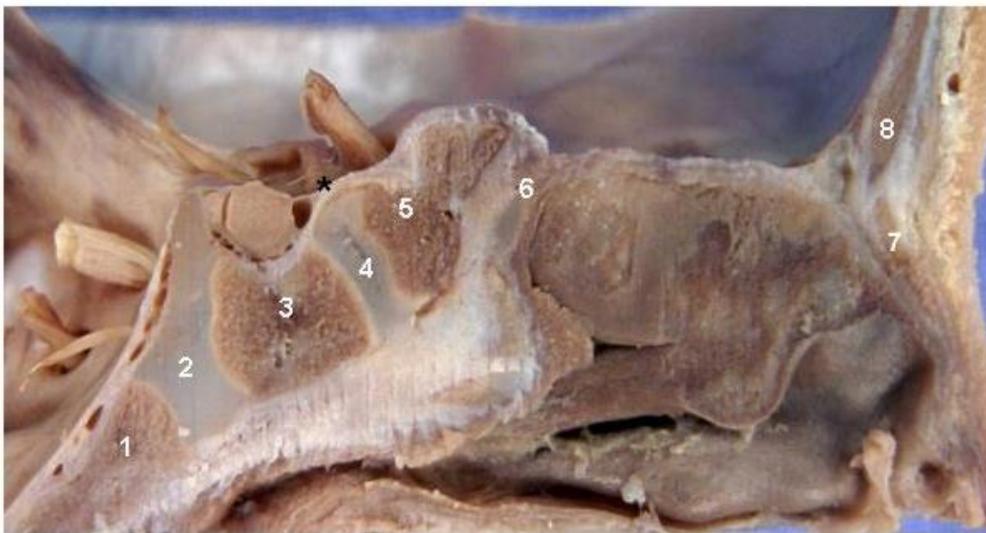
Le seul point de la fosse crânienne postérieure utilisé pour déterminer le plan sagittal médian est le point Basion qui est le point médian le plus antérieur du foramen magnum.

2.2.3.3.4 Plan neurosagittal médian

L'asymétrie de la tête est une constante chez l'homme de la période prénatale jusqu'à l'âge adulte (Le-Bon 1878; Lundström 1961; Trenouth 1985; Carlo, Beoglos et al. 1989; Ferrario, Sforza et al. 1994; Pirttiniemi 1998; Peitsch, Keefer et al. 2002) et le choix d'un plan sagittal médian squelettique peut-être soumis à variation du fait de l'asymétrie du crâne lui-même. Grâce au développement de l'imagerie et avec l'IRM il est possible de déterminer un plan neurosagittal médian indépendant des structures squelettiques (Rousie and Baudrillard 1997).

Le principe est de déterminer une droite dans le plan coronal passant par le centre de l'hypophyse, la tige pituitaire et le pôle occipital inférieur du 3^e ventricule, de déterminer une deuxième droite dans le plan axial passant par le centre de l'hypophyse et le milieu de l'aqueduc du mésencéphale (Sylvius), ces deux droites étant orientées à 90° à partir du centre de l'hypophyse. Même si la détermination de point de repère sur une structure aussi petite peut paraître peu fiable, ce qui n'a pas été testé dans l'étude de Roussie et Baudrillard (Rousie and Baudrillard 1997), et que les points sont colinéaires cette approche apparaît intéressante dans l'étude fonctionnelle de l'asymétrie oculovestibulaire. Néanmoins à notre connaissance ce type d'orientation n'est pas utilisé en pratique clinique. D'autres structures neurologiques médianes uniques comme le corps calleux, le septum pellucide peuvent être associés pour la définition d'un plan neurosagittal.

Figure 17 : Coupe sagittale médiane de la base du crâne d'un fœtus de 7,5 mois, distance Vertex coccyx=300mm. 1/basioccipital, 2/synchondrose sphénooccipitale, 3/basipostsphénoïde, 4/synchondrose intrasphénoïdale, 5/basiprêosphénoïde, 6/synchondrose sphéno-ethmoïdale, 7/os nasal, 8/os frontal, * Tuberculum Sellae (Photos Dr captier).



2.2.3.3.5 Plan médiolabyrinthique

Dans l'orientation vestibulaire, le plan sagittal médian utilisé est un plan fonctionnel médiolabyrinthique qui est orthogonal au plan vestibien passant à équidistance des deux Vestibions. Même si chez l'adulte pour un individu donné ce plan ne passe pas toujours par des points sagittaux médians comme le Nasion, le Prosthion, le Basion, l'Opisthion, l'Inion ou le Lambda ; il existe une correspondance dans la population générale entre la situation moyenne des points sagittaux médians et du plan médiolabyrinthique (Canal and Fenart 1987). Ceci tendrait donc à montrer que chez un sujet équilibré l'axe de symétrie squelettique

est superposé à l'axe de symétrie fonctionnel vestibulaire ce qui ne semble pas être le cas dans les plagiocéphalies (Captier, Leboucq et al. 2003).

2.2.3.4 Plan coronal

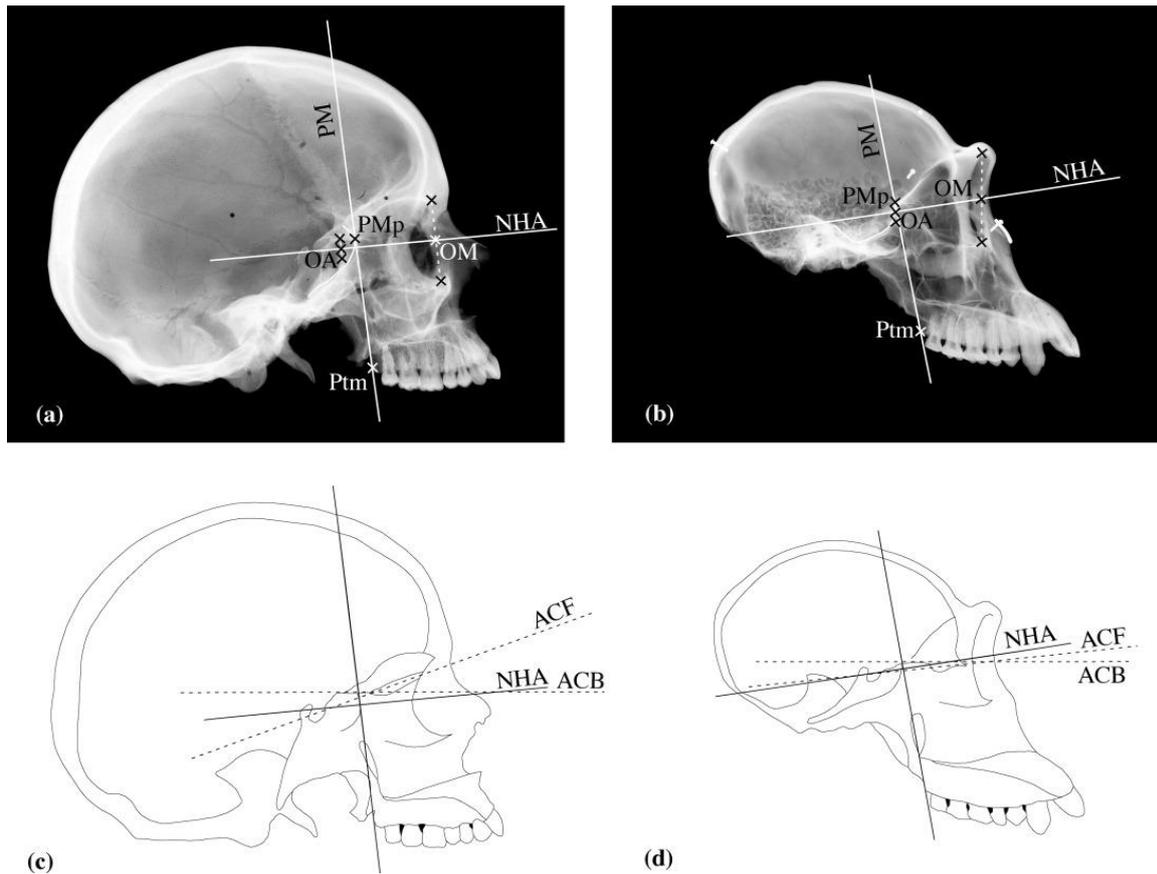
Le plan coronal est le plan de référence dorso-ventral de l'organisme. Il est orthogonal au plan sagittal médian et sur les céphalométries radiologiques il se définit par une ligne passant par deux points homologues droit et gauche, soit en fait 4 points. S'il existe une asymétrie, c'est la position moyenne entre le point droit et gauche qui est considérée.

Le plan maxillaire postérieur (Figure 18) présente un intérêt majeur pour la comparaison des crânes et l'étude des mécanismes d'hominisation du crâne (McCarthy and Lieberman 2001). À partir d'une radiographie de la face de profil le plan maxillaire postérieur est défini par la ligne qui unit le point moyen droite/gauche le plus postérieur et inférieur des tubérosités maxillaires avec le point moyen droit/gauche de la partie la plus antérieure de l'extension de la grande aile du sphénoïde. Ce plan correspond à la limite entre le massif facial (ethmoïdo-maxillaire) et son articulation avec la fosse crânienne antérieure et moyenne crânialement ; et à la limite entre la cavité orale et le pharynx caudalement.

L'orientation du plan maxillaire postérieur apparaît comme étant constant chez les primates en formant un angle de 90° avec l'axe visuel de neutralité horizontale (McCarthy and Lieberman 2001). Ceci confirme en grande partie la forte intrication qu'il existe entre la partie antérieure de la base du crâne et notamment les orbites et le massif facial anthropoïde.

Le plan coronal est utilisé en pratique céphalométrique comme plan de référence vertical notamment pour les études de superpositions. Pour l'étude générale de la croissance, Bimler (Bimler 1957) utilise une croix d'orientation formée par l'intersection de la perpendiculaire abaissée du centre de la fissure ptérygo-maxillaire sur le plan de Francfort qui correspond au plan maxillaire postérieur utilisé également dans l'analyse de Gola (R, Gola et al. 2006). Il est rapproché également du plan nasomaxillaire postérieur de Enlow (Enlow and Hans 1996) tracé entre la « suture » sphéno-ethmoïdale (SE) et le point Ptérygoïdien Inférieur (Pti) situé à la partie inférieure de la fissure ptérygo-maxillaire. Ce plan est fondamental, car il forme avec la tubérosité maxillaire, l'apophyse pyramidale du palatin et le processus ptérygoïdien la limite postérieure de la face squelettique qui présente une forte activité d'ossification au cours de la croissance.

Figure 18 : Radiographie de profil de Homo Sapiens (a) et de Pan Troglodytes (b) illustrant les points de repère pour définir le plan maxillaire postérieur (PM) et l'axe horizontal de neutralité visuelle (NHA). ACF = anterior cranial floor, ACB = anterior cranial base, NHA = neutral horizontal plane (McCarthy and Lieberman 2001).



2.2.4 Analyses céphalométriques sagittales

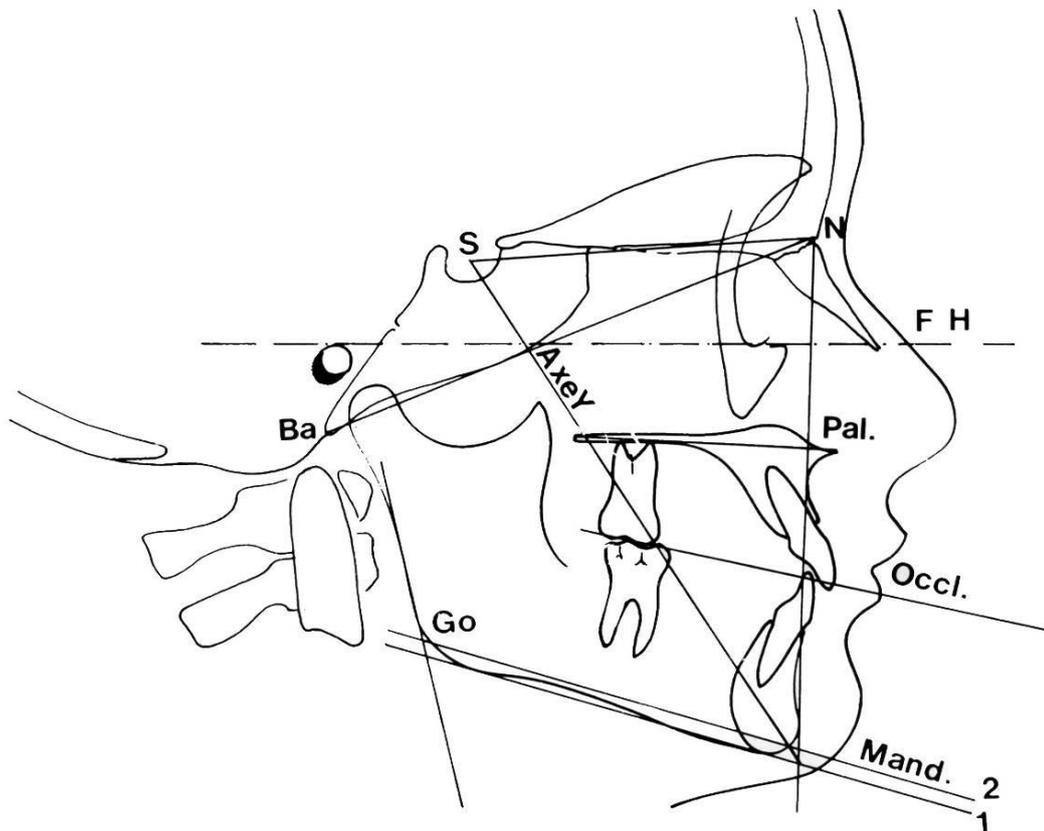
De nombreuses analyses ont été développées par différents auteurs qui s'attachent toutes à mettre en évidence :

- les rapports squelettiques des pièces osseuses les unes avec les autres dans l'architecture du crâne pour le diagnostic des dysharmonies maxillo-mandibulaires
- la position et l'orientation des arcades dentaires et des dents par rapport à l'architecture squelettique pour le diagnostic des dysharmonies dentoalvéolaires.

Elles trouvent leurs applications principales en orthopédie dentofaciale et en chirurgie maxillo-faciale pour guider le plan de traitement (Figure 19). Parmi les analyses les plus connues et les plus utilisées on peut citer l'analyse de Tweed (JP, Loreille et al. 1992), l'analyse de Ballard (JP, Loreille et al. 1992), l'analyse de Downs (JP, Loreille et al. 1992), l'analyse de Steiner (JP, Loreille et al. 1992), l'analyse de Delaire (Delaire 1978) et plus récemment celle de Gola dont la validité clinique reste à démontrer (R, Gola et al. 2006).

D'un point de vue squelettique et quelque soit les analyses il existe toujours au moins trois niveaux d'étude qui sont le crâne et plus précisément la base du crâne, le massif facial avec le maxillaire qui porte l'arcade dentaire supérieure et la mandibule qui porte l'arcade dentaire inférieure. Ces trois niveaux étant indispensables pour déterminer les rapports maxillo-mandibulaires dans le sens antéro-postérieur et dans le sens vertical.

Figure 19 : Plans et lignes les plus utilisés en céphalométrie radiologique pour l'étude du profil. Plan horizontal de Francfort (FH), plan facial (Nasion Pogonion), plan occlusal de Downs (Occl.), plans mandibulaires (Mand) de Downs (1) et de Steiner (2), ligne de la base du crâne antérieure (Selle turcique nasion), ligne de la base du crâne totale (Basion Nasion), l'axe Y (ligne selle turcique Gnathion)



2.2.4.1 Base du crâne

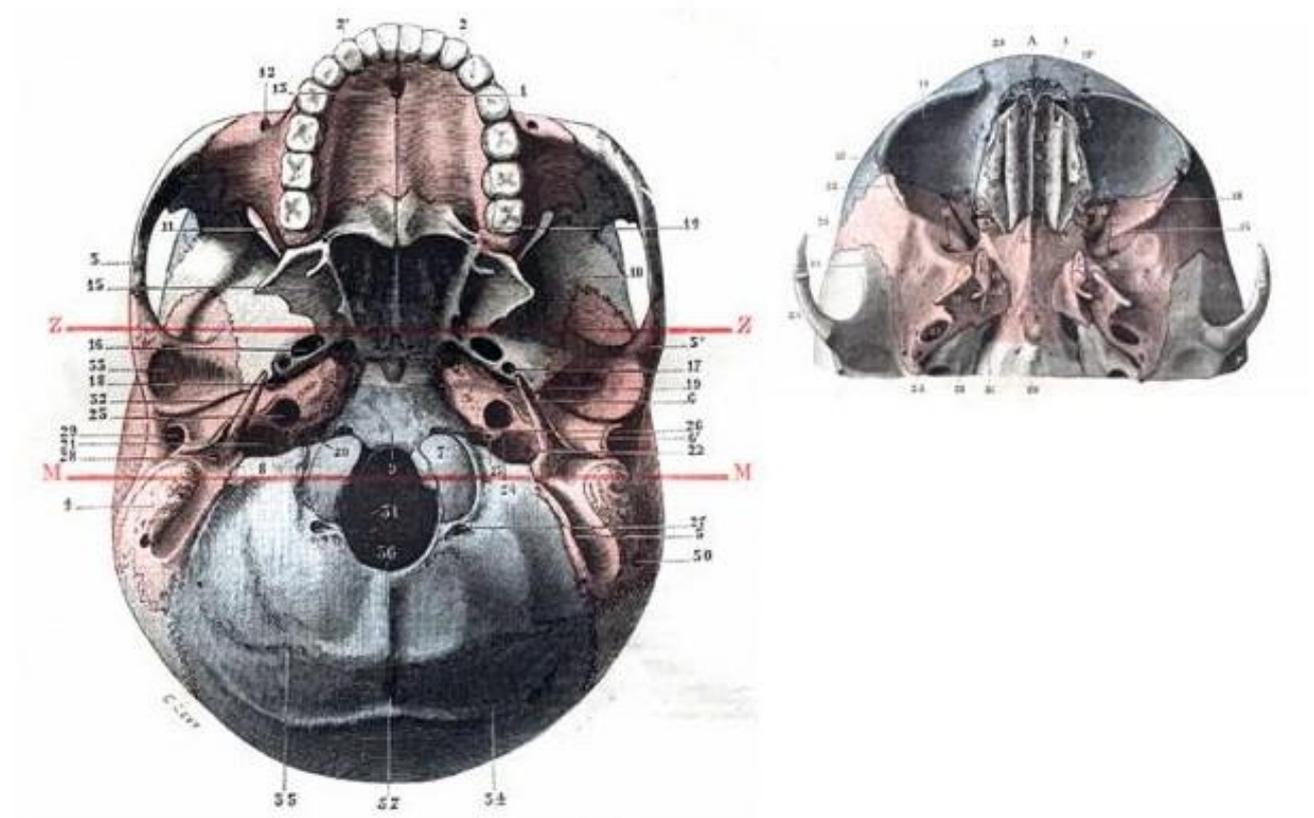
La ligne de référence la plus communément utilisée en céphalométrie radiologique pour déterminer la position des structures faciale est la ligne S-N (Zide, Grayson et al. 1981). D'autres utilisent un plan exobasicrânien facial figuré par le plan N-Gl entre le point Nasion et les points Glénions (R, Gola et al. 2006). En effet ce plan constitue d'un point de vue anatomique et biomécanique la base du crâne fonctionnelle de la face à laquelle le massif facial et la mandibule sont attachés (Testut 1897; Ferré, Chevalier et al. 1989; Ferré, Chevalier et al. 1989) (Figure 20). Ce plan est à rapprocher de la ligne craniofaciale CF1 de Delaire (Delaire 1978) qui délimite le champ du crâne de celui de la face avec un champ craniofacial antérieur et un champ craniovertébral postérieur.

2.2.4.2 Massif facial

La position du maxillaire est déterminée dans le sens antéropostérieur par l'angle SNA, A correspondant au point le plus postérieur de la concavité située sous l'épine nasale inférieure. Cet angle rend compte de la protrusion du maxillaire par rapport à la base du crâne avec une valeur moyenne de 82°.

Le degré de protrusion maxillaire peut être étudié par l'angle de convexité de Downs ou par méthode de projection comme dans l'analyse de Willie (JP, Loreille et al. 1992). Cette dernière évalue la « dysplasie » antéropostérieure sur des valeurs métriques, mais qui elle peut être utilisée sous forme de proportion. La notion de proportions est d'ailleurs à la base de l'analyse architecturale de Delaire (Delaire 1978) avec les lignes craniofaciales verticales.

Figure 20 : Vue exocrânienne de la base de crâne montrant la limite entre la partie ventrale faciale en avant de la ligne ZZ, la partie temporale jugulaire et la partie postérieure occipitale en arrière de la ligne MM (gauche). Partie ventrale après désarticulation des os de la face (droite) (Testut 1897).



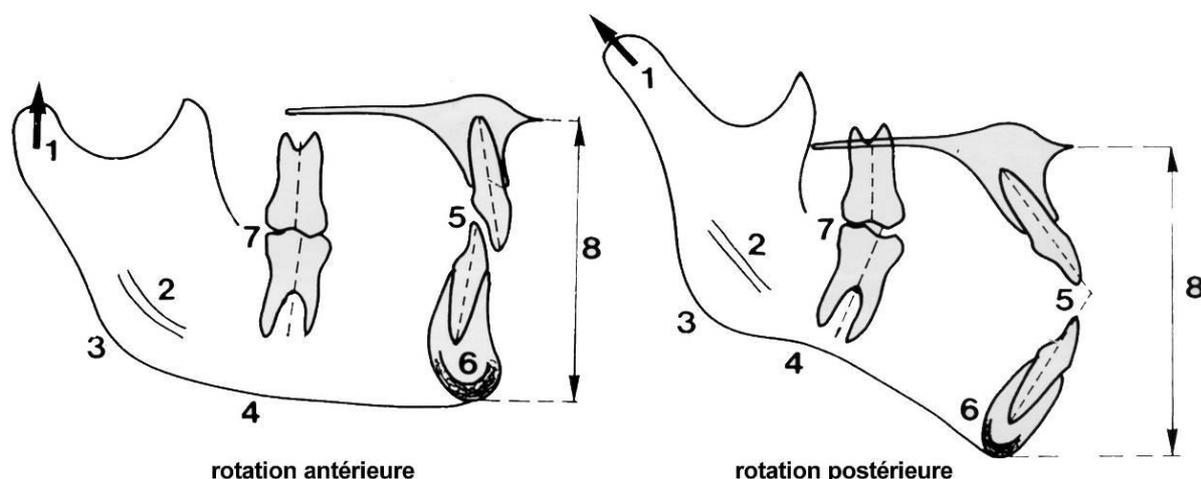
2.2.4.3 Mandibule

La position de la mandibule est déterminée dans le sens antéropostérieur par l'angle SNB, B correspondant au point le plus postérieur de la concavité de la symphyse mandibulaire. Cet angle rend compte de la protrusion ou rétrusion de la mandibule par rapport à la base du crâne avec une valeur moyenne de 80° . Downs utilise l'angle facial SNPg, Pg correspondant au point Pogonion, avec une valeur moyenne de $87,8^\circ$.

Comme pour le maxillaire la position de la mandibule peut être étudiée sous forme de longueur ou de proportions.

L'analyse de la forme de la mandibule fait partie de l'analyse céphalométrique radiologique et permet de déterminer des typologies de croissance mandibulaire (Bjork 1969). Deux grands types pathologiques sont identifiables : la rotation mandibulaire antérieure et la rotation mandibulaire postérieure (Figure 21). Ainsi, la forme de la mandibule peut être interprétée comme un marqueur intégré de la croissance primaire et secondaire soumise aux fonctions masticatoires et ventilatoires de la face (R, Gola et al. 2006).

Figure 21 : Schéma indiquant les signes morphologiques caractéristiques des deux types de croissance mandibulaire selon Bjork (Bjork 1969); rotation antérieure (gauche), rotation postérieure (droite).



2.2.4.4 Rapport maxillomandibulaire

2.2.4.4.1 Sens antéropostérieur : profondeur

Le rapport maxillomandibulaire le plus communément utilisé est l'angle ANB qui est calculé par différence entre l'angle SNA et SNB. Il est de 2° en moyenne avec des valeurs extrêmes de 0° et 2° . Cet angle permet de chiffrer l'importance de l'écart maxillomandibulaire et de déterminer si c'est le maxillaire ou la mandibule ou les deux qui sont responsables de ce décalage.

Le décalage maxillomandibulaire peut être complété au niveau des bases osseuses par la mesure de la distance Ao-Bo. C'est la distance qui sépare les projections perpendiculaires des points A et B sur le plan occlusal.

2.2.4.4.2 Sens vertical : hauteur

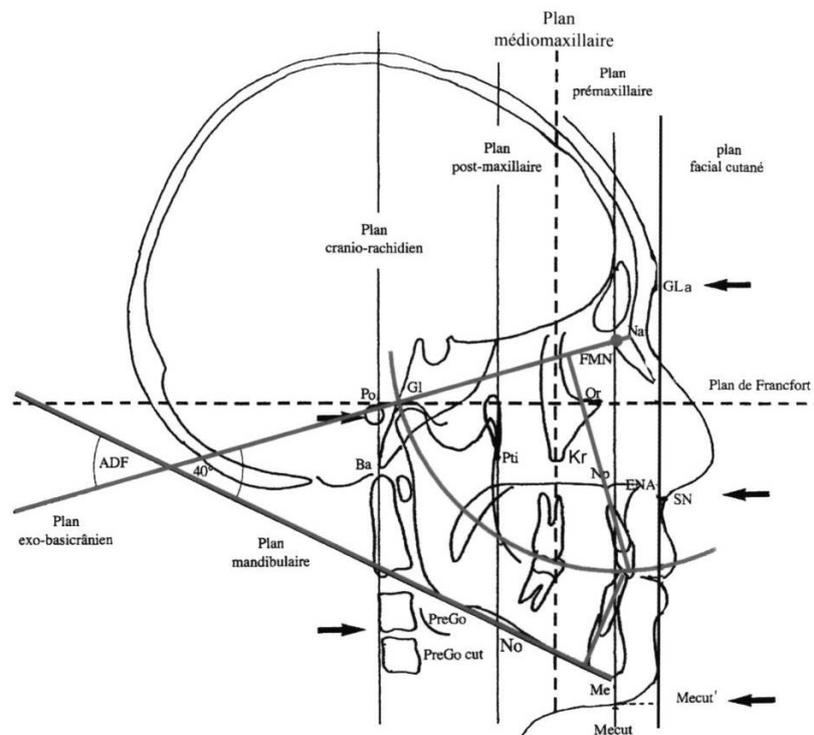
La mesure de l'angle de divergence entre la base du crâne et le plan mandibulaire complète souvent l'analyse pour apprécier la divergence faciale et la hauteur de la face. C'est le cas du triangle de Tweed formé par le plan de Francfort, le plan mandibulaire de Downs et l'axe de l'incisive inférieure (JP, Loreille et al. 1992). La hauteur antérieure de la face s'étend du point Nasion au point Menton et comprend l'étage moyen et l'étage inférieur de la tête. En cas d'augmentation de la hauteur antérieure la face, qui se traduit par une augmentation de l'angle de divergence faciale, il peut s'agir soit d'une augmentation proportionnée des deux étages soit de l'augmentation et/ou d'une diminution de l'un par rapport à l'autre. Cet angle est en moyenne de 25° (Tweed) ou 22° (Downs) (JP, Loreille et al. 1992). L'angle de la divergence faciale de Gola (R, Gola et al. 2006), formé entre le plan exobasicrânien et le plan mandibulaire, délimite pour lui l'ensemble de la face. Il forme un angle moyen de 40° et son analyse est à intégrer en fonction de la typologie mandibulaire.

L'équilibre maxillomandibulaire est également étudié en mesurant l'équilibre entre les angles du plan mandibulaire, du plan occlusal et du plan palatin comme dans l'analyse de Sassouni (JP, Loreille et al. 1992) ou de Delaire (Delaire 1978). Il est clair que la relation maxillomandibulaire présente un intérêt majeur pour l'étude de l'occlusion dentaire et sa position doit être déterminée au sein de l'architecture craniofaciale. Plus qu'un plan occlusal il s'agit en fait d'une courbe (Spee) et c'est pourquoi Gola (R, Gola et al. 2006) définit une courbe sagittale d'occlusion (Figure 22). Elle est déterminée à partir d'un point fixe marqué

représenté par le point nasal interne FMN (jonction des sutures frontonasale, frontomaxillaire et nasomaxillaire) ayant comme rayon la longueur FMN-point Glénion.

L'axe Y, ligne Selle Turcique/Gnathion, est utilisé dans l'analyse de Downs (JP, Loreille et al. 1992) pour exprimer la direction globale de la croissance faciale en bas et en avant. L'angle formé entre cet axe Y et le plan de Francfort a une valeur moyenne de $59,4^\circ$ avec des valeurs extrêmes allant de 66° à 53° .

Figure 22 : Analyse céphalométrique fonctionnelle et esthétique de profil (R, Gola et al. 2006). Angle de divergence faciale (ADF).



2.3 Moyens d'étude de la croissance chez le fœtus

Par analogie, l'étude de l'équilibre et de la croissance chez le fœtus devrait s'effectuer selon les mêmes principes que la céphalométrie radiologique. La contrainte majeure est l'acquisition des images standardisées et la visualisation des points de repère alors que la réalisation des mesures linéaires et angulaires peut être a priori identique.

L'application de la céphalométrie radiologique est impossible à envisager telle quelle chez le fœtus in utero pour plusieurs raisons qui sont évidentes :

- iatrogénie des rayons X sur le fœtus en croissance
- impossibilité d'orienter la tête dans un céphalostat. Se pose également le problème de la mobilité fœtale et le degré de flexion cervicale.
- absence d'occlusion dentaire pouvant définir la relation maxillo-mandibulaire

2.3.1 Revue de la littérature

Malgré ces contraintes plusieurs auteurs ont proposé des études céphalométriques fœtales plus ou moins complètes que l'on peut classer en deux groupes en fonction de la population étudiée (Tableau 2).

2.3.1.1 Acquisition de l'image

Pour le premier groupe, il s'agit d'études qui datent des années 50 pour les plus anciennes et trois techniques d'acquisition de l'image dans le plan sagittal ont été utilisées : la coupe anatomique directe dans le plan sagittal, la céphalométrie radiologique conventionnelle adaptée à la tête du fœtus et l'IRM.

Le deuxième groupe comprend l'étude des fœtus in vivo. Même si les prémisses de la céphalométrie échographique fœtale in utero datent des années 60 (Campbell 1968), les premières études datent des années 80 et sont toutes réalisées à partir de l'échographie ultrasonique.

2.3.1.2 Analyse de l'image

De nombreuses études se sont attachées à réaliser des mesures biométriques fœtales de telles ou telles structures anatomiques, mais elles ne répondent pas toutes au principe de la céphalométrie (Abramowicz, Sherer et al. 1991; Mooney, Siegel et al. 1992; Sivan, Chan et al. 1997; Paladini, Morra et al. 1999) c'est-à-dire avec un plan de référence et avec la mesure du rapport maxillomandibulaire.

Nous avons retenu les études qui portaient dans le plan sagittal, qui est le plus informatif, et les études pour lesquelles il y avait des mesures au moins de la base du crâne et/ou de la face même si toutes n'exploraient pas le rapport maxillomandibulaire.

Tableau 2 : revue de la littérature des études céphalométriques fœtales dans le plan sagittal réalisées entre 1956 et 2007 (voir légende).

<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Période fœtale</i>	<i>Nombre</i>	<i>Fœtus</i>	<i>Points de repère</i>
Ford	1956	Anatomique	10 à 40	n=76	formolés	Base du crâne Face
Burdi	1965	Anatomique	12 à 24	n=24	formolés	Ba, Op, Ps, Pp, N Sp
Levhin	1967	Radiographie	12 à Naissance	n=49	formolés	Ba, N, S, CG Sp, ENA, ENP, U
Burdi	1969	Anatomique	12 à Naissance	n=68	formolés	N, S ENA, ENP, A, B, Gn, Go, Po, Bolton
Haupt	1970	Radiographie	12 à 19	n=69	formolés	Ba, N, S, CG Sp, ENA, ENP, U
Johnston	1974	Anatomie	11 à 19	n=32	formolés	N, S ENA, ENP, Gn, Go, Bolton
Diewert	1983	Anatomie	7 à 10	n=56	formolés	Ba, N, S ENA, ENP, Gn
Tortill	1986	Échographie	« 10 à 39 »			Ba, N ^{\$} , S Mc, MxD, MdD, Nc
Escobar	1988	Échographie	« 16 »	n=47	in utero	N, S* Gn, Go
Escobar	1990	Échographie	« 16, 26 et 36 »	n=63, 28 et 24	in utero	N, S* Gn, Go
Sherwood	2001	Radiographie	10 à 22	n=61	formolés	Ba, SSO, N, S
Jeffery	2002	IRM	11 à 23	n=42	formolés	Ba, Fc, S
Jeffery and Spoor	2002	IRM	10 à 29	n=50	formolés	Ba, Fc, S
Jeffery and Spoor	2004	IRM	10 à 29	n=54	formolés	Ba, Fc, S
Roelfsema	2007	Échographie	« 18 à 34 »	n=126	in utero	Ba, Op, N, S** Gn

Légende du tableau : SD = semaine de gestation. Ba (basion), Op (opisthion), Ps (prospnéion), Pp (point pituitaire), N (Nasion), Sp (extrémité du cartilage septal), ENA (épine nasale antérieure), ENP (épine nasale postérieure), U (extrémité du palais mou), A (point le plus postérieur de la courbure sous l'ENA), point B (point le plus postérieur de la courbure de la symphyse mandibulaire), Go (Gonion), Gn (gnathion), Po (Pogonion), Bolton (point de Bolton). Mc (centre du cartilage de Merckel au niveau de la symphyse), MxD (lame dentaire maxillaire), MdD (lame dentaire mandibulaire), Nc (base du cartilage septal au niveau du palais primaire), ^{\$} Nasion cutané, * Selle turcique positionnée par rapport au processus clinioïde antérieur, ** selle Turcique entre la partie frontale et occipitale du sphénoïde dans le plan sagittal. L'étude de Tortil porte uniquement sur des points cutanés de profil. « Période foetale » en semaine d'aménorrhée. En gras sont soulignées les études portant sur l'ensemble de la période foetale avec un nombre suffisant de sujets (>30).

2.3.2 Anatomiques

Il s'agit d'études qui portent sur des fœtus formolés ou d'embryons en fin de période embryonnaire. L'analyse céphalométrique a toujours été réalisée au moins dans le plan sagittal et a toujours intéressé au moins la base du crâne. Les différentes études sont faites dans le plan de coupe sagittale médian et seuls les points sagittaux médians peuvent être utilisés pour l'analyse céphalométrique.

2.3.2.1 Plan de coupe sagittale médian

Le problème de la coupe anatomique est sa réalisation qui doit être faite dans le plan sagittal médian pour pouvoir identifier de façon précise les points de repère osseux médians. Burdi (Burdi 1965; Burdi 1969) a contourné le problème en réalisant une coupe sagittale légèrement paramédiane pour être sûr d'avoir sur une hémicoupe tous les éléments médians. Au contraire Johnston (Johnston 1974) ou Diewert (Diewert 1983) ont réalisé des coupes sériées de la région sagittale médiane et ils ont choisi celle qui était médiane, c'est-à-dire où le plus grand nombre de structures médianes étaient visibles.

L'âge des fœtus a été estimé à partir des distances vertex coccyx, la longueur du pied, le poids et/ou le diamètre de la tête et dans aucune étude l'âge en fonction de la date des dernières règles était connu. L'étude de Diewert (Diewert 1983) porte sur la période transitionnelle entre la fin de la période embryonnaire avec 33 embryons du stade 19 au stade 23 et 16 fœtus entre 9 et 10 semaines de développement.

L'âge a servi de variable explicative dans les modèles de régression linéaire dans les trois études concernant la période fœtale. Johnston (Johnston 1974) a fait une étude de superposition des différentes mesures en utilisant comme plan de superposition la ligne S-N et comme point d'enregistrement le point S puis il a normalisé la distance S-N. Diewert (Diewert 1983) a fait une analyse descriptive simple et a calculé les rapports de vitesse de croissance.

2.3.2.2 Analyse anatomique de la croissance

La comparaison entre les trois études de la période fœtale et celle de la période embryofœtale est difficile, car Diewert (Diewert 1983) a utilisé des points de repère souvent différents même si leur signification est similaire ; de plus la période fœtale étudiée est très restreinte. Le principal objectif des différentes études était de définir un profil de croissance des structures anatomiques et de déterminer leur allométrie. Ils ont tous étudié l'angle de flexion de la base du crâne, la croissance préchordale et parachordale, la longueur du palais osseux et les dimensions du septum nasal.

Burdi (Burdi 1965; Burdi 1969) a étudié en plus la longueur du palais mou et l'orientation du plan palatin (Figure 23). Seul Johnston (Johnston 1974) (Figure 24) et Ford (Ford 1956) ont étudié la position du menton (angle facial, distance Ba-Me, hauteur totale de la face) dans l'architecture craniofaciale. Diewert (Diewert 1983) a étudié la position du cartilage de Meckel au niveau de la symphyse mandibulaire. Seul Ford (Ford 1956) a étudié la fosse crânienne postérieure.

2.3.2.3 Résultats des études anatomiques

2.3.2.3.1 Croissance de la base du crâne

Tous les auteurs concluent à une croissance linéaire de la base du crâne et du massif facial avec notamment une différence de vitesse de croissance entre la portion préchordale et parachordale qui varient du simple au double pour la portion préchordale. Ainsi la partie

antérieure de la base du crâne, le massif facial et la mandibule ont une croissance isométrique (Johnston 1974) alors que la partie postérieure de la base du crâne croît plus lentement. D'après les données de Diewert (Diewert 1983) l'accélération de la croissance préchordale semble se produire dès le stade 21 de la période embryonnaire (Figure 25).

Figure 23: Schéma montrant les principales distances et angles étudiés dans l'étude de Burdi (Burdi 1969).

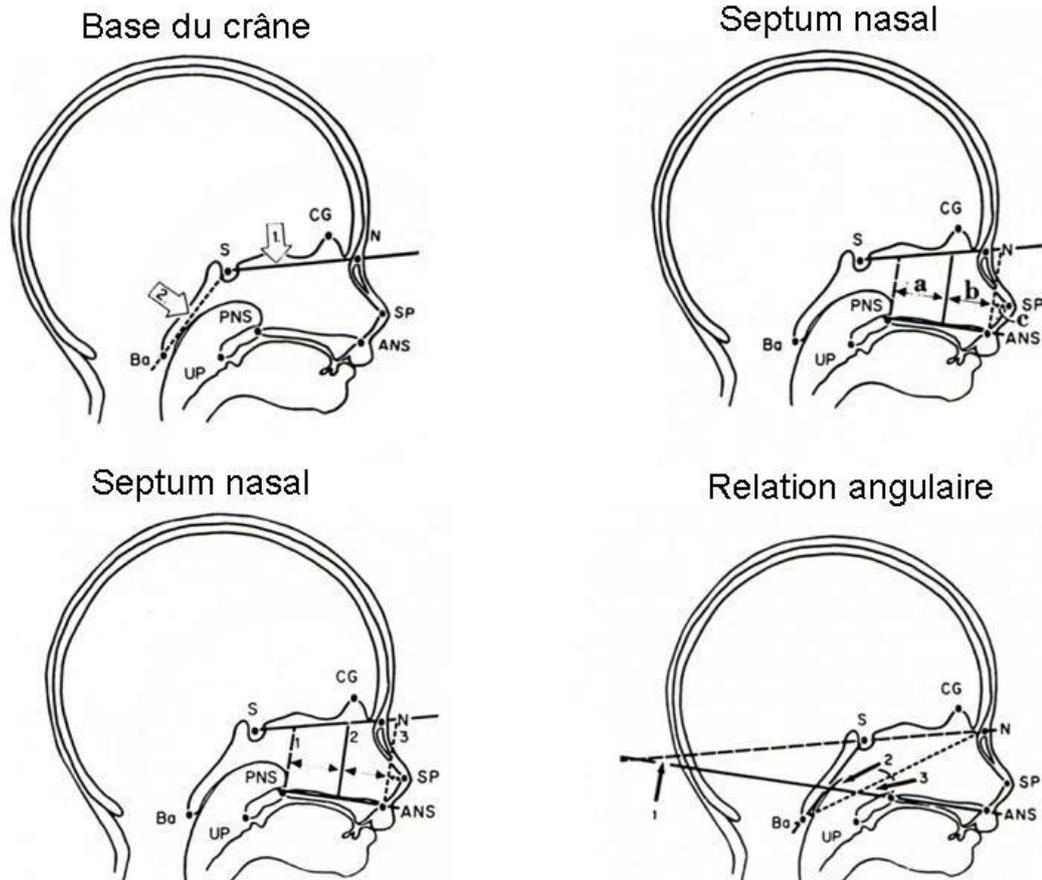
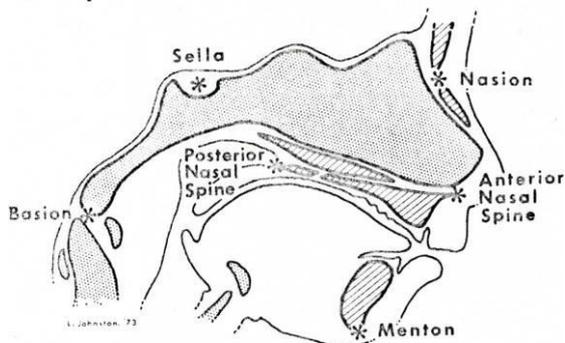


Figure 24 : Analyse céphalométrique utilisée par Johnston (Johnston 1974)

a. Cephalometric Landmarks:



b. Cephalometric Analysis:

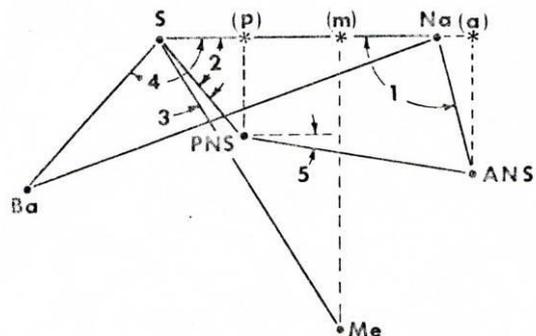
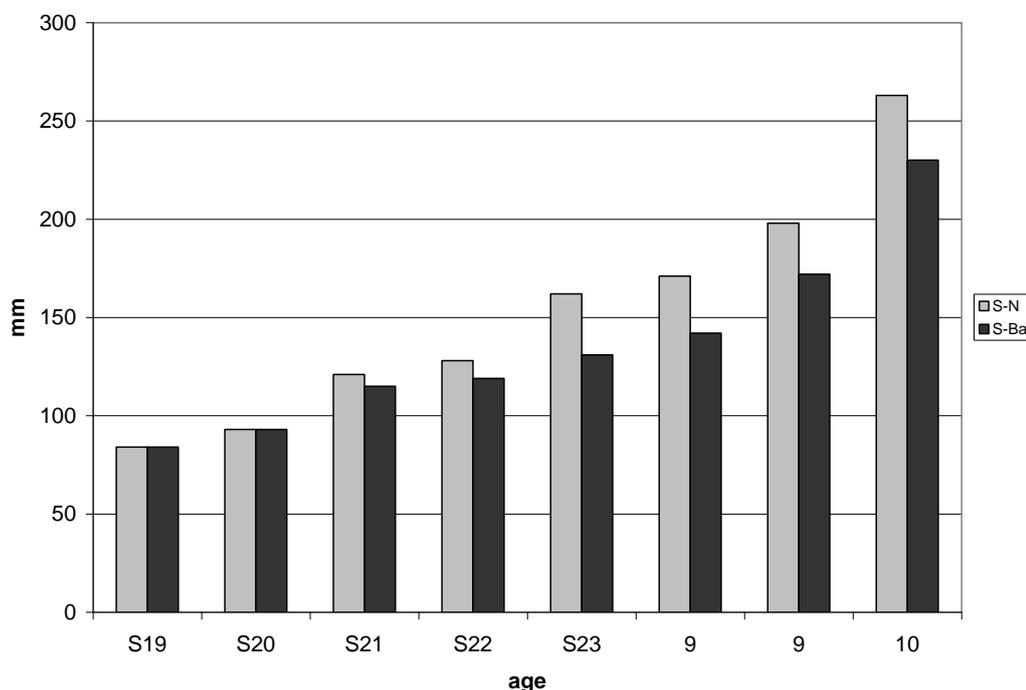


Figure 25 : Histogramme représentant les données de la longueur S-N et S-Ba au cours des derniers stades embryonnaire et au début de la période fœtale d'après les données de Diewert (Diewert 1983). La 9e semaine de développement a été subdivisée en précoce et tardive.



En reprenant les chiffres bruts de l'étude de Ford (Ford 1956) on s'aperçoit que la croissance préchordale et parachordale sur l'ensemble des deux trimestres tend à décroître en fin de grossesse avec un modèle de régression qui est plutôt polynomial d'ordre 2 comme la longueur du septum nasal (Figure 26). Ce résultat est discordant avec les résultats des 2 autres études anatomiques de la période fœtale pour lesquelles la croissance de ces structures est linéaire. Toutefois, il est à noter que l'âge estimé des fœtus était classé par classe d'âge de 1 semaine de 10 à 22 semaines d'aménorrhée et par classe 2 semaines de 22 à 40 semaines d'aménorrhée dans l'étude de Ford (Ford 1956).

Au cours de la période fœtale, la différence de croissance entre les deux parties de la base du crâne semble être associée à une augmentation de l'angle de flexion de la base du crâne. L'angle NSBa augmente de 135,4° à 10 semaines d'aménorrhée jusqu'à 149° à 40 semaines d'aménorrhée (Ford 1956) et suit un modèle de régression linéaire ($y=123,9+0,35x$) en fonction de la distance vertex coccyx c'est-à-dire de la croissance générale (Burdi 1969).

Au cours de la période transitionnelle, l'angle NSBa augmente entre les stades 19 ($117^{\circ}\pm 4$) et 20 ($127^{\circ}\pm 4$) et reste globalement le même jusqu'au début de la période fœtale après que le chondrocrâne ait fini sa formation ($130^{\circ}\pm 9$ à 9 semaines de développement et $127^{\circ}\pm 11$ à 10 semaines de développement),

La croissance du foramen magnum pour Ford (Ford 1956) semble présenter un ralentissement de sa croissance en fin de 3e trimestre comme les autres données biométriques (Figure 27). L'angle bassioccipito-foraminal, déterminé par les points PsBaOp, augmente de 120,2° à 10 semaines d'aménorrhée jusqu'à 143° à 40 semaines d'aménorrhée ce qui représente une ouverture de plus de 20° en deux trimestres contre une ouverture de moins de 15° pour l'angle de la base du crâne.

Figure 26 : Diagramme de dispersion et modèle de régression réalisée à partir des données de l'étude de Ford (Ford 1956) concernant la croissance préchordale (Pp-Na) et parachordale (Ba-Pp) de la base du crâne, ainsi que la longueur du septum nasal (L Septum).

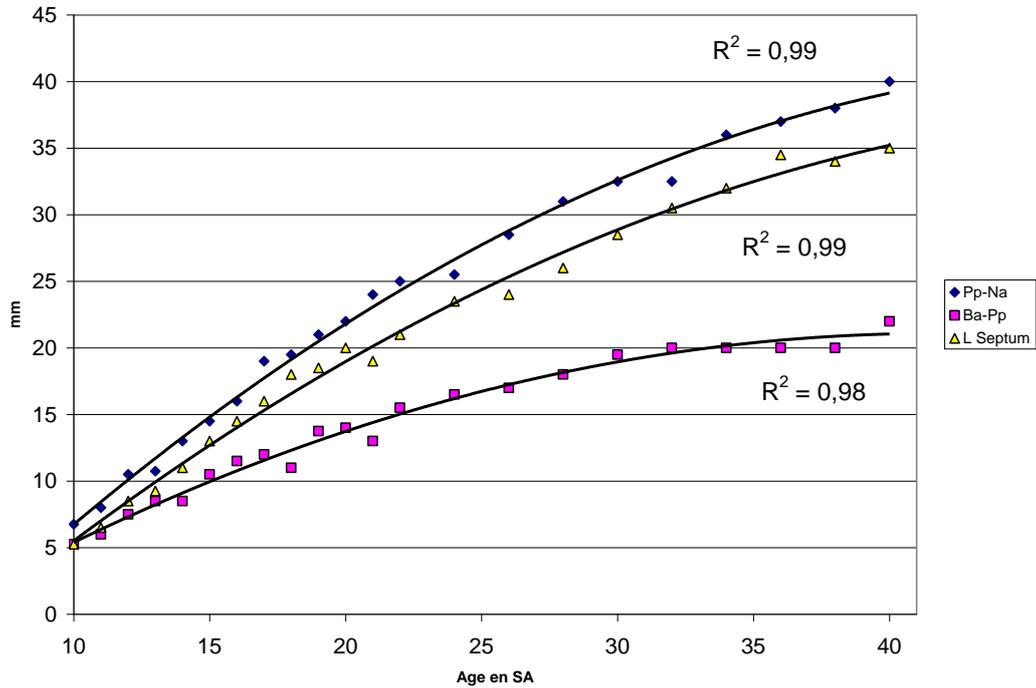
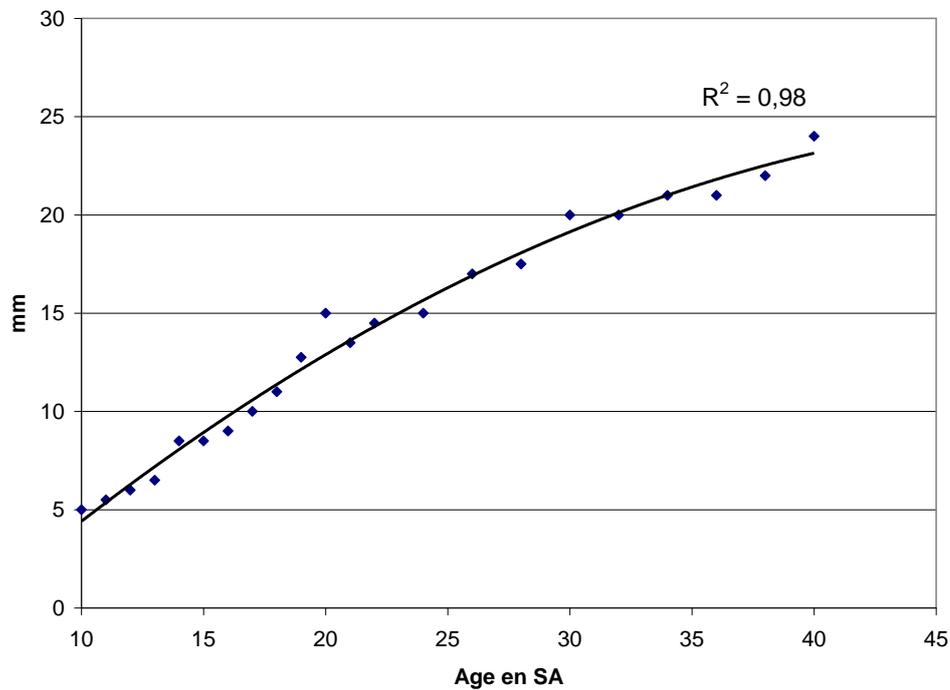


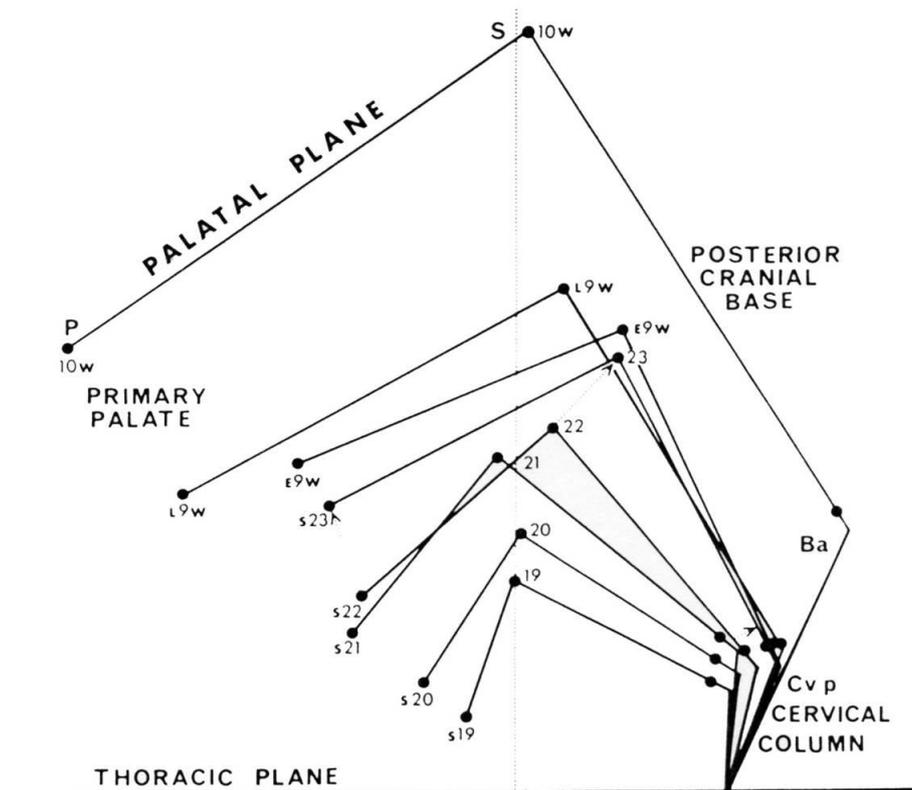
Figure 27 : Diagramme de dispersion et modèle de régression réalisé à partir des données de l'étude de Ford (Ford 1956) concernant la croissance du foramen magnum (Op-Ba)



2.3.2.3.2 Croissance maxillomandibulaire

La croissance du septum nasal est particulièrement importante au cours de la période fœtale avec des vitesses de croissance identiques à celle de la partie préchordale. Cette croissance commence dès la fin de la période embryonnaire avec une augmentation explosive de la hauteur du massif facial en même temps que la tête se redresse en haut et en arrière de 35° (Diewert 1983). Il n'y a pas de modification du plan palatin par rapport la base du crâne (ligne S-Ba) et dès le stade 20 le plan palatin reste à 90° (Figure 28).

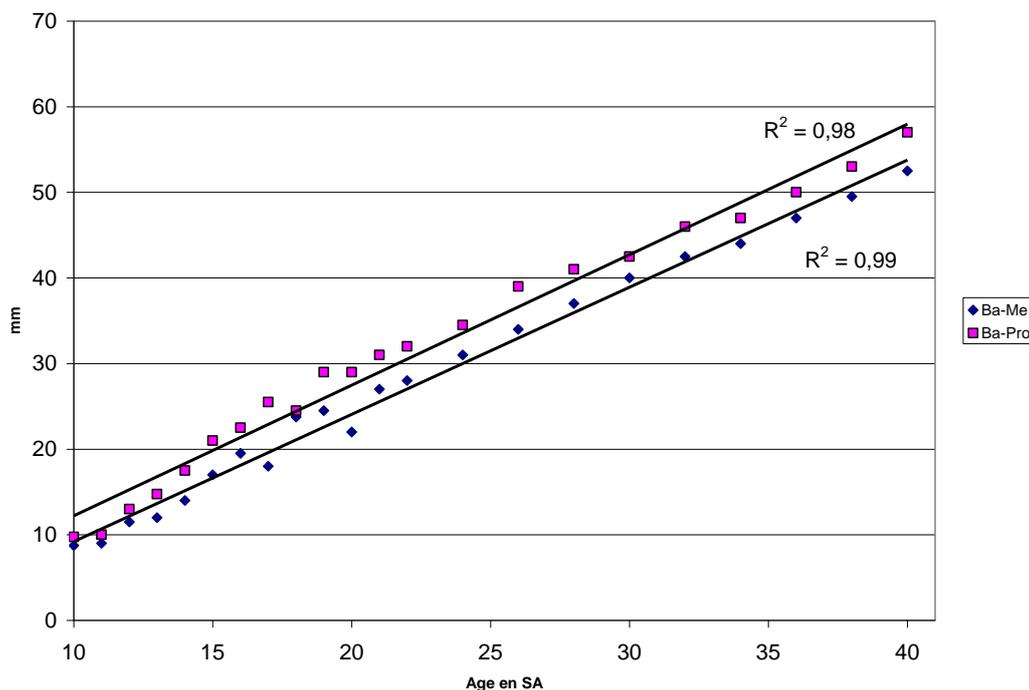
Figure 28 : Modification des structures du massif facial par rapport au thorax. La position du plan palatin est d'environ 90° par rapport au plan postérieur de la base du crâne (Ba-S). S19 (stade 19), E9w (début de la 9e semaine de développement), L9w (fin de la 9e semaine de développement).



La croissance en longueur du septum nasal présente une relation allométrique avec la distance vertex coccyx du type (longueur du septum nasal) = $0,23 * (\text{distance vertex coccyx})^{0,86}$ pour Ford (Ford 1956) et suit un modèle de régression linéaire pour Burdi (Burdi 1969) avec la formule suivante (longueur du septum nasal) = $28,375 + 0,463(\text{distance vertex coccyx})$. Le déplacement de l'épine nasale antérieure par rapport à la partie préchordale de la base du crâne se fait en avant et en bas de façon isométrique au 2e trimestre (Burdi 1965; Johnston 1974) sans modification du plan palatin par rapport à la ligne S-N tout au long de la période fœtale (Burdi 1969).

La position du menton par rapport à la base du crâne antérieure croît de façon isométrique en hauteur (Johnston 1974) et la distance entre la mandibule et le basion, c'est-à-dire la base du crâne postérieure, semble augmenter de façon tout à fait linéaire au cours du temps (Ford 1956) (Figure 29).

Figure 29 : Diagramme de dispersion et modèle de régression réalisés à partir des données de l'étude de Ford (Ford 1956) concernant la position du menton et du Prosthion par rapport au basion.



La croissance relative du maxillaire et de la mandibule est étudiée en comparant la dimension Basion-Prosthion et Basion-Menton (Ford 1956). Le rapport des deux distances est globalement similaire avec pourtant une croissance relativement moins importante de la distance Basion-Menton entre 12 et 20 semaines d'aménorrhée (Figure 29).

La diminution de la croissance de la mandibule au cours de cette période peut être expliquée par le mode de croissance de la mandibule qui change à ce moment. Au cours de la période fœtale précoce, la croissance de la mandibule est encore sous l'influence de la croissance du cartilage de Meckel qui devient de moins en moins important au fur et à mesure que se fait le développement, pour devenir insignifiant chez le fœtus. En attendant que l'articulation temporo-mandibulaire soit fonctionnelle et que le cartilage du processus condylien se forme, il existe une décélération de la croissance de la mandibule par rapport au maxillaire entre 12 et 20 semaines d'aménorrhée.

Avant 12 semaines d'aménorrhée et pendant la période transitionnelle, la croissance du cartilage de Meckel et celle de la langue ne change pas de direction par rapport au plan palatin, malgré la fusion des lames palatines, et par rapport au plan postérieur de la base du crâne (Diewert 1983).

2.3.3 Radiographiques

La radiographie permet une projection des points latéraux sur le plan sagittal médian ce qui n'est pas possible pour les coupes anatomiques. L'avantage par rapport aux coupes anatomiques est de pouvoir utiliser un plan de référence comme le plan de Francfort.

2.3.3.1 Radiographie de profil de la tête

La technique est identique à celle utilisée en pratique courante, c'est-à-dire que la tête des fœtus a été positionnée dans un céphalostat adapté à la taille de la tête. Les radiographies obtenues sont donc standardisées et le plan de référence correspond au plan sagittal médian.

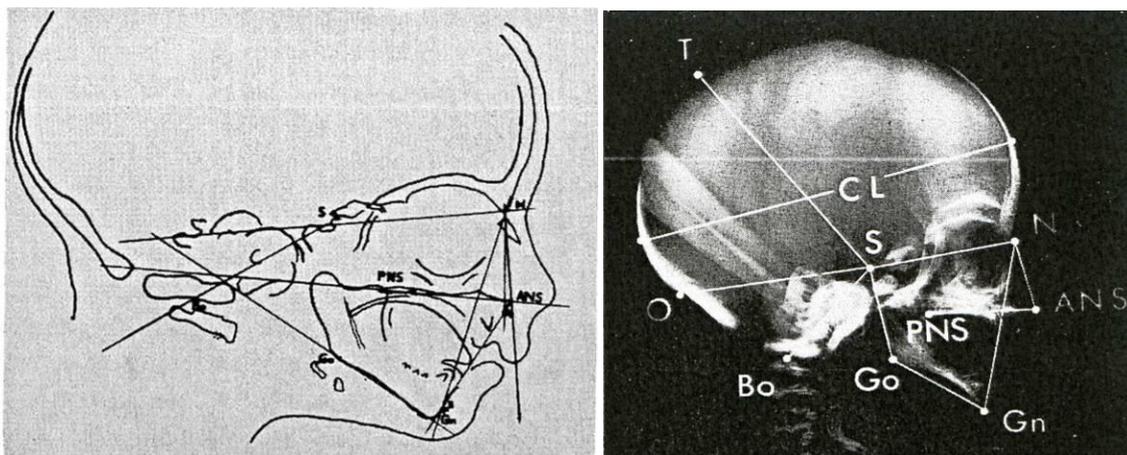
L'âge des fœtus a été estimé à partir de la distance vertex coccyx et/ou de la longueur du pied, du poids ou des points d'ossification décrits par Noback et Robertson (Noback and Robertson 1951) dans l'étude de Levhin (Levihh 1967).

2.3.3.2 Analyse céphalométrique radiologique

Les analyses de Houpt (Houpt 1970) et Levhin (Levihh 1967) correspondent tout à fait aux analyses céphalométriques utilisées en orthopédie dentofaciale avec l'analyse de la position de la mandibule et du maxillaire par rapport à la base du crâne et l'étude du décalage maxillomandibulaire (Figure 30). Levhin (Levihh 1967) utilise dans son analyse le point A (point le plus postérieur de la courbure allant de l'ENA à la crête alvéolaire maxillaire), et le point B (point le plus postérieur de la courbure allant du Pogonion à la crête alvéolaire mandibulaire) pour étudier le décalage maxillomandibulaire.

Par contre dans l'étude de Sherwood et al. (Sherwood, Mooney et al. 2001) seule la croissance de la base du crâne a été étudiée et particulièrement la croissance des différentes synchondroses. En fait il s'agit surtout d'une étude comparative entre deux échantillons de fœtus, un normal et un porteur de fentes labio-palatine. Les variables étudiées et la majorité des points de repère sont propres à l'étude et ne correspondent pas à ceux utilisés en céphalométrie radiologique.

Figure 30 : Reproduction de l'analyse radiologique de Levhin (gauche) et de Houpt (droite).

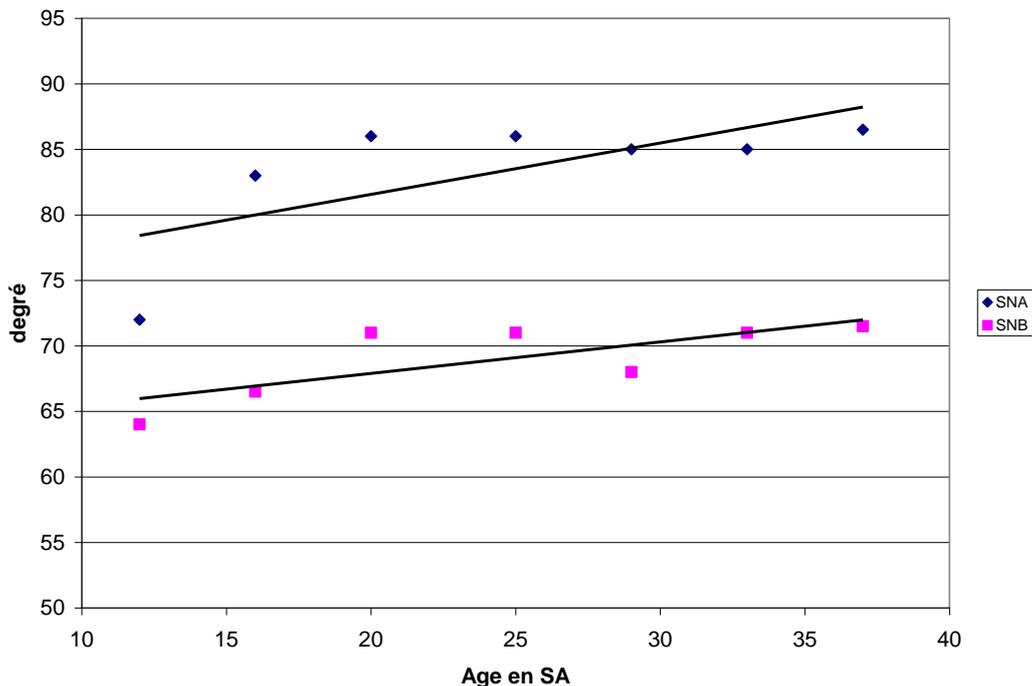


2.3.3.3 Résultats des études radiologiques

L'étude de Levhin (Levihh 1967) couvre la plus grande partie de la période fœtale ce qui en fait l'étude de référence à nos yeux. Toutes les distances linéaires mesurées dans le sens vertical et antéropostérieur ont un profil de croissance non linéaire qui décroît à la fin du troisième trimestre. L'angle de la base du crâne (N-S-point de Bolton) augmente de $149,5^\circ$ en début de 2e trimestre jusqu'à 153° en fin de 3e trimestre, soit une ouverture de $3,5^\circ$. Le décalage maxillomandibulaire (angle ANB) à partir de 16 semaines d'aménorrhée est relativement constant de l'ordre de 15° alors qu'il est de 8° entre 12 et 15 semaines d'aménorrhée. Les angles SNA et SNB tendent à augmenter de 4 à 5° jusqu'à 25 semaines d'aménorrhée pour rester constants jusqu'à la fin de la grossesse (Figure 31).

Houpt (Houpt 1970) a étudié uniquement la période de 12 à 19 semaines de gestation et retrouve des croissances linéaires pour les distances ce qui correspond à la partie initiale des courbes de croissance établie par Levhin (Levihh 1967).

Figure 31 : Diagramme de dispersion et modèle de régression linéaire réalisée à partir des données de l'étude de Levihin (Levihn 1967) pour l'angle SNA et SNB.



L'étude de Sherwood et al. (Sherwood, Mooney et al. 2001) montre que la croissance de la base du crâne des fœtus porteurs d'une fente labio-palatine n'est pas différente de celle des fœtus normaux sur la période d'étude c'est-à-dire le deuxième trimestre. Globalement, la longueur totale de la base du crâne (Ba-N) augmente de 145% entre 10 et 22 semaines d'aménorrhée selon un modèle qui semble linéaire, la longueur antérieure (S-N) et la longueur postérieure (Ba-S) augmentent de 125% et de 99% respectivement. L'angle de flexion de la base du crâne (BaSN) augmente chez les fœtus normaux de 119° à 134° entre 12 et 14 semaines d'aménorrhée et reste stable jusqu'à 22 semaines d'aménorrhée.

2.3.4 Céphalométrie par résonance magnétique

2.3.4.1 Matériels et méthodes

Les études conduites par Jeffery et Spoor (Jeffery 2002; Jeffery and Spoor 2002; Jeffery and Spoor 2004) ont été réalisées sur une série d'une cinquantaine de fœtus. L'âge était de 10 à 29 semaines d'aménorrhée, estimé à partir de données biométriques (distance vertex coccyx, longueur du pied et diamètre bipariétal). Il ne s'agit pas à proprement parler d'études céphalométriques, car seule la base du crâne a été étudiée sauf dans une étude où le massif facial a été étudié par la méthode des procrustes. Néanmoins l'étude d'imagerie par résonance magnétique (IRM) à haute résolution permet d'avoir en plus des mesures linéaires des études sur les volumes comme celui du cerveau par exemple.

2.3.4.2 Résultats de l'étude IRM

Ils montrent que la partie préchordale de la base du crâne croît de manière linéaire deux fois plus vite que la partie postchordale dans le plan sagittal et que l'angle de la base du crâne tend à augmenter. Il passe de 132° entre 10 et 13 semaines d'aménorrhée à 141,5° entre 27 et 29 semaines d'aménorrhée. L'augmentation de l'angle de flexion de la base du crâne, qu'ils appellent rétroflexion, n'est pas liée à l'augmentation relative du volume cérébral, mais à la croissance de la calvaria donc à la croissance générale et à l'âge du fœtus qui a été estimé

avec le diamètre bipariétal. La rétroflexion de la base du crâne entraîne un changement de forme de la base du crâne et du massif facial qui est centré sur la région intrasphénoïdienne, c'est-à-dire entre le basiprésphénoïde et le basipostsphénoïde (Jeffery and Spoor 2004).

La variation de forme la plus importante est l'extension de la base du crâne et la projection relative du massif facial en haut et en avant. Celle-ci est secondaire à un ralentissement de la croissance du basiprésphénoïde et à une augmentation relative de sa hauteur. Parallèlement, l'accroissement du palais dur (ENA-ENP) est relativement plus rapide que celle de la lame criblée de l'ethmoïde.

2.3.5 Échographie par ultrasons

L'exploration échographique de la face a été développée initialement au niveau des orbites (Aubry, Aubry et al. 1981; Mayden, Tortora et al. 1982) ou du nez et de la lèvre, (Christ and Meininger 1981; Christ and Meininger 1983) mais il s'agit essentiellement de données biométriques. À notre connaissance, aucune étude céphalométrique architecturale de la tête n'a été réalisée avant Tortill (Tortil 1986) ou Escobar (Escobar, Bixler et al. 1988; Escobar, Bixler et al. 1990). Bien qu'il ne s'agisse pas d'analyse céphalométrique, l'étude de l'index craniofacial décrite par Roelfsema (Roelfsema, Hop et al. 2007) mérite une attention particulière. Elle est basée sur l'étude de la variation globale de seize mesures biométriques faites dans les trois plans de l'espace.

2.3.5.1 Datation et période d'étude

À la différence des études anatomiques et radiographiques, les études échographiques ultrasonographiques présentent deux avantages importants :

- elles sont réalisées chez le fœtus vivant in utero.
- l'âge est déterminé à partir de la date connue des dernières règles. Ceci peut être confirmé par les données biométriques du premier trimestre.

La période étudiée correspond toujours au deuxième et troisième trimestre de grossesse entre 10 semaines et 39 semaines d'aménorrhée ; date à laquelle l'extrémité céphalique fœtale peut être encore observée sans difficulté (Tortil 1986).

L'étude céphalométrique au cours de cette période peut être réalisée de façon transversale ou bien de façon longitudinale. L'étude céphalométrique d'Escobar et al. (Escobar, Bixler et al. 1990) est réalisée à trois dates distinctes qui sont 16 semaines d'aménorrhée (n=63), 26 semaines d'aménorrhée (n=28) et 36 semaines d'aménorrhée (n=24). Il est d'ailleurs regrettable qu'il n'ait pas choisi l'intervalle de temps durant laquelle l'exploration morphologique et biométrique est la plus intéressante pour le dépistage des malformations. Roelfsema et al. (Roelfsema, Hop et al. 2007) proposent une approche longitudinale réalisée au cours d'une étude prospective. Il s'agissait d'une étude menée pendant 2 ans chez 129 femmes présentant une grossesse normale à faible risque avec un fœtus unique. Trois patientes ont été exclues pour malformation fœtale découverte à la naissance et 126 femmes ont été analysées. Pour chaque femme 4 échographies ont été réalisées à 3 ou 5 semaines d'intervalle. La dernière échographie n'a pas pu être réalisée dans 5 cas et dans 5 cas l'enregistrement des mesures a été réalisé que partiellement.

2.3.5.2 Coupe sagittale ultrasonographique

L'incidence sagittale de l'extrémité céphalique peut être obtenue sans difficulté jusqu'à 39 semaines d'aménorrhée, car au-delà, la visualisation du profil dans sa totalité devient impossible à effectuer du fait de la position du fœtus dans l'utérus gravide (Tortil 1986). Pour

obtenir ce plan, la face du fœtus doit être face à la sonde ce qui permet d'observer l'étage antérieur du crâne, l'étage postérieur du crâne, la hauteur totale du crâne et de la face (Roelfsema, Hop et al. 2007).

Toutefois bien que l'acquisition du plan sagittal échographique soit relativement rapide une fois entraînée, moins de cinq minutes, toutes les structures ne sont pas forcément visualisables (Babcock, McGahan et al. 1996). La bonne visualisation des structures du massif facial dans le plan sagittal est d'ailleurs la plus difficile à obtenir par rapport au plan axial ou coronal. Difficulté qui augmente encore au-delà de 24 semaines d'aménorrhée.

2.3.5.3 Points de repère échographiques

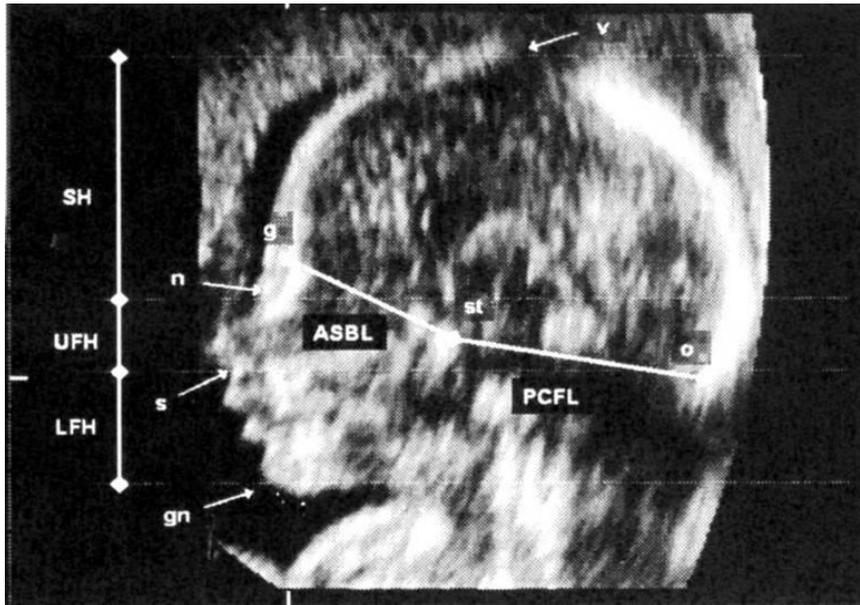
Le choix des points de repère par principe doit être soumis aux mêmes règles que dans l'analyse céphalométrique radiologique c'est-à-dire que les points doivent être choisis en fonction de leur intérêt et non pas parce qu'ils sont les plus visibles.

Cette difficulté vient se surajouter à celle déjà posée par l'obtention d'un plan de coupe sagittal échographique. La majorité des études céphalométriques sont basées sur des points cutanés (Tortil 1986) ou des points exocrâniens visibles comme le Vertex, l'Opithocranion ou la Glabelle (Escobar, Bixler et al. 1988; Roelfsema, Hop et al. 2007). L'utilisation de ces derniers comme repères est discutable du fait même de l'ossification progressive de la calvaria et de sa croissance tout au long de la période fœtale.

Les trois points de repère de la base du crâne utilisé en échographie sont le Nasion, la Selle Turcique et un point postérieur qui peut être l'Opithocranion ou la première vertèbre cervicale qui n'est pas une structure crânienne (Roelfsema, Grijseels et al. 2007).

La définition du point Selle Turcique varie entre les auteurs. Tortill (Tortil 1986) sans la définir signale que dans cette incidence on peut discerner la dépression située au niveau du sphénoïde correspondant à la selle turcique. Escobar (Escobar, Bixler et al. 1988) la situe en regard des processus clinoides antérieurs et Roelfsema et al. (Roelfsema, Grijseels et al. 2007) la situe à l'intersection de l'axe des parties pétreuses de l'os temporal et du bord du sphénoïde entre sa partie frontale et occipitale. Dans les deux cas, ils utilisent le plan axial en complément du plan sagittal pour localiser la selle turcique. En regardant les images de Roelfsema (Roelfsema, Grijseels et al. 2007) il nous semble qu'il positionne la selle turcique plus au niveau du centre d'ossification du basipostsphénoïde que véritablement au niveau de la selle turcique proprement dite (Figure 32).

Figure 32 : Étude biométrique de profil de l'étage antérieur de la base du crâne (ASBL), de l'étage postérieur de la base du crâne (PCFL), de la hauteur du crâne (SH), de la hauteur supérieure (UFH) et inférieure de la face (LFH) (Roelfsema, Hop et al. 2007).

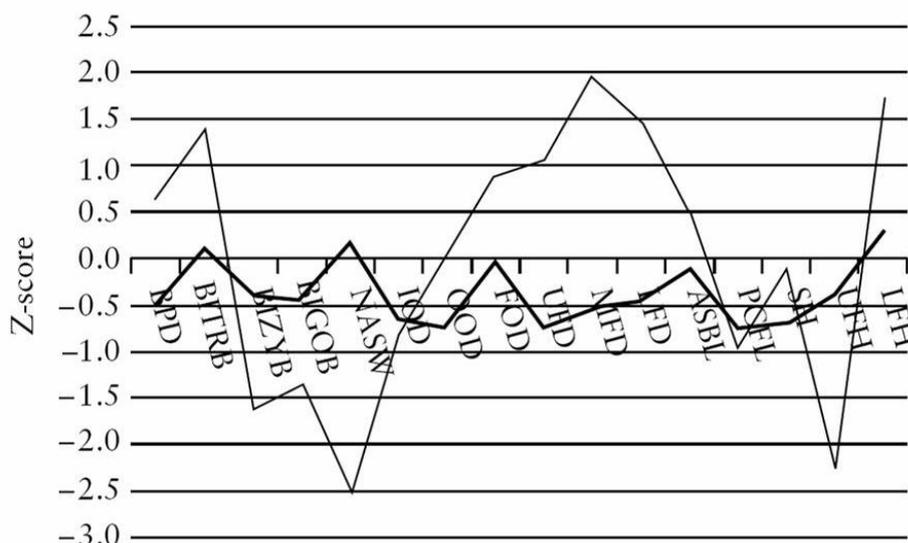


Les points de repère cutanés de la face sont le point Menton ou le Gonion pour la mandibule et le point Sous-nasal et la pointe du nez pour le massif facial. Tortil (Tortil 1986) utilise en plus pour le massif facial le prémaxillaire.

2.3.5.4 Index craniofacial

L'index craniofacial de Roelfsema et al. (Roelfsema, Hop et al. 2007) est déterminé à partir de 16 variables mesurées dans le plan axial (n=9), dans le plan coronal (n=2) et dans le plan sagittal (n=5). Pour l'ensemble de la population étudiée, une analyse de régression en fonction de l'âge en semaines d'aménorrhée a été calculée pour chaque variable au moyen d'analyse de mesures répétées. Puis les résultats des analyses de régression ont été utilisés pour calculer le Z-score individuel pour chaque mesure et à chaque date selon la formule (variables mesurées - variables estimées)/déviations standard. Un modèle du profil craniofacial a été réalisé à partir des Z-Scores de chaque variable et l'index craniofacial global est calculé à partir de la variation des 16 variables (Figure 33).

Figure 33 : Modèle du profil craniofacial pour un fœtus ayant la variation de l'index craniofacial la plus faible (trait gras) et pour un fœtus ayant la plus élevée (trait fin)(Roelfsema, Hop et al. 2007).



2.3.5.5 Résultats échographiques dans le plan sagittal

2.3.5.5.1 Base du crâne

La longueur de la base du crâne mesurée par la distance Nasion-Opisthocranion est de $38,86 \pm 3,67$ mm à 16 semaines d'aménorrhée, de $71,71 \pm 6,11$ mm à 26 semaines d'aménorrhée et de $96,42 \pm 9,75$ mm à 36 semaines d'aménorrhée (Escobar, Bixler et al. 1990).

La mesure de l'angle de flexion de la base du crâne entre la ligne Nasion-Selle Turcique et la ligne Selle-Turcique-Partie ventrale de la première vertèbre, ligne située dans l'axe pharyngé, est réalisable dans 69% des échographies (341/495) (Roelfsema, Grijseels et al. 2007). Cet angle diminue de façon linéaire de 138° à 18 semaines d'aménorrhée jusqu'à 132° à 34 semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire une fermeture de 6° , et ne semble pas être corrélé à la croissance volumique du cerveau ($p=0,15$).

En fonction de l'âge, le profil de croissance en longueur de la fosse crânienne antérieure (Glabelle-Selle turcique) est de type polynomial d'ordre 2 concave ($23,28 + 1,552x - 0,0339x^2$) alors que celui de la fosse postérieure est linéaire ($34,34 + 2,37x$) sur la période étudiée (Roelfsema, Grijseels et al. 2007). Globalement l'accroissement de la fosse crânienne postérieure par rapport à celui de la fosse crânienne antérieure est plus important, les deux étant bien déterminés par la croissance volumique du cerveau ($p < 0,0001$). Compte tenu des points de repère utilisés, les auteurs suggèrent que leurs résultats doivent être interprétés prudemment par rapport aux études précédentes.

2.3.5.5.2 Étage maxillomandibulaire

Les données biométriques de l'étude d'Escobar (Escobar, Bixler et al. 1990) sont reportées dans le Tableau 3. La profondeur faciale correspond à la longueur de la base du crâne antérieure utilisée comme référence dans la céphalométrie radiologique.

Tableau 3 : Données biométriques en mm (moyenne et écart type) des variables dans le plan sagittal médian (Escobar, Bixler et al. 1990).

Variables	16SA (n=63)	26SA (n=28)	36SA (n=26)
Hauteur faciale (Nasion-menton)	$18,79 \pm 4,30$	$35,79 \pm 4,56$	$47,40 \pm 4,84$
Profondeur faciale (Nasion-Sella)	$15,20 \pm 2,57$	$28,77 \pm 2,97$	$38,70 \pm 6,27$
Profondeur mandibulaire (Menton-Gonion)	$13,79 \pm 2,37$	$28,86 \pm 4,53$	$35,50 \pm 5,62$

La hauteur totale de la face (point Ophryon-Menton) augmente progressivement sans « à coups » tout au long des deux derniers trimestres de la grossesse (Tortil 1986). Jusqu'à 29 semaines d'aménorrhée, l'étage supérieur croît plus vite que l'étage inférieur et par la suite il se produit une inversion au profit de l'étage inférieur. Ce dernier subit une très forte accélération entre 28 semaines d'aménorrhée et 30 semaines d'aménorrhée tandis que l'étage supérieur croît très lentement. Mais une dernière accélération entre 36 et 37 semaines d'aménorrhée ramènent celui-ci à une valeur très proche de celle de son homologue inférieur.

L'angle Occiput-Nasion-Menton et l'angle Occiput-Nasion-prémaxillaire renseignent sur la position respective de la mandibule et du prémaxillaire par rapport au champ crânien (Figure 34). Alors que les angles évoluent globalement parallèlement de 13 semaines d'aménorrhée à 22 semaines d'aménorrhée, le prémaxillaire étant plus projeté que le menton, on voit apparaître un changement brusque à partir de 22 semaines d'aménorrhée. L'angle de projection du prémaxillaire augmente jusqu'à un plateau et l'angle de projection du menton diminue par à-coup pour se stabiliser après 35 semaines d'aménorrhée. D'après ces courbes il

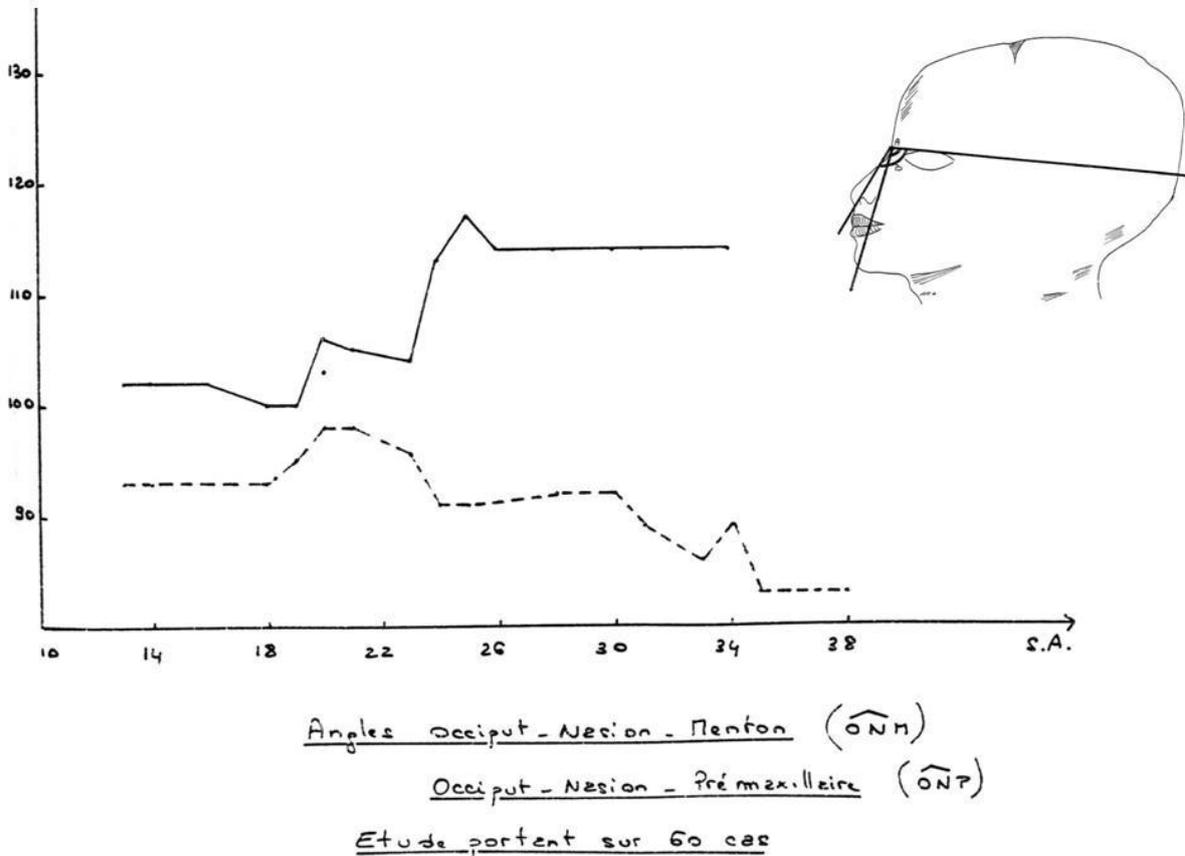
apparaît que le décalage entre le prémaxillaire et le menton augmente au cours du temps avec une impression de plus en plus marquée de rétrognathie.

2.3.5.5.3 Résultats de l'index craniofacial

La variabilité de l'index craniofacial a pu être calculée dans 71% des échographies réalisées dans la population normale. Cela signifie que dans 29% des cas au moins une des seize variables biométriques n'a pas pu être mesurée chez le fœtus. En effet pour calculer la variation de l'index il faut que les 16 mesures soient complètes pour chaque fœtus. En dessous de 22 semaines d'aménorrhée, la variabilité de l'index a pu être calculée dans 89% alors qu'en fin de grossesse ce taux chute à 47% après 30 semaines d'aménorrhée, car l'exploration de l'extrémité céphalique dans tous les plans est plus difficile. La variabilité de l'index craniofacial croît de façon linéaire en fonction de l'âge ($p < 0,001$) avec un index de 0,78 à 18 semaines d'aménorrhée et de 0,94 à 34 semaines d'aménorrhée.

Parmi les six fœtus présentant une malformation suspectée trois avaient un index craniofacial anormal (chondrodysplasie ponctuée, holoprocencéphalie, syndrome de Wiedmann Beckwith) avec un Z-Score au-delà du 95e percentile et trois avaient un index normal (syndrome de Bardet Biedl, trisomie 21, syndrome d'Alagill) (Roelfsema, Hop et al. 2007). L'utilisation de l'index craniofacial dans les fentes faciales montre qu'il est anormal dans les fentes syndromiques ($n=7$) alors que les fentes unilatérales isolées ($n=8$) avaient un index normal (Roelfsema, Hop et al. 2007). De plus l'index avait tendance à être anormal dans les fentes labio-palatines bilatérales dont six était des formes syndromiques.

Figure 34 : Profil de croissance de l'angle Occiput Nasion Menton (ligne pointillée, angle A) et de l'angle Occiput Nasion Prémaxillaire (ligne pleine, angle B) (Tortil 1986).



2.4 Dépistage prénatal

2.4.1 Diagnostic prénatal échographique

L'échographie systématique du deuxième trimestre, entre 20 et 25 semaines d'aménorrhée (SA), est une échographie essentiellement morphologique pour le dépistage de certaines malformations. Il s'agit d'un moyen non invasif d'explorer le fœtus in vivo dont le protocole est bien défini (rapport du comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal 2005). Parmi les éléments de la face nécessitant un examen morphologique obligatoire seule la lèvre supérieure est retenue pour le dépistage des fentes labiales avec ou sans fente palatine ce qui exclue le dépistage des fentes palatines isolées et les rétrognathies rencontrées dans la séquence de Pierre Robin.

Le diagnostic prénatal de rétrognathie avec ou sans séquence de Pierre Robin reste difficile malgré l'amélioration des techniques d'échographie et l'apparition de la 3D et 4D. Le diagnostic est le plus souvent évoqué par rapport à l'existence d'une « petite mandibule » ou d'un « petit menton » sur une vue de profil du fœtus, mais cela ne préjuge en rien du caractère pathologique ou non.

2.4.2 Diagnostic des rétrognathies

L'impression subjective de rétrognathie peut recouvrir à la fois la micrognathie (taille de la mandibule) et la rétromandibulie (position de la mandibule). La position de la mandibule varie avec celle de la base du crâne et doit être adaptée au maxillaire, ainsi pour étudier sa position il est indispensable de déterminer sa position par rapport à ces deux structures, c'est-à-dire la base du crâne et le maxillaire. Dans tous les cas de rétrognathie avec ou sans séquence de Pierre Robin, il existe une dysharmonie maxillomandibulaire par décalage anormal des deux mâchoires. Donc, pour obtenir un diagnostic objectif il paraît indispensable de quantifier ce décalage comme cela est réalisé en céphalométrie radiologique.

À partir d'une large série de malformations faciales, dont 66% avait des anomalies chromosomiques, Nicolaidis et al. (Nicolaidis, Salvesen et al. 1993) ont montré que le diagnostic subjectif de rétrognathie échographique à partir du profil était beaucoup moins performant que lors de l'examen clinique foetopathologique. Dans la série rétrospective de Vettraino et al. (Vettraino, Lee et al. 2003) le diagnostic de rétrognathie est réalisé en moyenne à 20,5 SA \pm 4,7 et 93% des rétrognathies isolées avait en fait des anomalies associées retrouvées en postnatal, dont les plus fréquentes sont les fentes palatines, ou des complications néonatales.

Les index biométriques proposés actuellement permettant de quantifier le degré de rétrognathie ne prennent pas en compte l'architecture globale de la face et notamment celle du maxillaire (Paladini, Morra et al. 1999; Rotten, Levailant et al. 2002) ou n'utilisent qu'un seul paramètre facial (Palit, Jacquemyn et al. 2008). Plusieurs auteurs ont proposé des index biométriques de la mandibule (Paladini, Morra et al. 1999; Zalel, Gindes et al. 2006; Palit, Jacquemyn et al. 2008) ou des courbes de croissance de la mandibule (Otto and Platt 1991; Chitty, Campbell et al. 1993) qui peuvent être utiles pour le diagnostic de micrognathie, mais qui restent insuffisants pour étudier la position de la mandibule dans l'architecture et ne quantifient pas le décalage maxillomandibulaire.

Certains auteurs ont proposé des analyses céphalométriques plus complètes de la face (Escobar, Bixler et al. 1990) avec calcul d'index craniofacial dans les trois plans de l'espace, (Roelfsema, Hop et al. 2006) mais encore une fois il s'agit de biométrie structurale sans étude

de la relation des structures les unes avec les autres et avec des points de repère anatomiques critiquables notamment au niveau des plans de référence de la base du crâne.

Le diagnostic de la rétrognathie peut être amélioré par l'utilisation de la 3D qui visualise mieux l'étage inférieur de la face et donc le profil, mais elle ne quantifie pas le décalage squelettique avec le maxillaire (Lee, McNie et al. 2002).

2.4.3 Diagnostic de Pierre Robin

Le diagnostic de fente palatine, qui est associée à la rétrognathie dans la séquence de Pierre Robin est également un diagnostic échographique prénatal difficile puisqu'il est fait dans 0% à 22% des cas selon les séries (Clementi, Tenconi et al. 2000; Cash, Set et al. 2001; Sohan, M et al. 2001; Rotten and Levailant 2004). Concernant la séquence de Pierre Robin le diagnostic peut être précisé par la recherche d'une fente palatine en U grâce à l'exploration du palais dur avec reconstruction 3D en sachant que les techniques d'exploration du voile du palais ne sont pas encore performantes (Paladini, Morra et al. 1999; Rotten, Levailant et al. 2002). Nos études anatomiques réalisées en collaboration avec les échographistes ont permis de mettre au point une technique nouvelle pour l'exploration du palais dur (Faure, Captier et al. 2007) et du palais mou (Faure, Baumler et al. 2008). Cette technique permet d'obtenir à partir de l'échographie 3D une visualisation par rendu de volume du palais dans sa totalité en sachant que le palais mou n'est pas dans le même plan que le palais dur (Captier, Faure et al. 2008).

Même si le diagnostic de glossoptose est possible et qu'il peut renforcer le diagnostic d'une séquence de Pierre Robin (Bronstein, Blazer et al. 2005) il ne préjuge pas de la sévérité éventuelle des troubles fonctionnels après la naissance.

2.4.4 Pronostic fonctionnel

L'hétérogénéité phénotypique des rétrognathies avec ou sans séquence de Pierre Robin rend compte de la difficulté de prise en charge à la naissance (Holder-Espinasse, Abadie et al. 2001; Evans, Rahbar et al. 2006) cependant les deux problèmes principaux à gérer dans la période néonatale sont

- Les troubles respiratoires
- les troubles de l'alimentation.

2.4.4.1 Néonatal

Smith and Senders (Smith and Senders 2006) insistent sur l'établissement d'un diagnostic précis pour mieux comprendre et prévoir la sévérité et la durée des troubles alimentaires et/ou respiratoires dans la séquence de Pierre Robin. La prise en charge à la naissance et au cours des premiers mois de la vie passe par une meilleure identification nosologique des rétrognathies avec ou sans séquence de Pierre Robin qui peut être réalisée au mieux avant la naissance avec l'amélioration du diagnostic prénatal échographique

La première étape de la prise en charge consiste à réaliser pendant les premières semaines de vie une surveillance rapprochée de la déglutition et de la ventilation. En fonction de la gravité des signes fonctionnels, absents (grade I), moyens (grade II) ou sévères (grade III) (Caouette-Laberge, Bayet et al. 1994), une thérapeutique sera mise en route pour permettre l'alimentation et la respiration du nourrisson. Il est bien entendu que dans les formes sévères une réanimation néonatale avec intubation difficile du fait de la rétrognathie peut être nécessaire et en cas d'absence de cette dernière une mutation de l'enfant en urgence devra être organisée. Pendant cette phase d'évaluation, un bilan malformatif est réalisé pour l'identification nosologique de la rétrognathie avec ou sans séquence de Pierre Robin.

Dans les grades III plusieurs modalités de prise en charge de la détresse respiratoire peuvent être envisagées en fonction des équipes. Il peut s'agir de techniques peu invasives, mais contraignantes comme le positionnement selon la technique de Denisson (Montoya, Montoya et al. 1994), la ventilation non invasive par masque facial ou le tube nasopharyngé (Anderson, Cole et al. 2007; de Buys Roessingh, Herzog et al. 2007). Les autres techniques proposées sont chirurgicales avec d'un côté la distraction osseuse mandibulaire (Wittenborn, Panchal et al. 2004; Denny and Amm 2005) dont l'objectif est de traiter la micromandibulie et d'un autre côté la libération pelvilinguale (Delorme, Larocque et al. 1989; Breugem, Olesen et al. 2008) qui permet de rééquilibrer la position de la langue et de favoriser la propulsion mandibulaire. Toutes ces techniques sont mises en œuvre comme alternative à la trachéotomie qui est plus radicale puisqu'elle court-circuite les voies aériennes supérieures.

En ce qui concerne les troubles de déglutition en absence d'amélioration la gastrostomie s'avère nécessaire avec parfois une chirurgie associée pour le traitement du reflux gastro-oesophagien.

Nous pensons que la quantification du décalage maxillomandibulaire par rapport à la base du crâne peut être en plus d'un élément diagnostique un élément pronostic possible des troubles fonctionnels néonataux.

2.4.4.2 Croissance faciale

La surveillance à long terme de la croissance de ces nouveau-nés sera dépendante du diagnostic étiologique de la rétrognathie. Dans tous les cas un suivi de la croissance maxillomandibulaire sera de mise jusqu'à l'âge adulte avec un calendrier de surveillance essentiellement calqué sur la dentition. Lorsqu'il existe une fente palatine, un suivi à long terme de la mise en place de la parole sera nécessaire chez ces enfants.

3 Questionnement et travail personnel

3.1 Justification de l'étude

La modélisation de données, c'est l'art d'extraire de l'information d'un ensemble de données obtenues par des mesures, et de condenser cette information dans un modèle exploitable.

Les premiers modèles de la croissance de la tête fœtale chez l'homme ont été effectués dès le début du 20^e siècle en même temps que se développait la description anatomique de l'ossification du crâne fœtale (Kernan 1916; Park and Powers 1920; Scammon and Calkins 1929; Augier 1931). Scammon and Calkins (Scammon and Calkins 1929) avaient montré que la majorité des diamètres externes (DE) de la tête était bien corrélée à la longueur totale du fœtus (L), c'est-à-dire à la croissance générale, selon la formule $(DE=aL+b)$ à l'exception du diamètre bizygomatique et orbitoauriculaire. Le crâne devient plus long et plus large par rapport à sa hauteur ; la face croît relativement plus en hauteur et en largeur que le crâne, et devient donc comparativement plus large que le crâne.

Avec l'apparition de l'échographie ultrasonique utilisée pour la surveillance de la grossesse et le dépistage prénatal des malformations fœtales in utero, les modèles de croissance de la tête fœtale doivent être validés de façon rigoureuse notamment du fait des implications médico-légales (Pineau, Guihard-Costa et al. 2003).

Les modèles de croissance de la face sont moins développés que celle du crâne et souvent il s'agit d'étude biométrique de structures anatomiques. La complexité de la tête chez l'homme moderne réside à la fois sur son anatomie, mais également sur son ontogenèse et sa phylogenèse. Ainsi, comme tous les systèmes vivants la tête peut être analysée comme un système dynamique à variable dynamique, c'est-à-dire qui évolue dans le temps, et ouvert sur son environnement.

Les trois principales composantes du développement de l'extrémité céphalique sont le neurocrâne avec la base du crâne, les voies aériennes faciales et pharyngées, et la cavité orale. Ces trois composantes sont liées par un ensemble de relation dont l'information est traitée par le système nerveux central. Les trois unités sont parfaitement intégrées les unes aux autres et présentent une organisation formelle, au sens de la forme, et fonctionnelle.

L'objectif principal de l'étude anatomique était d'établir le profil de croissance fœtale des trois grands systèmes de croissance de la face qui sont la base du crâne, le massif facial avec la cavité nasale et la mandibule avec la cavité orale.

Les données vont permettre de définir un modèle de croissance fonctionnelle de la face et d'établir une analyse céphalométrique anatomique pour étudier les rapports maxillo-mandibulaires fœtaux.

3.1.1 Modélisation de la croissance prénatale

3.1.1.1 Croissance du chondrocrâne

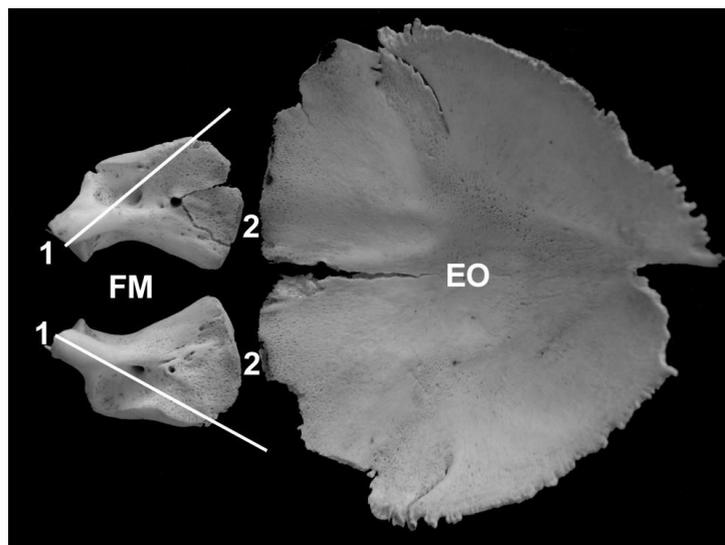
3.1.1.1.1 *Les sites de croissances*

La croissance de la base du crâne a été modélisée en utilisant des vecteurs reflétant l'axe principal de la croissance des différentes synchondroses qui sont les sites de croissance cartilagineux entre les centres d'ossification, présents dans le sens antéropostérieur. D'arrière en avant on retrouve :

- la synchondrose intraoccipitale antérieure (SIOA),
- la synchondrose sphénooccipitale (SSO),
- la synchondrose intra sphénoïdale (SIS), et
- la synchondrose sphéno-ethmoïdale (SSE).

La synchondrose intraoccipitale antérieure n'est pas visible sur la coupe sagittale médiane du fait de sa disposition latérale. Néanmoins sa croissance se traduit par l'augmentation de la longueur du foramen magnum et par la croissance de la fosse crânienne postérieure combinée avec la synchondrose intraoccipitale postérieure (Figure 35).

Figure 35 : Axe de croissance de la synchondrose intraoccipitale antérieure (1). Foramen magnum (FM), écaille occipitale (EO), synchondrose intraoccipitale postérieure (2).



3.1.1.1.2 Points de repère

Les points de repère anatomiques utilisés sont tous des points squelettiques marqués situés dans le plan sagittal médian anatomique et qui appartiennent au chondrocrâne (Tableau 4).

Tableau 4 : Points de repère utilisés pour l'étude anatomique.

Nom	Abréviation	Description
Opisthion	Op	Point le plus dorsal du foramen magnum
Basion	Ba	Point le plus ventral du foramen magnum
Sphénoïdale ou pituitaire	P	Point le plus supérieur du tuberculum sellae, dorsal au sillon chiasmatique
Selle turcique	S	Point le plus déclive de la selle turcique il correspond au Turcion. Il semble plus précis que le point selle turcique décrit par Bjork comme étant le point virtuel situé au milieu du plus grand diamètre de la selle turcique
Selle turcique projetée	S'	Point construit correspondant à la projection perpendiculaire du point S sur la ligne Ba-Ps
Chiasmatique	C	Point le plus déclive du sillon chiasmatique
Prospnéon	Ps	Point le plus ventral du processus ethmoïdal du sphénoïde
Foramen caecum	Fc	Point le plus ventral de l'ethmoïde situé en avant de la crista galli

3.1.1.1.3 Vecteurs de croissance

Chacun des sites de croissance associés à une synchondrose a été modélisé par un ou plusieurs vecteurs de croissance. Le vecteur est matérialisé par une ligne tracée entre les deux centres d'ossification d'une synchondrose et perpendiculaire à l'axe de croissance de la synchondrose. Ainsi dans le sens antéropostérieur nous avons défini 4 sites de croissances correspondants aux quatre principales synchondroses (Figure 36).

- Le site foraminal (SF): il reflète la croissance de la synchondrose intraoccipitale antérieure entre le basioccipital en avant et les deux exo-occipitaux en arrière situé de part et d'autre de la ligne médiane. Le vecteur de croissance est matérialisé par la distance Op-Ba, qui correspond à la longueur antéropostérieure du foramen magnum avec son contenu, c'est à dire la moelle allongée.
- Le site parachordal ou postchordal (SPAR) : il reflète la croissance de la synchondrose sphénooccipitale entre le basioccipital et le basipostsphénoïde. Deux vecteurs de croissance ont été sélectionnés matérialisés par la distance Ba-S pour la face endocrânienne et la distance Ba-S' pour la face exocrânienne.
- Le site sphénoïdal intermédiaire (SSI) : il reflète la croissance de la synchondrose intrasphénoïdale entre le basipostsphénoïde et le basiprésphénoïde. Ce site est situé à la jonction entre la partie parachordale et la partie préchordale de la base du crâne. Il a été modélisé par 3 vecteurs de croissance qui sont la distance S-Ps, S'Ps et la distance S-C. Cette dernière distance est la plus représentative de l'activité de la synchondrose intrasphénoïdale à sa face endocrânienne.
- Le site préchordal (SPRE) : il reflète la croissance de la synchondrose sphénoethmoïdale entre le basiprésphénoïde et l'ethmoïde. Il est modélisé par la distance C-Fc subdivisée en distance C-Ps pour la croissance du basiprésphénoïde et la distance Ps-Fc pour l'ethmoïde. Nous avons inclus la croissance frontonasale en mesurant les distances C-N et Ps-N pour étudier la croissance de l'ensemble de l'étage antérieur de la base du crâne.

En complément nous avons étudié la croissance de la totalité de la partie parachordale (Ba-P) et la totalité de la partie préchordale (P-Fc) ainsi que l'angle de flexion du chondrocrâne (FcPBa) ou angle de flexion entre la partie préchordale et parachordale. Le deuxième angle du chondrocrâne mesuré est l'angle clivoforaminal (SBaOp) formé entre le site foraminal et le site parachordal.

3.1.1.1.4 Surface de croissance

La croissance du chondrocrâne a été complétée par l'étude de sa croissance en deux dimensions par le calcul de surfaces de croissance (Figure 37).

Nous avons utilisé comme modèle deux surfaces triangulaires une pour la partie préchordale de la base du crâne et l'autre pour la partie parachordale. La partie préchordale a été modélisée par le triangle sphéno-ethmoïdal (TSE) compris entre les points S, Ps et Fc, et la partie parachordale a été modélisée par le triangle sphénooccipital (TSO) compris entre les points Ba, S et Ps. En raison de la flexion de la base du crâne, la surface de contact entre les deux surfaces qui se projette au niveau du basiprésphénoïde est très réduite ce qui laisse supposer que TSO et TSE soient indépendants.

Figure 36 : Points de repère et distances pour l'étude du chondrocrâne (fœtus de 22 SD). Le point P a été utilisé pour mesurer l'angle de flexion du chondrocrâne (FcPBa).

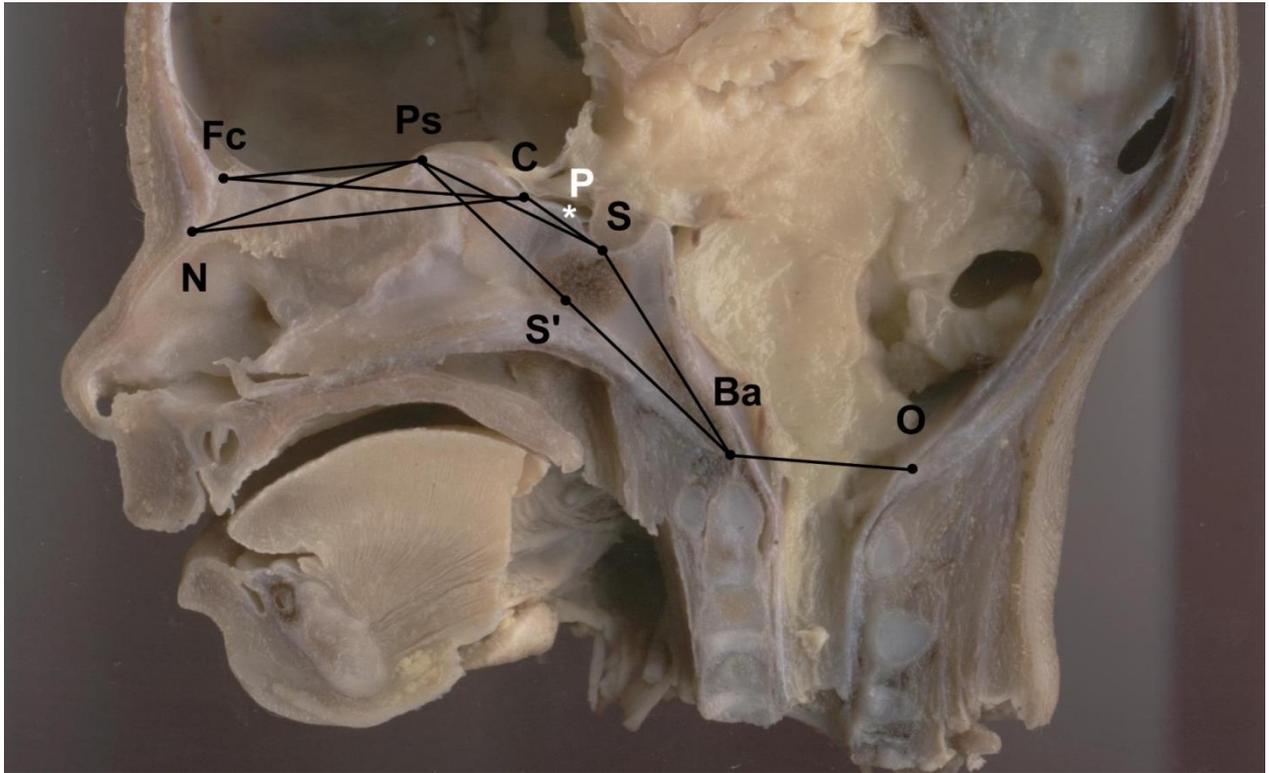
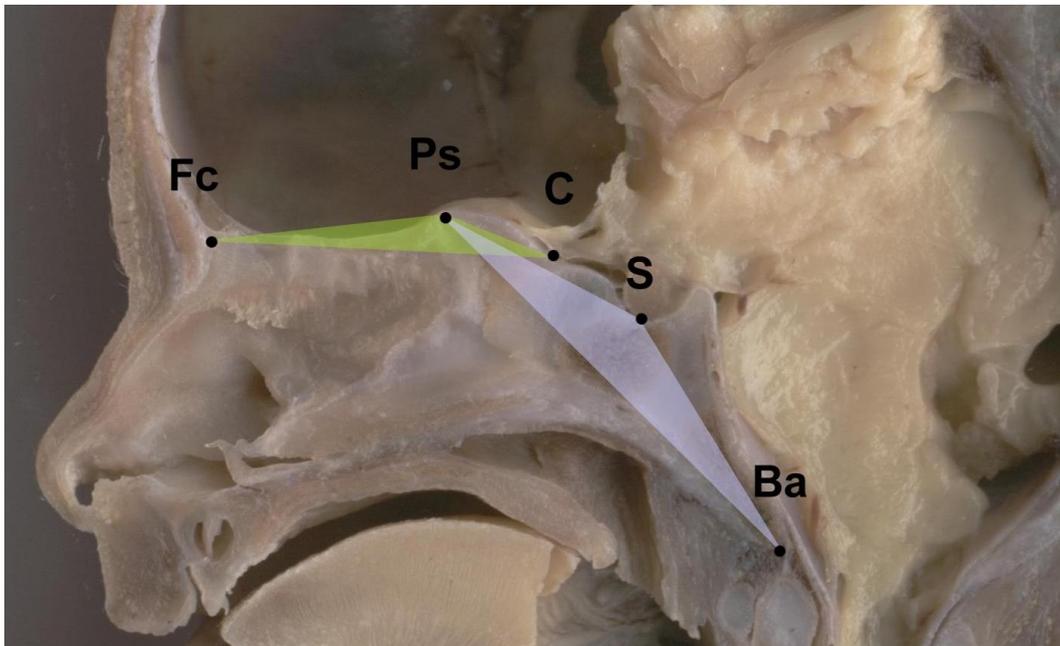


Figure 37 : Surface de croissance du chondrocrâne. Triangle sphéno-ethmoïdal (C,Ps,Fc) et triangle sphénooccipital (Ba,S,Ps).



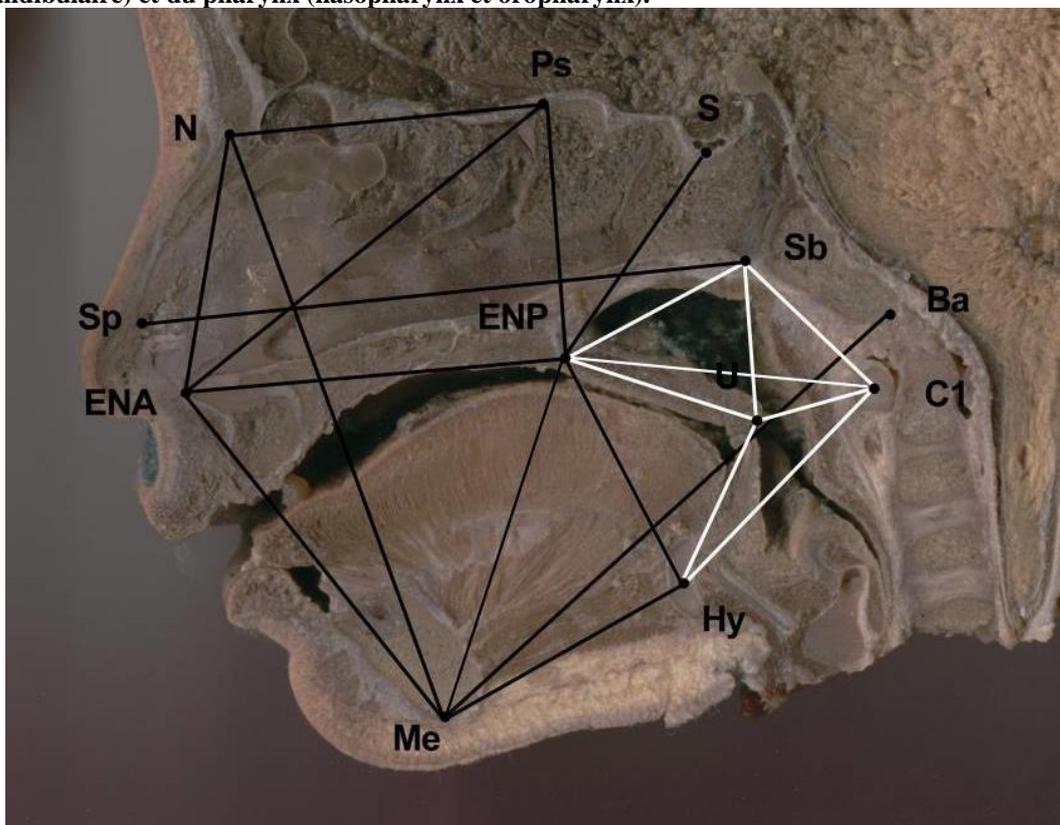
3.1.1.2 Croissance de la face

Les points de repère utilisés sont des points marqués squelettiques sagittaux sauf pour le point uvulaire qui est membraneux (Tableau 5, Figure 38).

Tableau 5 : Points de repère utilisés pour l'étude anatomique de la croissance de la face et du pharynx.

<i>Nom</i>	<i>Abréviation</i>	<i>Ossification</i>	<i>Description</i>
Nasion	N	Membraneuse	Milieu de la suture frontonasale
Épine nasale antérieure	ENA	Membraneuse	Extrémité de l'épine nasale antérieure
Épine nasale postérieure	ENP	Membraneuse	Extrémité de l'épine nasale postérieure
Septal	Sp	Cartilage	Extrémité convexe du cartilage septal
Sphénobasion pharyngien	Sb	Cartilagineux	Point le plus caudal de la synchondrose sphénooccipitale situé à sa face exocrânienne
Uvulaire	U	Muqueux	Extrémité dorsale du palais mou
Hyoïdien	Hy	Enchondrale	Centre du corps de l'os hyoïde
Atloïdien	C1	Enchondrale	Centre de l'arc antérieur de la première vertèbre cervicale
Menton	Me	Membraneux	Point le plus inférieur de la symphyse mandibulaire
Prosthion	A	Membraneux	Point le plus inférieur du processus alvéolaire maxillaire (lame dentaire)
Infradentale	B	Membraneux	Point le plus supérieur du processus alvéolaire mandibulaire (lame dentaire)

Figure 38 : Points de repère et distances mesurées pour l'étude de la croissance de la face (massif facial et hyomandibulaire) et du pharynx (nasopharynx et oropharynx).



3.1.1.2.1 Croissance du massif facial

La croissance du massif facial a été étudiée dans le sens vertical et dans le sens antéropostérieur.

La longueur antéropostérieure a été mesurée au niveau de la base du crâne, qui est la partie supérieure de la cavité nasale (distance Ps-N), et au niveau du palais dur qui est le plancher de la cavité nasale (distance ENP-ENA). La distance Sb-Sp correspond à la longueur totale exocrânienne du chondrocrâne facial qui comprend le corps du sphénoïde, l'ethmoïde et le cartilage septal. Le point septal est un point cartilagineux qui ne se subit pas d'ossification avec le temps, il reste tout au long de la vie du cartilage.

La hauteur verticale postérieure a été mesurée par la distance Ps-ENP et la hauteur antérieure par la distance N-ENA.

Les deux distances Ps-ENA et S-ENP représentent l'axe de la croissance antérieure et postérieure, résultant de la croissance en hauteur et en longueur du massif facial, au niveau de la croissance voméro-septale (Couly 1980). À la différence des vecteurs de croissance de la base du crâne, ils ne sont pas le reflet direct de la croissance d'une synchondrose ou d'une suture. Ils représentent l'axe de la croissance global du massif facial, c'est-à-dire l'axe du déplacement squelettique secondaire.

3.1.1.2.2 Croissance de la mandibule

La mandibule ne peut pas être visualisée dans son ensemble dans le plan sagittal médian du fait de sa morphologie et seule la symphyse est visible sur une coupe sagittale médiane. Nous avons donc choisi le point Menton pour la mandibule ainsi que le corps de l'os hyoïde qui participe à la constitution du plancher oral comme point de repère squelettique. La position de la symphyse mandibulaire n'est que le reflet de la croissance de la mandibule et de sa position par rapport à la base du crâne et au massif facial. Cette position par définition est variable puisqu'elle est soumise à l'articulation temporo-mandibulaire.

Chez l'adulte la position de référence pour étudier les rapports maxillo-mandibulaires est l'occlusion d'intercuspitation maximale (position habituelle lorsque les mâchoires sont fermées) et l'occlusion centrée (position lorsque la mandibule est amenée dans sa position la plus postérieure). Si on prend le point incisif, celui-ci va décrire au cours des mouvements d'ouverture et de fermeture des mâchoires dans le plan sagittal une trajectoire (cinématique) décrite par Posselt et Lavigne (Posselt 1958). Ainsi la trajectoire de tous les points de la symphyse va suivre le diagramme de Posselt (Figure 39) et dès que les mâchoires ne sont pas en occlusion il existe une variation de la position des points de la symphyse dans le sens vertical (ouverture) ou dans le sens antéropostérieur (propulsion).

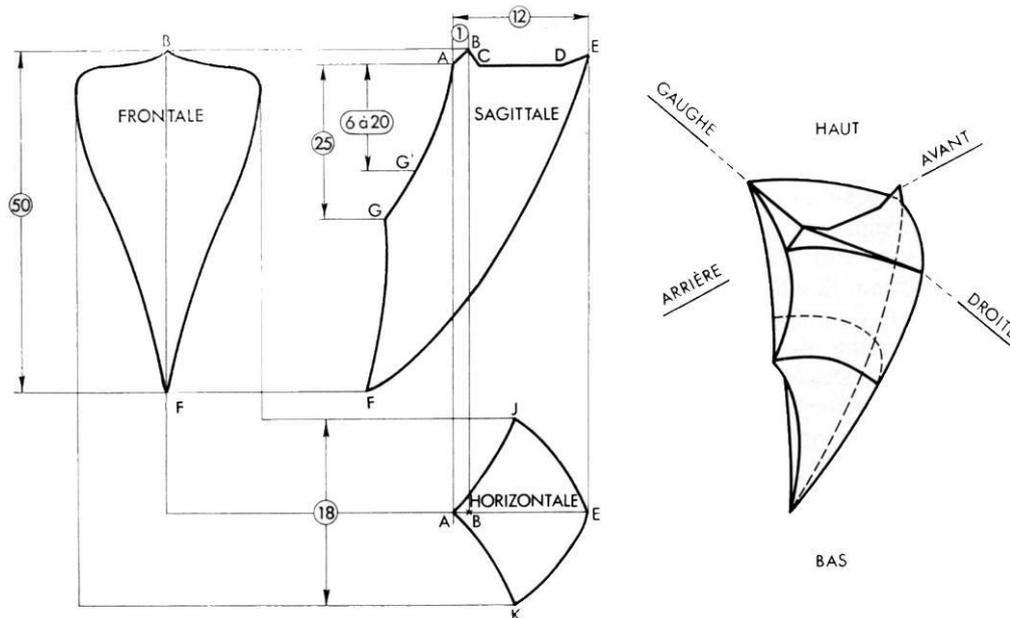
L'absence d'occlusion chez le fœtus et le nourrisson qui n'a pas de denture pose un problème de position de la mandibule dans l'espace et dans le plan sagittal en particulier. Dans notre échantillon, tous les fœtus avaient la bouche fermée en position de repos avec la pointe de la langue entre les processus alvéolaires maxillaire et mandibulaire sauf dans un cas où la pointe de la langue était en arrière du processus alvéolaire maxillaire (Captier, Faure et al. 2008). Il est clair que la position de la symphyse en absence de denture peut être soumise à variation, mais dans le cas du fœtus il n'y a pas d'alternative puisque les dents ne sont pas sur l'arcade. Donc, dans ce cas on ne peut se fier qu'à une position subjective, mais qui de toute façon suit une trajectoire définie dont il faut déterminer les limites.

La position de la symphyse a été mesurée par rapport à la base du crâne dans le sens antéropostérieur (Ba-Me) et vertical (N-Me), par rapport au massif facial dans le sens vertical (ENA-Me), et par rapport à l'os hyoïde (Hy-Me) dans le sens antéropostérieur. La hauteur

verticale postérieure de la cavité orale a été mesurée au niveau de la base de la langue par la distance ENP-Hy (Figure 38).

L'axe de la croissance résultant de la croissance en hauteur de la cavité orale et de la croissance en longueur du plancher oral correspond à la distance ENP-Me. À noter que la distance N-Me correspond également à la hauteur antérieure totale de la face.

Figure 39 : Diagramme de Posselt et Lavigne (Posselt 1958). Limite des mouvements et mouvements limites de la mandibule.



3.1.1.3 Croissance du pharynx

La croissance du pharynx a été subdivisée en partie nasopharyngée et en partie oropharyngée. La première partie est en rapport avec la cavité nasale (massif facial) et la deuxième en rapport avec la cavité orale (mandibule et os hyoïde). Du fait de la conformation haute du larynx chez le fœtus (Magriples and Laitman 1987) la partie laryngopharyngée peut être incluse dans l'étude de l'oropharynx (Figure 38).

La croissance du nasopharynx a été étudiée dans le sens vertical au niveau des choanes (Sb-ENP), de la jonction craniovertébrale (Sb-C1) et au niveau du voile mou (Sb-U).

Le point C1 est un point de repère vertébral squelettique alors que le point U est un point de repère muqueux situé à l'extrémité libre de l'uvule. S'agissant d'une structure membraneuse « molle » et située sur la ligne médiane sa position peut être soumise à variation, cependant la concordance droite/gauche est très bonne pour la distance Sb-U ce qui laisse supposer que la coupe soit bien passée par l'extrémité de l'uvule.

La distance C1-ENP correspond à la longueur antéropostérieure du nasopharynx ainsi qu'à la limite avec l'oropharynx. La croissance de l'oropharynx a été étudiée dans le sens antéropostérieur au niveau du palais mou (C1-U) et de l'os hyoïde (C1-Hy), et dans le sens vertical au niveau de l'isthme du gosier (U-Hy).

Le palais mou est une structure musculo-membraneuse associée au pharynx. En plus de sa longueur (U-ENP) nous avons déterminé l'angle vélo-palatin (ENAENPU) que formait le palais mou avec le palais dur (ENP-ENA) et le ratio palais mou/palais dur au court de la

croissance a été calculé. La position antérieure et postérieure du palais mou par rapport à la base du crâne a été calculée en utilisant l'angle NSENP et NSU respectivement (Captier, Faure et al. 2008).

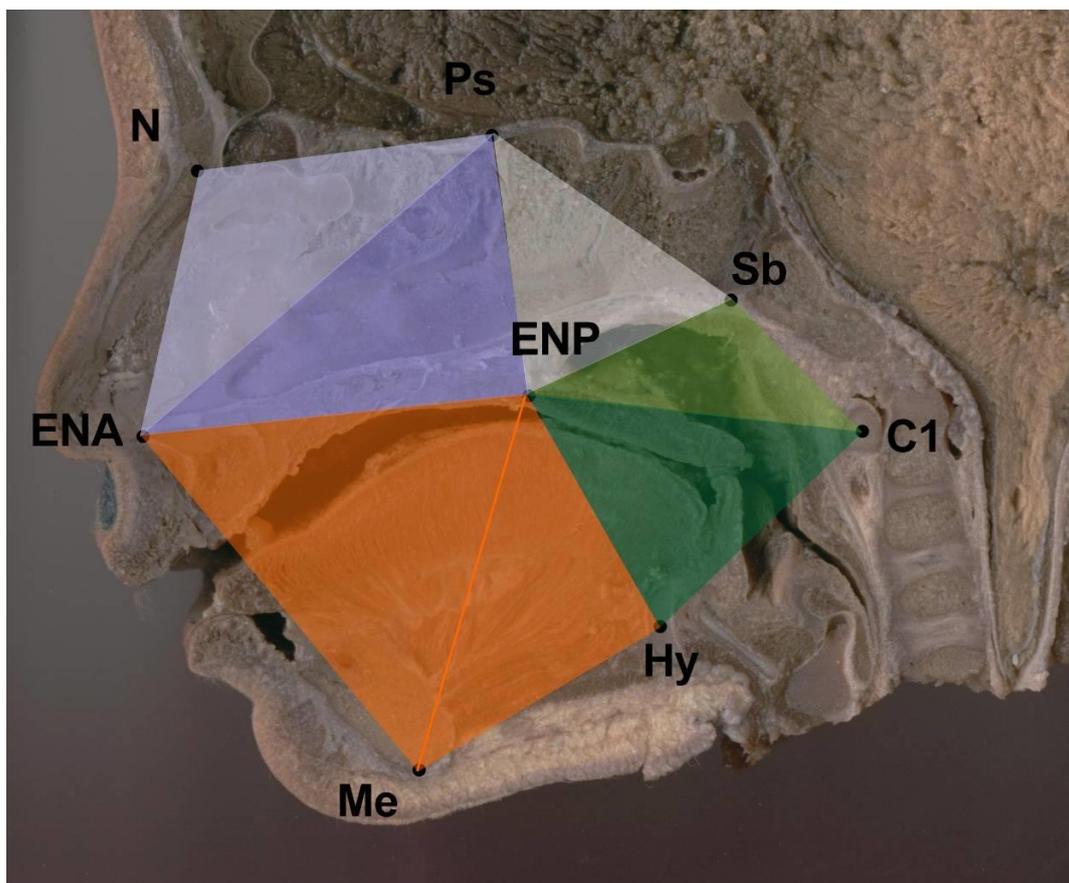
3.1.1.4 Analyse fonctionnelle de la croissance

La croissance de la face a été subdivisée en 2 matrices fonctionnelles qui sont (Figure 40)

- 1) la filière aérienne comprenant le massif facial et le nasopharynx.
- 2) la filière digestive avec le complexe hyomandibulaire et l'oropharynx.

Dans le plan sagittal, la croissance se fait dans deux dimensions, sens antéropostérieur et sens vertical, ce qui permet de calculer une surface de croissance. Pour chacune des matrices fonctionnelles, nous avons donc défini des zones de croissance triangulaires pour lesquelles il a été calculé la surface de croissance à partir des données linéaires.

Figure 40 : Analyse fonctionnelle de la filière aérienne et digestive. Les 4 triangles TNS (points Ps-N-ENA), TVS (points Ps-ENA-ENP), TSP (points Ps-ENP-Sb) et TNP (points Sb-ENP-C1) appartiennent à la filière aérienne. Les 3 triangles TMMA (points ENA-ENP-Me), TMMP (ENP-Me-Hy) et TOP (points ENP-C1-Hy) appartiennent à la filière digestive.



Nous avons défini 4 zones de croissance pour la filière aérienne. Deux zones sont associées au massif facial et correspondent à la cavité nasale. La première est le triangle nasoseptal (TNS) délimité par les points N, ENA et Ps, la deuxième est le triangle voméro-septal (TVS) délimité par les points Ps, ENP et ENA (Figure 40). Les deux autres zones sont celles correspondant au nasopharynx et à la région sphéno-palatine avec le triangle nasopharyngé

(TNP) et le triangle sphéno-palatin (TSP) respectivement. Le triangle nasopharyngé va de la base du crâne (Sb) à l'arc ventral de l'atlas (C1) jusqu'au palais dur (ENP) alors que le triangle sphéno-palatin est délimité par les points Ps, Sb et ENP. Ce dernier fait la jonction entre le massif facial et le nasopharynx, il représente la croissance en hauteur de la base du crâne au niveau de l'os palatin, lui-même en rapport latéralement avec les processus ptérygoïdes et le corps du sphénoïde.

La croissance de la filière digestive a été modélisée par 3 zones de croissance triangulaires. Les deux premières sont comprises entre les deux mâchoires et contiennent la langue. Il s'agit du triangle maxillo-mandibulaire antérieur (TMMA) délimité par les points ENP, ENA et Me, et du triangle maxillo-mandibulaire postérieur (TMMP) délimité par les points ENP, Me et Hy. Le dernier triangle est le triangle de l'oropharynx (TOP) délimité par les points C1-ENP et Hy. Cette dernière surface ainsi que la surface nasopharyngée (TNP) correspondent à celles étudiées par Jeffery (Jeffery 2005).

3.1.2 Céphalométrie foetale

3.1.2.1 Étude anatomique

Les rapports maxillo-mandibulaires ont été étudiés à partir d'une ligne de référence représentée par la base du crâne. Comme points de repère, nous avons utilisé le point Nasion (N) et le point Pituitaire (P).

La position antéro-postérieure du maxillaire a été étudiée au niveau de sa base squelettique (point ENA) et au niveau du processus alvéolaire (point A). Le point Prosthion foetal est appelé point A par analogie au point A utilisé en céphalométrie radiologique classique.

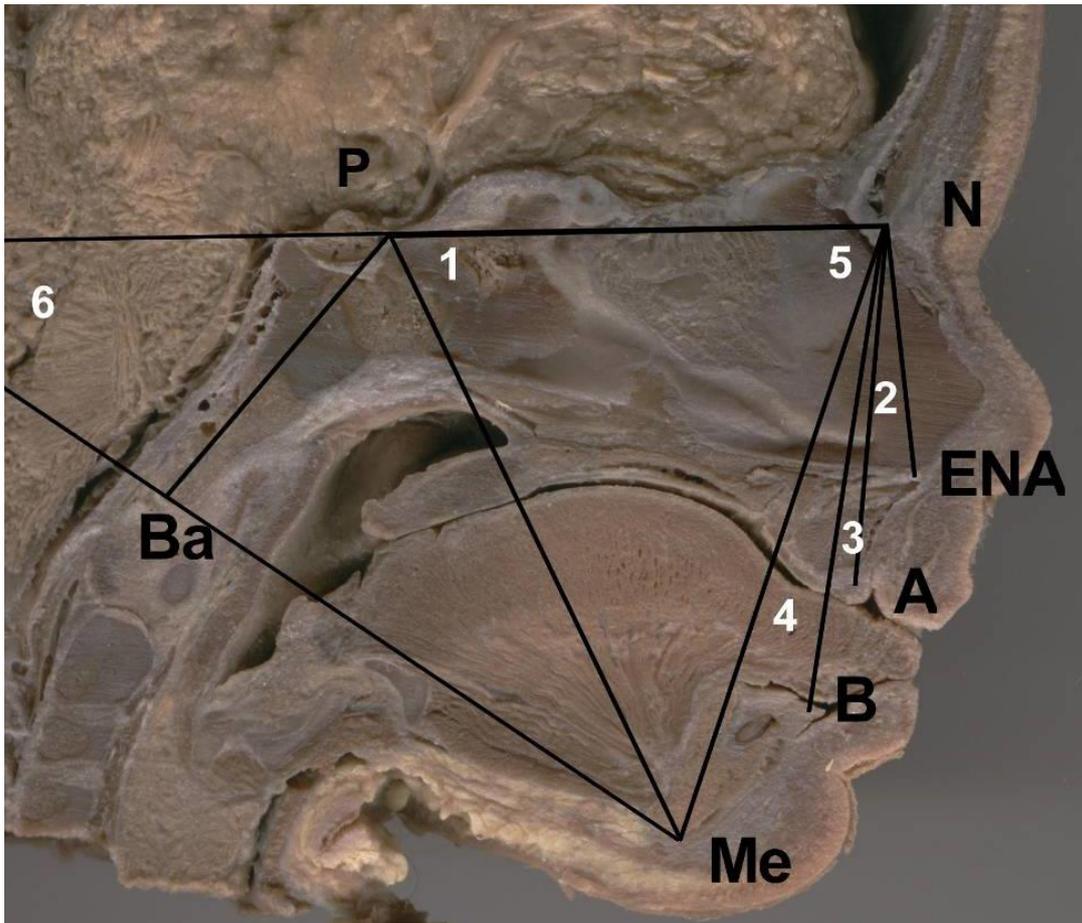
La position antéro-postérieure de la mandibule a été étudiée au niveau du menton (point Me) et du processus alvéolaire de la mandibule (point B). Le point Infradentale foetal est appelé point B également par analogie avec le point B utilisé en céphalométrie radiologique classique.

Au total 6 angles ont été mesurés pour déterminer les rapports maxillo-mandibulaires et l'angle NPBa a été mesuré pour déterminer le degré de flexion de l'angle de flexion de la base du crâne (Figure 41).

L'angle PNA et PNB mesurent la position du processus alvéolaire du maxillaire et du processus alvéolaire de la mandibule dans le sens antéro-postérieur par rapport à la partie antérieure pré-chordale de la base du crâne (ligne P-N). À partir de ces deux angles, on peut calculer l'angle ANB (PNA-PNB) qui représente le décalage angulaire entre le processus alvéolaire maxillaire et mandibulaire.

L'angle PNENA et l'angle PNMe mesurent la position des bases squelettiques du maxillaire et de la symphyse mandibulaire par rapport à la base du crâne. Le décalage des bases squelettiques entre le point ENA et Me est représenté par l'angle ENANMe qui est calculé à partir des angles PNENA et PNMe. L'angle facial (NPMMe) reflète l'axe de croissance de la face dans le sens vertical par rapport à la base du crâne. Ainsi, avec cet angle et l'angle PNMe on obtient une position de la symphyse mandibulaire au niveau de la face par rapport à un repère commun. Enfin l'angle PN/BaMe formé par la ligne P-N et la ligne Ba-Me mesure la divergence faciale totale par rapport à la base du crâne.

Figure 41 : Points de repère anatomiques utilisés dans la céphalométrie anatomique et angles mesurés à partir de ces points pour la céphalométrie (PNA, PNB, PNENA, PNME, NPME et PN/BaMe).



3.1.2.2 Étude échographique

Il s'agissait de transposer l'étude céphalométrique anatomique à une étude céphalométrique échographique en utilisant les mêmes repères et les mêmes angles et de tester sa faisabilité en vue d'une étude clinique. Pour cela deux paramètres associés étaient à tester :

- le plan de coupe sagittale médian de la céphalométrie échographique pour retrouver les repères anatomiques permettant la mesure.
- La fiabilité des mesures biométriques effectuées et leur concordance anatomique

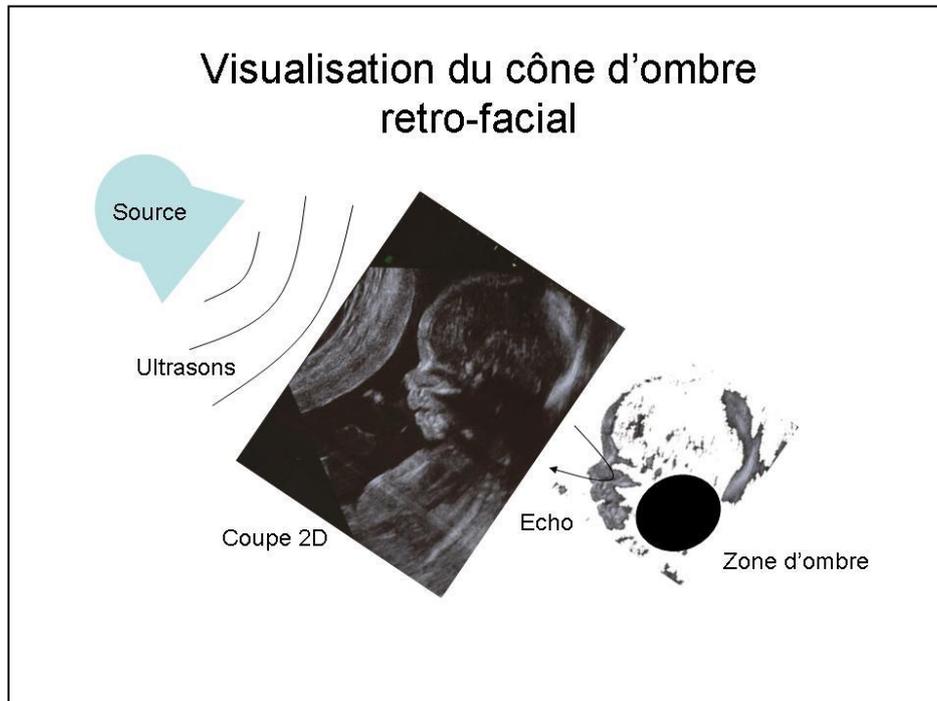
3.1.2.2.1 Plan sagittal médian

La différence entre les coupes anatomiques ou les coupes tomodensitométriques types scanner c'est que les coupes 2D échographiques sont limitées par la diffusion des ultrasons dans le volume et notamment par les structures osseuses calcifiées. La réflexion des ultrasons par les structures osseuses entraîne un cône d'ombre postérieur qui empêche la visualisation des structures anatomiques situées dans ce cône d'ombre (Figure 42).

Au contraire, les zones non calcifiées cartilagineuses, comme les synchondroses, ou membraneuses, comme les sutures, laissent diffuser les ultrasons. L'augmentation de contraste entre les zones de réflexion (centre d'ossification) et de diffusion permet donc de bien repérer les synchondroses ou les sutures.

Pour avoir un plan sagittal médian, il faut trois points situés sur la ligne médiane par lesquels on peut définir un plan de coupe. Sur le profil du fœtus le point Nasion (N) et le point Menton (Me) était facilement identifiable (Babcook, McGahan et al. 1996; Li, Chen et al. 2004).

Figure 42 : Schéma montrant le principe du cône d'ombre lors de l'échographie



Au niveau de la base du crâne, on pouvait tout à fait bien identifier la synchondrose intrasphénoïdale entre les points d'ossification du basiprésphénoïde et du basipostsphénoïde. Le corps calleux, qui fait partie des structures qui doivent être vues à l'échographie prénatale, nous a servi comme repère anatomique médian supplémentaire pour identifier cette synchondrose qui se situe à l'aplomb du tuberculum sellae donc du point Pituitaire (P). La description de ce point dans notre étude semble assez proche de celle que Roelfsema et al. (Roelfsema, Grijseels et al. 2007; Roelfsema, Hop et al. 2007) utilisent dans leur analyse morphométrique ou de celle de Tortill (Tortill 1986).

À partir de ces trois points, un plan sagittal médian échographique a pu être défini. Le problème du point Menton est qu'il présente une certaine mobilité en fonction de l'ouverture de bouche. Celle-ci se fait essentiellement dans le plan sagittal, c'est pourquoi l'acquisition de l'image échographique doit se faire bouche fermée, en dehors d'un bâillement ou de la succion du pouce, pour que la mandibule soit positionnée de façon optimum avec le maxillaire.

3.1.2.2.2 Points de repère échographiques

Les points de repère sélectionnés sont au plus possibles les mêmes que ceux utilisés pour la céphalométrie anatomique.

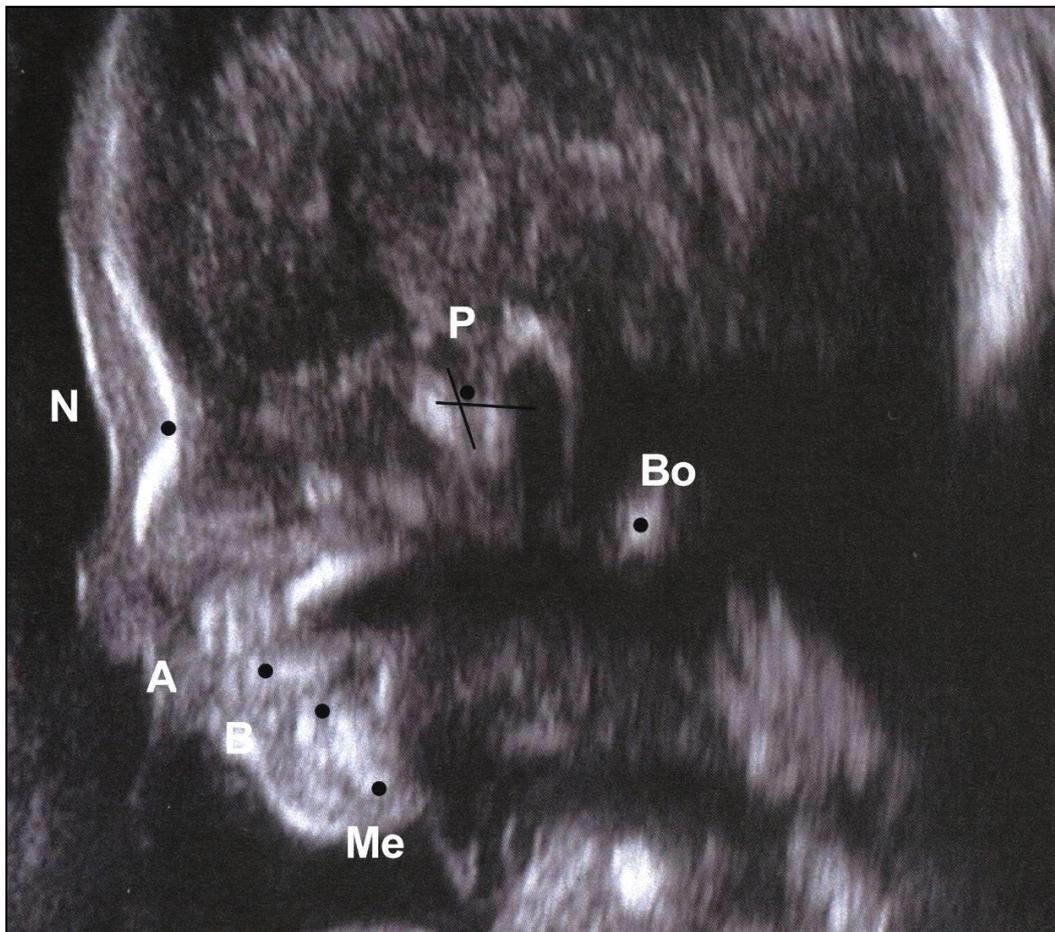
Le plan de référence de la base du crâne antérieure utilise les points P et N et leur définition sur les coupes échographiques reste identique (Tableau 6).

Tableau 6 : Définition des points de repère utilisés pour la céphalométrie échographique et concordance avec la céphalométrie anatomique.

<i>Céphalométrie anatomique</i>		<i>Céphalométrie échographique</i>
Basion	Ba Point le plus ventral du foramen magnum	Bo Centre du centre d'ossification du basioccipital
Sphénoïdale ou pituitaire	P Point le plus supérieur du tuberculum sellae, dorsal au sillon chiasmatique	Point le plus supérieur de la synchondrose intrasphénoïdale situé à l'angle de la tangente au bord postérieur du présphénoïde et de la tangente au bord supérieur du basisphénoïde
Nasion	N Point de la suture frontonasale	
Prosthion	A Point le plus inférieur du processus alvéolaire de l'os maxillaire	
Infradentale	B Point le plus supérieur du processus alvéolaire mandibulaire	
Menton	Me Point le plus inférieur de la symphyse mandibulaire	

Sur la coupe échographique, la suture frontonasale est bien visible et la définition du point N échographique est identique à celle de la coupe anatomique (Figure 43). Le point N a été sélectionné par rapport au point Fc car 1) il s'agit d'un point craniofacial qui est utilisé pour mesurer le rapport maxillomandibulaire en orthopédie dentofaciale, et 2) le foramen caecum n'est pas directement visible sur l'échographie, car il est situé dans le cône d'ombre frontonasal et c'est une structure cartilagineuse non ossifiée.

Figure 43 : Coupe échographique 2D montrant les points de repère échographiques utilisés dans la céphalométrie fœtale.



Concernant le point P il n'est pas directement visible sur l'échographie, par contre on visualise parfaitement la synchondrose intrasphénoïdale qui permet de le localiser. On peut donc définir une « zone » pour le point P qui se situe au sommet de la synchondrose intrasphénoïdale. Cette zone est repérée par la tangente au bord crânial du basipostsphénoïde et la tangente au bord postérieur du basiprésphénoïde (Figure 43).

Malgré le cône d'ombre, le centre d'ossification du basioccipital était visible sur la coupe échographique sagittale 2D, séparé du basipostsphénoïde par la synchondrose sphénooccipitale. Le basion n'étant pas visible nous avons sélectionné comme point de repère pour calculer l'angle de la base du crâne le centre du centre d'ossification du basioccipital (point Bo différent du point Bolton). Ce point a donc été choisi uniquement parce qu'il est visible sur l'échographie et non pour sa signification anatomique. Pour la coupe anatomique, il s'agissait du point Ba. Ces deux points de repère, Ba et Bo, étant pratiquement dans le même axe, ils représentent avec le point P l'axe de la partie parachordale de la base du crâne même s'ils ne sont superposables.

Comme il n'y a pas de denture à cet âge, il n'y a pas d'occlusion et seule la relation entre les processus alvéolaires peut être étudiée avec une certaine variation. Pour calculer le rapport maxillomandibulaire, nous avons sélectionné des points de repère correspondant aux processus alvéolaires du maxillaire et de la mandibule comme pour l'étude anatomique. Le point Me a été également choisi pour définir la limite inférieure de la face et la définition du point menton est identique sur les coupes anatomiques et échographiques 2D. En revanche nous n'avons pas sélectionné le point ENA qui était difficile à visualiser sur les échographies.

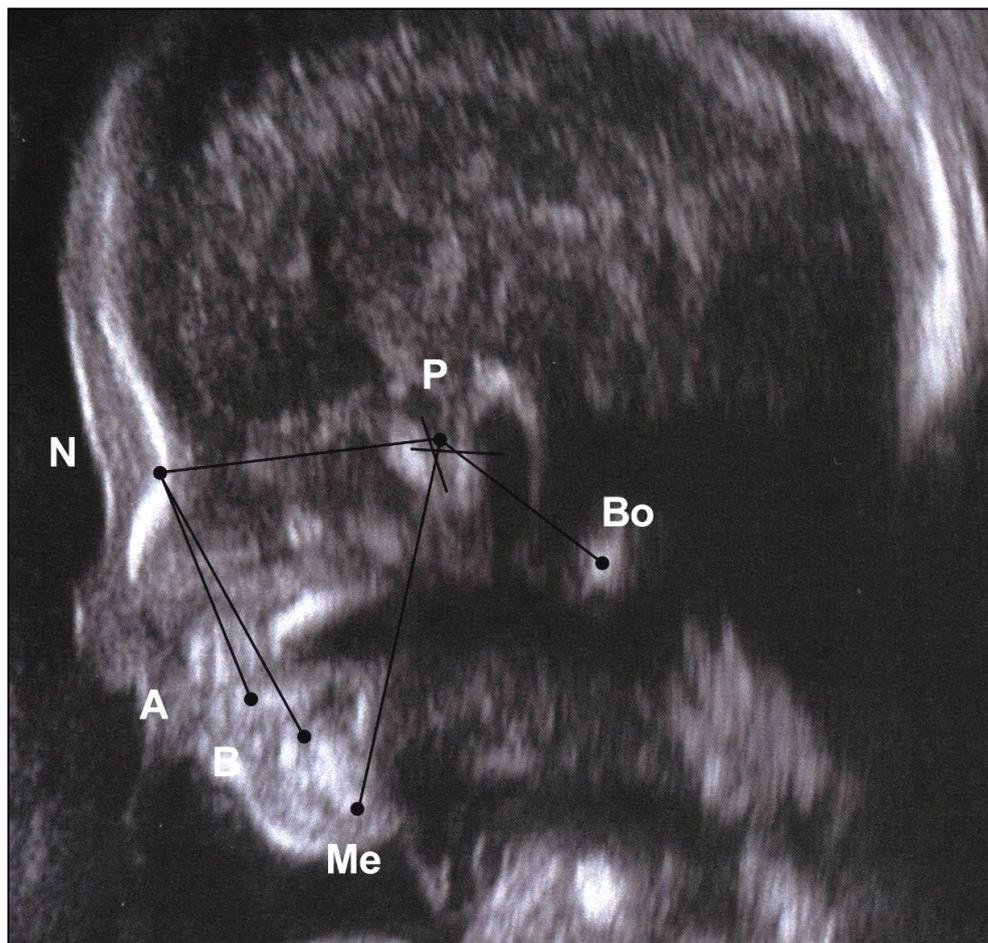
3.1.2.2.3 Céphalométrie fœtale échographique

L'angle de la base du crâne (NPBo) mesure le degré de flexion échographique entre la partie préchordale et parachordale. L'angle de divergence faciale n'a pas été calculé du fait de l'impossibilité de voir sur la même coupe échographique le point Ba et l'utilisation du point Bo ne paraissait pas être pertinent.

L'angle PNA et PNB mesure la position du processus alvéolaire du maxillaire et du processus alvéolaire de la mandibule dans le sens antéropostérieur par rapport à la partie préchordale de la base du crâne (ligne N-P). À partir de ces deux angles, on peut calculer l'angle ANB (PNA-PNB) qui est le décalage angulaire entre le processus maxillaire et mandibulaire. L'angle PNMe mesure la position du menton et donc de la symphyse mandibulaire par rapport à la base du crâne. Dans leur définition, ces 4 angles sont tout à fait similaires aux angles anatomiques.

Le dernier angle mesuré est l'angle facial (NPMe) qui reflète l'axe de la croissance faciale par rapport à la base du crâne (Figure 44). Ainsi, avec cet angle et l'angle PNMe on obtient une position relative du menton au niveau de la face par rapport à un repère commun.

Figure 44 : Angles céphalométriques échographiques mesurés sur les coupes échographiques 2D



3.1.3 Dépistage prénatal des rétrognathies

L'objectif principal du protocole de recherche clinique est de développer l'analyse céphalométrique échographique *in vivo* chez le fœtus pour le diagnostic prénatal des rétrognathies avec ou sans séquence de Pierre Robin et pour étudier le rôle des fonctions orales dans la croissance faciale.

Devant l'existence d'un aspect de rétrusion du menton ou de « petit » menton découvert à l'échographie morphologique du 2^e trimestre de grossesse, il se pose toujours la question de savoir si cette **rétrognathie** de la mandibule est secondaire à un défaut de développement (**micrognathie**) ou à une position anormale de la mandibule (**rétromandibulie**) ou à un aspect subjectif d'une variation de la normale (**dysmorphose**). En effet ce signe clinique échographique revêt une grande hétérogénéité pathologique avec en premier lieu la séquence de Pierre Robin suivi par les micrognathies sans séquence de Pierre Robin.

3.1.3.1 Séquence de Pierre Robin

La séquence de Pierre Robin correspond à un groupe malformatif rare associant une rétrognathie de la mandibule, une glossoptose et une fente palatine en U, auquel il faut ajouter des troubles fonctionnels de la sphère orofaciale (déglutition, ventilation) (Couly 1983; Couly, Cheron et al. 1988). Ces troubles sont secondaires à un dysfonctionnement rhombencéphalique et/ou à l'obstruction respiratoire liée à la glossoptose et la rétrognathie (Shprintzen 1988; Shprintzen 1992). Son incidence a été reportée de façon très variable en

fonction des équipes allant de 1/8500 (Bush and Williams 1983) à 1/14000 (Printzlau and Andersen 2004) naissances avec un taux de mortalité de 2,2% à 30%. D'un autre côté la rétrognathie associée aux fentes palatines quelque soit leur forme a été estimée à 1/2000 naissances dans la littérature plus ancienne (Poswillo 1968) et les fentes palatines isolées sont estimées à 1/2000 à 1/2500 en France (Briard, Bonaiti et al. 1983).

Il s'agit d'une séquence malformative d'une grande hétérogénéité qui peut être isolée, associée ou syndromique (OMIN). Les formes isolées sont les plus fréquentes avec une fréquence de 48% (Holder-Espinasse, Abadie et al. 2001) à 54% (Evans, Rahbar et al. 2006) selon les équipes avec dans 13% des cas des formes familiales (Holder-Espinasse, Abadie et al. 2001). Parmi les formes syndromiques (ensemble de malformations ayant une cause unique connue) le syndrome de Stickler ou des collagénopathies associées sont les plus fréquents suivis des microdélétions 22q11 et des syndromes de Franceschetti ou dysostose mandibulofaciale (Holder-Espinasse, Abadie et al. 2001; Evans, Rahbar et al. 2006).

Une séquence malformative est un ensemble de malformations et/ou de déformations qui découlent d'un événement initial quelque soit sa cause initiale (Spranger, Benirschke et al. 1982). Les exemples les plus communément utilisés pour bien comprendre la différence entre la pathogénie, c'est-à-dire le mécanisme, et l'étiologie, c'est-à-dire la cause, sont la séquence arthrogryposique et la séquence de Potter (Graham 2007).

Dans la séquence de Pierre Robin le mécanisme le plus communément admis responsable de cette séquence est la micrognathie (petite taille) ou la rétromandibulie (déplacement postérieur de la mandibule) toutes deux responsables de la rétrognathie (Figure 45). Celle-ci entraîne un défaut d'abaissement de la langue dans la cavité orale qui reste dans les fosses nasales, interposée entre les processus palatins avec comme conséquence l'absence de fermeture du palais secondaire et la forme en U caractéristique de la fente.

Figure 45 : Séquences et complexes de Pierre Robin d'après Cohen (Cohen 1999).

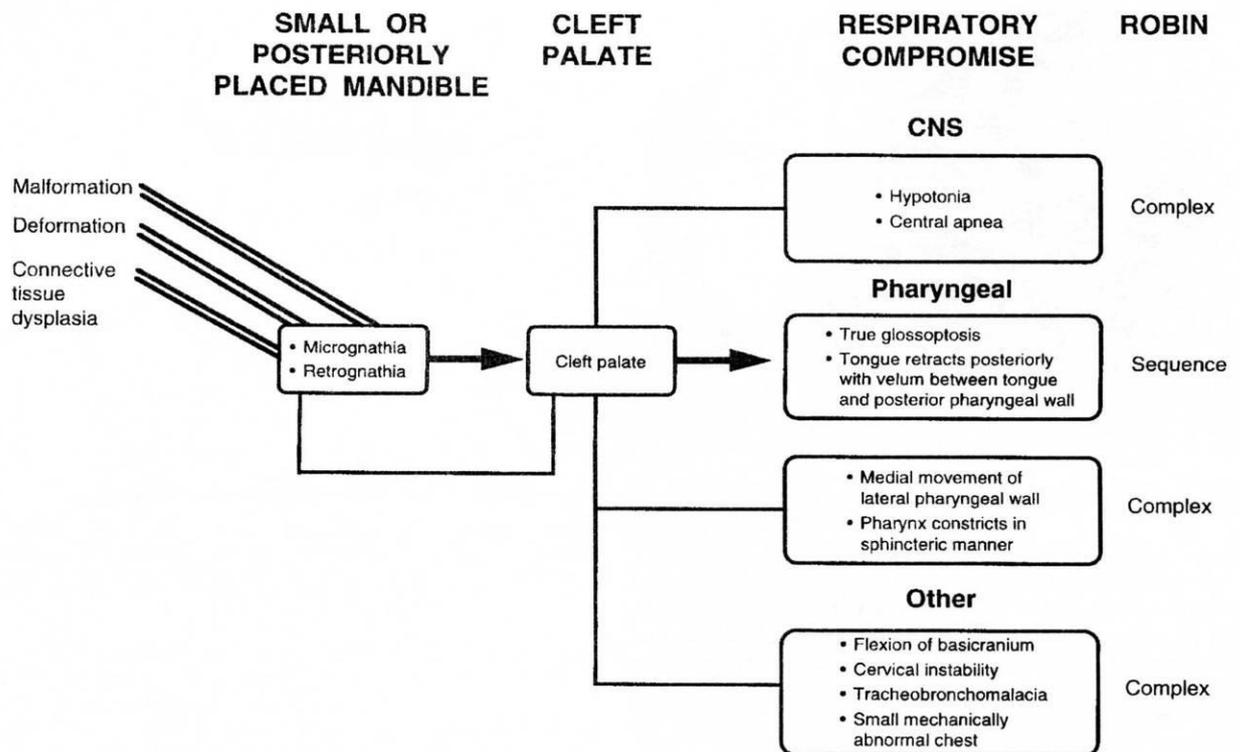


Fig. 1. Robin sequences and complexes. Double lines indicate general causes: malformation, deformation, or connective tissue dysplasia. Thick arrows indicate Robin sequence. Thin lines show all possible ways that Robin complexes can occur.

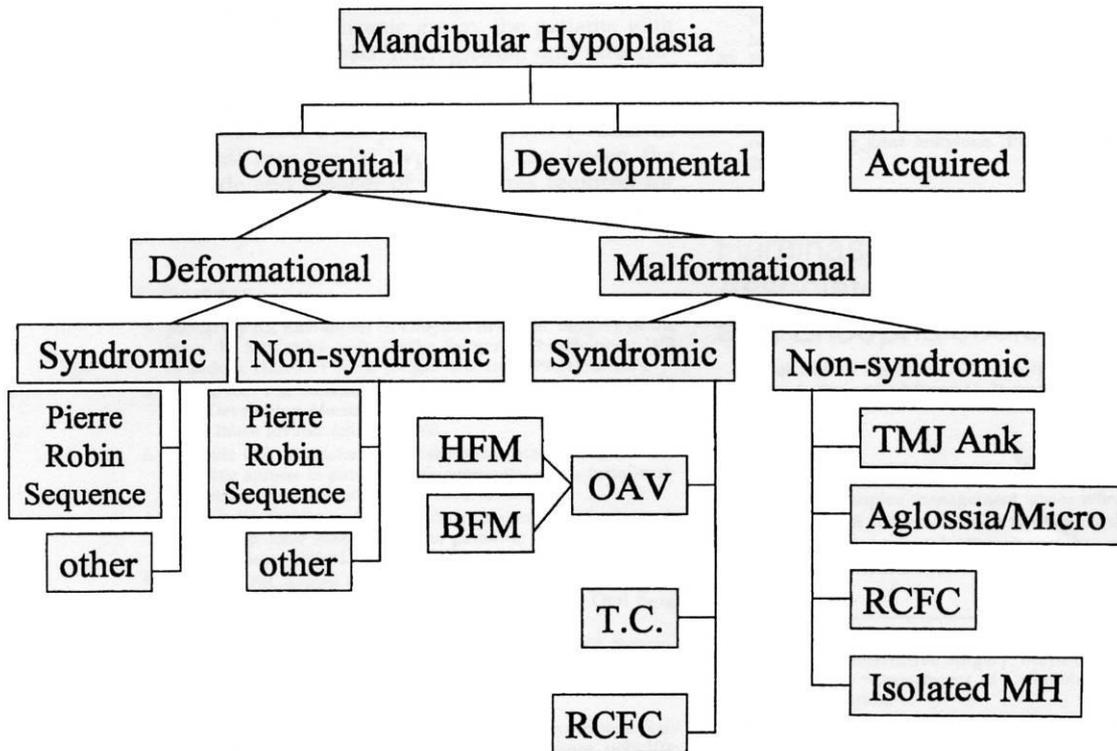
Pour Cohen (Cohen 1999) il est clair que cette séquence de Pierre Robin est d'une grande hétérogénéité à la fois étiologique et pathogénique puisqu'on peut retrouver des séquences secondaires à des malformations, des déformations ou des dysplasies.

3.1.3.2 Micrognathies mandibulaires

D'un autre côté, toutes les micrognathies, secondaires à un défaut de développement de la mandibule, peuvent être responsables d'une rétrognathie sans séquence de Pierre Robin, mais peuvent présenter également des troubles fonctionnels sévères (Singh and Bartlett 2005; Horn, Kinnamon et al. 2006). Dans ce cas, le facteur d'obstruction des voies aériennes supérieures liée à la rétrognathie est prépondérant dans les troubles fonctionnels respiratoires.

L'hypoplasie mandibulaire congénitale est secondaire à des défauts de développement du premier arc pharyngé avec ou sans atteinte du deuxième arc. L'hypoplasie peut être bilatérale ou unilatérale. Sur 266 patients avec une hypoplasie mandibulaire, Singh et Bartlett (Singh and Bartlett 2005) retrouvent, en dehors des séquences de Pierre (n=31), 148 cas (55,6%) d'associations Oculo-Auriculo-Vertébral, 52 cas (19,5%) de syndromes de Dysostose MandibuloFaciale (syndrome de Franceschetti), 17 cas (6,4%) de syndromes divers et 18 cas (6,8%) sans étiologie ou avec des associations non syndromiques connus (Figure 46).

Figure 46 : algorithme illustrant la classification des hypoplasies mandibulaire selon Singh et Bartlett (Singh and Bartlett 2005). OAV (Oculo-Auriculo-Vertébral), HFM (Microsomie Hémifaciale), BFM (Microsomie BiFaciale), TC (Treacher Collins ou Franceschetti ou dysostose mandibulofaciale), RCFC (Fente CranioFaciale Rare), TMJ Ank (Ankylose de l'articulation temporomandibulaire), MH (Hypoplasie mandibulaire).



La classification des micrognathies mandibulaires congénitales tient compte du mécanisme malformatif ou déformatif de l'hypoplasie mandibulaire avec un défaut de croissance intrinsèque pour le premier et un potentiel de croissance normal pour le deuxième. Classiquement, la micrognathie associée à la séquence de Pierre Robin est secondaire à une déformation et la mandibule rattrape sa croissance dans la majorité des cas notamment lorsqu'il n'y a pas d'oligodontie (Laitinen and Ranta 1998; Suri, Ross et al. 2006). Au contraire, les micrognathies malformatives, comme dans le spectre Oculo-Auriculo-Vertébral (microsomie hémifaciale), non aucun potentiel de croissance propre et une correction chirurgicale interceptive est parfois nécessaire avant la fin de la croissance mandibulaire.

3.1.3.3 Mort subite du nourrisson

Dans le cas de la mort subite du nourrisson, il apparaît que la présence d'une micromandibule augmente le risque de faire un épisode de mort subite manqué (Horn, Kinnamon et al. 2006) et que chez les nourrissons qui ont fait une mort subite il existe à la fois une rétro-maxillie et une tendance à la rétro-mandibulie (Rees, Wright et al. 1998). En fait ces deux études, même si la méthodologie ne permet pas de savoir si la rétrognathie est liée à un problème de taille ou de position, suggèrent que la réduction du volume des voies aériennes supérieures par hypoplasie maxillo-mandibulaire peut être un facteur de risque pour la mort subite du nourrisson.

Cette dysharmonie ne peut pas être considérée comme une malformation ou une déformation, mais plutôt comme une dysmorphose. Toutefois, le diagnostic de dysharmonie maxillo-mandibulaire est extrêmement difficile à quantifier, car il n'est pas possible de réaliser des télé-radiographies de façon pratique avant l'âge de 4-5 ans. De toute façon, il n'est pas raisonnable de proposer une exploration radiologique systématique à tous les nouveau-nés susceptible d'avoir une hypoplasie de la face. Par contre devant la découverte prénatale d'une hypoplasie maxillo-mandibulaire sans malformation présente à la naissance une surveillance de ces nouveau-nés peut être mise en place de façon ciblée.

3.1.3.4 Syndrome d'alcoolisme fœtal

Le syndrome d'alcoolisation foetale (SAF) est un vrai défi épidémiologique qui associe une dysmorphie faciale avec un retard de croissance non spécifique et un défaut de développement neurologique (Bloch, Cans et al. 2008). Le diagnostic de la dysmorphie faciale à la naissance est souvent difficile à mettre en évidence et la consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse, est rarement recherchée et avouée.

Les troubles de croissance de la face touchent l'ensemble de la face avec un excès dans le sens vertical et une hypoplasie antéropostérieure. Même si la relation maxillomandibulaire est conservée il existe une micromandibulie touchant le ramus et le corpus avec une tendance à la béance antérieure qui est significative par rapport à une population d'enfants normaux (Naidoo, Harris et al. 2006). Encore une fois la céphalométrie échographique fœtale devant un diagnostic de dysharmonie maxillomandibulaire peut être utile comme moyen de dépistage prénatal des SAF.

3.2 Matériels et méthodes

3.2.1 Étude anatomique

3.2.1.1 Matériels anatomiques

L'étude anatomique a été conduite au laboratoire d'anatomie de Montpellier et portait sur un échantillon de 18 fœtus non macérés pris au hasard dans la collection du laboratoire. Tous les fœtus étaient formolés et la morphologie externe était exempte de malformations ou de déformations. Les pièces anatomiques correspondent à des dons anonymes et la cause de l'expulsion prématurée et du décès du fœtus est inconnue.

3.2.1.2 Datation des fœtus étudiés

L'âge en semaine d'aménorrhée (SA) était connu pour six fœtus et l'âge en semaine de développement (SD) a été calculé en soustrayant deux semaines.

L'âge des douze autres fœtus a été estimé en SD à partir de quatre variables biométriques classiques : le diamètre bipariétal (BIP), le périmètre crânien (PC), la distance vertex coccyx, et la longueur du pied (Tableau 7). Les mesures ont été réalisées trois fois par le même observateur avec un mètre ruban et un pied à coulisse.

Chez 8 fœtus la distance vertex coccyx et la longueur du pied ne pouvaient pas être calculées, car seule la partie supérieure du corps était encore disponible pour l'étude. Dans ce cas l'âge a été estimé à partir des deux autres variables biométriques de la tête.

Tableau 7 : L'âge en semaine de développement (SD) est estimé à partir de la distance vertex coccyx (VC), du périmètre crânien (PC), du diamètre bipariétal (BIP) et de la longueur du pied (Pied). (-) données manquantes.

Fœtus	sexe	VC (mm)	PC (mm)	BIP (mm)	PIED (mm)	Trimestre	SA	SD
1	male	100	100	24	13	2e	16	14
2	male	130	140	37	25	2e	19	17
3	femelle	160	145	40	27	2e	19	17
4	male	140	150	42	29	2e	21	19
5	femelle	185	200	47	33	2e	-	20
6	male	180	180	50	35	2e	-	20
7	male	200	170	48	39	2e	-	20
8	femelle	170	180	46	34	2e	23	21
9	-	-	200	56	-	2e	-	22
10	femelle	230	210	57	42	2e	24	22
11	-	-	220	57	-	2e	-	23
12	-	-	220	60	-	2e	-	23
13	-	-	250	75	-	3e	-	28
14	-	-	290	80	-	3e	-	31
15	-	-	320	90	-	3e	-	35
16	male	330	340	115	72	3e	-	37
17	-	-	345	100	-	3e	-	37
18	-	-	350	110	-	3e	-	37

Les données mesurées ont été comparées aux tables biométriques de Guihard-Costa et Larroche (Guihard-Costa and Larroche 1995) pour obtenir une estimation de l'âge en SD. Lorsque l'âge estimé était discordant entre les données biométriques, la moyenne des âges estimés pour chaque variable était calculée pour obtenir un âge estimé moyen en SD. Même si

les pièces anatomiques formolées présentent un certain degré d'œdème ou de rétraction des tissus la différence avec les pièces anatomiques fraîches non formolées reste négligeable de l'ordre de 1% (Scammon and Calkins 1929).

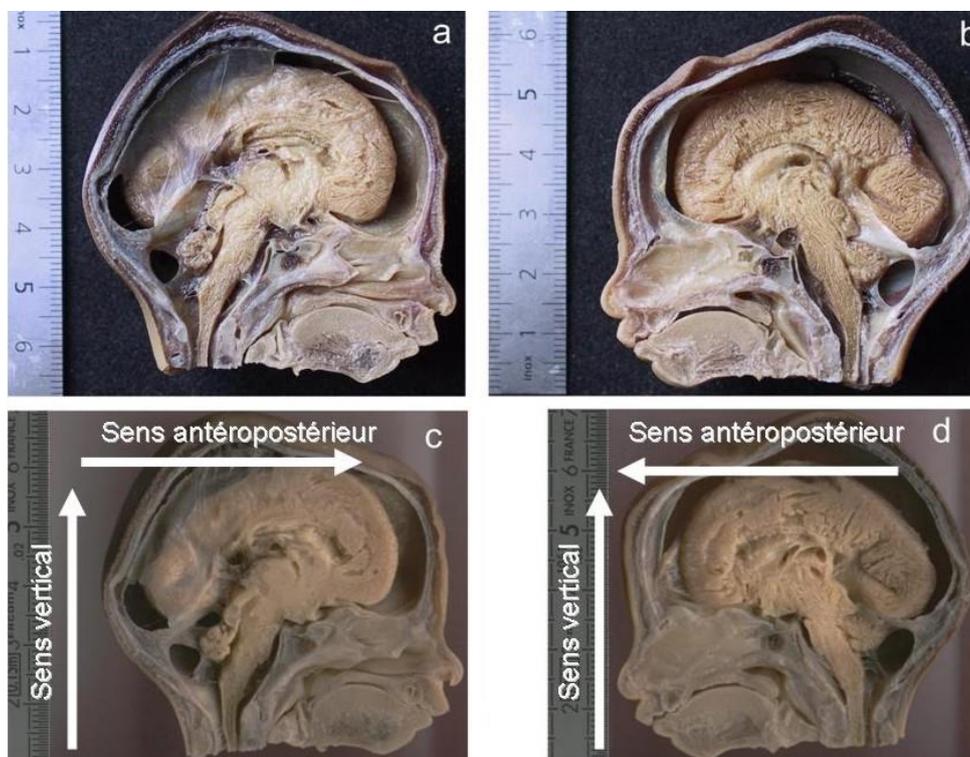
Les fœtus étaient âgés de 14 SD à 37 SD soit douze fœtus du deuxième trimestre de la grossesse et six du troisième trimestre. Parmi les douze fœtus du deuxième trimestre, la moitié avait un âge estimé et l'autre avait un âge connu déterminé à partir du nombre de semaines d'aménorrhée. Compte tenu des courbes de croissance de la tête, dont la vitesse décroît en fin de troisième trimestre l'estimation de l'âge en fonction de ce seul critère est difficile. Le sexe des fœtus était connu pour dix d'entre eux, il s'agissait de six males et quatre femelles. Compte tenu du faible nombre de sujets dans chaque groupe, la croissance en fonction du sexe n'a pas été étudiée.

3.2.1.3 Préparation et numérisation des fœtus

La tête de chaque fœtus a été prélevée et congelée pour la solidifier. Puis, à l'aide d'une scie à ruban, elle a été sectionnée dans le plan sagittal médian afin d'obtenir deux hémitêtes symétriques dans le plan sagittal. Les points de repère cutanés pour la coupe étaient la fontanelle antérieure, le Nasion, la pointe du nez et le milieu du menton. Après la coupe, les deux hémitêtes ont été décongelées pour vérifier la qualité de la coupe sagittale médiane.

Toutes les tranches de section ont été numérisées en haute résolution (600 dpi) à l'aide d'un scanner à plat (Hewlett Packard Scanjet®) permettant d'avoir une reproduction directe à l'échelle 1/1 de l'image numérisée avec une coloration uniforme pour toutes les tranches de sections (Figure 47).

Figure 47 : Photos montrant les deux tranches de section de la tête fœtale après section dans le plan sagittal médian avec l'orientation. En haut photographie du côté gauche (a) et droit (b) ; en bas images digitalisées par scanner à plat de l'hémîtête gauche (c) et droite (e).



3.2.1.4 Méthodes de mesures

La mesure de chaque variable (distance et angle) a été réalisée à partir des images numériques en utilisant un logiciel d'analyse vectorielle avec l'outil cote (Corel Draw 8 ®) et pour chaque tête la tranche de section de l'hémicrâne droite et gauche a été mesurée. Les mesures effectuées par l'outil cote du logiciel Corel Draw 8 ® avaient une précision de 0,01 cm pour les distances et une précision de 0,01° pour les angles. La réalisation des mesures était facilitée par l'agrandissement numérique de l'image, notamment lorsque l'ossification du crâne était incomplète et lorsque les pièces anatomiques étaient de petite taille. Avec une résolution de 600 dpi la taille d'un pixel était de 0,004 cm ce qui permettait d'avoir un agrandissement suffisant sans perte de précision dans les mesures. La mesure des variables à partir d'images numérisées nous est apparue plus précise que la mesure réalisée directement sur les pièces anatomiques à l'aide d'un mètre et d'un rapporteur ou par agrandissement photographique en particulier à cause de l'erreur de parallaxe.

Toutes les mesures ont été réalisées par la même personne pour éviter l'erreur systématique. La sensibilité des mesures a été testée avec une analyse de variance (ANOVA) de mesures répétées à une semaine d'intervalle sur une série de trois fœtus d'âge différent tirés au sort, pour les tranches de sections des hémicrânes droite et gauche.

Les résultats montrent que l'erreur qui incombe à la répétition des mesures en comparaison avec la variation des valeurs entre les fœtus est négligeable (Tableau 8). En d'autres termes, l'hypothèse selon laquelle les valeurs des mesures répétées à une semaine d'intervalle appartiennent à des fœtus différents est rejetée.

Tableau 8 : Analyse de variance de mesures répétées à 1 semaine d'intervalle pour 3 fœtus d'âge différent. F, rapport des variances ; P, probabilité que les mesures répétées soient égales.

<i>Variables</i>		<i>Moyenne 1</i>	<i>Moyenne 2</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
O-Ba (cm)	droite	1,35	1,29	0,10	0,77
	gauche	1,46	1,35	0,05	0,84
Ba-S (cm)	droite	1,75	1,75	0,00	0,99
	gauche	1,76	1,73	0,00	0,96
Ba-S' (cm)	droite	1,74	1,72	0,01	0,91
	gauche	1,69	1,67	0,01	0,94
S-Ps (cm)	droite	1,42	1,45	0,09	0,78
	gauche	1,46	1,49	0,04	0,86
S'-Ps (cm)	droite	1,37	1,40	0,06	0,82
	gauche	1,36	1,46	0,34	0,59
S-C (cm)	droite	0,67	0,67	0,00	0,99
	gauche	0,64	0,67	0,16	0,71
C-Fc (cm)	droite	2,30	2,28	0,00	0,96
	gauche	2,39	2,36	0,39	0,56
C-Ps (cm)	droite	0,81	0,80	0,00	0,97
	gauche	0,84	0,81	0,07	0,81
Ps-Fc (cm)	droite	1,58	1,50	0,09	0,78
	gauche	1,60	1,46	0,18	0,69
C-N (cm)	droite	2,49	2,51	0,00	0,97
	gauche	2,59	2,50	0,04	0,85
Ps-N (cm)	droite	1,86	1,83	0,00	0,95
	gauche	1,84	1,79	0,01	0,92
Ba-P (cm)	droite	2,07	2,08	0,00	0,98

P-Fc (cm)	gauche	2,14	2,15	0,00	0,97
	droite	2,64	2,64	0,00	1,00
FcPBa (degré)	gauche	2,61	2,64	0,00	0,96
	droite	136,8	137,0	0,00	0,98
PBaO (degré)	gauche	134,6	135,3	0,01	0,93
	droite	135,8	130,6	0,24	0,65
ENP-ENA (cm)	gauche	132,6	133,4	0,19	0,69
	droite	19,83	19,19	0,01	0,89
Sb-Sp (cm)	gauche	1,99	2,02	0,00	0,96
	droite	3,84	4,26	0,15	0,72
Ps-ENP (cm)	gauche	3,97	4,01	0,00	0,96
	droite	1,54	1,59	0,02	0,90
N-ENA (cm)	gauche	1,61	1,58	0,01	0,95
	droite	1,62	1,65	0,01	0,95
Ps-ENA (cm)	gauche	1,65	1,66	0,00	0,99
	droite	2,71	2,69	0,00	0,97
S-ENP (cm)	gauche	2,75	2,72	0,00	0,97
	droite	1,45	1,66	0,30	0,61
Ba-Me (cm)	gauche	1,54	1,56	0,07	0,80
	droite	3,61	3,58	0,00	0,98
N-Me (cm)	gauche	3,58	3,58	0,00	1,00
	droite	3,72	3,77	0,00	0,96
ENA-Me (cm)	gauche	3,78	3,81	0,00	0,98
	droite	2,46	2,45	0,00	0,99
Hy-Me (cm)	gauche	2,47	2,54	0,01	0,93
	droite	1,46	1,50	0,00	0,94
ENP-Hy (cm)	gauche	1,50	1,52	0,00	0,96
	droite	1,51	1,53	0,00	0,97
ENP-Me (cm)	gauche	1,53	1,51	0,01	0,93
	droite	2,38	2,37	0,00	1,00
Sb-ENP (cm)	gauche	2,34	2,34	0,00	1,00
	droite	1,30	1,20	0,05	0,83
Sb-C1 (cm)	gauche	1,05	1,23	1,06	0,36
	droite	1,20	1,32	0,84	0,41
Sb-U (cm)	gauche	1,14	1,49	0,31	0,61
	droite	0,78	0,81	0,02	0,90
C1-ENP (cm)	gauche	0,83	0,78	0,04	0,85
	droite	1,90	1,93	0,02	0,91
C1-U (cm)	gauche	2,00	2,07	0,03	0,87
	droite	1,20	1,21	0,05	0,82
U-Hy (cm)	gauche	1,16	1,18	0,01	0,93
	droite	0,95	0,94	0,01	0,92
C1-Hy (cm)	gauche	0,95	0,94	0,00	0,94
	droite	1,67	1,65	0,00	0,97
U-ENP (cm)	gauche	1,94	1,92	0,00	0,98
	droite	1,05	1,10	0,02	0,88
ENAENPU (degré)	gauche	1,05	1,02	0,02	0,87
	droite	157,46	155,4	0,07	0,80
NSENPU (degré)	gauche	152,57	152,30	0,01	0,90
	droite	47,68	49,23	0,06	0,81

NSU (degré)	gauche	48,01	49,06	0,02	0,88
	droite	88,38	89,70	0,03	0,87
NPBa (degré)	gauche	90,89	89,4	0,48	0,52
	droite	132,6	133,16	0,00	0,95
PNA (degré)	gauche	131,63	132,46	0,00	0,93
	droite	83,13	83,23	0,00	0,97
PNB (degré)	gauche	83,23	83,53	0,017	0,90
	droite	78,26	77,43	0,093	0,77
PNMe (degré)	gauche	78,43	78,33	0,00	0,97
	droite	68,96	68,6	0,02	0,89
NPMé (degré)	gauche	69,06	68,76	0,04	0,83
	droite	69,63	69,36	0,00	0,96
PNENA (degré)	gauche	67,3	70,7	0,91	0,39
	droite	90,80	91,93	0,00	0,85
PN/BaMe (degré)	gauche	90,56	91,40	0,08	0,78
	droite	27,3	27,36	0,00	0,97
	gauche	25,8	27,4	0,35	0,58

3.2.1.5 Symétrie droite/gauche

Avant d'utiliser la moyenne des variables droite et gauche comme variable unique, chaque variable a été testée pour savoir si les mesures effectuées sur chaque tranche de section étaient symétriques. En effet par définition si la coupe a été réalisée dans le plan sagittal médian et que les têtes sont symétriques alors les mesures droite et gauche sont identiques. Pour cela nous avons réalisé un test de concordance avec le calcul du coefficient de corrélation intra classe (ICC) en utilisant le tableau de Landis et Koch (Tableau 9) pour l'interprétation des résultats.

Tableau 9 : Le tableau suivant permet d'avoir une interprétation des résultats du test de concordance effectué entre les valeurs droites et gauches (Fermanian 1984).

<i>Valeurs de l'ICC</i>	<i>Interprétations</i>
0,91	Très Bon
[0,71 ; 0,91 [Bon
[0,51 ; 0,71 [Modéré
[0,31 ; 0,51 [Médiocre
<0.31	Très Mauvais

Le résultat du test montre que la concordance était de bonne à très bonne pour toutes les variables sauf pour deux variables angulaires (ENAENPU, NSU) pour lesquelles la concordance était modérée (Tableau 10). Le test de concordance n'a pas pu être réalisé pour quatre distances, car les mesures réalisées à partir du point Hyoïdien (Hy) étaient absentes chez un fœtus. Nous avons donc accepté l'hypothèse que la coupe avait bien été effectuée dans le plan sagittal médian.

Tableau 10 : Résultats du test de concordance entre les valeurs mesurées sur les tranches de section droite et gauche de chaque fœtus.

<i>Variables</i>	<i>ICC</i>	<i>Interprétation</i>
O-Ba	0.9537	Très Bon
Ba-S	0.9690	Très Bon
Ba-S'	0.9557	Très Bon

S-Ps	0.9642	Très Bon
S'-Ps	0.9725	Très Bon
S-C	0.9455	Très Bon
C-Fc	0.9740	Très Bon
C-PS	0.8970	Bon
Ps-Fc	0.9772	Très Bon
C-N	0.9972	Très Bon
Ps-N	0.9876	Très Bon
Ba-P	0.9769	Très Bon
P-Fc	0.9919	Très Bon
FcPBa	0.8473	Bon
PBaO	0.7192	Bon
ENP-ENA	0.9826	Très Bon
Sb-Sp	0.9686	Très Bon
Ps-ENP	0.9893	Très Bon
N-ENA	0.9791	Très Bon
Ps-ENA	0.9919	Très Bon
S-ENP	0.9919	Très Bon
Ba-Me	0.9952	Très Bon
N-Me	0.9966	Très Bon
ENA-Me	0.9897	Très Bon
Hy-Me	Impossible DM	
ENP-Hy	Impossible DM	
ENP-Me	0.9895	Très Bon
Sb-ENP	0.9349	Très Bon
Sb-C1	0.9428	Très Bon
Sb-U	0.9849	Très Bon
C1-ENP	0.9847	Très Bon
C1-U	0.9339	Très Bon
U-Hy	Impossible DM	
C1-Hy	Impossible DM	
U-ENP	0.9223	Très Bon
ENAENPU	0.6546	Modéré
NSENP	0.7324	Bon
NSU	0.6558	Modéré
NPBa	0.9330	Très Bon

Impossible De Mesurer.

3.2.2 Étude échographique

3.2.2.1 Réalisation des échographies

L'étude échographique a été conduite à partir d'examen courants réalisés par un seul opérateur rompu à la l'échographie prénatale exerçant au sein d'une maternité de niveau III et faisant référence en diagnostic prénatal. L'appareil d'échographie a toujours été le même (General Electric Voluson 730 Expert BT03). Pour la formation de l'échographiste, j'ai assisté à la réalisation des échographies en temps réel pour l'interprétation anatomique des structures visualisées, notamment celle de la base du crâne, et pour valider le plan d'acquisition sagittale médian identique au plan utilisé dans l'étude anatomique. Cette association échographiste et anatomiste a permis de développer une exploration beaucoup

plus fine de l'extrémité céphalique avec notamment l'exploration du palais dur et du palais mou (Faure, Captier et al. 2007; Faure, Baumler et al. 2008)

3.2.2.2 Période d'étude

La période d'étude a été centrée sur celle de l'échographie morphologique obligatoire réalisée entre 21 et 25 SA. Cette période restreinte a été choisie, car la tête du fœtus est facilement accessible pour être explorée. Notre but était de déterminer la faisabilité de la céphalométrie échographique et non pas de réaliser des courbes de croissance.

Cette période en SA s'étend de la 19^e et 23^e SD. Toutes les échographies ont été réalisées dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (service du Pr P Boulot) dans le cadre de l'échographie habituelle par un seul échographiste expert (Dr JM Faure). Aucune échographie n'a été réalisée dans le but exclusif de réaliser la céphalométrie échographique fœtale.

3.2.2.3 Inclusions des femmes enceintes

L'inclusion des fœtus dans l'étude a été faite au hasard sans tirage au sort chez des femmes enceintes venant consulter à la maternité d'Arnaud de Villeneuve (CHU Montpellier). Pour cette étude préliminaire, les femmes ont été incluses après information et accord oral de la mère sans demande préalable au comité d'éthique. Étant donné que l'étude a été réalisée au cours de l'échographie morphologique obligatoire dans le suivi des grossesses, que l'échographie n'est pas invasive pour le fœtus, que le temps d'acquisition n'augmentait pas de façon critique le temps de l'examen et que l'aspect des structures médianes comme le corps calleux doivent être visualisées, il n'a pas été jugé nécessaire d'effectuer une demande préalable au comité d'éthique pour réaliser cette étude préliminaire de faisabilité.

Les critères d'inclusions pour réaliser les mesures céphalométriques étaient :

- Femme ayant donné leur consentement oral
- Date de grossesse connue à partir de la date des dernières règles, entre 21 et 25 SA.
- Absence d'anomalies morphologiques fœtales décelables
- Biométrie normale en fonction du terme (Périmètre crânien, diamètre bipariétal, périmètre abdominal, longueur fémorale)
- Fœtus unique
- Parturiente âgée de 18 ans ou plus

3.2.2.4 Méthodes de mesures

La mesure de chaque angle a été réalisée directement sur l'appareil d'échographie à l'aide des outils de mesures d'angle. Pour éviter l'erreur d'école, toutes les mesures ont été réalisées par la même personne (Dr JM Faure).

La fiabilité des mesures a été évaluée avec une analyse de variance (ANOVA) de mesures répétées en début et en fin d'examen échographique sur une série de 17 fœtus complété par une analyse de concordance (Lin 1989). Comme les valeurs évoluent dans le temps il existait des difficultés pratiques évidentes pour réaliser deux examens à des temps trop espacés, c'est-à-dire que les méthodes habituelles de répétition à une semaine ne sont pas applicables, car il y aurait confusion entre reproductibilité et sensibilité. Les résultats montrent que l'erreur qui incombe à la répétition des mesures en comparaison avec la variation des valeurs entre les fœtus n'est pas significative (Tableau 11). Par contre la concordance entre les valeurs est mauvaise à modéré avec un coefficient de Lin (IC 95%) entre 0,10 (-0,37 ; 0,53) pour l'angle ANB et 0,60 (0,23 ; 0,82) pour NSME. Ce défaut de concordance s'explique en partie par la difficulté d'acquisition du plan de coupe sagittale médian. En effet la répétition des mesures

implique deux facteurs 1) celui de l'acquisition du plan de coupe qui doit être identique et superposable et 2) la réalisation des mesures par elles-mêmes. Au cours de cette étude préliminaire, les deux facteurs n'ont pas été étudiés, mais ils doivent l'être avant d'utiliser la céphalométrie comme moyen diagnostique. C'est ce qui est prévu dans la phase 1 de l'étude clinique (cf. infra).

Tableau 11 : Analyse de variance de mesures répétées en début et en fin d'examen échographique pour 17 fœtus. F, rapport des variances ; P, probabilité que les mesures répétées soient différentes.

	<i>Moyenne T1</i>	<i>Moyenne T2</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
NPBa	147,18	145,68	0,87	0,36
PNA	80,04	80,58	0,39	0,54
PNB	72,57	71,52	0,79	0,38
PNMe	68,66	67,86	0,48	0,49
NPMe	69,67	71,93	2,87	0,10
ANB	8,51	8,01	0,37	0,55

3.2.3 Méthodes statistiques

3.2.3.1 Étude anatomique

Le taux de croissance relative des variables entre le 2e et 3e trimestre a été calculé à partir de la moyenne des variables des 12 fœtus du deuxième trimestre et des 6 fœtus du troisième trimestre. Le taux de croissance est égale à (Variable 3e trimestre - Variable 2e trimestre)/ (Variable 2e trimestre)*100. La comparaison des moyennes a été réalisée à l'aide d'un test non paramétrique de Mann et Withney avec un seuil de significativité à 0,05.

La surface des triangles correspondant aux surfaces de croissance a été calculée avec la formule suivante $S = \sqrt{p(p-a)(p-b)(p-c)}$ où a, b, c sont les côtés du triangle et $p = (a+b+c)/2$.

L'analyse bivariée a été réalisée par le calcul du coefficient de corrélation sur les rangs (Rho de Spearman) et la modélisation descriptive selon la méthode de la régression linéaire. L'âge exprimé en SD a servi de variable indépendante pour déterminer le modèle de croissance des variables par rapport au temps. Une régression polynomiale de degré 2 a été utilisée pour chaque variable et chaque coefficient a été testé par le test du logarithme du rapport de vraisemblance. Le niveau de significativité était de 0,05. Les modèles les plus adaptés et les plus parcimonieux ont été choisis. L'adaptation du modèle a été confirmée par l'analyse des résidus dont les courbes ne sont pas représentées dans ce travail.

3.2.3.2 Étude échographique

L'analyse descriptive des valeurs obtenues a été réalisée pour l'ensemble des céphalométries réalisées de 21 à 25 SA, pour chaque classe d'âge différente (21 SA, 22 SA, 23 SA, 24 SA et 25 SA), et pour chacun des sexes.

La comparaison des moyennes a été réalisée à l'aide d'un test t de Student avec un seuil de significativité à 0,05. Le lien entre les variables quantitative ou ordinale et l'âge des fœtus a été estimé par le calcul du coefficient de corrélation sur les rangs (Rho de Spearman) et le modèle de régression linéaire de la même manière que pour les variables de la céphalométrie anatomique. Le lien entre les variables biométriques et les angles céphalométriques a été estimé par le calcul du coefficient de Pearson.

3.2.3.3 Comparaison anatomie et échographie

Les valeurs obtenues par la céphalométrie échographique ont été confrontées aux données du 2^e trimestre de la céphalométrie anatomique par une analyse qualitative et une analyse quantitative des pentes.

Les pentes des modèles de régression linéaire des angles céphalométriques échographiques ont été comparées à celles des angles céphalométriques anatomiques obtenus dans l'étude anatomique. Afin de comparer les pentes de ces 2 droites, nous avons rééchantillonné les 2 populations (bootstrap) afin de déterminer s'il y a une différence significative entre les pentes.

3.3 Résultats

3.3.1 Étude anatomique de la croissance

3.3.1.1 Croissance du chondrocrâne

3.3.1.1.1 Taux de croissance

Le taux de croissance relative des quatre sites de croissance augmente de façon très significative entre le 2e et le 3e trimestre avec des taux de croissance maximum pour le site foraminaux qui double presque. Le taux le plus faible est celui du site sphénoïdal intermédiaire (Tableau 12). Globalement le site sphénoïdal intermédiaire et le site parachordal ont un taux de croissance similaire de l'ordre de 40% alors que le site préchordal a un taux de croissance plus élevé de l'ordre de 65%. Au sein du site préchordal l'augmentation est essentiellement secondaire à la partie ethmoïdale. En incluant la croissance frontonasale le taux de croissance de l'étage antérieur de la base du crâne devient supérieur à 70%.

L'angle de flexion du chondrocrâne augmente significativement de 4,20% entre le 2e et le 3e trimestre alors que l'augmentation de l'angle clivoforaminaux tend à être significative ($p=0,06$) avec un taux de croissance de 5,5%.

La surface de croissance du TSO n'augmente pas de façon significative entre les deux trimestres alors que la surface de croissance du TSE présente une augmentation explosive entre les deux trimestres (173,90%).

Tableau 12 : taux de croissance, moyenne et écart type des variables du chondrocrâne au 2e et 3e trimestre. * Mann et Whitney.

<i>Variables</i>	<i>2e trimestre (n=12)</i>	<i>3e trimestre (n=6)</i>	<i>p*</i>	<i>Augmentation relative (%)</i>
O-Ba (cm)	1,13±0,13	2,20±0,28	<0,005	95,80
Ba-S (cm)	1,50±0,21	2,09±0,22	<0,005	39,86
Ba-S' (cm)	1,43±0,20	2,07±0,22	<0,005	44,34
S-Ps (cm)	1,16±0,17	1,69±0,14	<0,005	45,47
S'-Ps (cm)	1,19±0,18	1,67±0,02	<0,005	40,23
S-C (cm)	0,55±0,08	0,76±0,08	<0,005	38,47
C-Fc (cm)	1,72±0,31	2,79±0,31	<0,005	62,47
C-Ps (cm)	0,63±0,11	0,94±0,0-	<0,005	47,91
Ps-Fc (cm)	1,13±0,23	1,93±0,27	<0,005	70,99
C-N (cm)	1,84±0,33	3,07±0,37	<0,005	66,27
Ps-N (cm)	1,24±0,25	2,17±0,30	<0,005	74,65
Ba-P (cm)	1,86±0,21	2,58±0,17	<0,005	38,55
P-Fc (cm)	2,07±0,25	3,30±0,24	<0,005	59,17
FcPBa (degré)	134,92±4,70	140,58±4,03	<0,05	4,20
SBaO (degré)	124,05±8,00	130,92±7,14	0,06	5,54
TSO (cm ²)	0,45±0,16	0,66±0,33	0,11	48
TSE (cm ²)	0,15±0,07	0,42±0,08	<0,001	173,90

3.3.1.1.2 Modèle de croissance

Le modèle de croissance des quatre sites de croissance est très fortement corrélé à l'âge des fœtus estimés en SD, avec des coefficients Rho allant de 0,61 à 0,97 (Tableau 13). Le modèle de croissance le mieux adapté à l'âge pour la majorité des distances est un modèle de

régression linéaire ($y=a+bx$) sauf pour la croissance du site sphénoïdal intermédiaire et du site foraminal qui ont un modèle de régression polynomiale d'ordre 2 ($y=a+bx+cx^2$).

Tableau 13 : Coefficient de corrélation et régression linéaire en fonction de l'âge estimé en SD pour les variables du chondrocrâne. * coefficient de Spearman.

<i>Variables</i>	<i>Rho*</i>	<i>P</i>	Équation
O-ba	0,95	0	$0,43+0,011SD+0,001SD^2$
Ba-S	0,89	0	$0,52+0,044SD$
Ba-S'	0,61	0	$0,46+0,044SD$
S-Ps	0,92	0	$-0,57+0,12SD-0,0015SD^2$
S'-Ps	0,92	0	$-0,48+0,11SD-0,0013SD^2$
S-C	0,89	0	$-0,002+0,03SD-0,0004SD^2$
C-Fc	0,96	0	$0,17+0,077SD$
C-Ps	0,94	0	$0,21+0,021SD$
Ps-Fc	0,95	0	$-0,36+0,058SD$
C-N	0,97	0	$0,009+0,087SD$
PS-N	0,97	0	$-0,1+0,067SD$
Ba-P	0,94	0	$-3,32+0,14SD-0,0002SD^2$
P-C	0,97	0	$0,24+0,086SD$
FcPBa	0,36	0,13	$157,3+0,044SD-2,008SD^2$
SBaO	0,61	0,006	$111,15+0,61SD$
TSO	0,60	0,008	$-1,54+0,15SD-0,0025SD^2$
TSE	0,81	0	$-0,19+0,0177SD$

Le profil de croissance du site foraminal (Figure 48) est un modèle polynomial convexe alors que le profil de croissance du site sphénoïdal intermédiaire est un modèle polynomial concave avec une courbe qui semble tendre vers une asymptote à la fin du 3e trimestre (Figure 49). Tout se passe comme si la vitesse de croissance ralentissait pour devenir presque nulle, mais il nous manque des données postnatales qui permettraient d'affirmer cela.

Le ralentissement de la croissance est matérialisé par l'inflexion négative de la courbe qui se situe autour entre 23 et 28 SD. On notera que d'après l'évolution anatomique des distances la courbe de croissance est généralement sigmoïdienne, donc les parties modélisées dans cette étude ne concernent vraisemblablement qu'une partie de la courbe. Lorsque le basipostsphénoïde est associé au site parachordal, la croissance de l'ensemble de la partie parachordale présente également un ralentissement de sa croissance en fin de 3e trimestre (Figure 50).

Que la croissance frontonasale soit associée ou non à la croissance du site préchordal, celui-ci présente un modèle de croissance linéaire dans tous les cas, dont la pente la plus forte correspond à celle de la croissance antéropostérieure de l'ethmoïde (Figure 51, Figure 52).

En comparant les 4 sites de croissance dans le sens antéropostérieur nous avons donc la succession d'un site de croissance postérieur polynomial d'ordre deux convexe, puis d'un site de croissance linéaire, puis d'un site de croissance polynomial d'ordre deux concave et enfin un site de croissance antérieure linéaire.

L'angle de flexion du chondrocrâne présente un modèle de croissance polynomiale d'ordre 2 faiblement corrélée à l'âge ($Rho=0,36$) alors que, l'angle clivofoaminal présente un modèle de croissance linéaire bien corrélé à l'âge du fœtus ($Rho=0,62$) (Figure 53). Les deux angles de la base du crâne ne sont pas corrélés entre eux ($Rho=0,18$, $p=0,45$) comme le montre la Figure 54.

Figure 48 : Diagramme de dispersion et modèle de régression du site foraminal (distance Op-Ba) et du SPAR (distance Ba-S et Ba-S'). L'âge estimé est en SD.

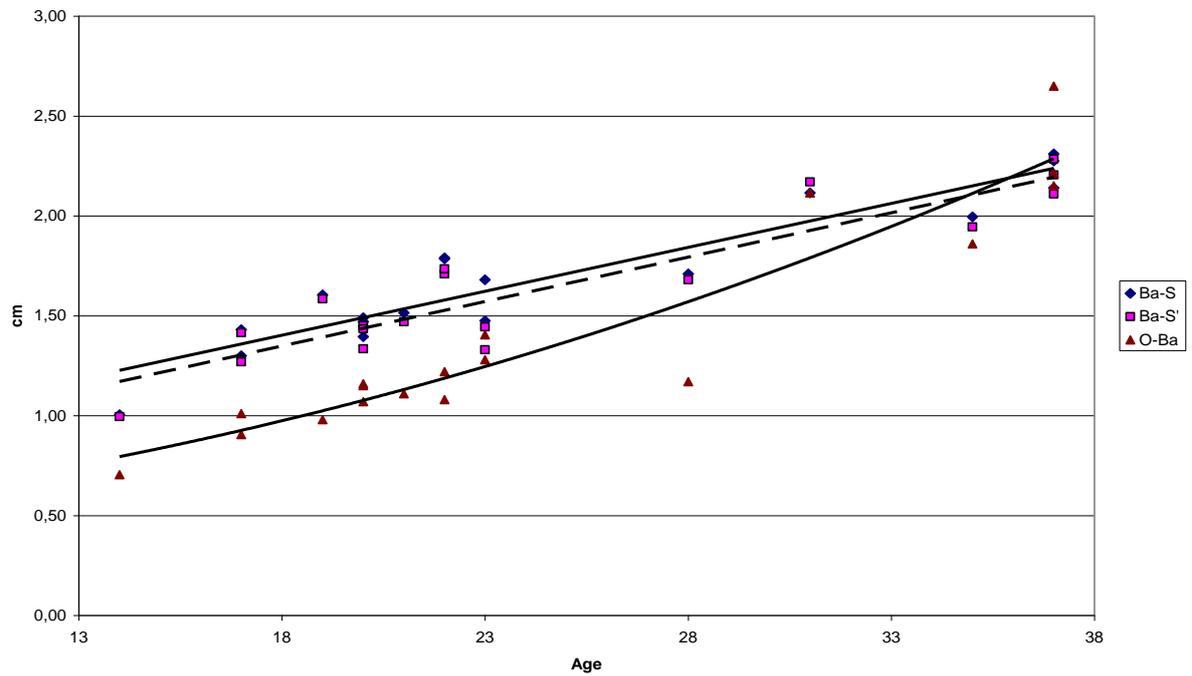


Figure 49 : diagramme de dispersion et modèle de régression du site sphénoïdal intermédiaire (distance S-C, S-Ps et S'-Ps). L'âge estimé est en SD.

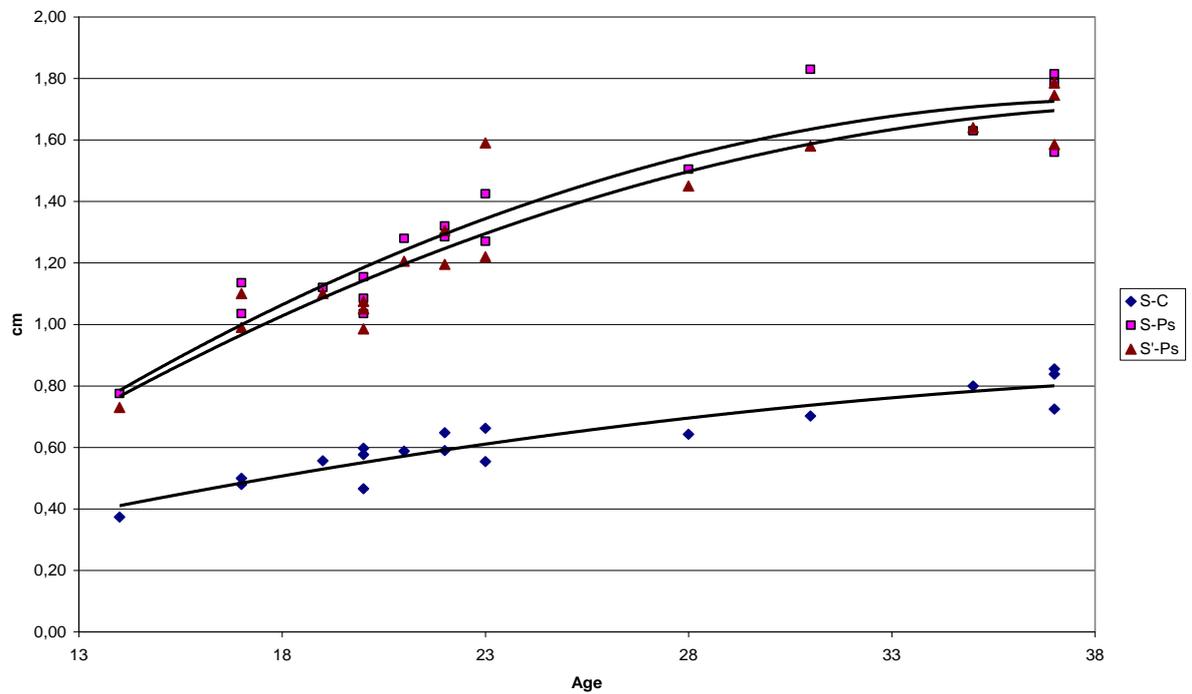


Figure 50 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la partie parachordale (Ba-P) et préchordale (P-Fc) du chondrocrâne.

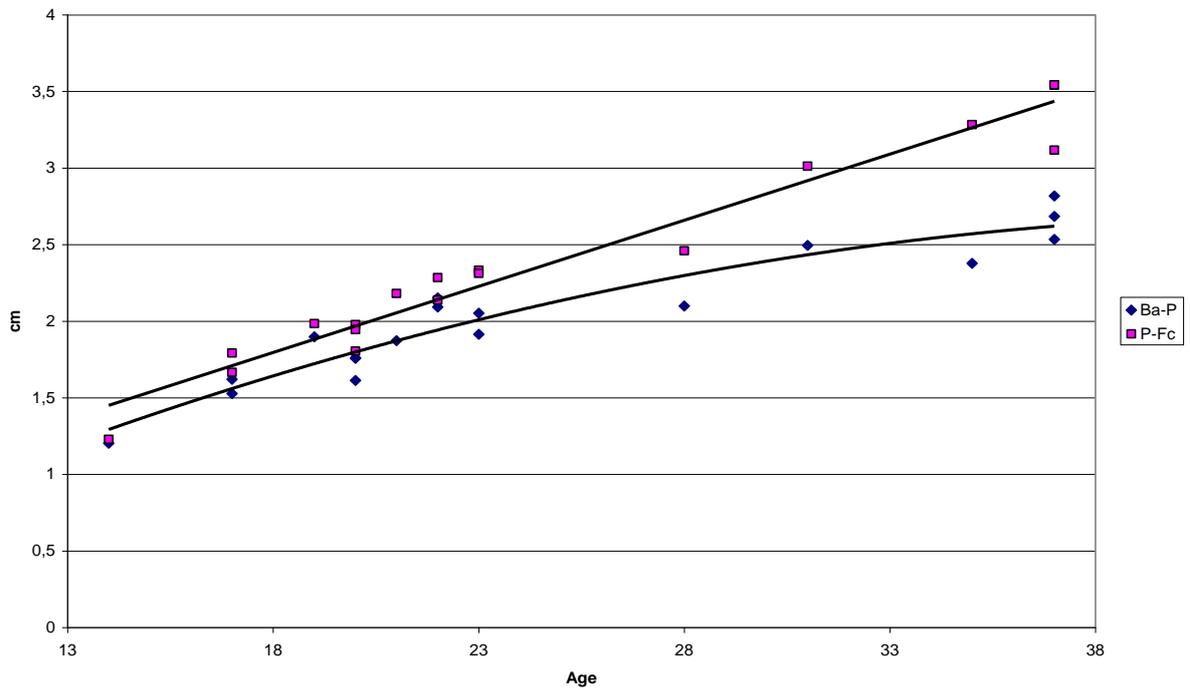


Figure 51 : Diagramme de dispersion et modèle de régression du site préchordal (distance C-Fc, C-Ps et Ps-Fc). L'âge estimé est en SD.

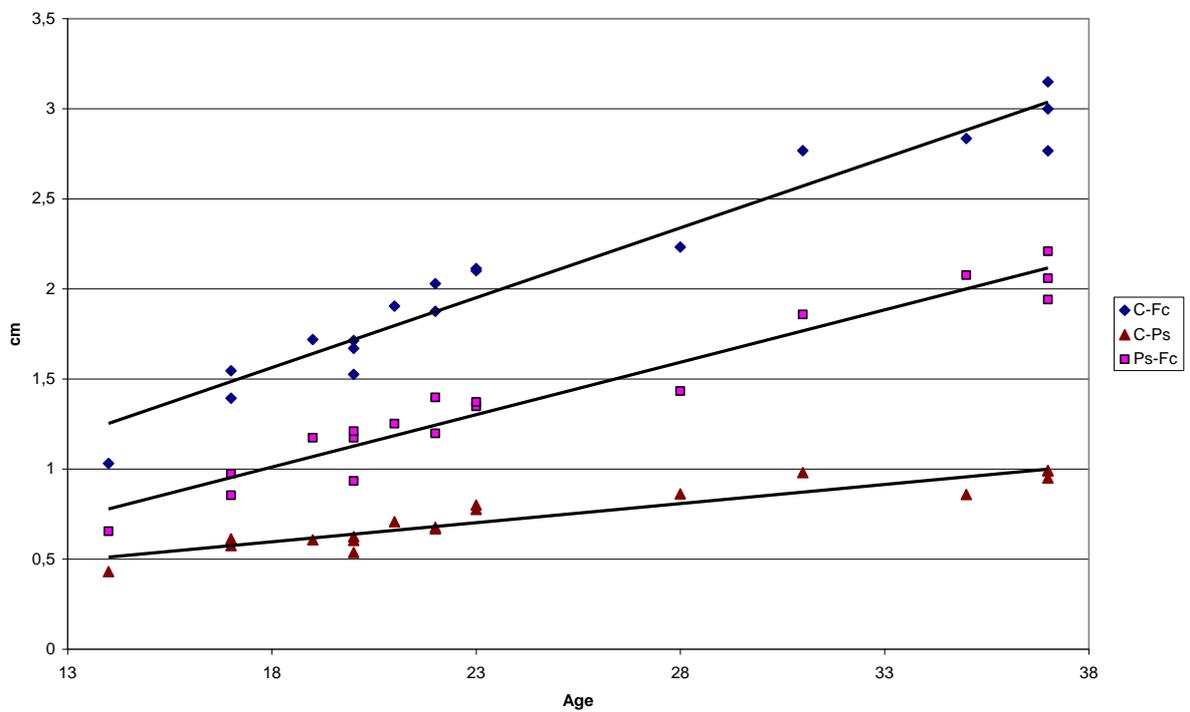


Figure 52 : diagramme de dispersion et modèle de régression du site préchordal intégrant la croissance frontonasale (distance Ps-N et C-N). L'âge estimé est en SD.

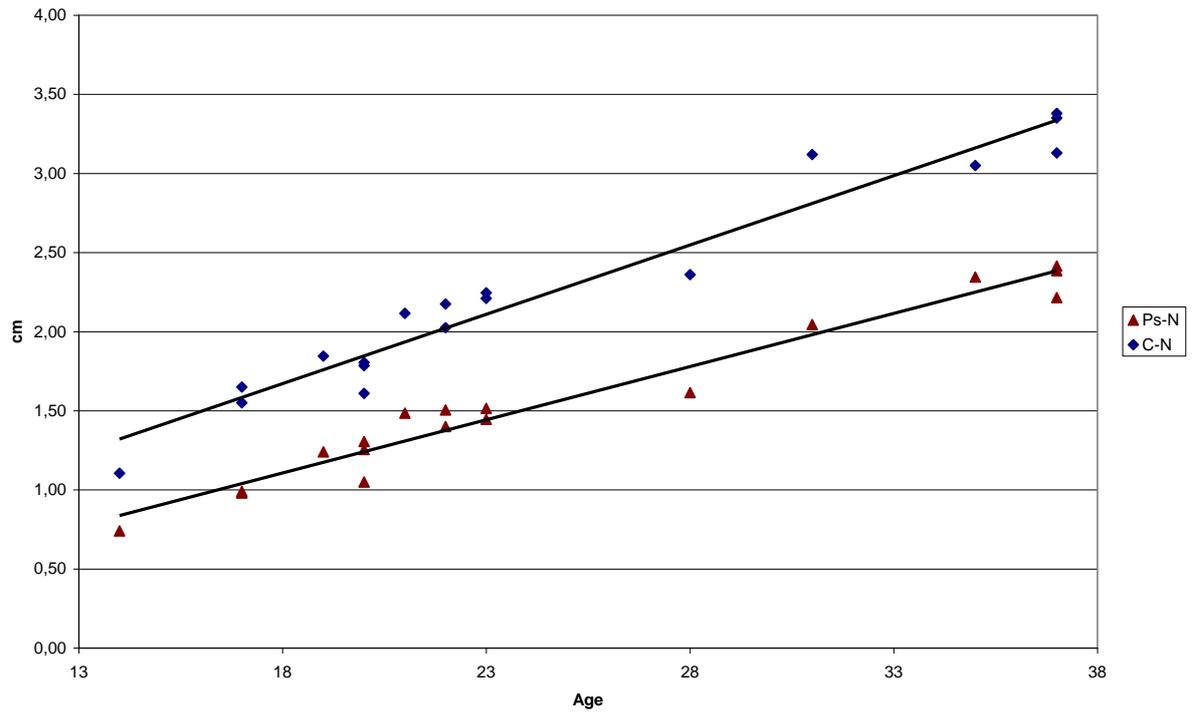


Figure 53 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de l'angle de flexion du chondrocrâne (FcPBa) et de l'angle clivofoforaminal (SBaOp). L'âge estimé est en SD.

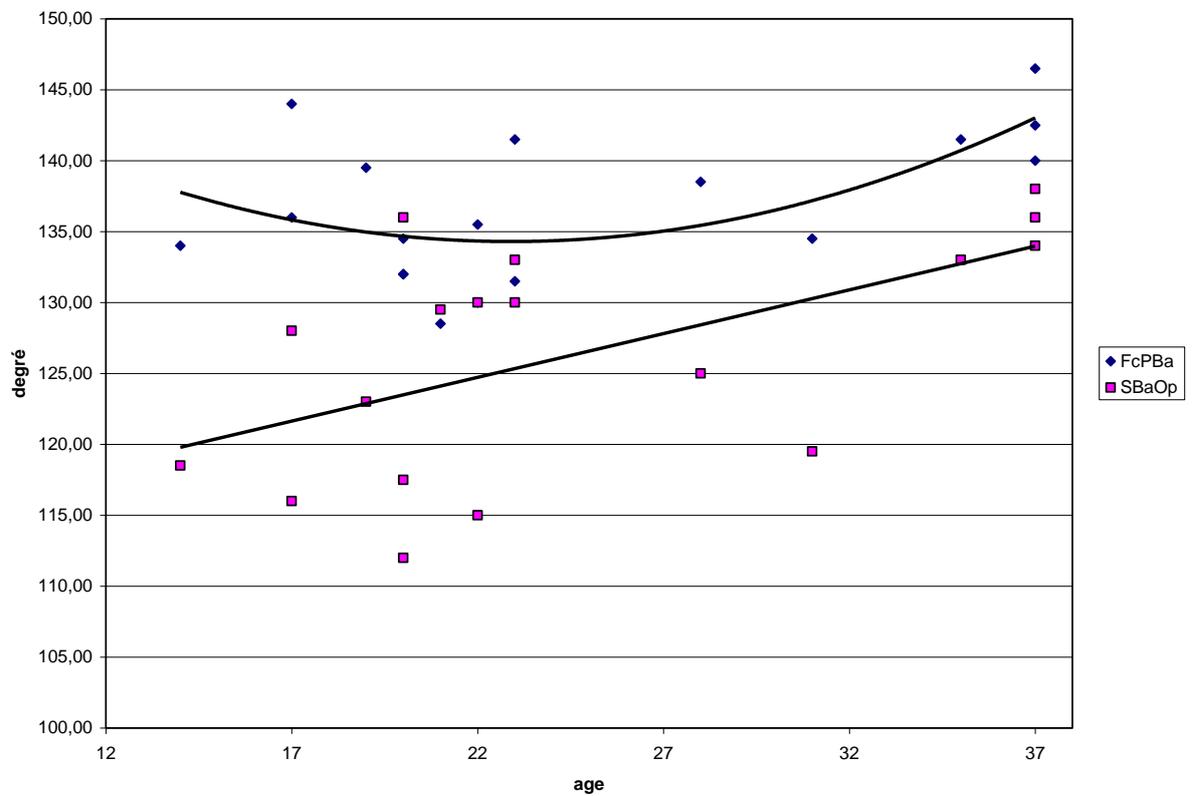
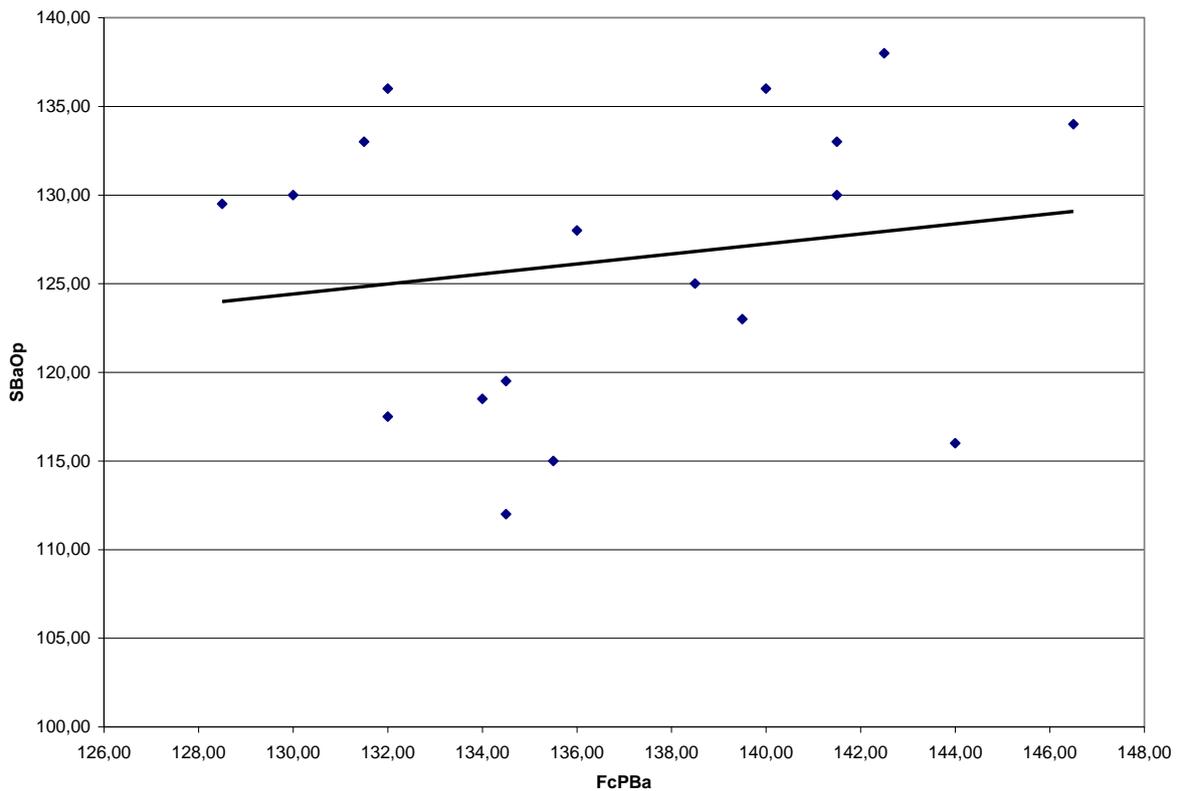


Figure 54 : Diagramme de dispersion et modèle de régression entre l'angle de flexion du chondrocrâne (FcPBa) et l'angle clivofoforaminal (SBaOp). L'âge estimé est en SD.



3.3.1.1.3 Croissance et angle du chondrocrâne

L'analyse bivariée des deux angles de la base du crâne, angle de flexion et angle clivofoforaminal, avec les distances montre qu'il existe une corrélation positive entre les deux significative uniquement avec l'angle clivofoforaminal (Tableau 14).

L'angle de flexion du chondrocrâne est faiblement corrélé à l'augmentation des sites de croissance et la plus forte corrélation correspond à la distance S'-Ps, c'est-à-dire à la face exocrânienne du site sphénoïdal intermédiaire. En d'autres termes, les variations de l'angle de flexion du chondrocrâne s'expliquent assez bien par les modifications de la distance S'-Ps dont la vitesse de croissance décroît après 25 SD.

L'angle clivofoforaminal est significativement corrélé aux différentes distances mesurées à l'exception de Ba-S' et de S-Ps qui sont à la limite de la significativité. Les corrélations les plus importantes concernent toutes les distances préchordales. Tout se passe comme si les modifications de l'angle clivofoforaminal étaient expliquées par l'augmentation linéaire des distances préchordales de la base du crâne.

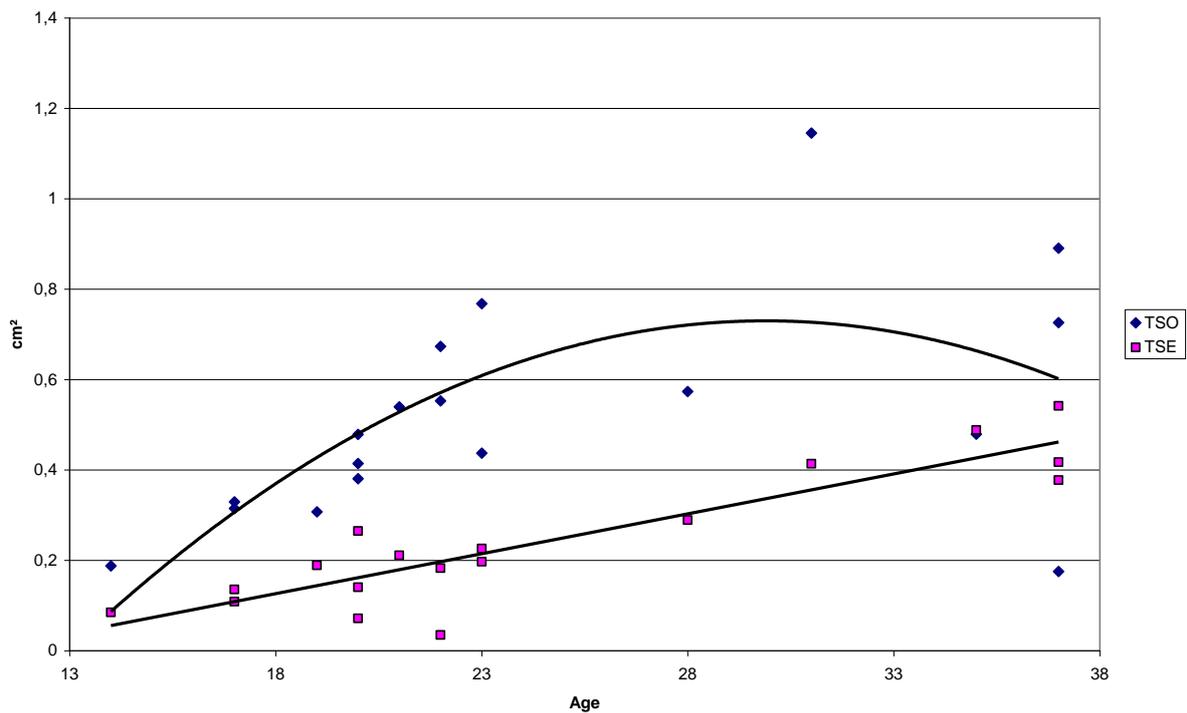
3.3.1.1.4 Croissance surfacique

La croissance surfacique de la partie parachordale et préchordale du chondrocrâne est positivement corrélée à l'âge exprimé en SD. Le modèle de croissance au cours de la période étudiée est de type linéaire pour le TSE, comme le site parachordal et la partie préchordale du chondrocrâne, et de type polynomial de degré 2 concave le TSO, comme le site sphénoïdal intermédiaire. La zone d'inflexion de la croissance du TSO se situe autour de 25 SD (Figure 55).

Tableau 14 : Analyse bivariée de l'angle de flexion du chondrocrâne et de l'angle clivofoforaminal avec les distances du chondrocrâne. * coefficient de Spearman.

Variables	FcPBa		SBaOp	
	Rho*	P	Rho*	P
Ba-Op	0,31	0,21	0,58	<0,05
Ba-S	0,31	0,21	0,56	<0,05
Ba-S'	0,37	0,13	0,46	0,05
S-Ps	0,32	0,18	0,44	0,06
S'-Ps	0,41	0,08	0,57	<0,05
S-C	0,28	0,25	0,61	<0,01
C-Fc	0,36	0,13	0,60	<0,01
C-Ps	0,40	0,10	0,47	<0,05
Ps-Fc	0,37	0,13	0,59	<0,01
C-N	0,38	0,12	0,65	<0,01
PS-N	0,26	0,29	0,67	<0,01
Ba-P	0,40	0,10	0,51	<0,05
P-C	0,36	0,14	0,66	<0,01
TSO	-0,23	0,35	0,24	0,32
TSE	0,45	0,06	0,53	<0,05

Figure 55 : Diagramme de dispersion et droite de régression de la surface TSO et TSE en fonction de l'âge exprimé en SD.



L'angle de flexion du chondrocrâne tend à être corrélé positivement avec l'augmentation de surface de la partie préchordale (TSE) alors qu'il tend à être corrélé négativement avec le TSO (Figure 56). En d'autres termes, la variation de l'angle de flexion du chondrocrâne se fait en sens contraire par rapport à la croissance préchordale (augmentation qui tend à être significative) et parachordale (diminution). L'angle clivofoforaminal est positivement corrélé à TSO et TSE et de façon significative (Figure 57).

Figure 56 : Diagramme de dispersion et droite de régression entre l'angle de flexion du chondrocrâne et les surfaces TSO et TSE.

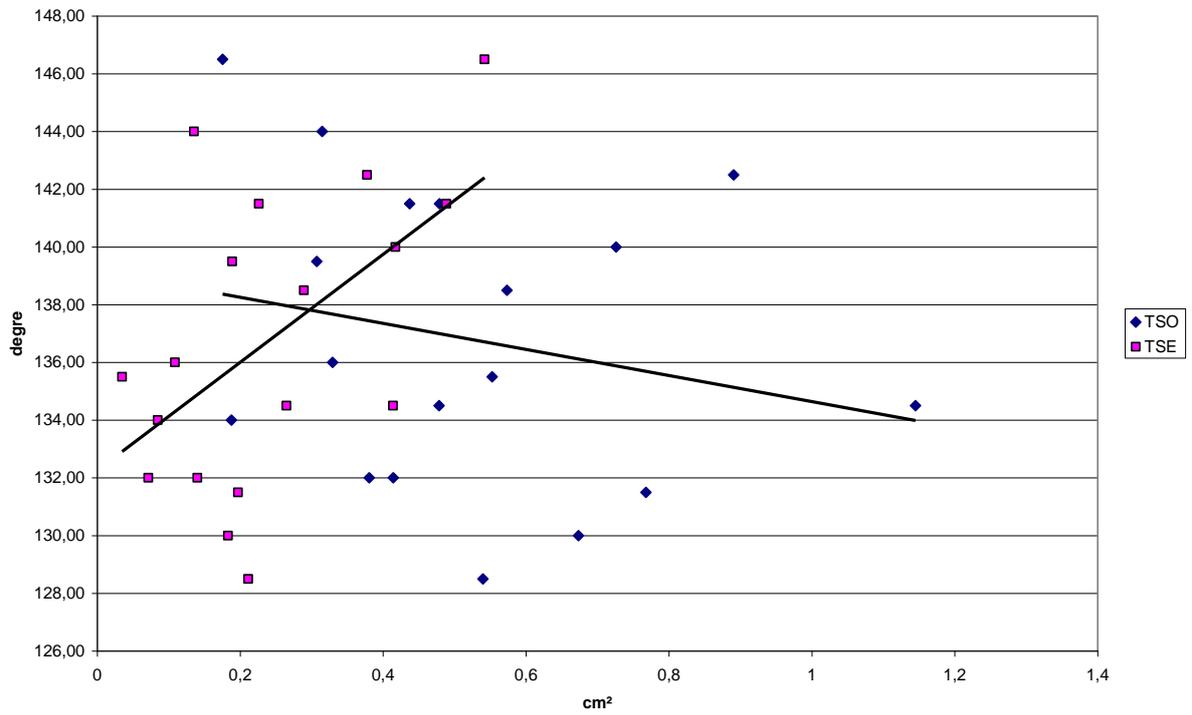
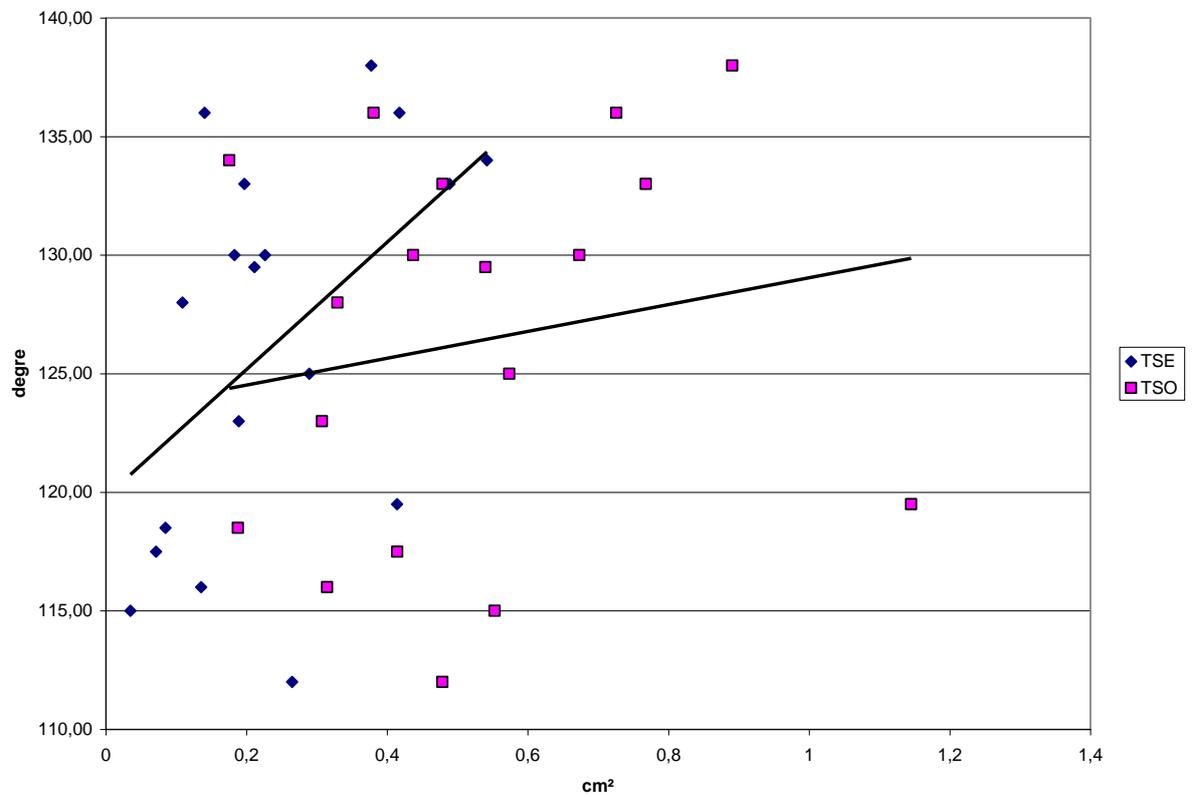


Figure 57 : Diagramme de dispersion et droite de régression entre l'angle clivofoaminal et les surfaces TSO et TSE.



3.3.1.2 Croissance de la face

3.3.1.2.1 Croissance du massif facial

L'ensemble des variables augmente de façon significative avec un taux de croissance de 59,10% à 74,64% (moyenne 69%) entre le 2e et 3e trimestre (Tableau 15). Elles sont toutes fortement corrélées à l'âge exprimé en SD avec des coefficients Rho de Spearman supérieur à 0,93 (Tableau 16).

Tableau 15 : Moyenne et écarts types des variables concernant le massif facial et le complexe hyomandibulaire au 2e et 3e trimestre. *Mann et Whitney.

Variables	2e trimestre n=12	3e trimestre n=6	p*	Augmentation relative (%)
Ps-N (cm)	1,24±0,25	2,17±0,30	<0,001	74,64
ENP-ENA (cm)	1,65±0,33	2,74±0,34	<0,001	66,09
Sb-Sp (cm)	3,09±0,47	5,07±0,79	<0,01	64,20
N-ENA (cm)	1,17±0,24	2,03±0,28	<0,001	73,11
Ps-ENP (cm)	1,21±0,21	1,93±0,20	<0,001	59,10
Ps-ENA (cm)	1,94±0,40	3,33±0,45	<0,001	71,45
S-ENP (cm)	1,22±0,24	2,14±0,38	<0,01	74,47
Ba-Me (cm)	2,53±0,49	4,55±0,71	<0,001	79,79
N-Me (cm)	2,69±0,49	4,92±0,71	<0,001	83,04
Hy-Me (cm)	1,15±0,23	2,12±0,26	<0,001	85,37
ENA-Me (cm)	1,77±0,33	3,33±0,53	<0,001	88,04
ENP-Me (cm)	1,60±0,37	2,99±0,44	<0,001	86,68
ENP-HY (cm)	1,21±0,20	2,22±0,54	<0,01	83,20

Tableau 16 : Coefficient de corrélation et régression polynomiale en fonction de l'âge estimé en SD pour les variables de la face (massif facial et hyomandibulaire). * coefficient de Spearman.

Variables	Rho*	P	Équation
Ps-N	0,97	0	-0,10+0,067SD
ENP-ENA	0,99	0	0,05+0,08SD
Sb-Sp	0,93	0	0,23+0,14SD
N-ENA	0,96	0	-0,08+0,062SD
Ps-ENP	0,96	0	0,18+0,051SD
Ps-ENA	0,98	0	-0,10+0,10SD
S-ENP	0,94	0	-0,09+0,066SD
Ba-Me	0,96	0	-0,37+0,14SD
N-Me	0,94	0	-0,43+0,16SD
Hy-Me	0,95	0	-0,17+0,067SD
ENA-Me	0,85	0	0,86+0,002SD ²
ENP-Hy	0,75	0	0,64+0,001SD ²
ENP-Me	0,93	0	-0,35+0,098SD

Le profil de croissance du massif facial suit un modèle de régression linéaire quelque soit la distance étudiée (Figure 58 & Figure 59). La croissance du palais dur est plus rapide que celle de l'étage antérieur de la base du crâne, et l'augmentation de la hauteur antérieure est plus rapide que celle de la hauteur postérieure. Les deux courbes se coupent au début du 3e trimestre, c.-à-d. que la hauteur antérieure qui était plus petite que la hauteur postérieure au 2e

trimestre devient plus grande à la fin du 3e trimestre. Les plus fortes pentes de croissance sont la distance Sb-Sp, correspondant au chondrocrâne facial (0,14) et l'axe de croissance antérieur Ps-ENA (0,10).

Figure 58 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la croissance du massif facial dans le sens vertical (distance N-ENA et Ps-ENP). L'âge estimé est en SD.

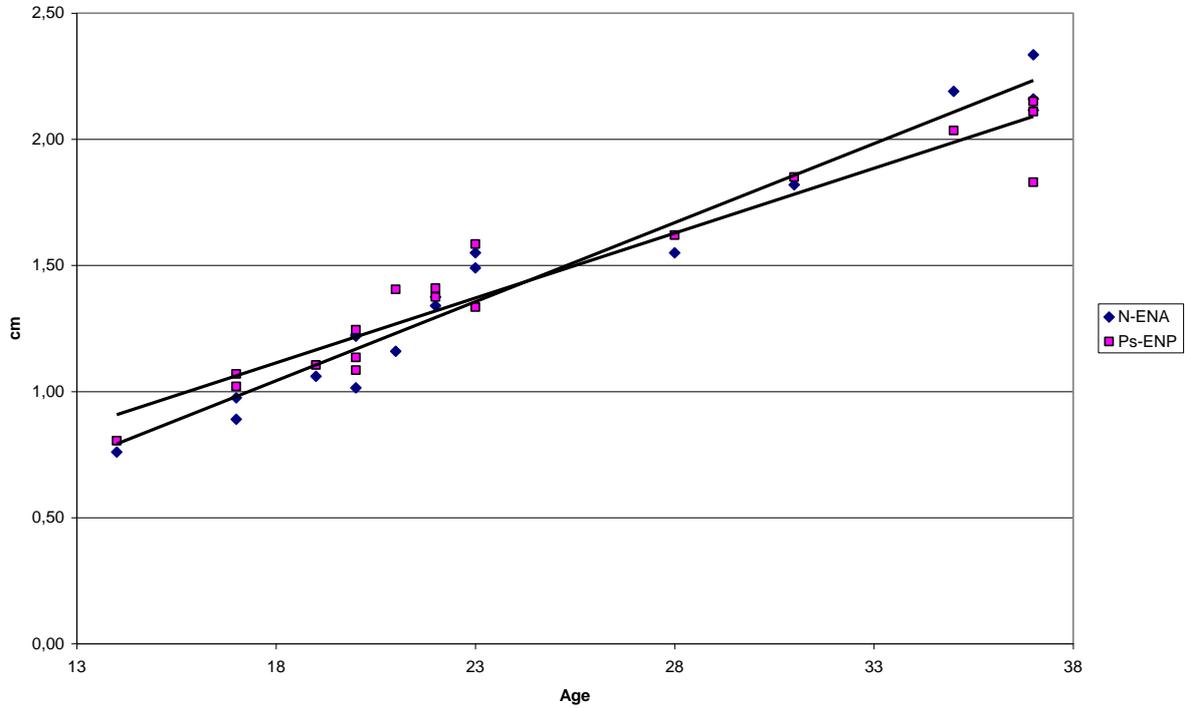
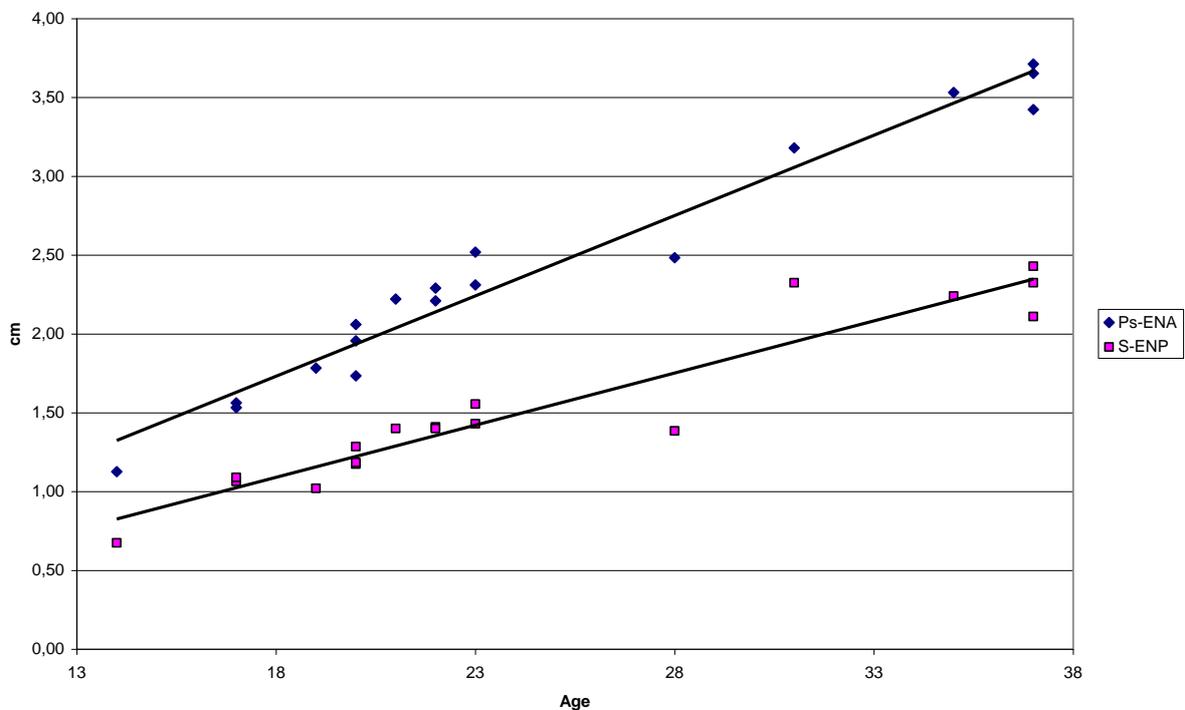


Figure 59 : Diagramme de dispersion et modèle de régression des axes de la croissance du massif facial (distance Ps-ENA et S-ENP). L'âge estimé est en SD.



3.3.1.2.2 Croissance de la mandibule

Les variables augmentent de façon significative avec un taux de croissance de 79,79% à 88,04% (moyenne 84,5%) entre le 2e et 3e trimestre (Tableau 15). Elles sont toutes fortement corrélées à l'âge avec des coefficients Rho de Spermann supérieur à 0,85 (Tableau 16).

Le profil de croissance est linéaire pour toutes les variables sauf pour la hauteur antérieure ENA-Me qui suit un modèle polynomial de degré 2 (Figure 60 & Figure 61). En d'autres termes bien que la hauteur antérieure totale de la face (N-Me) augmente de façon linéaire, comme la hauteur antérieure du massif facial (N-ENA), la hauteur antérieure de la cavité orale (ENA-Me) semble s'accélérer au cours du troisième trimestre (zone d'inflexion située entre 25 et 28 SD). Encore une fois il nous manque des données postnatales pour affirmer cela.

Le déplacement de la symphyse par rapport à la base du crâne se fait légèrement plus rapidement dans le sens vertical avec une pente de 0,16 pour la distance N-Me que vers l'avant avec une pente de 0,14 pour la distance Ba-Me. Il est à noter que la pente de croissance de la distance Ba-Me est égale à celle de la longueur totale du massif facial (Sb-Sp). L'axe de croissance ENP-Me croit de façon linéaire au cours de la période d'étude (Figure 62).

Figure 60 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la position verticale de la symphyse mandibulaire (N-Me, ENA-Me et ENP-Hy). L'âge estimé est en SD.

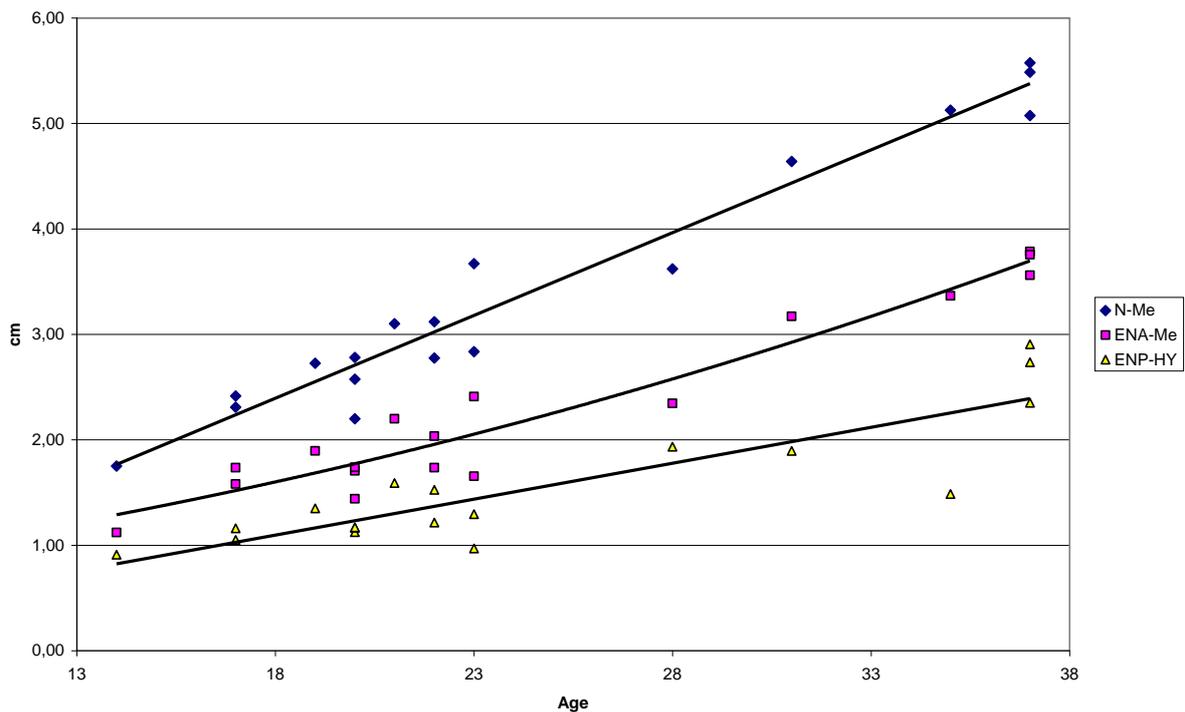


Figure 61 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la position antéropostérieure de la symphyse par rapport à la base du crâne (Ba-Me) et à l'os hyoïde (Hy-Me). L'âge estimé est en SD.

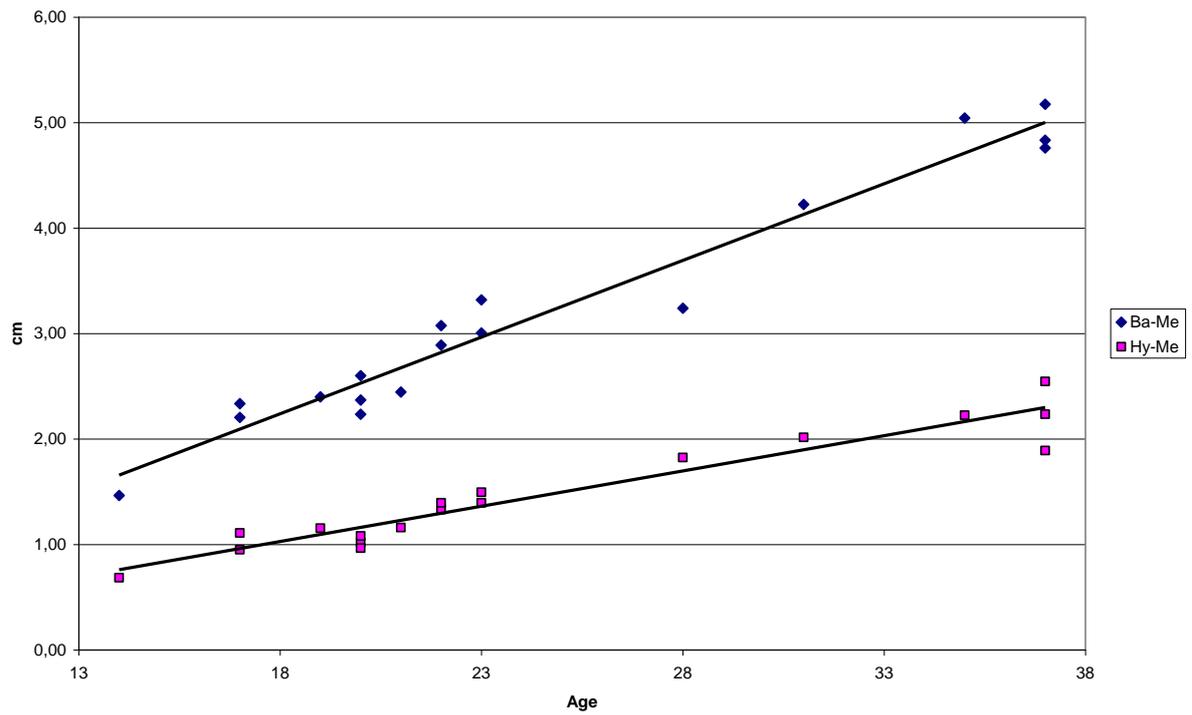
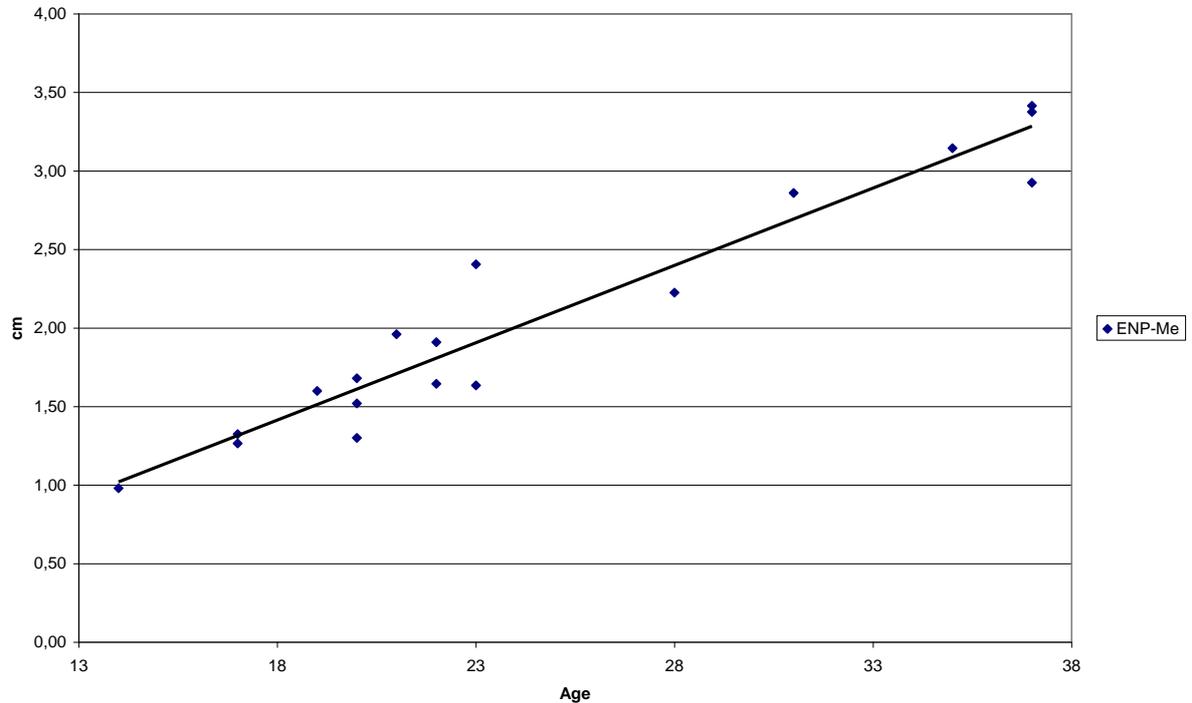


Figure 62 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de l'axe de croissance de la cavité orale. L'âge estimé est en SD.



3.3.1.3 Croissance du pharynx

Les distances augmentent de façon très significative entre le 2e et le 3e trimestre alors que les angles n'augmentent pas de façon significative même si l'angle NSENP tend à être significatif (Tableau 17).

La hauteur totale du nasopharynx (Sb-U) augmente de 82,24% alors que sa profondeur (C1-ENP) n'augmente que de 55,08%. Les deux variables ont une croissance qui suit un modèle linéaire (Tableau 18) avec respectivement une pente de 0,042 et 0,067. Donc, la vitesse de croissance de la profondeur (C1-ENP) est plus importante que la vitesse de croissance de la hauteur bien qu'en valeur absolue cette dernière augmente de 82,24% (Figure 63, Figure 64).

La hauteur du nasopharynx au niveau des choanes (Sb-ENP) suit un modèle de croissance polynomial de degré 2 convexe alors que celle au niveau craniovertébral (Sb-C1) suit un modèle de croissance polynomial de degré 2 concave. Tout se passe comme si la croissance semblait ralentir au niveau craniovertébral alors qu'elle s'accélérait au niveau des choanes.

Tableau 17 : Moyenne et écart type des variables concernant le pharynx au 2e et 3e trimestre. * Mann et Withney.

<i>Variables</i>	<i>2e trimestre n=12</i>	<i>3e trimestre n=6</i>	<i>p*</i>	Augmentation relative (%)
Sb-ENP (cm)	1,07±0,16	1,73±0,31	<0,01	61,52
Sb-C1 (cm)	1,05±0,19	1,55±0,21	<0,01	46,81
Sb-U (cm)	0,68±0,20	1,24±0,21	<0,001	82,24
C1-ENP (cm)	1,72±0,24	2,66±0,40	<0,01	55,08
C1-U (cm)	0,87±0,17	1,25±0,21	<0,01	43,9
U-Hy (cm)	0,78±0,13	1,33±0,21	<0,01	70,03
C1-Hy (cm)	1,14±0,22	2,03±0,46	<0,01	78,19
U-ENP (cm)	0,87±0,15	1,58±0,30	<0,01	82,94
ENAENPU (degré)	150.33°±7.62	150.20°±6.67	0,97	-0,08
NSU (degré)	89.66°±5.51	92.97°±4.01	0,17	3,68
NSENP (degré)	48.8°±3.13	52.26°±3.31	0,06	7,09

La profondeur de l'oropharynx augmente de 43,9% au niveau du palais mou et de 78,19% pour sa profondeur totale. Dans tous les cas les trois variables mesurées suivent un modèle de croissance polynomiale de degré 2 convexe (Tableau 18). La zone d'inflexion de la courbe se situe autour de 25-28 SD comme le montre la Figure 65.

Le palais mou augmente de 82,94% entre les deux trimestres avec un rapport palais mou/palais dur de 0,53 ±0,05 au deuxième trimestre et de 0,57 ±0,04 au troisième trimestre (p=0,09). Alors que le palais dur a un modèle de croissance linéaire, celui du palais mou est polynomial de degré 2. La différence de modèle explique en partie que le rapport tend à être significatif, car la vitesse de croissance du palais mou s'accélère au troisième trimestre.

En revanche l'angle vélopalatin ne semble pas être modifié entre les deux trimestres avec un angle d'environ 150° plus ou moins 7° (Figure 66). L'écart type important s'explique vraisemblablement à cause de la position du point U qui est un point membraneux dont la position est déterminée au repos par l'équilibre qui existe entre les muscles du palais mou.

La position du voile du palais par rapport à la base du crâne n'est pratiquement pas modifiée entre les deux trimestres. L'angle postérieur du voile, c'est-à-dire la position de l'uvule par rapport à l'étage antérieur, est de l'ordre de 90° plus ou moins 4,5° alors que sa position antérieure, c'est-à-dire la position de l'épine nasale postérieure, tend à reculer.

Tableau 18 : Coefficient de corrélation et régression polynomiale en fonction de l'âge estimé en SD pour les variables du pharynx. * coefficient de Spearman

Variables	Rho*	P	Équation
Sb-ENP	0,91	0	$0,64+0,0008SD^2$
C1-U	0,61	0,005	$0,65+0,0004SD^2$
Sb-C1	0,88	0	$-0,64+0,116SD-0,0015SD^2$
Sb-U	0,94	0	$-0,17+0,042SD$
C1-ENP	0,85	0	$0,37+0,067SD$
U-Hy	0,87	0,0001	$0,45+0,0006SD^2$
C1-Hy	0,93	0	$0,12+0,04SD+0,0005SD^2$
U-ENP	0,97	0	$0,41+0,0009SD^2$
ENAENPU	-0,11	0,68	$151,79-0,061SD$
NSENP	0,40	0,09	$45,38+0,18SD$
NSU	0,22	0,38	$87,62+0,13SD$

Figure 63 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la croissance verticale (Sb-U) et antéropostérieure (C1-ENP) du nasopharynx. L'âge estimé est en SD.

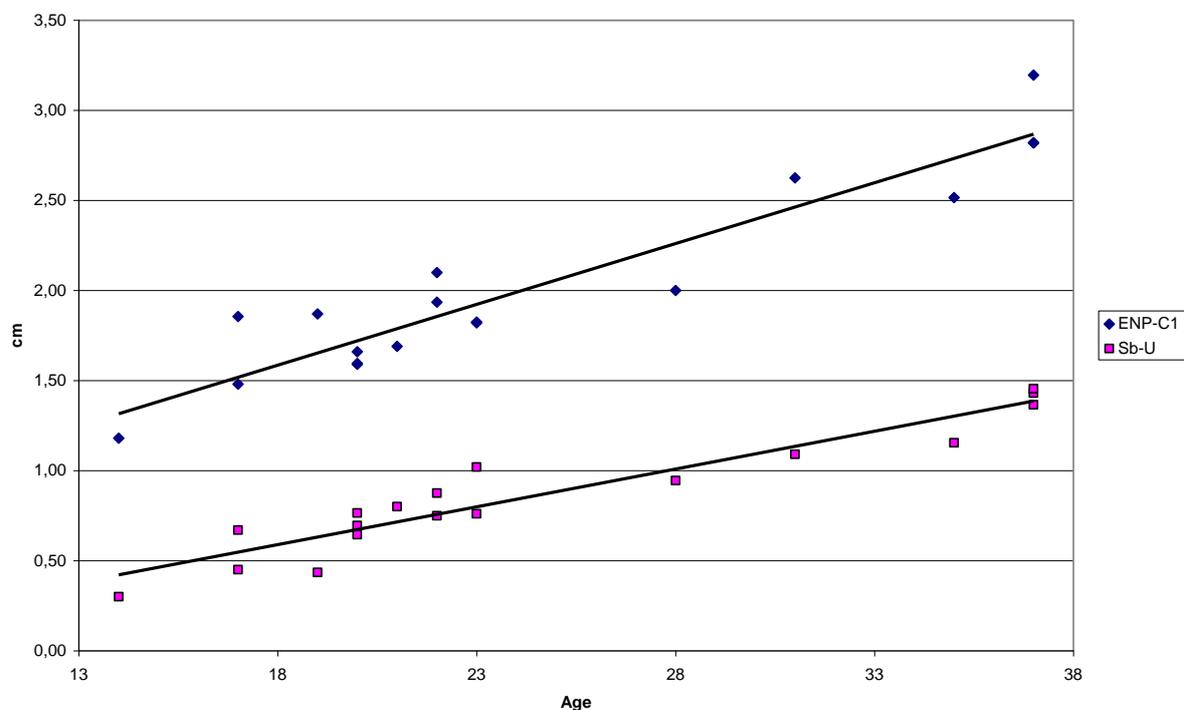


Figure 64 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la croissance du nasopharynx au niveau des choanes (Sb-ENP, pointillé) et de la jonction craniocervicale (Sb-C1). L'âge estimé est en SD.

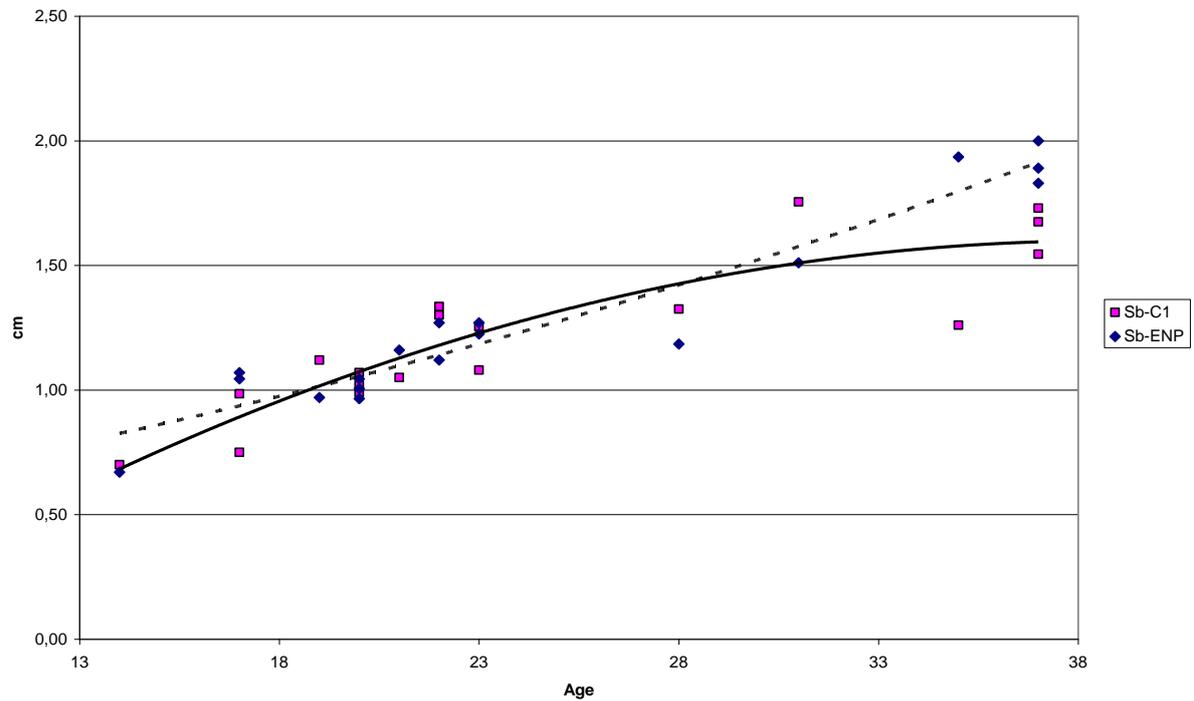


Figure 65 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la croissance de l'oropharynx (distance U-Hy, C1-Hy et C1-U). La courbe de C1-U est en pointillé. L'âge estimé est en SD.

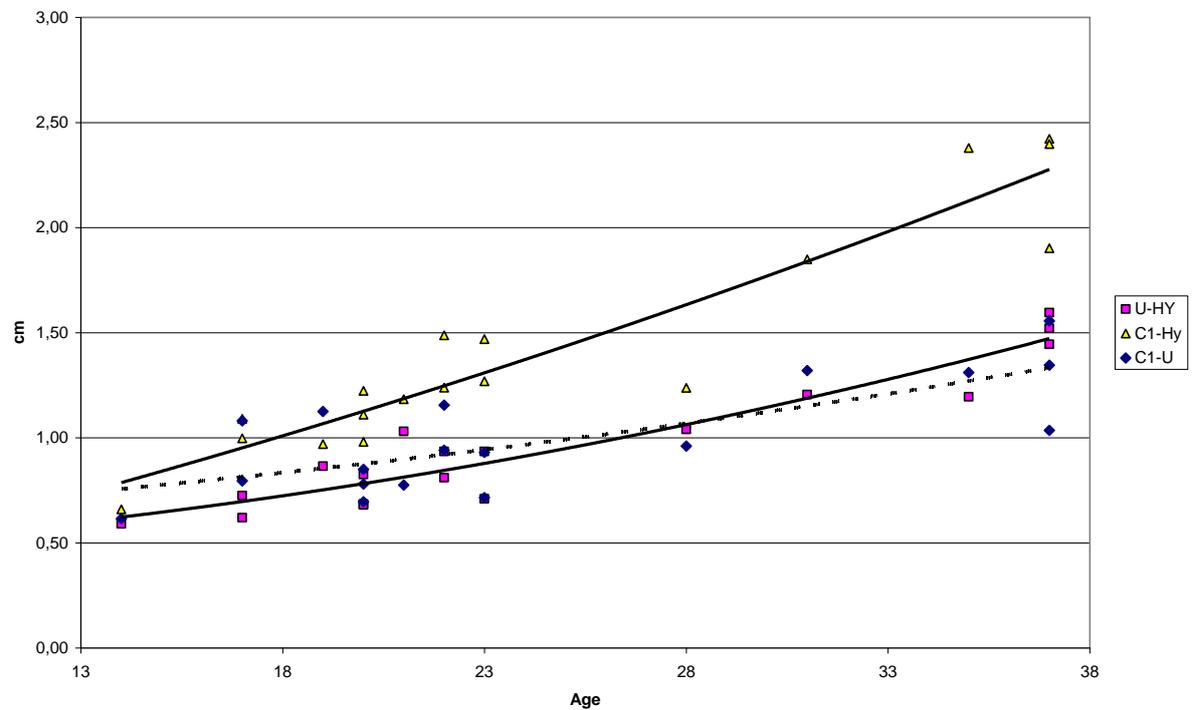
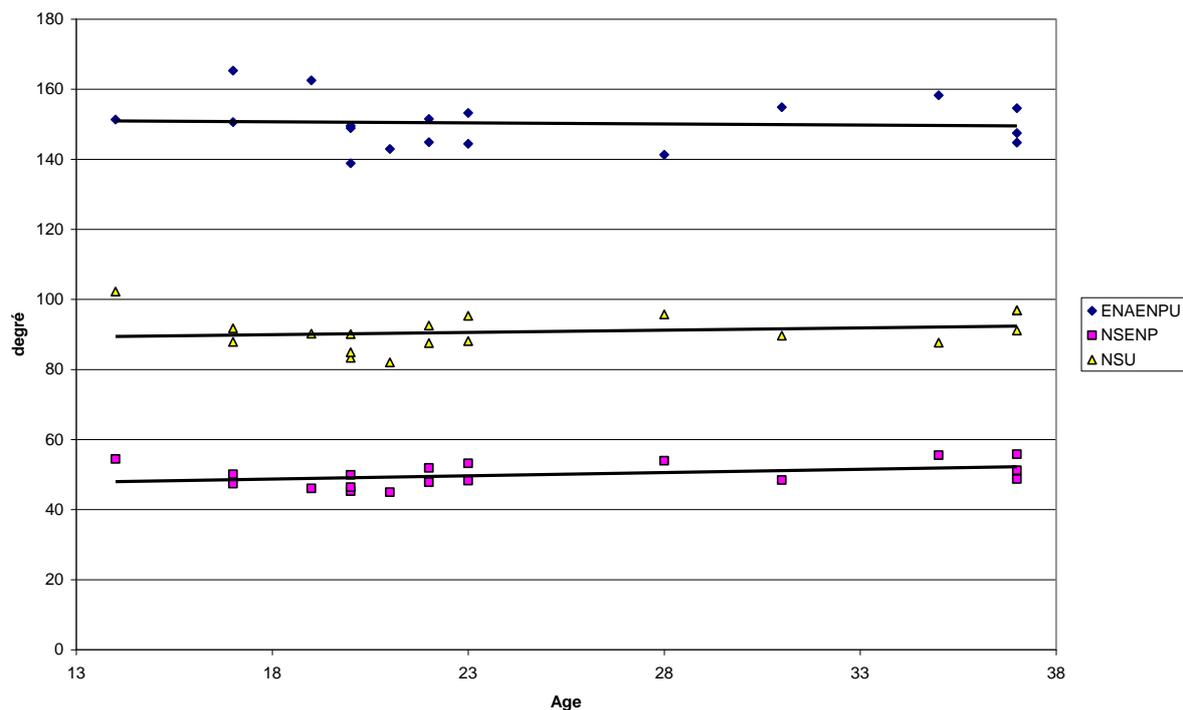


Figure 66 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de l'angle vélopalatin (ENAENPU) et sa position par rapport à la base du crâne (NSENPU et NSU). L'âge estimé est en SD.



3.3.1.4 Analyse fonctionnelle de la face

Comme les distances toutes les surfaces de croissance augmentent très significativement entre le 2e et le 3e trimestre (Tableau 19, Tableau 20).

Tableau 19 : Moyenne et écart type des surfaces de croissance de la face et du pharynx au 2e et 3e trimestre. *Mann et Whitney.

Variables	2e trimestre (n=12)	3e trimestre (n=6)	p*	Augmentation relative (%)
TNS (cm ²)	0,71±0,26	2,16±0,56	<0,001	200,78
TVS (cm ²)	1,02±0,37	2,66±0,58	<0,001	160,05
TSP (cm ²)	0,82±0,13	1,46±0,26	<0,05	78,15
TMMA (cm ²)	1,24±0,49	3,91±0,99	<0,001	216,34
TMMP (cm ²)	0,68±0,20	2,30±0,77	<0,01	238,04
TNP (cm ²)	0,54±0,17	1,26±0,28	<0,001	135,22
TNO (cm ²)	0,68±0,22	2,18±0,76	<0,01	218,27

Tableau 20 : Coefficient de corrélation et régression polynomiale en fonction de l'âge estimé en SD pour les surfaces de croissance. * coefficient de Spearman.

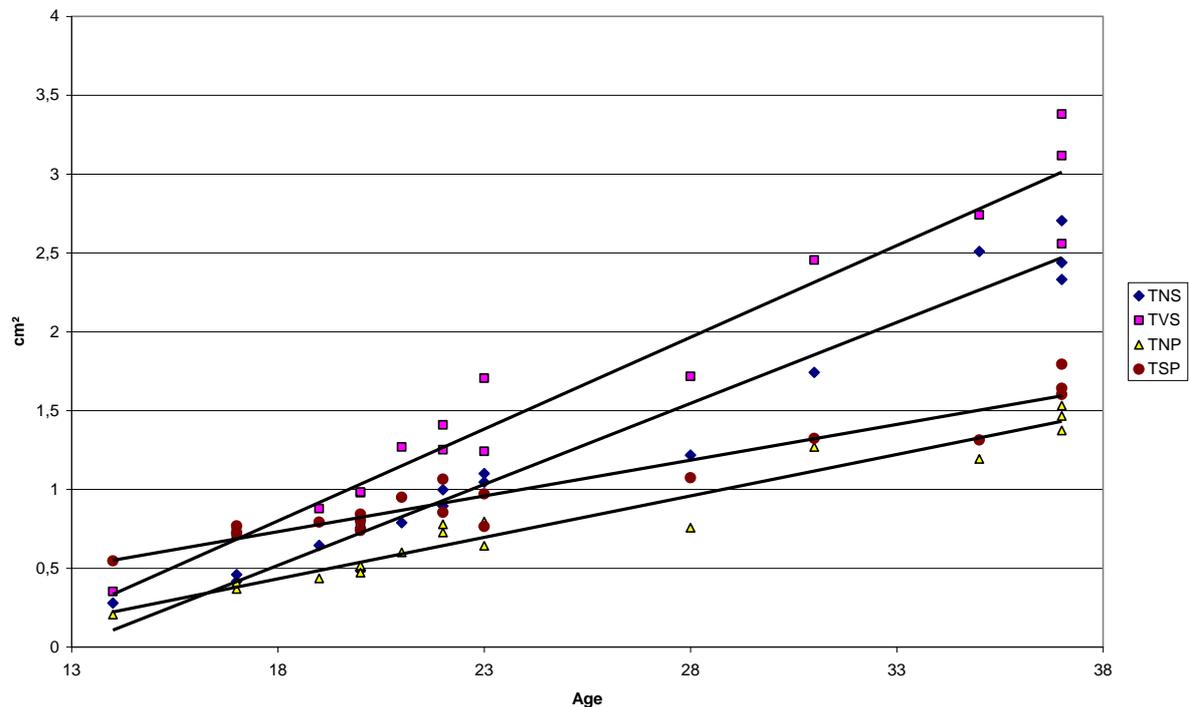
Variables	Rho*	P	Équation
TNS	0,98	0	Y=-1,33+0,10SD
TVS	0,97	0	Y=-1,30+0,11SD
TSP	0,90	0	Y=-0,08+0,045SD
TNP	0,97	0	Y=-0,51+0,052SD
TMMA	0,94	0	Y=-0,41+0,020SD+0,0031SD ²
TMMP	0,91	0	Y=0,55-0,055SD+0,0031SD ²
TOP	0,97	0	Y=1,13-0,101SD+0,0038SD ²

Les augmentations les plus importantes concernent les surfaces de la filière digestive, c'est-à-dire en rapport avec la cavité orale et son contenu, la langue. L'augmentation la plus faible est le TSP.

3.3.1.4.1 Filière aérienne

Les surfaces de la filière aérienne ont une croissance linéaire sur la période étudiée (Figure 67). La pente de chacune des surfaces augmente progressivement d'arrière en avant. Autrement dit la vitesse de croissance du TNS et TVS est plus importante que celle du TSP et du TNP.

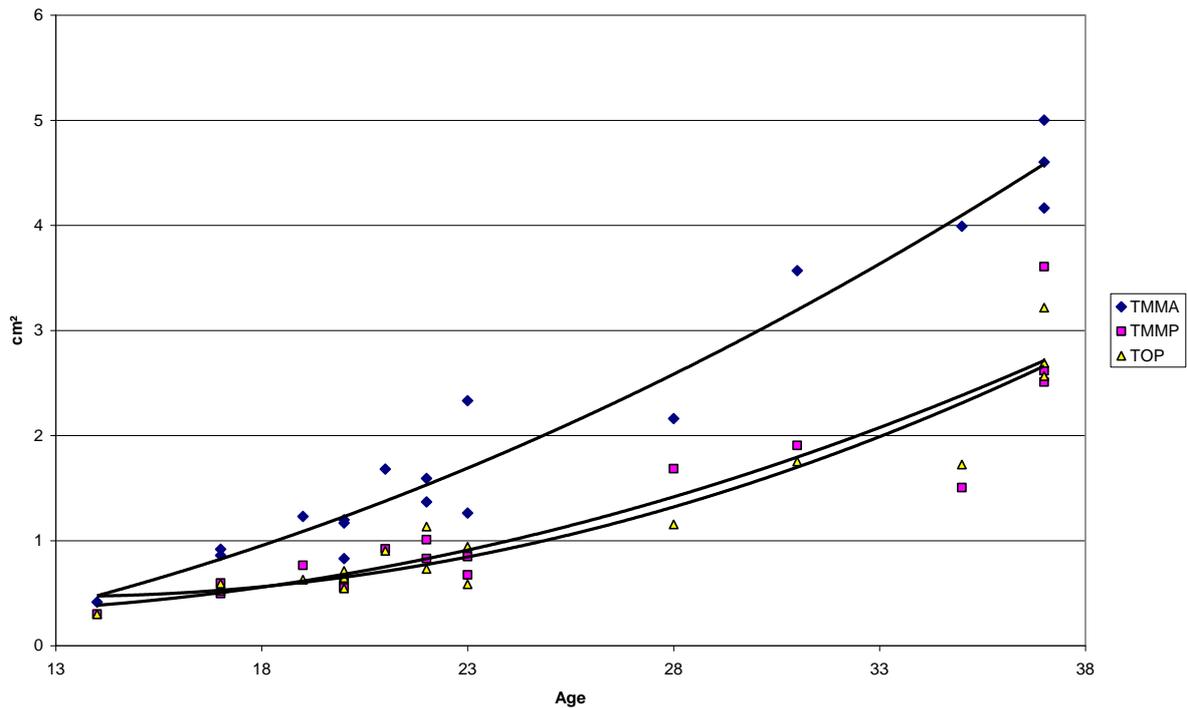
Figure 67 : Diagramme de dispersion et modèle de régression des surfaces de croissance de la filière aérienne (TNS, TVS, TNP, TSP). L'âge estimé est en SD.



3.3.1.4.2 Filière digestive

Les surfaces de croissance de la filière digestive suivent toutes un modèle de croissance polynomiale de degré 2. Sur la période d'étude le modèle de croissance de la surface antérieure (TMMA) est plus convexe que celui de la surface postérieure (TMMP) et de la surface de l'oropharynx (TOP), qui ont toutes les deux une courbe de croissance superposable (Figure 68).

Figure 68 : Diagramme de dispersion et modèle de régression des surfaces de croissance de la filière digestive (TMMA, TMMP et TOP). L'âge estimé est en SD.



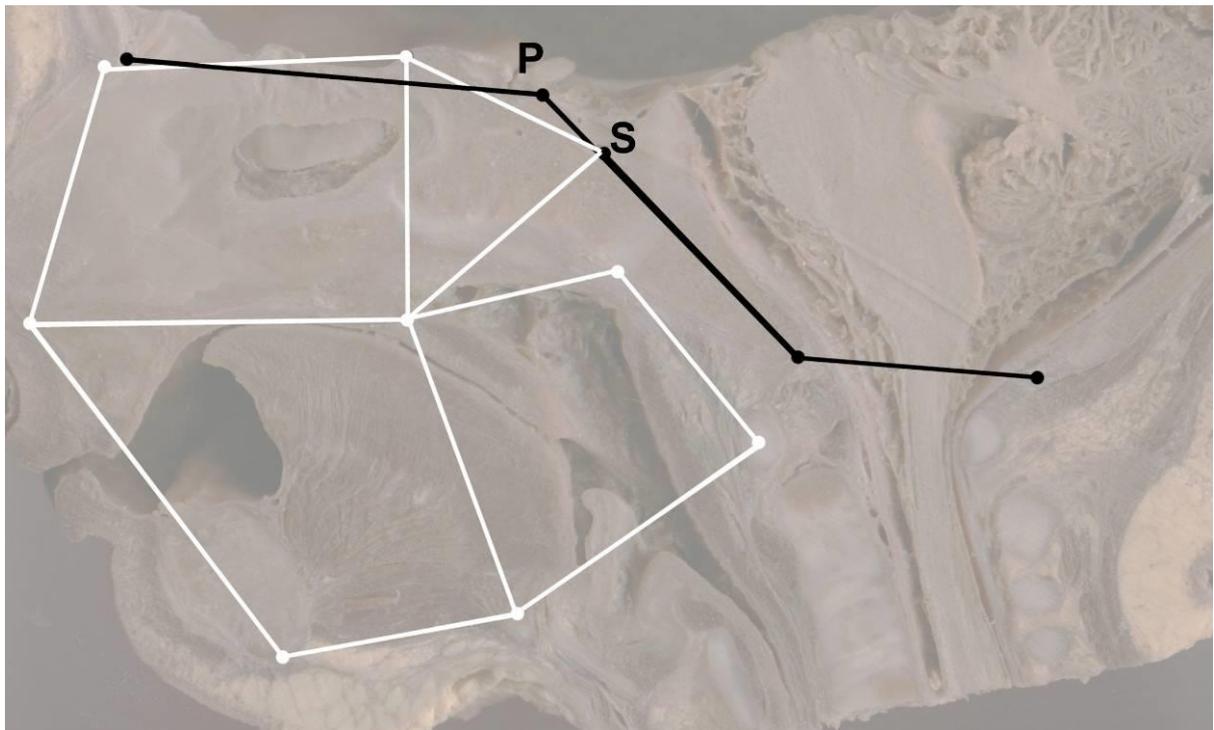
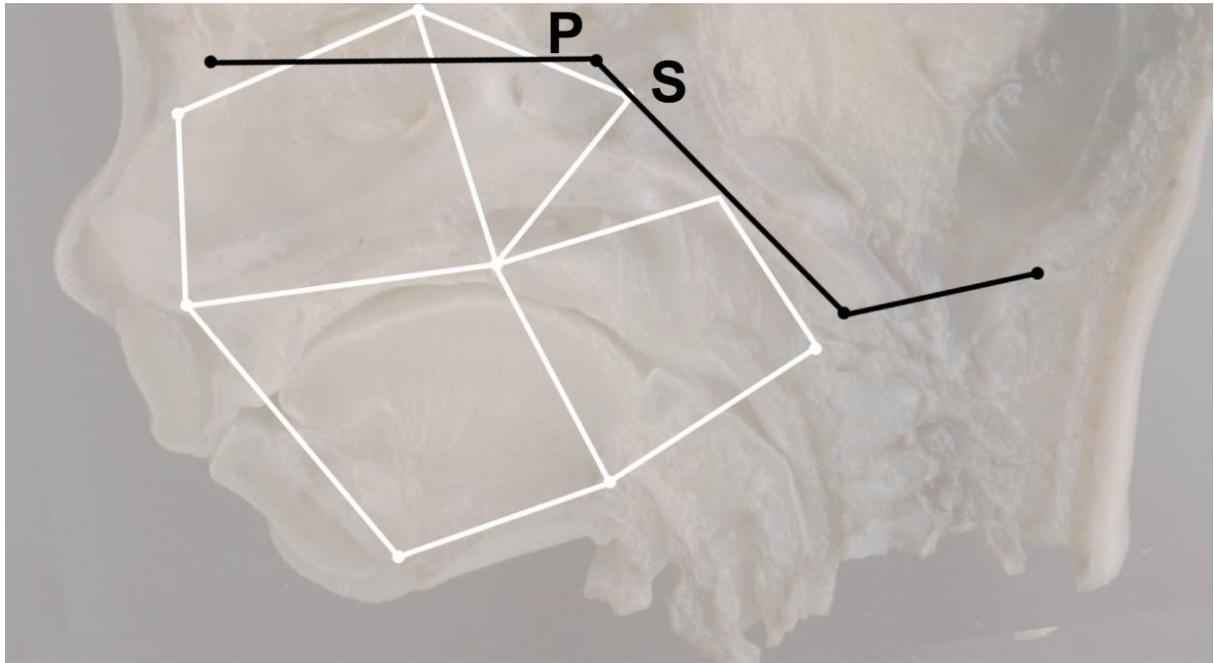
3.3.1.4.3 Corrélation avec la base du crâne

La corrélation entre la croissance fonctionnelle de la face et la base du crâne a été réalisée par l'analyse bivariée des surfaces de la filière aérienne et digestive avec les angles de la base du crâne. Elle montre une bonne corrélation entre les surfaces et l'angle clivofoaminal alors que la corrélation est modérée avec l'angle de flexion du chondrocrâne (p entre 0,11 et 0,38) (Tableau 21). En d'autres termes, l'augmentation de l'angle clivofoaminal et l'augmentation des différentes surfaces de croissance de la face s'expliquent bien. En effet lorsque l'on regarde les modifications de la forme générale entre un fœtus en début de 2e trimestre et un fœtus en fin de 3e trimestre tout se passe comme si l'ouverture de l'angle clivofoaminal avait entraîné la projection de la face en avant alors que l'ouverture de l'angle de flexion du chondrocrâne semble jouer un rôle moins important (Figure 69).

Tableau 21 : Analyse bivariée des surfaces de croissance de la filière aérienne et digestive avec les angles du chondrocrâne (coefficient Rho de Spearman). * p<0,05, **<0,01

	<i>TNS</i>	<i>TVS</i>	<i>TSP</i>	<i>TMMA</i>	<i>TMMP</i>	<i>TNP</i>	<i>TOP</i>
FcPBa	0,35	0,28	0,45	0,35	0,38	0,28	0,30
SBaOp	0,64**	0,61**	0,53*	0,60**	0,46*	0,59*	0,49*

Figure 69 : Représentation sous forme de fils de fer des mouvements du chondrocrâne et de la face entre un fœtus du début du 2e trimestre (en haut) et un fœtus de la fin du 3e trimestre (en bas). Les 2 figures sont orientées par rapport à la distance S-P.



3.3.2 Céphalométrie anatomique

3.3.2.1 Angle de flexion la base du crâne

L'angle flexion de la base du crâne (NPBa) augmente de façon relative de 5,19% ($p < 0,01$) entre le 2e trimestre et le 3e trimestre. Il présente le même profil de croissance que l'angle de flexion du chondrocrâne (FcPBa). Il est polynomial de degré 2 avec un coefficient de corrélation en fonction de l'âge qui reste moyen (Figure 70). Au cours du 2e trimestre, il a tendance à diminuer pour augmenter au 3e trimestre. Pour finir, cet angle est plus grand à la fin du 3e trimestre qu'au début du 2e trimestre.

L'angle facial augmente que de 4,55% ($< 0,05$) alors que la divergence faciale augmente de 29,30% ($p < 0,001$), les deux étant bien corrélés avec un profil de croissance linéaire (Figure 71). Toutefois, l'augmentation de la divergence faciale est bien corrélée à l'âge ce qui n'est pas du tout le cas de l'angle facial.

En somme on peut supposer que l'augmentation combinée de l'angle de flexion de la base du crâne et de celle de l'angle facial, qui se fait dans le même sens avec une bonne corrélation, explique la forte augmentation de la divergence faciale.

Tableau 22 : Moyenne et écart type de l'analyse céphalométrique anatomique du 2e trimestre et du 3e trimestre. * Mann et Whitney.

<i>Variables</i>	<i>2e trimestre (n=12)</i>	<i>3e trimestre (n=6)</i>	<i>p*</i>	Modification relative (%)
NPBa (degré)	130,70±4,73	137,49±4,10	<0,05	5,19
PNA (degré)	81,86±3,29	83,99±4,22	0,26	2,60
PNB (degré)	77,10±4,21	76,88±3,82	0,74	-0,27
PNMe (degré)	68,49±3,93	69,01±2,12	0,92	0,75
PNENA (degré)	95,63±4,80	96,56±4,04	0,63	0,97
NPMe (degré)	66,58±3,91	69,61±1,64	<0,05	4,55
PN/BaMe (degré)	29,00±4,30	41,01±4,02	<0,001	29,30
ANB (degré)	4,76±2,25	7,10±0,86	0,06	49,25
ENANME (degré)	27,14±4,04	27,55±2,70	0,80	1,50%

Tableau 23 : Coefficient de corrélation et régression polynomiale en fonction de l'âge estimé en SD pour les variables de la céphalométrie anatomique. *coefficient de Spearman.

<i>Variables</i>	<i>Rho*</i>	<i>P</i>	Équation
NPBa	0,38	0,06	157,92-2,40SD+0,052SD ²
PNA	0,55	<0,05	76,38+0,25SD
PNB	0,25	0,31	73,88+0,12SD
PNENA	0,35	0,16	90,94+0,20SD
PNMe	0,32	0,18	65,65+0,12SD
NPMe	0,07	0,78	65,31+0,09SD
PN/BaMe	0,67	<0,01	14,66+0,74SD
ANB	0,28	0,26	2,50+0,12SD
ENANMe	0,16	0,51	25,30+0,08SD

Figure 70 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de l'angle de flexion du chondrocrâne FcPBa et de la base du crâne NPBa. L'âge estimé est en SD.

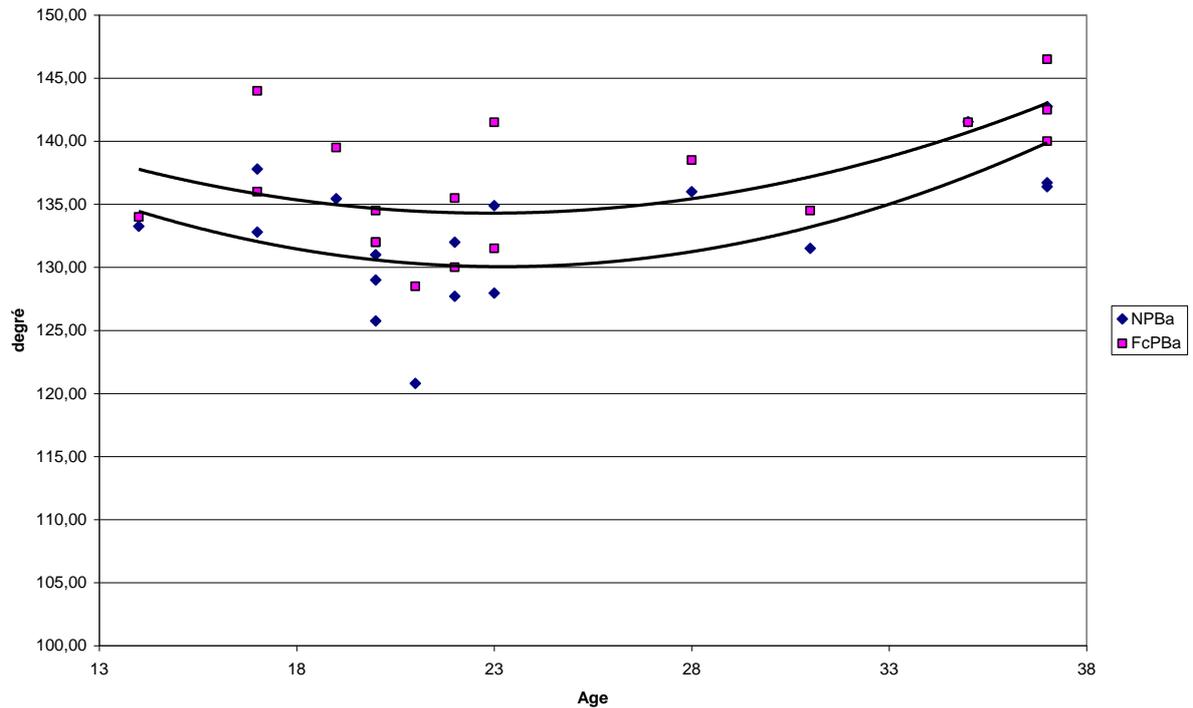
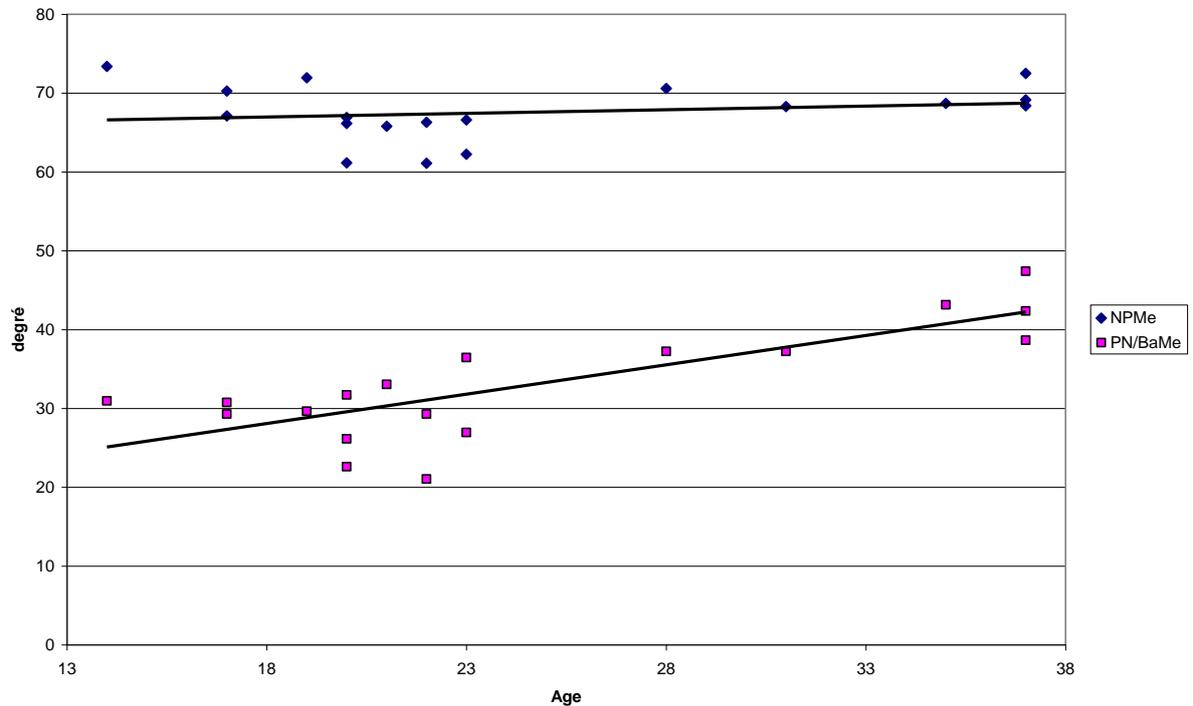


Figure 71 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la angle facial (NPMe) et de la divergence faciale (PN/BaMe). L'âge estimé est en SD.



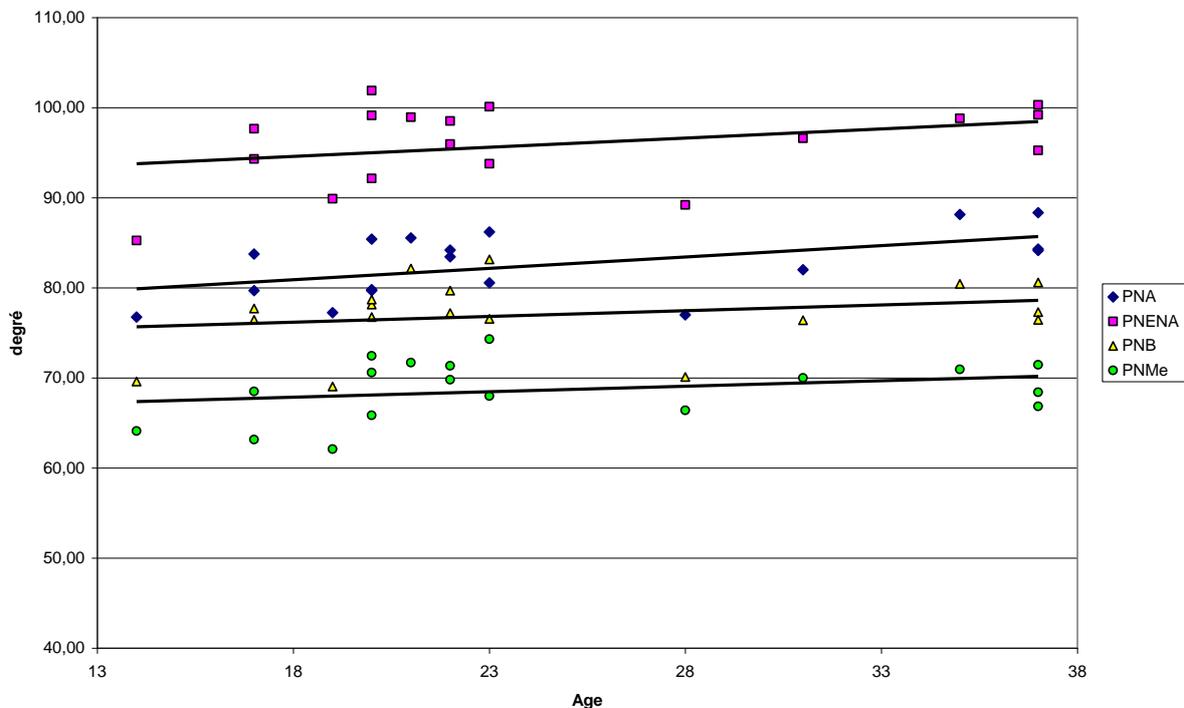
3.3.2.2 Position maxillomandibulaire

Les angles de projection des bases squelettiques du maxillaire et de la mandibule et des processus alvéolaires correspondants ne sont pas modifiés entre le 2e et 3e trimestre (Figure

72) en dehors de l'angle PNA qui est faiblement corrélé à l'âge du fœtus avec un profil de croissance linéaire et une pente de 0,25.

Les pentes de l'angle PNB et PNMe sont strictement superposables et deux fois plus faibles que la pente de PNA (Tableau 23). Ces 4 angles sont tous bien ou très bien corrélés et varient dans le même sens avec des coefficients Rho de 0,61 à 0,81.

Figure 72 : Diagramme de dispersion et modèle de régression des angles maxillaires (NPENA et NPA) et mandibulaires (NPB et PNMe). L'âge estimé est en SD.



3.3.2.3 Rapport maxillomandibulaire

La différence de projection entre le processus alvéolaire maxillaire et mandibulaire tend à augmenter avec un angle ANB de 7,10° au 3e trimestre au lieu de 4,76° au 2e trimestre ($p=0,06$). Cette tendance s'explique en partie par l'augmentation plus rapide de l'angle PNA par rapport à l'angle PNB. Toutefois il est à noter qu'il existe une grande dispersion de l'angle ANB au 2ième trimestre.

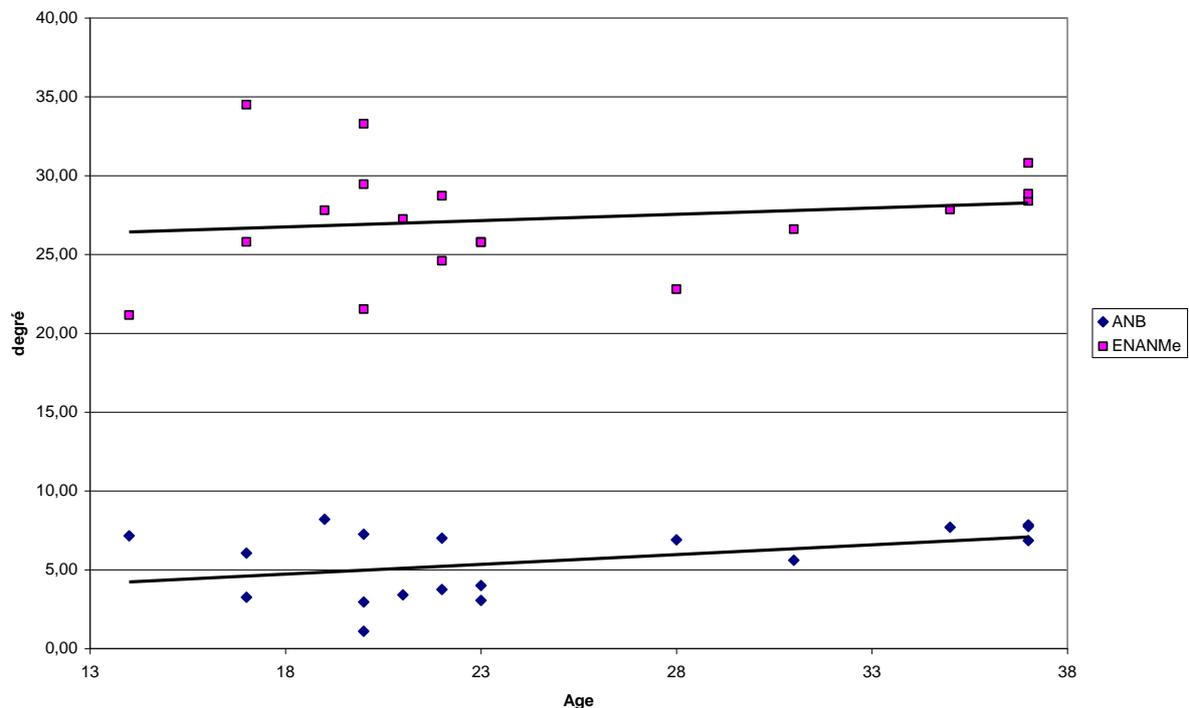
En fait, comme le montre la Figure 73 on peut mettre évidence un groupe de fœtus pour lesquels l'angle ANB est supérieur à 5° ($n=5$) et un pour lesquels ANB est inférieur à 5° ($n=7$). En comparant les angles de la céphalométrie de ces deux groupes, il n'existe aucune différence significative (Tableau 24). Cette différence ne semble pas provenir d'une erreur de datation entre ceux pour qui l'âge était connu et ceux pour lesquels l'âge a été estimé. En effet si on compare l'angle ANB des fœtus d'âge connu ($n=6$) avec ceux du 2e trimestre dont l'âge a été estimé ($n=6$) on ne retrouve pas de différence significative ($p=0,15$).

Le décalage entre les bases squelettiques tend à être tout à fait stable entre le 2e et 3e trimestre. L'angle est bien corrélé avec la position du maxillaire (processus alvéolaire et base) alors que sa corrélation est faible avec l'angle PNB et quasiment nulle avec l'angle PNMe.

Tableau 24 : Analyse des angles chez les fœtus présentant un angle ANB anatomique inférieur à 5° ou supérieur à 5°.* Mann et Whitney.

	<i>ANB > 5</i>	<i>ANB < 5</i>	<i>p*</i>
NPBa	131,99±5,11	128,78±4,59	0,46
PNA	81,47±4,13	82,13±2,88	0,68
PNB	74,34±4,60	79,06±2,74	0,16
PNENA	94,64 ±6,84	96,33 ±3,09	0,68
PNMe	66,32±4,54	70,04±2,80	0,16
NPMe	67,57±5,99	65,87±1,65	0,57
NP/BaMe	27,00 ±4,79	30,04 ±3,60	0,37
ENANME	28,32±4,77	26,30±3,56	0,22

Figure 73 : Diagramme de dispersion et modèle de régression de la différence entre les bases squelettiques (ENANME) et les processus alvéolaires (ANB). L'âge estimé est en SD.



3.3.2.4 Angle de la base et rapport maxillo-facial

L'angle de flexion de la base du crâne, l'angle de divergence faciale et l'angle facial sont tous les trois bien corrélés entre eux. La variation de l'un entraîne la variation des deux autres dans le même sens. Par exemple lorsque la divergence faciale augmente l'angle facial et l'angle de flexion de la base du crâne font de même (Tableau 25).

Tous les angles maxillomandibulaires (PNA, PNB, PNENA et PNMe) sont positivement corrélés entre eux. Par contre ils sont négativement corrélés à l'angle facial et à l'angle de flexion de la base du crâne. Ainsi lorsque l'angle facial ou l'angle de flexion de la base du crâne augmente les quatre angles diminuent dans des proportions variables. L'angle PNA n'est pas corrélé à l'angle de flexion de la base du crâne et faiblement avec l'angle facial. D'un autre côté l'angle PNA est positivement corrélé à l'angle de divergence faciale alors que ce dernier n'est pas corrélé avec les autres angles.

En somme le décalage antéropostérieur entre les processus alvéolaires maxillaire et mandibulaire (angle ANB) est corrélé avec l'angle de flexion de la base du crâne et l'angle facial alors qu'il tend à être négativement corrélé à la position de la mandibule. Tout se passe comme si le décalage ANB était en équilibre entre, d'un côté l'angle de flexion de la base du crâne et l'angle facial et de l'autre côté les deux angles de la mandibule.

Tableau 25 : Analyse bivariée des angles céphalométriques anatomiques (coefficient de corrélation de Spearman).

	<i>NPBa</i>	<i>PNA</i>	<i>PNB</i>	<i>PNENA</i>	<i>PNMe</i>	<i>NPMe</i>	<i>NP/BaMe</i>	<i>ANB</i>
<i>NPBa</i>	1							
<i>PNA</i>	0,00	1						
<i>PNB</i>	-0,26	0,80**	1					
<i>PNENA</i>	-0,25	0,82**	0,81**	1				
<i>PNMe</i>	-0,48*	0,67**	0,71**	0,61**	1			
<i>NPMe</i>	0,76**	-0,28	-0,48*	-0,45*	-0,55*	1		
<i>NP/BaMe</i>	0,60**	0,33	0,07	0,05	0,10	0,63**	1	
<i>ANB</i>	0,55*	0,19	-0,29	-0,05	-0,22	0,51*	0,31	1
<i>ENANMe</i>	0,15	0,50*	0,36	0,69**	-0,08	-0,11	-0,34	0,24

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

3.3.3 Céphalométrie échographique

3.3.3.1 Population étudiée

3.3.3.1.1 Données maternelles

Au total 52 céphalométries fœtales ont été réalisées de 21 à 25 SA. L'âge de la mère était de 29,45 ans \pm 5,32 (18 à 39 ans). Il s'agissait d'une première grossesse et d'un premier enfant dans près de 50% (n=25). Treize femmes étaient primipares et primigestes (G1P1), deux étaient deuxième pares deuxièmes gestes (G2P2), une avait eu une fausse couche comme antécédent, une avait eu des jumeaux d'une première grossesse, et pour les dix autres le nombre de grossesses et d'accouchements n'était pas précisé.

3.3.3.1.2 Données fœtales

Les fœtus étaient de sexe féminin dans 46,94% des cas, de sexe masculin dans 34,69% des cas, et de sexe non connu dans 18,37% des cas (Figure 74).

Aucune anomalie morphologique n'a été détectée au cours de l'échographie morphologique habituelle. Les mères n'ont pas été suivies spécifiquement jusqu'à l'accouchement pour vérifier l'absence de malformation de leur enfant à la naissance. Toutefois, s'agissant de femmes suivies sur Montpellier, en cas de découverte à la naissance d'une malformation faciale celles-ci auraient été orientées avec leur enfant vers le service de chirurgie plastique pédiatrique ce qui n'a pas été le cas. On peut donc supposer qu'aucune malformation faciale n'était présente en prénatal et postnatal chez les fœtus explorés. Par ailleurs aucun antécédent de malformation faciale chez les parents et la fratrie n'était retrouvé.

Toutes les données biométriques échographiques étaient en accord avec le terme (Snijders and Nicolaidis 1994) (Tableau 26).

Figure 74 : Répartition du sexe en fonction des classes d'âge. NSP = ne sait pas.

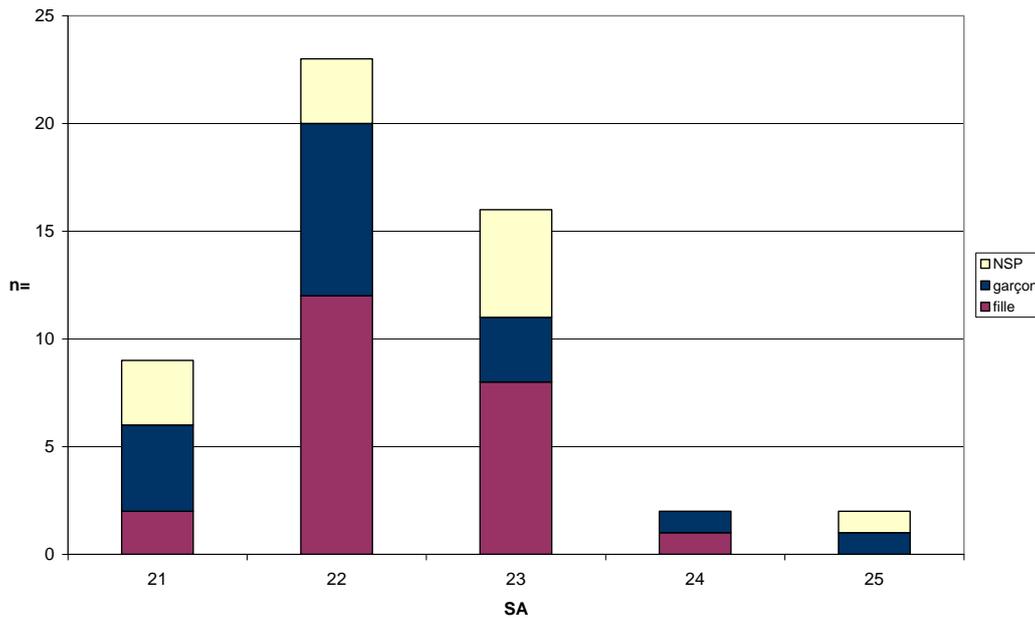


Tableau 26 : Analyse descriptive des variables biométriques échographiques des 52 foetus.

Données		21 SA	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA
		n=9	n=23	n=16	n=2	n=2
Diamètre Bipariétal (cm)	Moyenne	53,46	55,83	57,55	58,55	63,20
	Ecart type	1,14	1,78	1,29	1,63	1,70
Circonférence Abdominale (cm)	Moyenne	164,81	175,80	181,62	193,30	207,70
	Ecart type	7,97	6,63	5,26	9,48	7,50
Longueur du fémur (cm)	Moyenne	37,01	40,08	41,41	46,00	45,10
	Ecart type	2,38	1,73	1,38	1,41	1,27
Périmètre crânien (cm)	Moyenne	191,10	199,61	206,17	215,15	226,85
	Ecart type	4,71	6,36	5,74	1,63	4,45
Index céphalique	Moyenne	0,79	0,79	0,78	0,76	0,80
	Ecart type	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03

3.3.3.2 Acquisition du plan sagittal médian

Le plan sagittal médian défini par le point Nasion, le point Menton et la synchondrose intrasphénoïdale a pu être visualisé dans tous les cas (Figure 75).

Après une courbe d'apprentissage de 5 à 10 échographies ce plan de coupe pouvait être obtenu de façon rapide entre 5 et 10 minutes ce qui est compatible avec les données de la littérature (Babcook, McGahan et al. 1996). Sur les 17 céphalométries réalisées en début et en fin d'examen, le plan de coupe a toujours pu être réalisé pour tracer la céphalométrie. Par contre la répétabilité de l'acquisition du plan de coupe n'a pas été testée. D'ailleurs la concordance entre les deux temps de la céphalométrie est mauvaise à modérée pour le même opérateur (cf. test de concordance).

Figure 75 : Échographie montrant le plan de coupe sagittale médian chez un fœtus de 22SA. Les trois repères sont bien identifiés (gauche) et la céphalométrie fœtale est tracée (droite)



3.3.3.3 Analyse de la céphalométrie

3.3.3.3.1 En fonction de l'âge

L'analyse globale (ANOVA) des résultats montre qu'il n'y a pas de différence significative des variables entre les différentes classes d'âge (p entre 0,35 et 0,65). Cela peut s'expliquer en partie par la disparité du nombre de fœtus dans chaque classe et particulièrement le faible nombre de fœtus exploré à 24SA et 25SA (Tableau 27). Le faible nombre s'explique facilement, car en pratique courante les échographies sont au mieux réalisées entre 22 SA et 23 SA.

Tableau 27 : Résultats de la céphalométrie fœtale en fonction de la classe d'âge des fœtus ($n=52$). L'âge est en semaine d'aménorrhée (SA).

Variables	21SA $n=9$	22SA $n=23$	23SA $n=16$	24SA $n=2$	25SA $n=2$	Total $n=52$
NPBo	144,23±5,5	145,64±5,55	148,28±5,26	155,05±0,92	144,02±8,96	146,43±5,66
PNA	80,94±3,76	79,16±2,80	80,57±2,76	81,59±0,13	78,41±2,54	79,97±2,96
PNB	72,66±3,91	71,73±4,11	71,53±2,89	73,57±1,31	68,70±2,46	71,78±3,60
PNMe	68,47±3,07	67,87±4,10	67,60±2,57	69,95±1,91	62,86±1,70	67,78±3,47
NPMe	69,92±3,84	70,78±4,21	71,64±3,93	72,91±1,43	74,90±2,30	71,13±3,96
ANB	8,27±8,90	7,43±2,89	9,04±2,53	8,01±1,43	9,70±0,07	8,18±2,74

La différence ANB, entre l'angle PNA et l'angle PNB, est de $8,18^\circ$ avec une variabilité de plus ou moins $2,74^\circ$.

3.3.3.3.2 En fonction du sexe

Il n'y avait aucune différence significative entre les valeurs angulaires des fœtus de sexe féminin et masculin tous âges confondus (Tableau 28).

Tableau 28 : Résultat de la céphalométrie fœtale en fonction du sexe des fœtus (n=40). * test t de Student.

Variables	NPBo	PNA	PNB	PNMe	NPMe	ANB
Féminin n=23	146,56±6,04	80,36±3,06	72,02±2,97	68,26±2,72	71,23±4,08	8,34±2,56
Masculin n=17	146,49±6,49	79,02±3,10	71,39±4,94	66,78±4,57	71,87±3,76	7,63±3,42
p*	0,18	0,64	0,17	0,61	0,97	0,48

3.3.3.3 Analyses bivariées des angles

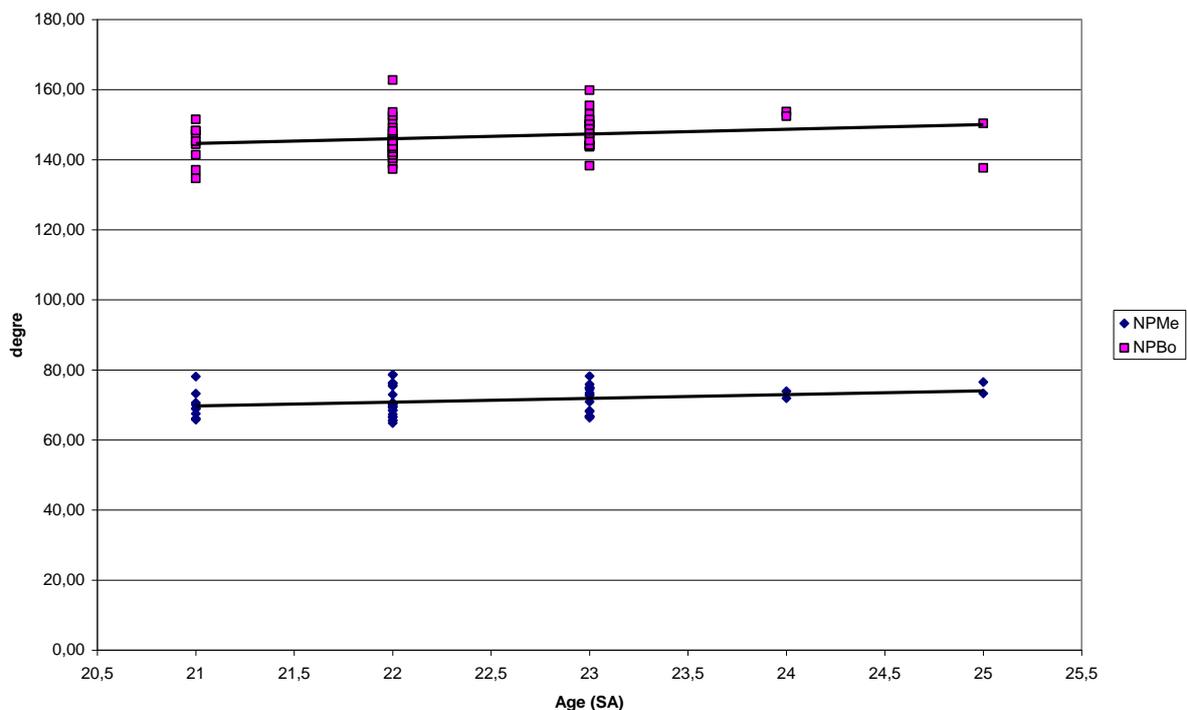
- Avec le temps

Bien qu'elle soit faible, l'augmentation de l'angle de flexion la base du crâne (NPBo) et de l'angle facial (NPMe) est bien corrélée par rapport au temps exprimé en SA (Tableau 29, Figure 76).

Tableau 29 : Coefficient de corrélation de Spearman et régression polynomiale en fonction de l'âge exprimé en SA pour les variables céphalométriques échographiques.

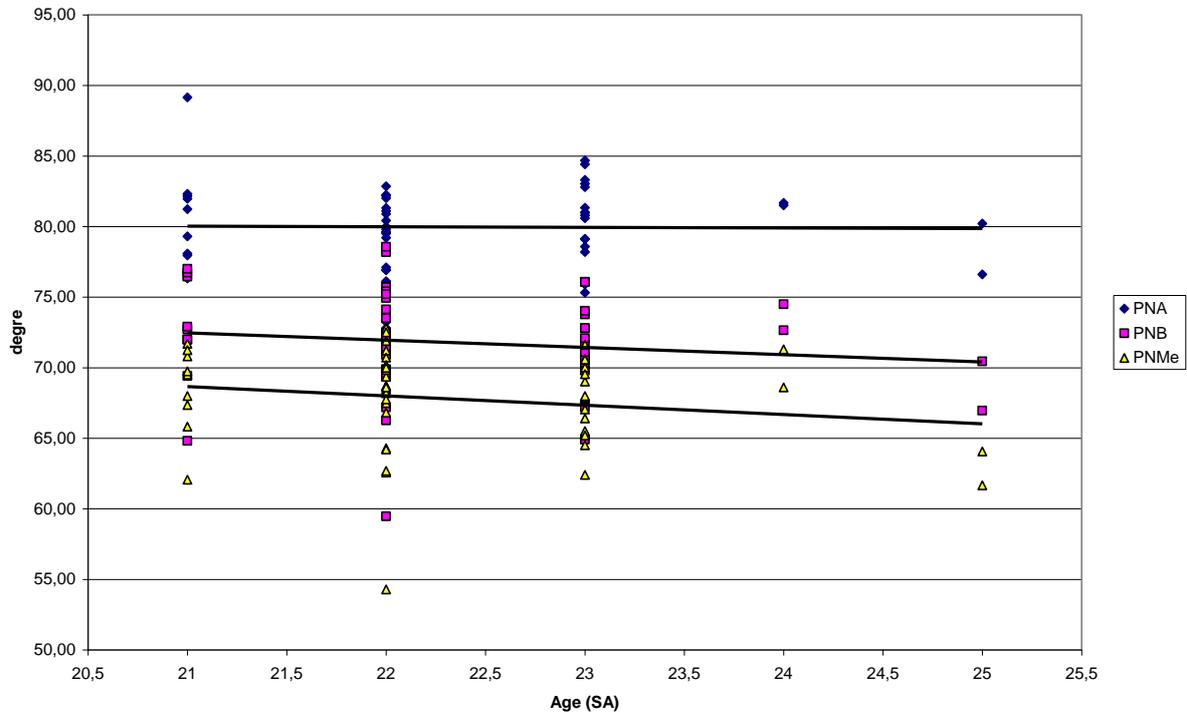
Variables	Rho	P	Équation
NPBo	0,32	<0,05	1,35SA + 116,23
PNA	0,11	0,44	-0,04Sa + 80,94
PNB	-0,07	0,63	-0,51SA + 83,27
PNMe	-0,11	0,45	-0,66SA + 82,48
NPMe	0,30	<0,05	1,07Sa + 47,20
ANB	0,22	0,11	0,47Sa - 2,33

Figure 76 : Diagramme de dispersion et droite de régression de l'angle de la base du crâne NPBo et de l'angle facial NPMe en fonction de l'âge en SA.



La variation des 3 angles PNA, PNB et PNMe ne s'explique pas par la modification de l'âge des fœtus sur la période étudiée et la pente du modèle de régression linéaire peut être considéré comme nul pour PNA et même négatif pour PNB et PNMe (Figure 77). On peut donc considérer que ces trois angles ne sont pas modifiés au cours de l'échographie morphologique.

Figure 77 : Diagramme de dispersion et droite de régression de l'angle des processus alvéolaires maxillaires (PNA) et mandibulaires (PNB) et de celui du menton (PNMe). L'âge estimé est en SA.



- Des angles de la céphalométrie

La variation de l'angle de flexion de la base du crâne et de la divergence faciale est bien corrélée ($p < 0,01$).

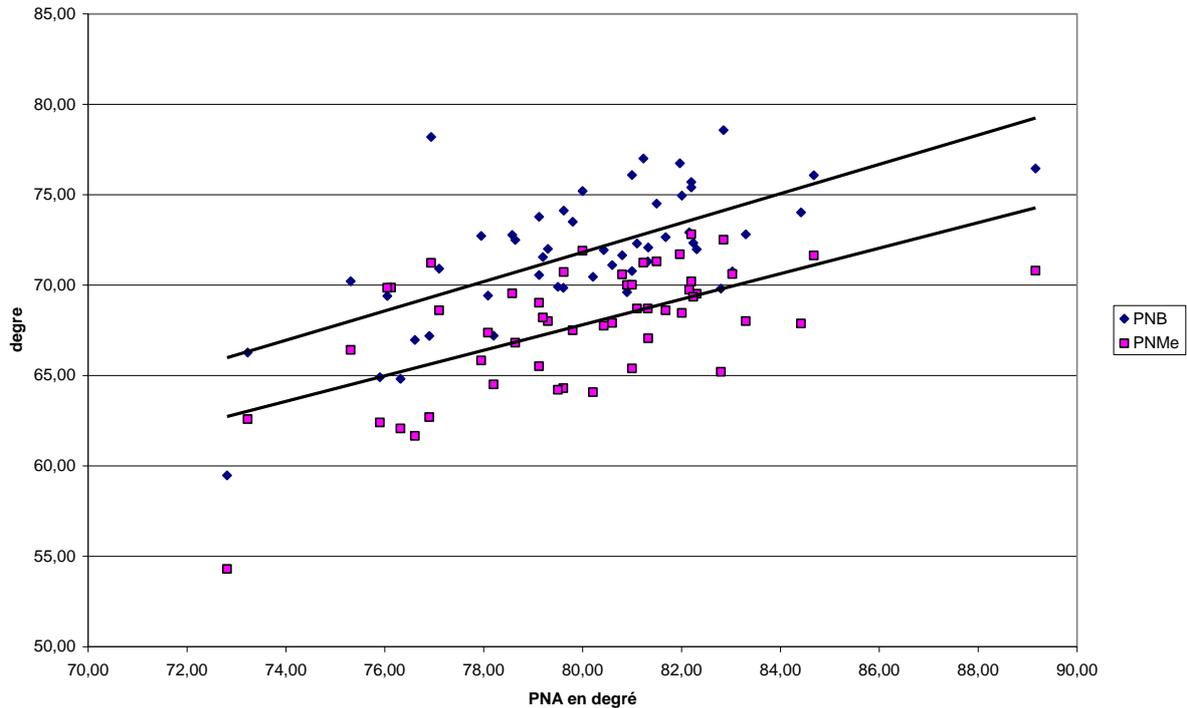
La variation des trois angles PNA, PNB et PNMe avec l'angle facial (NPMe) est inversement corrélée de façon très significative alors que cette corrélation n'est pas retrouvée avec la variation de l'angle de la base du crâne (Tableau 30). En d'autres termes sur la période étudiée il semblerait que plus l'angle NPMé augmente avec l'âge du fœtus plus les angles PNA, PNB et PNMe diminuent, alors que la modification de l'angle NPBo n'est pas déterminant dans la variation des angles PNA, PNB et PNMe.

Les trois angles PNA, PNB et PNMe sont bien corrélés entre eux et la position de la mandibule est bien déterminée par rapport à celle du maxillaire (Figure 78).

Tableau 30 : Coefficient de corrélation Rho de Spearman entre les variables céphalométriques échographiques. * $p < 0,01$.

Variables	NPBo	PNA	PNB	PNMe	NPMé	ANB
NPBo	1	-	-	-	-	-
PNA	-0,23	1	-	-	-	-
PNB	-0,22	0,60*	1	-	-	-
PNMe	-0,25	0,53*	0,76*	1	-	-
NPMé	0,42*	-0,45*	-0,56*	-0,62*	1	-
ANB	0,00	0,20	-0,55*	-0,46*	0,27	1

Figure 78 : Diagramme de dispersion et droite de régression de l'angle du processus alvéolaire mandibulaire (PNB) et du menton (PNMe) en fonction de l'angle du processus alvéolaire maxillaire (PNA) de la céphalométrie échographique.



- Avec la croissance générale

Pour finir il n'y a aucune corrélation significative (p entre 0,09 et 0,80) entre les angles de la céphalométrie et les données biométriques céphaliques à l'exception de l'angle facial qui est positivement corrélé au périmètre crânien (Tableau 31).

Tableau 31 : coefficient de corrélation de Pearson entre les données biométriques céphaliques et les angles de la céphalométrie fœtale. * $p < 0,05$.

	<i>Diamètre Bipariétal</i>	<i>Périmètre Crânien</i>	<i>Index céphalique</i>
Angle PNA	0,02	-0,26	0,13
Angle PNB	-0,03	-0,21	0,05
Angle PNMe	0,00	-0,28	0,05
Angle NPMe	0,13	0,42*	0,03
Angle NPBa	0,06	0,22	-0,20

3.3.4 Comparaison anatomie et échographie

Les données de l'analyse céphalométrique échographique réalisée entre 21SA et 25 SA ont été comparées qualitativement avec les données céphalométriques anatomiques du 2e trimestre ($n=12$) et quantitativement en comparant les pentes de régression linéaire sur l'ensemble des données anatomiques ($n=18$).

3.3.4.1 Angle de la base du crâne

Il est très difficile de comparer les deux angles de flexion anatomique et échographique de la base du crâne puisque le point de repère postérieur est différent. Il existe une différence de 16° entre les deux avec un rapport de 0,89 (Tableau 32). Quant à l'angle facial, dont les points de repère sont par définition identiques, le rapport est très proche de 1.

Dans tous les cas qu'il s'agisse des variables anatomiques ou échographiques il existe une corrélation positive entre l'angle de la base du crâne et l'angle facial.

Tableau 32 : Comparaison entre les variables angulaires céphalométriques anatomiques du 2e trimestre et celles échographiques.

<i>Variables</i>	<i>Anatomie n=12</i>	<i>Échographie n=52</i>	Rapport anatomie/échographie
NPBa ou NPO	130,70±4,73	146,43±5,66	0,89
PNA	81,86±3,29	79,97±2,96	1,02
PNB	77,10±4,21	71,78±3,60	1,07
PNMe	68,49±3,93	67,78±3,47	1,01
NPMe	66,58±3,91	71,13±3,96	0,94
ANB	4,76±2,25	8,18±2,74	0,58

3.3.4.2 Position maxillo-mandibulaire

Les angles PNA, PNB et PNMe, dont les points de repère sont par définition identiques, sont stables au cours de la période d'étude anatomique et échographique. Ils sont toujours bien corrélés entre eux.

Concernant les données anatomiques du 2e trimestre et celles de l'échographie le rapport anatomique/échographie est proche de 1 avec une tendance à être légèrement inférieur pour les variables échographiques.

On peut donc estimer que l'angle PNA est de $80^{\circ} \pm 3^{\circ}$ pour l'étude anatomique et échographique, alors que l'angle PNB est de $72^{\circ} \pm 3^{\circ}$ en échographie et de $77^{\circ} \pm 3^{\circ}$ en anatomie.

3.3.4.3 Rapport maxillo-mandibulaire

Dans l'étude anatomique, nous avons noté une tendance à l'augmentation de ce rapport au cours du temps avec un angle de $7,10^{\circ}$ au 3e trimestre contre $4,76^{\circ}$ au 2e trimestre. Ce rapport dans l'étude échographique est égal à $8,18^{\circ}$ soit près du double des valeurs anatomiques du 2e trimestre. Il semble donc que l'échographie surestime le décalage maxillo-mandibulaire par rapport aux données anatomiques essentiellement par le fait d'une rétrognathie mandibulaire échographique de 5° par rapport aux données anatomiques.

Comme dans les deux études il existe une corrélation négative importante entre l'angle ANB et les angles PNB et PNME, alors qu'il existe une corrélation positive faible avec l'angle PNA.

La variation du rapport maxillo-mandibulaire est donc bien expliquée par la position de la mandibule qui peut varier dans des conditions physiologiques avec l'ouverture de bouche (cf. diagramme de Poeselt) ou des conditions pathologiques. Plus l'angle PNB et PNMe diminuent, comme dans l'ouverture de bouche ou une rétrognathie mandibulaire, plus l'angle ANB va augmenter.

3.3.4.4 Angle de la base et rapport maxillo-facial

La variation de l'angle de la base du crâne et de l'angle facial est négativement corrélée aux angles maxillo-mandibulaires dans les deux études.

Par contre autant le décalage maxillomandibulaire (ANB) est positivement corrélé à l'angle de la base du crâne anatomique autant il n'est pas du tout corrélé à celui de l'étude échographique NPBo.

Comme la céphalométrie échographique, les angles PNB et PNMe de la céphalométrie anatomique sont bien déterminés avec l'angle PNA (Figure 79).

3.3.4.5 Comparaison des pentes de croissance

Lorsque l'on compare les pentes de régression entre l'ensemble des données céphalométriques anatomiques (n=18) et les données échographiques correspondantes, il existe une différence significative ($p < 0,05$) entre les pentes de l'angle de la base du crâne, de l'angle facial (NPM), et des angles de projection mandibulaire (PNB, PNMe) alors qu'il n'existe pas de différence entre les angles PNA et le décalage maxillomandibulaire ANB (Figure 80).

La différence entre les angles de flexion est évidente puisque le point de repère postérieur est différent. Celle entre les angles qui impliquent la mandibule semble s'expliquer par le fait que la mandibule est fixée dans une position sur des pièces formolées alors que lors de l'échographie la mandibule présente un certain degré de mouvement.

Le fait que la pente des angles PNA soit similaire s'explique par le fait que la définition des points de repère est identique et que le maxillaire est fixe par rapport à la base du crâne ce qui limite la variabilité de position.

Enfin le décalage maxillomandibulaire malgré la variabilité de position de la mandibule et l'absence de celle du massif facial le décalage entre les deux suit la même pente de régression dans les deux études.

Figure 79 : Diagramme de dispersion et droite de régression de l'angle du processus alvéolaire mandibulaire (PNB) et du menton (PNMe) en fonction de l'angle du processus alvéolaire maxillaire (PNA) de la céphalométrie anatomique.

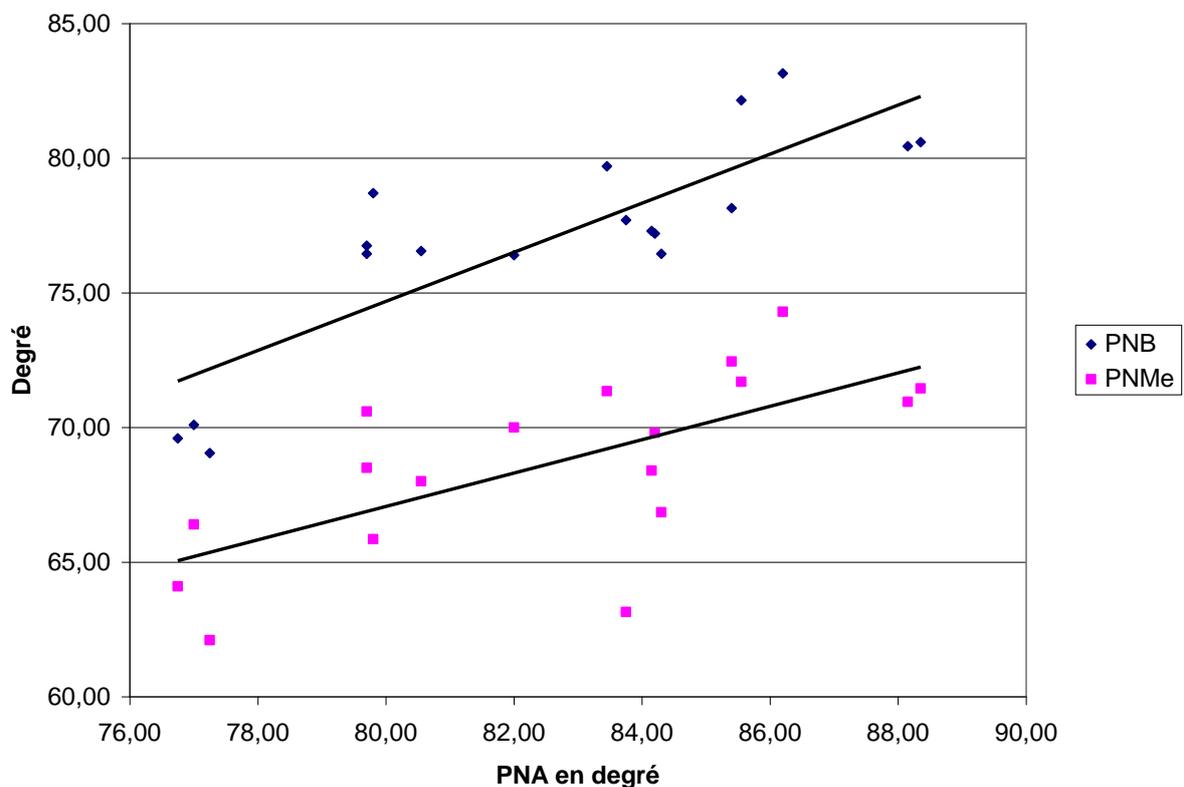
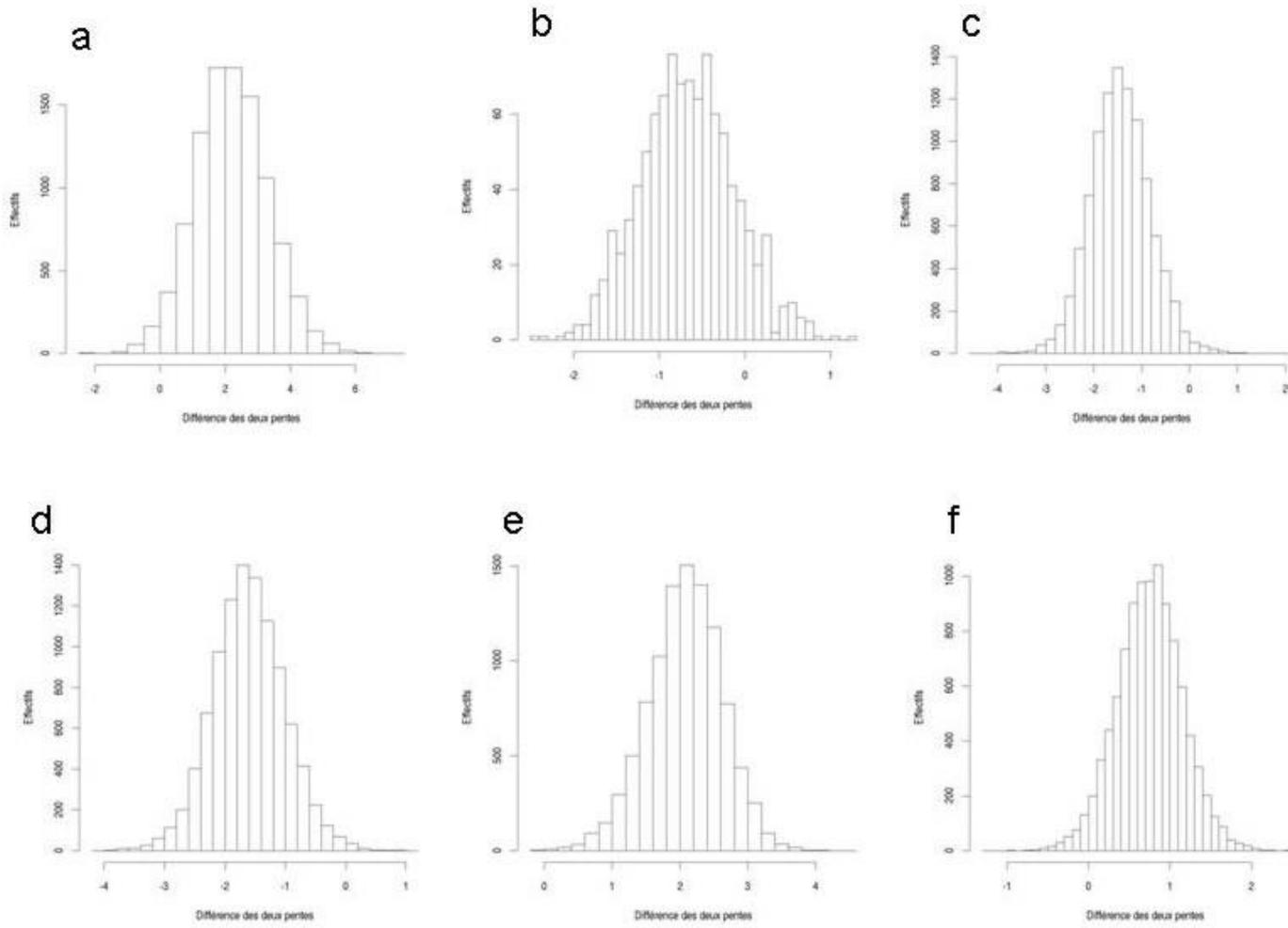


Figure 80 : Intervalle de confiance de la différence entre les pentes anatomiques et échographiques. a) angle de la base du crâne NPBa et NPBo, b) angle PNA, c) angle PNB, d) angle PNMe, e) angle NPMe et f) angle ANB.



3.4 Limites et poursuite de l'étude

3.4.1 Limites de notre travail

3.4.1.1 Limites de l'étude anatomique

Les résultats de notre étude portent sur la croissance de la base du crâne et de la face chez le fœtus au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse. Les données anatomiques recueillies sur une période suffisamment longue permettent d'établir des profils de croissance représentatifs même si le nombre de sujets est faible. D'ailleurs à la vue des très bons coefficients de déterminations des variables étudiées il n'est pas sûr que l'augmentation du nombre de sujets modifierait le choix des modèles. Cependant, on peut regretter qu'il n'y ait pas eu dans notre échantillon anatomique des fœtus entre 23 et 28 semaines de développement. Ceci est d'autant plus regrettable que la majorité des modèles de croissances non linéaires change de vitesse de croissance au cours de cette période. Nous espérons donc que l'étude clinique de la croissance permettra de vérifier ces données.

L'établissement de courbes de croissance en fonction du temps nécessite d'avoir une datation précise des fœtus. L'âge des fœtus étudiés anatomiquement a été estimé pour la moitié d'entre eux à partir de données biométriques. Concernant les fœtus du troisième trimestre l'âge a été estimé à partir du diamètre bipariétal et du périmètre crânien dont la croissance diminue en fin de troisième trimestre ce qui rend l'estimation plus difficile à partir de ces seules données. Malgré cet écueil lorsque l'on compare les données céphalométriques anatomiques et échographiques pour la même période les résultats sont semblables à l'exception de l'angle de flexion de la base du crâne. De plus les mesures céphalométriques échographiques montrent qu'elles sont indépendantes des données biométriques générales du fœtus ce qui laisse supposer qu'il en est de même pour les mesures anatomiques.

Il s'agit d'un modèle de croissance dans le plan sagittal qui ne tient pas compte du sens transversal de la face qui joue un rôle fondamental pour le positionnement de l'articulation temporomandibulaire et celui des organes des sens. La position des orbites est déterminée par les ala orbitalis de la partie préchordale du chondrocrâne et celle des labyrinthes, contenant les récepteurs vibratoires, est déterminée par la partie pétreuse de l'os temporal. Cette dernière est articulée avec l'os occipital, c'est-à-dire la partie parachordale du chondrocrâne. La dimension transversale modifie directement la position de la mandibule ainsi que celle de l'os hyoïde. Il apparaît donc comme indispensable d'avoir une approche tridimensionnelle pour compléter le modèle.

3.4.1.2 Limites de l'étude échographique

Toutes les échographies ont été réalisées en collaboration avec un seul opérateur. Malgré cela la concordance entre deux céphalométries est moyenne ce qui pose un problème pour la réalisation de la céphalométrie en pratique courante. En fait dans cette étude préliminaire nous n'avons pas testé la reproductibilité de l'acquisition du plan de coupe donc la variabilité des variables angulaires peut être attribuée en partie au défaut d'acquisition d'un plan sagittal médian strict.

3.4.2 Étude clinique *in vivo*

3.4.2.1 Objectifs et type d'étude

L'originalité de cet outil diagnostique sera de pouvoir suivre une cohorte de patients entre la période prénatale et postnatale. La comparaison entre les caractéristiques morphologiques

anténatales du fœtus et postnatales du nouveau-né est à notre connaissance peu étudiée et nous semble tout à fait novatrice dans le domaine de la médecine périnatale.

Cette étude est rendue possible par la mise en réseau des gynécologues pour l'exploration échographique prénatale, des anatomistes pour l'expertise céphalométrique du crâne fœtal, des chirurgiens pédiatriques plasticiens et des néonatalogistes pour le suivi postnatal des enfants porteurs d'une rétrognathie avec ou sans séquence de Pierre Robin, et des méthodologistes pour le suivi de cohortes et l'analyse biostatistique.

3.4.2.1.1 Objectif principal

Notre objectif principal est d'évaluer la valeur diagnostic (spécificité et sensibilité) de la céphalométrie échographique prénatale pour le diagnostic des rétrognathies mandibulaires avec ou sans séquence de Pierre Robin

3.4.2.1.2 Objectifs secondaires

- Déterminer la fiabilité et reproductibilité de la céphalométrie

Bien que les premiers résultats sur l'acquisition du plan de coupe et la réalisation des mesures soient encourageants, elles ont été réalisées par un seul échographiste expert dans le diagnostic prénatal et formé à la céphalométrie échographique fœtale. Il est indispensable de tester la reproductibilité et la fiabilité de la céphalométrie échographique (inter et intra observateur). Il faudra donc tester ces deux paramètres qui sont la reproductibilité de l'acquisition du plan de coupe sagittale médian et la variabilité des mesures effectuées.

- Déterminer des références normales de l'échantillon

L'application de la céphalométrie dans le diagnostic des rétrognathies est principalement destinée à être utilisée au cours de la période de l'échographie morphologique du 2^{ième} trimestre entre la 21SA et 25SA. Il faudra donc obtenir dans une population de fœtus normaux, à la fois sur le plan biométrique et morphologique, des références normales pour la céphalométrie.

- Déterminer les critères pronostics d'une rétrognathie

La confrontation des données de l'examen postnatal et de l'évolution des nouveau-nés après la naissance avec les données de la céphalométrie prénatale permettra, dans la mesure du possible, de déterminer des critères pronostics prénatals de la sévérité sur le plan fonctionnel (ventilation et déglutition) de la rétrognathie découverte en prénatal.

- Établir un arbre décisionnel devant une rétrognathie

La découverte d'une rétrognathie et la confirmation de celle-ci par la céphalométrie amène à se poser la question de la conduite à tenir pratique d'une part sur le déroulement de la grossesse et d'autre part sur la prise en charge à la naissance de l'enfant. Concernant la grossesse l'arbre décisionnel doit être discuté avec le centre de diagnostic prénatal et concernant l'accouchement il doit être discuté avec les néonatalogues au sein des maternités de niveau 3 qui ont le plateau technique nécessaire pour la prise en charge médicochirurgicale de ces enfants potentiellement à risque.

- Déterminer le profil de croissance facial du fœtus

La céphalométrie est un outil diagnostic, mais elle est également un outil d'étude de la croissance ou l'application de cet outil de façon longitudinal sur l'ensemble de la période fœtale du début du 2^e trimestre jusqu'à la fin du 3^e trimestre permettra de déterminer un profil de croissance spécifique pour chaque fœtus et de réaliser une modélisation de la croissance ou fœtale.

3.4.2.1.3 Type d'étude

Il s'agit d'une évaluation de la valeur diagnostic de la céphalométrie fœtale dans le cadre d'une étude prospective de cohorte, les patientes faisant l'objet d'un suivi entre le 2e trimestre de grossesse jusqu'à la sortie à domicile après l'accouchement.

Cette recherche peut être conduite en deux phases distinctes qui sont :

- La phase 1 qui étudiera la fiabilité et la reproductibilité de la céphalométrie fœtale
- La phase 2 pour l'inclusion et le suivi de cohorte. Cette phase ne peut commencer que dans la mesure où la phase 1 est terminée.

Phase 1 :

Il s'agit d'une évaluation de la fiabilité et de la reproductibilité de la céphalométrie échographique fœtale dans le cadre d'une étude prospective de patientes faisant l'objet d'un suivi au cours du 2e trimestre de grossesse (groupe G0). La céphalométrie échographique sera proposée aux femmes résidant dans l'agglomération de Montpellier, pour éviter les transports de longues durées, dans le cadre du suivi de leur grossesse. Ce groupe bénéficiera dans le cadre du suivi habituel d'une échographie morphologique de contrôle au cours de laquelle l'acquisition d'images supplémentaires de la tête du fœtus sera réalisée pour être en mesure d'effectuer une céphalométrie échographique fœtale. Une échographie supplémentaire avec réalisation d'une nouvelle céphalométrie échographique sera effectuée le jour même par le même échographiste ou un autre échographiste pour être en mesure d'évaluer la variabilité intra et inter échographistes.

Phase 2 :

Dans cette deuxième phase, l'étude portera sur un suivi de cohorte avec l'acquisition de mesures supplémentaires réalisées en pré et postnatal sur trois groupes de femmes. Le premier groupe G1 est constitué d'une cohorte de patientes suivies longitudinalement de 16SA à 38 SA pour déterminer les modèles de croissance. Le deuxième groupe G2 et le troisième groupe G3 sont constitués de femmes enceintes entre 21SA et 25SA, avec un groupe de grossesse normale G2 et un groupe de grossesse à risque de rétrognathie G3. La comparaison des groupes G2 et G3 permettra d'évaluer la céphalométrie au cours de l'échographie.

Lors de la période prénatale, la céphalométrie échographique sera réalisée en systématique chez la femme enceinte incluse dans l'étude, de façon longitudinale pour le groupe G1 (16SA jusqu'au terme) et au cours de l'échographie morphologique (21SA à 25SA) pour le groupe G2 et G3.

Lors de la période postnatale, des mesures anthropométriques du nouveau-né seront réalisées au cours de la consultation effectuée de façon systématique par les pédiatres après l'accouchement. Un suivi téléphonique de ces enfants sera réalisé jusqu'à l'âge de 3 mois.

Ces trois groupes seront suivis jusqu'à la naissance et la sortie à domicile. Étant donné qu'il s'agit de la mise au point d'un nouvel outil diagnostique avec inclusion d'un groupe « témoin » constitué par les femmes enceintes présentant une grossesse normale, cette étude constitue une recherche biomédicale « interventionnelle ». De plus, elle ne peut être réalisée autrement que sur des femmes enceintes eu égard à la spécificité de l'outil mis en place et son domaine d'application (diagnostic de malformation fœtale et évaluation de la croissance ou du fœtus).

3.4.2.2 Faisabilité de l'étude clinique

3.4.2.2.1 Faisabilité technique

Le présent projet repose sur une collaboration avec une équipe méthodologique. Il bénéficie de la plateforme méthodologique et de recueil et de validation des données, mise en place au CHU de NIMES dans le cadre du Département d'Epidémiologie Clinique, de Biostatistique, de Santé Publique et d'Information Médicale. Cette équipe travaille en interdisciplinarité avec l'équipe clinique et l'équipe EA2415 d'épidémiologie, biostatistique et recherche clinique de l'unité Montpellier I, l'UFR de médecine. Elle est spécialisée dans le traitement des grandes bases de données (imagerie, génomique, protéomique) ainsi que dans le traitement des données de cohortes sous forme de processus et/ou modèles multi états (étude de prédiction, de recherche de causalité, études médico-économiques). Cette équipe est référente dans ces domaines au sein de la délégation interrégionale à la recherche clinique subméditerranéenne.

Cette plateforme dispose des ressources suivantes : 2 serveurs en miroir, un quadri processeur qui sont maintenus et rendu évolutifs par un ingénieur informaticien et une bio informaticienne. Ces outils sont utilisables à distance, donc la saisie des données et leur validation peuvent se faire d'un lieu géographique différent (Technologie Web). Les autorisations d'accès et l'utilisation des données seront définies exclusivement par l'investigateur principal et associé.

3.4.2.2.2 Faisabilité recrutement phase 1

Le site de l'étude est une maternité de niveau 3 qui permettent d'avoir des échographistes experts, mais il s'agit également d'une maternité de proximité pour les femmes habitants l'agglomération.

Pour le **groupe G0**, il s'agit de femmes enceintes venant en consultation externe dans le cadre du suivi de leur grossesse à la maternité d'Arnaud de Villeneuve (CHU Montpellier). La céphalométrie échographique fœtale sera réalisée chez ces femmes après accord de celle-ci.

Les critères d'inclusions dans le groupe G0

Femme âgée de plus de 18 ans

Femme ayant donné son consentement écrit pour participer au présent projet

Femme vue dans le cadre du suivi de sa grossesse

Femme présentant une grossesse comprise entre 21 et 25 SA incluse

Femme présentant une grossesse unique

Femme qui réside dans l'agglomération de Montpellier

Position fœtale adéquate permettant la réalisation de la céphalométrie échographique

Les critères de non-inclusion pour le groupe G0

Femme pour laquelle la datation de la grossesse est inconnue ou incertaine

Femme présentant une grossesse gémellaire et au-delà

Fœtus présentant une malformation de la face objectivée

Critère de sortie d'étude

Retrait de consentement

Impossibilité de réaliser la 2e céphalométrie échographique quelque soit la cause.

3.4.2.2.3 Faisabilité recrutement phase 2

Il est clair que l'ensemble des examens biométriques réalisés au cours de la grossesse ou au cours de l'examen du nouveau-né n'est pas invasif et que leur réalisation chez cette population à risque (femmes enceintes) ne pose pas de problème en termes de morbidité associée en dehors de problèmes psychologiques. Ceci devrait faciliter l'obtention du consentement des femmes enceintes à participer à cette étude. Pour le cas où il existe un risque de malformation faciale, l'analyse céphalométrique sera proposée en plus de l'examen morphologique et de la conduite des bonnes pratiques réalisées actuellement.

Pour le groupe G1 et G2 qui concerne la population générale normale venant en consultation externe, le nombre d'accouchements annuels de la maternité de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (CHU Montpellier) nous paraît suffisant pour effectuer un tirage au sort des grossesses au sein de cette population.

Pour le groupe G3 le recrutement des grossesses à risques de rétrognathie se fera sur plusieurs sites qui seront déterminés sur le plan national à partir du réseau du centre de référence des maladies rares « séquence de Pierre Robin et troubles de la déglutition » coordonné par le Pr Abadie et des centres de dépistages et de diagnostic prénatal des différents centres. La mise en place de cette recherche avec un recrutement national nous paraît être suffisante pour obtenir un nombre suffisant de rétrognathies dans ce groupe.

Devant un diagnostic prénatal de rétrognathie découvert dans un des sites ou adressé aux centres de diagnostic prénatal, la procédure décisionnelle habituelle propre à chaque centre sera appliquée (consultation chirurgicale prénatale, amniocentèse ...). En cas de diagnostic d'une malformation autre que la face, le fœtus sera sorti de l'étude. S'il existe chez le fœtus une malformation sévère nécessitant une interruption thérapeutique de grossesse (ITG) il sera également exclu de l'étude sauf si à l'échographie il existait une rétrognathie. En cas d'ITG lié à une malformation sévère de la face ou à une autre malformation sévère, un examen facial du fœtus sera effectué par un fœtopathologiste après accord des parents. Cet examen consistera à réaliser les mesures anthropométriques de la face pour être confrontée aux données céphalométriques.

Critères d'inclusions communs aux groupes G1,G2 et G3

Femme âgée de plus de 18 ans

Femme ayant donné son consentement écrit pour participer au présent projet

Femme vue dans le cadre du suivi de sa grossesse

Femme présentant une grossesse unique

Critères d'inclusions spécifiques au groupe G1

Femme présentant une grossesse normale au 1^{er} trimestre

Biométrie fœtale en accord avec le terme

Femme qui réside dans la ville de Montpellier

Dans ce groupe l'inclusion se fera au fur et à mesure que les grossesses se présenteront à la consultation de gynécologie sans tirage au sort. Ce groupe aura un suivi céphalométrique échographique longitudinal de 16SA à 38SA.

Critères d'inclusions spécifiques au groupe G2

Femme présentant une grossesse comprise entre 21 et 25 SA incluse

Biométrie fœtale en accord avec le terme

Pour ce groupe l'inclusion se fait par tirage au sort à la consultation lors de la réalisation de l'échographie morphologique du 2^e trimestre.

Critères d'inclusions spécifiques au groupe G3

Femme présentant des antécédents personnels ou familiaux de malformations faciales responsables d'une rétrognathie

Femme pour laquelle il existe une suspicion de rétrognathie chez le fœtus à l'échographie morphologique du 2^e trimestre.

Femme pour laquelle il existe un diagnostic de malformation faciale à l'échographie selon les critères habituels de diagnostic.

Femme présentant une grossesse comprise entre 21 et 25 SA incluse

Pour ce groupe de grossesses à risque, l'inclusion sera faite au fur et à mesure que les grossesses à risques seront adressées à l'expert échographiste du site participant à l'étude par les cabinets d'échographies ou des centres hospitaliers autres.

Critères d'exclusions communs aux trois groupes

Femme pour laquelle la datation de la grossesse est inconnue ou incertaine

Femme présentant une grossesse gémellaire et au-delà

Grossesse médicalement assistée

Présence d'un diabète ou d'une hypertension maternelle

Critères d'exclusions spécifiques aux groupes G1 et G2

Les critères d'exclusion pour le groupe G1 et G2 sont :

Femme présentant des antécédents de malformations faciales personnelle ou familiale

Femme dont le fœtus est porteur d'une malformation morphologique autre que la face

Critères de sortie d'étude communs aux trois groupes

Retrait de consentement

Patientes pour lesquels l'examen anthropométrique postnatal de l'enfant n'aura pas été réalisé quel qu'en soit la cause.

Interruption thérapeutique de grossesse sans malformation faciale

Diabète ou hypertension gestationnels

Critères de sortie d'étude spécifiques au groupe G1

Nouveau-né présentant une malformation congénitale quelque soit la période de découverte.

Absence de réalisation de la céphalométrie sur au moins deux rendez-vous consécutifs

3.4.2.3 Randomisation des patients

3.4.2.3.1 Phase 1 : groupe G0

Les patientes enceintes incluses dans le groupe 0 ne seront pas tirées au sort. Toutes les femmes se présentant à la consultation de la maternité de l'hôpital Arnaud de Villeneuve et remplissant les critères d'inclusion se verront proposer l'étude par les deux échographistes de l'étude.

3.4.2.3.2 Phase 2 : groupe G1, G2 & G3

- Groupe 1

Les patientes enceintes incluses dans le **groupe G1** ne seront pas tirées au sort. Toutes les femmes se présentant à la consultation de la maternité de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (CHU Montpellier) et remplissant les critères d'inclusion se verront proposer l'étude par les deux échographistes de l'étude. Le groupe sera suivi de 16SA à 38SA.

- Groupe 2

Les patientes enceintes incluses dans le **groupe G2** de l'étude seront tirées au sort (selon une table de nombre aléatoire) dans la population générale des patientes consultant à la maternité de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (CHU Montpellier). Pour ce groupe, tiré au sort, les données échographiques seront à priori réparties en 5 classes équilibrées de 50 patientes de 21SA à 25SA. En cas de déséquilibre entre les classes à la fin de l'étude cela ne posera pas de problème particulier pour l'analyse. Chaque classe sera analysée séparément et de plus nous savons d'après nos études préliminaires que les angles ne varient pas ou peu entre les différentes classes ce qui permettra de rassembler les mesures de classes différentes pour avoir une analyse globale des données quantitatives pour l'échographie du 2e trimestre.

Donc si un des groupes est trop petit, il n'y aura pas d'analyse spécifique pour ce groupe, mais il servira à des fins de vérification avant l'analyse globale. Si l'écart est trop important

dans la mesure, le regroupement ne se fera que sur les valeurs pour lesquelles les mesures soient identiques.

En pratique la randomisation des patientes du groupe G2 ce fera comme suit: par classe de SA (21, 22, 23, 24 et 25), sur un total de 1000 grossesses par an qui sont vues dès le début par les échographistes participants à l'étude, nous avons tiré au sort 1 patiente sur 4 par groupe en supposant que nous aurons approximativement 200 grossesses par classe de SA. Le tirage au sort sera uniquement effectué pour les échographistes de la maternité de l'hôpital Arnaud de Villeneuve (CHU Montpellier) participants au présent projet. Le tirage au sort a été fait en utilisant le logiciel SAS et les listes seront fournis par SA au secrétariat de l'échographie qui contrôlera toutes les informations, en sachant que la datation de la grossesse est connue (grossesse suivie). Donc au fur et à mesure que les échographies seront réalisées, la secrétaire signalera à l'échographiste quelle patiente devra avoir une céphalométrie échographique. Donc, quand dans l'ordre d'arrivée le numéro sera « rouge » le dossier d'échographie sera accompagné d'un questionnaire spécifique propre à l'étude. Le numéro sera le numéro d'ordre d'arrivée en consultation des patientes à l'étude par échographiste référent et le nombre de SA est connu avant la réalisation de l'échographie sinon la patiente ne sera pas incluse dans la liste de base du sondage.

- Groupe G3

Les patientes à risques d'avoir un fœtus avec une rétrognathie ne seront pas tirées au sort, mais elles seront incluses au fur et à mesure qu'elles consultent au titre d'un service spécialisé dans l'un des sites participant à l'étude. Ceci concerne aussi les femmes adressées pour une expertise parce que l'échographie morphologique obligatoire faite ailleurs que dans un des sites participant à l'étude a suspecté ou diagnostiqué une anomalie morphologique de la face chez le fœtus. Il est évident que cette population qui nous intéresse n'est pas représentative de la population générale, car les anomalies recherchées sont rares; mais l'association d'un échantillon représentatif à risque « normal », comme le groupe G2, et d'un échantillon à risque « élevé », comme le groupe G3, nous permettra d'avoir un nombre suffisant d'anomalies à la naissance permettant ainsi de faire l'étude prédictive qui est l'objet de cette étude.

En pratique à chaque fois que l'événement « demande d'une expertise pour une anomalie morphologique de la face » se présentera il sera proposé à la parturiente de participer à l'étude.

3.4.2.4 Méthodologie et déroulement

La méthodologie consiste à l'écriture et la standardisation en équipe des fiches de recueil de données échographiques et néonatales. Les fiches de recueils seront réalisées par le coordinateur du projet en accord avec les différents partenaires.

Un logiciel adapté (masque de saisie) sur la base de la plate-forme de l'équipe de méthodologie pour l'informatisation des données et leur traitement statistique sera développé. Au fur et à mesure du recueil d'information, l'information sous forme papier dans un 1^{er} temps puis sur le logiciel avec une informatisation permettant la double saisie sera saisie.

La qualité du recueil des données et analyse des résultats partiels au cours de l'étude avec retour vers l'équipe clinique et d'imagerie sera contrôlée en continu.

3.4.2.4.1 Phase 1 : fiabilité et reproductibilité

Dans le cadre de la céphalométrie échographique, la reproductibilité concerne plusieurs paramètres qui sont associés :

- ce sont le choix du **plan de coupe** (sagittal médian)
- et ensuite le choix des **repères anatomiques** permettant la mesure.

De plus, les mesures évoluant dans le temps (c'est un des objectifs de la céphalométrie) des difficultés pratiques sont évidentes, c'est-à-dire que les méthodes habituelles de répétition à une semaine ne sont pas applicables, car il y aurait confusion entre reproductibilité et sensibilité.

Nous proposons donc deux méthodes différentes en fonction du paramètre sur lequel porte la reproductibilité sur le site de Montpellier.

1. Concernant le plan de coupe sagittale médian

Pour des raisons de faisabilités, les échographies seront faites à deux moments dans la journée T0 et T1 chez des patientes enceintes.

Donc par tirage aléatoire l'acquisition du plan de coupe sera faite les deux fois par le même échographiste et pour d'autres par les deux échographistes différents qui participent à l'étude sur le site de Montpellier.

On aura donc 3 groupes de doublets dont la répartition sera aléatoire.

- un groupe de doublets pour l'échographiste 1
- un groupe de doublets pour l'échographiste 2
- un groupe de doublets pour l'échographiste 1 suivi de l'échographiste 2 et vice versa

Le critère de jugement sera la superposition entre les plans de coupe de l'image sans les mesures réalisée à T0 et de l'image sans les mesures réalisée à T1. Donc pour l'analyse, tous les 15 jours, les examens seront montrés à un panel d'experts qui analysera la superposabilité des plans de coupes (sans les mesures) avec comme référence oui/non. Ce panel sera constitué par l'investigateur principal et un orthodontiste habitué à lire les céphalométries. Les couples d'images seront présentés comme tels sans possibilité d'identification du groupe auxquelles elles appartiennent, ni bien évidemment de la patiente.

Nous pourrions ainsi estimer le coefficient Kappa de Cohen et son IC à 95%, ceci en analysant les lois marginales afin d'avoir une interprétation correcte du chiffre obtenu. Ce sera fait entre chaque échographiste et entre les échographistes. Seule l'équipe de méthodologistes sera informée pour répartir les couples dans les groupes.

2. Concernant les mesures d'angle.

Le même échantillon de patientes sera conservé puisque dans le plan de coupe réalisé à T0 et T1 l'échographiste fera également les mesures céphalométriques sur d'autres images. Donc, nous recueillerons l'ensemble des mesures qui seront quantitatives (angles et distances).

Afin d'éviter des erreurs dues à la non-superposabilité du plan de coupe, nous limiterons cette analyse de concordance aux plans de coupe superposables. Donc, dans chaque sous-groupe « superposable » des trois groupes initiaux, nous obtiendrons la concordance de l'ensemble des mesures quantitatives en utilisant le coefficient de corrélation intra classe ICC de type III et le coefficient de Lin avec les IC de confiance à 95%. Les calculs seront essentiellement statistiques et la décision de concordance sera prise en utilisant les tableaux de Landis et Koch (Landis and Koch 1977) ou de Fleiss (Fleiss 1981). D'après la littérature les deux coefficients sont identiques dans le cas d'un modèle à effets fixes, mais la précision est meilleure avec le coefficient de Lin.

3. Description des paramètres d'évaluation

Les données quantitatives correspondent aux différents angles de la face acquis dans le plan sagittal médian, et notamment le rapport maxillomandibulaire par rapport à l'étage antérieur de la base du crâne.

Céphalométrie échographique fœtale

Angle PNA entre le point P (pituitaire), le point N (Nasion) et le point A (alvéole maxillaire)

Angle PNB entre le point P (pituitaire), le point N (Nasion) et le point B (alvéole mandibulaire)

Angle PNMe entre le point P (pituitaire), le point N (Nasion) et le point Me (menton)

Angle NPMe ou angle facial entre le point N (Nasion), le point P (pituitaire) et le point Me (menton)

Angle NPBo ou angle de la base du crâne entre le point N (Nasion), le point P (pituitaire) et le point Bo (centre du point d'ossification du basioccipital).

Angle ANB ou rapport maxillomandibulaire calculé par PNA-PNB

Biométrie échographique mandibulaire

La céphalométrie échographique dans le plan sagittal médian sera complétée par la biométrie de la mandibule à partir de 5 distances et d'un angle:

Distance condylion-gonion, longueur du ramus de la mandibule

Distance gonion-gnathion, longueur du corpus de la mandibule

Distance condylion-gnathion, longueur totale de la mandibule

Angle condylion/gonion/gnathion, angle de la mandibule

Largeur transversale bi goniale

Longueur antéropostérieure

Les 3 premières distances et l'angle sont mesurés sur des incidences échographiques latérales de chaque côté, droit et gauche, alors que les deux dernières mesures, la largeur et la longueur sont mesurées dans un plan axial (Zalel, Gindes et al. 2006).

Décision s'il y a discordance

Quand il y aura discordance, que ce soit en intra observateur ou en inter observateur, une revue d'experts (Investigateur principal, Co investigateur et méthodologistes) aura lieu pour décider de la suite. Plusieurs possibilités seront offertes.

Soit l'exclusion d'un échographiste : ceci ne peut être envisagé que si ce dernier se refuse à revoir avec les experts sa méthodologie de réalisation de l'examen

soit ce qui est le plus souvent le cas, par une analyse des raisons de la discordance et par une écriture plus précise du protocole de la céphalométrie échographique. Avec ce nouveau protocole, sur un nombre limité de cas, les mêmes examens seront faits afin de mesurer l'amélioration et de continuer l'étude sur ces bases.

3.4.2.4.2 Phase 2 : suivi de cohorte

Le suivi de cohorte concerne les trois groupes et se fera de la période prénatale à la période postnatale selon deux modalités en fonction des critères d'évaluation.

- Suivi des grossesses de la réalisation de la céphalométrie échographique au cours de l'échographie morphologique jusqu'à l'accouchement pour les groupes G2 et G3 : détermination de la sensibilité et spécificité de l'examen.
- Suivi des grossesses du début du 2e trimestre jusqu'à l'accouchement avec réalisation longitudinale de la céphalométrie échographique à intervalles réguliers pour le groupe G1 : modèle de croissance de la céphalométrie.

1. Sensibilité spécificité de la céphalométrie

Le critère d'évaluation principal sera l'estimation de la sensibilité et de la spécificité des angles mesurés rapportée au diagnostic clinique de rétrognathie avec ou sans séquence de Pierre Robin sous forme simplifiée (oui/non).

Les critères secondaires seront les caractéristiques de cette rétrognathie selon les atteintes anatomiques, par étiologie, par l'association malformative possible, et par les signes fonctionnels présents.

Les critères d'analyse sont les suivants :

- Analyse en continu des résultats de la céphalométrie fœtale prénatale après acquisition des données échographiques. Les données quantitatives correspondent aux différents angles de la face acquis dans le plan sagittal médian, et notamment le rapport maxillomandibulaire par rapport à l'étage antérieur de la base du crâne (cf. supra).
- Analyse en continu des données de l'examen clinique néonatal. Les données quantitatives spécifiques sont les mesures anthropométriques dont 4 sont bilatérales, une médiane et une transversale (Farkas, Hreczko et al. 2003):
 - distance et arc tragion (t)-point subnasal (sn) droit et gauche
 - distance et arc tragion (t)-gnathion (gn) droit et gauche
 - distance stomion (sto)-gnathion (gn) sur la ligne médiane
 - distance bigoniale (go-go) dans le sens transversal

À partir de ces distances il sera possible de calculer l'index de la mandibule (sto-gn/go-go), l'index arc mandibulaire (t-gn) par rapport à la hauteur du 1/3 inférieur de la face (sto-gn), l'index de profondeur de la face entre les 1/3 moyen et 1/3 inférieur de la face (t-sn/t-gn), le rapport arc et distance du 1/3 inférieur (t-gn), le rapport arc et distance du 1/3 moyen (t-sn) et l'index de l'arc maxillaire par rapport à l'arc mandibulaire (t-sn-t/t-gn-t). Les données anthropométriques seront mesurées avec un mètre ruban pour les arcs et d'un compas pour les distances.

Analyse épidémiologique et biostatistique des résultats avec l'équipe des méthodologistes : corrélation entre les données prénatales et postnatales, détermination de valeurs normales, détermination de facteurs pronostics.

2. Étude de la croissance maxillomandibulaire

La procédure de suivi sera réalisée de façon différente puisque l'objectif ici est d'obtenir des courbes de croissance de 16SA à 38SA.

La réalisation de la céphalométrie en dessous de 16SA paraît difficile et il nous semble suffisant de démarrer à cette période pour avoir une courbe de croissance utilisable. Par ailleurs, à notre connaissance le diagnostic de rétrognathie le plus précoce était de 16SA (Vettrano, Lee et al. 2003).

Le suivi se fera jusqu'à 38SA , sauf en cas d'accouchement prématuré, car l'exploration échographique de la face est très difficile au-delà (Tortil 1986) et pour ne pas multiplier les déplacements inutiles au plus près du terme théorique. C'est pourquoi toutes les femmes qui habitent en dehors de l'agglomération du site de Montpellier seront exclues.

La réalisation de la céphalométrie échographique se fera au rythme de 1 échographie toutes les deux semaines avec le ou les échographistes référents du site. Les critères d'évaluation de la céphalométrie sont identiques à ceux de l'étude de la phase 1 :

- Analyse en continu des données de la céphalométrie (cf. supra)
- Analyse en continu de l'examen clinique du nouveau-né (cf. supra)

3.4.2.5 Déroulement de la phase 1

3.4.2.5.1 *Lieu(x) de réalisation de la recherche*

Cette recherche se déroule à la maternité de l'hôpital Arnaud de Villeneuve; CHU de Montpellier.

3.4.2.5.2 *Modalités de recueil du consentement*

Pour les patientes du groupe G0 qui se verront proposer de participer à cette étude, le consentement aura lieu au cours de l'échographie réalisée pendant le deuxième trimestre de la grossesse. L'information sera donnée par les Drs Jean-Michel Faure ou Marcel Baumler. Il sera demandé aux patientes si elles acceptent la réalisation de la céphalométrie échographique pendant l'échographie et que celle-ci est renouvelée dans la journée. Une feuille de consentement sera remise à la patiente et récupérée signée au moment de la deuxième échographie.

3.4.2.5.3 *Contenu des visites « patient »*

Pour le groupe G0 de patiente, chaque visite se limite à deux échographies au cours de la même journée. À la première échographie (T0) l'information sera donnée à la patiente pour avoir son accord pour la réalisation de la céphalométrie échographique et une deuxième échographie à but uniquement de recherche soit réalisée plus tard dans la journée (T1).

3.4.2.5.4 *Calendrier prévisionnel de la recherche*

La durée prévisionnelle de l'étude est de 12 mois et comporte plusieurs phases :

- 1/ Réunion d'information sur le déroulement de l'étude.
- 2/ Formations des échographistes sur le protocole d'acquisition des coupes et des mesures
- 3/ début d'inclusion des patientes pour l'étude de fiabilité et de reproductibilité sur le site de Montpellier. Réunion tous les 15 jours pour la superposabiliter du plan de coupe.
- 4/ fin de l'inclusion.
- 5/ Analyse statistique des données qualitatives et quantitatives
- 6/ Réunion de fin d'études et communication des résultats
- 7/ Passage à la phase 2.

3.4.2.6 Déroulement phase 2

3.4.2.6.1 *Lieu(x) de réalisation de la recherche*

Cette recherche se déroule sur plusieurs sites nationaux dont le site de Montpellier pour le groupe G3 (grossesse à risque de rétrognathie) et uniquement sur le site de Montpellier pour les groupes témoin G1 et G2.

3.4.2.6.2 *Modalités de recueil du consentement*

- Groupe G1 et G2

Une présentation de l'étude sera effectuée par les experts échographistes (Dr Faure ou le Dr Baumler) au cours de l'échographie du premier trimestre pour le groupe G1 et au cours de l'échographie morphologique pour le groupe G2. Pour le groupe G1, la proposition de participation à l'étude sera faite en fonction de la date de la grossesse et des critères d'inclusion. Il ne sera pas réalisé de céphalométrie échographique au cours de cette première échographie. Le consentement écrit sera ensuite récupéré au secrétariat de la consultation

signé à la première céphalométrie qui aura lieu à 16SA. Le délai suffisamment long permettra à la patiente d'avoir un temps de réflexion nécessaire pour la poursuite ou non de l'étude. Pour le groupe G2 le consentement écrit sera recueilli après l'échographie morphologique au secrétariat.

- Groupe G3

Les grossesses à risque adressées aux experts du centre de diagnostic prénatal des sites participants à l'étude se verront proposer de participer de façon systématique à la réalisation de la céphalométrie en plus de l'échographie d'expertise. Le consentement sera recueilli signé par le secrétariat après la réalisation de l'échographie.

3.4.2.6.3 Contenu des visites « patient »

- Groupe G1

La première visite comporte la présentation de l'étude prospective avec la remise du livret d'étude et la réalisation de l'échographie du premier trimestre. La deuxième visite à 16SA comporte la réalisation d'une nouvelle céphalométrie échographique et la remise du consentement signé. Les visites suivantes comportent toutes une céphalométrie échographique sauf pour celles où aura lieu également l'échographie morphologique du 2e trimestre et celle de l'échographie du 3e trimestre. Au total les femmes du groupe G1 auront onze échographies dont deux obligatoires.

La dernière visite consistera à l'examen du nouveau-né à la maternité pour la réalisation des mesures anthropométrique en plus de l'examen pédiatrique obligatoire.

Un contrôle téléphonique sera réalisé systématiquement au 3e mois postnatal du nourrisson pour s'assurer qu'il a un bon développement staturo-pondéral et qu'il est indemne de pathologie chirurgicale et médicale.

- Groupe G2 et G3

Le parcours décisionnel de l'inclusion des patients du groupe G2 et G3 jusqu'à la sortie de l'étude est schématisé ci-après (Figure 81).

Pour chaque femme des groupes G2 et G3, cette étude comporte un recueil de données effectué à 2 reprises lors de consultations programmées dans le cadre du suivi habituel de la grossesse et du post-partum.

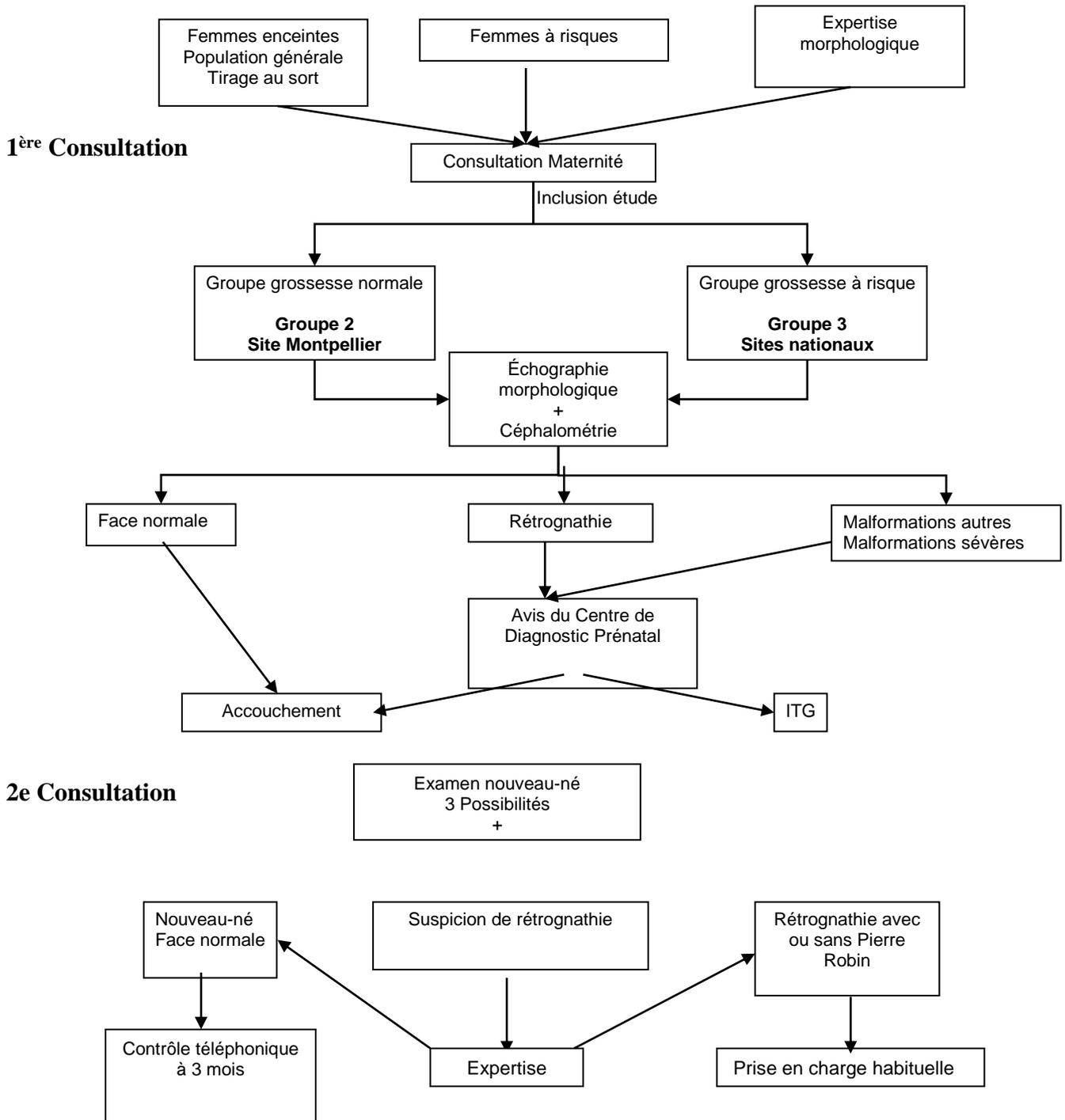
1. Première consultation

La 1^{ère} consultation programmée à la maternité correspond à l'échographie morphologique obligatoire réalisée entre 21 et 25 SA incluse.

Lors de la réalisation de cette échographie, l'acquisition de la céphalométrie échographique fœtale et la biométrie mandibulaire sera réalisée. Chaque image de la céphalométrie sera enregistrée sur CD rom, pour avoir une relecture après la naissance de l'enfant si besoin.

Il s'agira d'une image du plan de coupe sagittale médian « vierge » sans les mesures et un plan de coupe avec les mesures effectuées directement par l'appareil d'échographie. Cette banque d'images, deux par patientes, pourra être éventuellement utilisée si d'autres mesures s'avéraient nécessaires pour compléter l'analyse céphalométrique.

Figure 81 : Organigramme du parcours patiente pour l'étude de phase 2



Une fiche de recueil de données sera complétée. Les CD rom et les fiches de recueil seront anonymisés et récupérés par les méthodologistes selon la même procédure.

Toutes ces informations seront donc conservées par l'équipe de méthodologiste jusqu'à la fin de l'étude. À la fin de l'étude, cette banque de données (images et alphanumériques) sera conservée sous forme informatique pour être utilisée pour d'autres études éventuelles.

Sur le groupe grossesse à risque, il se peut qu'en fonction des résultats de cette échographie (existence de malformations graves), une interruption de grossesse soit pratiquée. Dans la mesure du possible et après accord des parents, un examen du fœtus serait effectué uniquement si à l'échographie il existait une rétrognathie.

2. Deuxième consultation

La 2e consultation est programmée après la naissance de l'enfant. Après la naissance, un examen clinique est systématiquement effectué par un pédiatre au cours de la première semaine avant la sortie pour les nouveau-nés sans anomalie faciale. S'il existe une rétrognathie, une consultation avec un expert du site sera systématiquement effectuée selon les critères habituels de diagnostic. Donc au cours de l'examen pédiatrique on aura trois cas :

- soit il n'y a aucun doute de rétrognathie avec ou sans séquence de Pierre Robin (c'est-à-dire absence de faux négatifs) l'enfant est considéré comme sans anomalies morphologiques faciales.
- Soit il y a le moindre doute que l'enfant présente une rétrognathie et dans ce cas il sera confié aux experts cliniciens qui avec un examen clinique décideront s'il existe ou non une anomalie morphologique faciale
- soit il existe une malformation faciale et la procédure habituelle de prise en charge est mise en route.

Afin que l'étude soit faite dans les règles de l'art, le diagnostic clinique à la naissance sera purement clinique sans lecture du recueil d'information échographique ou autre. Les données de la céphalométrie fœtale ne seront pas connues des pédiatres ou experts qui effectueront les mesures anthropométriques de l'enfant en plus de l'examen clinique habituel. Tous les pédiatres de maternité participant à cette étude s'engageront sur ce mode de fonctionnement.

3.4.2.6.4 Calendrier prévisionnel de la recherche

La durée prévisionnelle de l'étude est de 3 ans et comporte plusieurs temps :

- Information et formations

Réunion d'information sur le déroulement de l'étude sur chacun des sites avec les différents intervenants : investigateur principal, méthodologistes (ARC), experts échographistes, néonatalogues, pédiatres de maternité, coordonnateur du centre de référence ou compétence maladie rares « Pierre Robin et troubles de la déglutition », chirurgiens experts en malformations faciales congénitales.

Formations des échographistes au protocole d'acquisition des coupes et des mesures pour la céphalométrie et la biométrie mandibulaire. Formations des pédiatres de maternité pour les mesures anthropométriques sur chacun des sites.

- Inclusion et analyse en continu

Démarrage de l'inclusion des groupes G1, G2 et G3 et listing des accouchements à venir en fonction de la date théorique du terme. Ainsi entre le moment de l'inclusion et l'accouchement il va s'écouler théoriquement 24 à 26 semaines pour le groupe G1 et de 16 à 20 semaines pour le groupe G2 et G3.

Le suivi du recueil des données prénatales se fera de façon continue tous les 15 jours avec synthèse à mi-parcours de l'étude et diffusion aux différents sites.

- Recueil postnatal

Le démarrage du suivi des naissances se fera de façon décalée en fonction des groupes en commençant tout d'abord par les groupes G2 et G3 puis le groupe G1.

- Fin de recueil des données

La fin de recueil des données postnatales aura lieu après la naissance de tous les enfants du groupe 3 et après l'appel téléphonique de tous les enfants du groupe 1 et de tous les enfants du groupe G2 qui avait un examen morphologique facial normal. En effet il est possible que dans le groupe G2 il y ait des enfants pour lesquels il y a à la naissance une rétrognathie et dans ce cas ils auront un suivi habituel dans ce genre de situation.

- Analyse statistique et fin d'études
 - Calcul de la spécificité et sensibilité de la céphalométrie
 - Table de référence de la céphalométrie pour l'échographie morphologique
 - Corrélation pré et postnatale des données biométriques mandibulaires
 - Arbre décisionnel devant la découverte prénatale d'une rétrognathie
 - Courbe de croissance maxillo-mandibulaire foetale

3.4.2.7 Méthodes statistiques

3.4.2.7.1 *Nombre de sujets nécessaires (NSN)*

- Phase 1

Le NSN sera calculé en tenant compte de la concordance que l'on cherche à estimer aussi bien en intra évaluateur qu'en inter évaluateur pour la céphalométrie. Ceci va nous permettre de définir en inter évaluateur notamment le nombre d'échographies à interpréter.

Si on se place d'un point de vue de la superposition d'images puisque la réponse est dichotomique, il faudra faire relire (Fermanian 1984).

$N > 16 \times 4 = 64$ échographies pour le groupe G0.

Elles seront randomisées par permutation et utilisées aussi pour la concordance intra échographiste que pour la concordance inter échographiste

- Phase 2

1. Groupe G1 :

Pour le suivi longitudinal, on veut trouver la courbe d'évolution de l'angle maxillo-mandibulaire (ANB). Il est en moyenne de 8° avec un écart type de 1° (variation statistique à 95% entre 60° et 100°). On veut constater cette moyenne avec un écart absolu de 0,5 et une erreur de première espèce de 5%. Pour cela il faut inclure théoriquement 16 mesures par temps de mesures ou 16 femmes suivies régulièrement.

2. Groupe G2:

Compte tenu de la variance estimée du coefficient de concordance de Lin, ce nombre devrait permettre d'estimer correctement la valeur de ce coefficient (ceci pour les variables quantitatives). Pour chaque variable quantitative, l'IC à 95% du coefficient de Lin sera précisé. Pour chaque classe de SA (21, 22, 23, 24, 25), 50 patientes seront incluses par tirage au sort soit un total de $50 \times 5 = 250$ échographies.

3. Groupe G3:

Le calcul du NSN pour estimer le taux de malformation in utero sera calculé en estimant la prévalence de ces malformations dans la population concernée. En fait l'incidence de la rétrognathie est mal connue et hétérogène. D'un autre côté parmi les principales causes responsables de rétrognathie ont retrouvé :

- la séquence de Pierre Robin environ 1/8500 à 1/14000
- les microsomies hémifaciales 1/3000 à 1/5000
- les microdélétions 22Q11 : 1/5000

- les syndromes de Franceschetti 1/50000
- les micrognathies isolées 1/5000 (Vettrano, Lee et al. 2003)
- les déformations anténatales : séquence d'akinésie fœtale 1/10000,
- le syndrome d'alcoolisme fœtal 1/820 (Dehaene, Samaille-Villette et al. 1991)

On peut donc estimer une fourchette haute de 2,2 rétrognathies pour 1000 naissances et une fourchette basse de 1,6/1000. Il y a dans le Languedoc Roussillon de l'ordre de 25000 naissances par an ; donc il y a entre 40 et 55 rétrognathies par an. Les anomalies sont dans le groupe de femmes à risque et d'après le recrutement du service référent, les femmes à risque sont majoritairement mutées dans le service. Toutes les femmes à risques n'accouchent pas d'un enfant porteur d'une rétrognathie et on sait d'après la littérature que l'incidence dans cette sous-population est de l'ordre de 30%. Donc pour obtenir le nombre de rétrognathies attendues il faudrait suivre par an entre 133 et 183 femmes à risque.

Si on veut connaître dans ce groupe le taux de rétrognathie avec une erreur absolue de 5% et une erreur de première espèce de 5% il faudra avoir dans ce groupe 330 femmes à risques soit 3 années de recueil d'information dans le groupe G3, qui sont essentiellement suivies dans le service référent.

Remarque : si on travaillait en population générale, puisque l'incidence varie entre 16/10000 et 22/10000, et si on veut connaître la borne inférieure (16/10000) ce qui est avec une erreur absolue de 10/10000 et une erreur de première espèce de 5%, il faudrait analyser en recrutement non sélectionné 6137 échographies. Il y a à la maternité Arnaud de Villeneuve de Montpellier environ 25000 accouchements par an et compte tenu des femmes non suivies en interne, au bout de trois ans nous aurions le nombre d'échographies suffisantes pour atteindre le résultat attendu. Cependant la sélection d'un groupe à risque facilitera l'atteinte de l'objectif.

3.4.2.7.2 Analyse statistique prévue

L'analyse sera objectivée par un recueil d'information détaillée en fonction des fiches de recueil de données. Tout cela sera saisi dans la base informatique liée à cette étude.

- Phase 1

À la fin de cette phase, nous pourrions estimer la reproductibilité de l'acquisition du plan de coupe sagittale médian (coefficient Kappa) et la concordance des mesures quantitatives (ICC de type III).

- Phase 2

Avec les données longitudinales obtenues grâce au groupe G1 il sera établi des modèles de courbes de croissance (régression linéaire) pour chacun des 2 sexes.

À la fin du suivi des groupes G2 et G3 nous serons donc en présence de deux groupes d'enfants :

- ceux avec le diagnostic positif de rétrognathie
- ceux de diagnostic négatif avec une face normale

Donc nous analyserons les données sous forme de courbe ROC en prenant comme variables quantitatives celles de l'échographie standardisée (angles de la face, rapport maxillo-mandibulaire, plan sagittal médian) entre 21SA et 25SA, ceci en ajustant sur les autres variables en utilisant un modèle logistique.

Si cela est possible, nous chercherons à définir un score prédictif à partir des variables quantitatives que nous explorerons; dans tous les cas le modèle ne devrait retenir que les

variables informatives et c'est à partir d'elles que le score sera calculé. Le seuil décisionnel lié au score et/ou à des variables morphologiques spécifiques sera déterminé en minimisant le taux de faux positif et de faux négatif en sachant que la fonction de coût utilisée sera définie par le clinicien. Que faire des faux positifs ? Existe-t-il une iatrogénie lors du transfert des femmes enceintes aux centres hospitaliers ?

Dans notre cas le but de la prédiction à l'échographie morphologique de 21- 25SA d'une rétrognathie avec ou sans séquence de Pierre Robin est de muter la « femme fœtus » dans un centre spécialisé afin d'éviter les complications graves voire mortelles, de la naissance hors de ces centres et d'organiser leur prise en charge thérapeutique spécialisée le plus précocement. Donc les cliniciens privilégient les faux négatifs sur les faux positifs. Mais compte tenu des conséquences des mutations d'une maternité à une autre et/ou des limites de capacités d'accueil des centres spécialisés, les cliniciens acceptent une fonction de coût équilibrant un faux négatif avec 10 faux positifs. Les seuils de significativité retenus seront à 10% compte tenu de la pathologie étudiée.

3.4.2.7.3 Gestion des modifications apportées au plan statistique initial

- Phase 1

Dans ce cas il ne devrait pas y avoir de problème particulier pour avoir le nombre de femmes enceintes nécessaire. En cas de discordance trop importante des mesures quantitatives, une réévaluation du protocole sera envisagée.

- Phase 2

Pour le groupe G1 et G2 le problème ne se pose pas compte tenu du nombre de cas très élevé de grossesses sur le site d'étude.

Pour le groupe G3, compte tenu des résultats de la littérature la durée prévue devrait nous permettre d'obtenir le nombre de cas attendus. Sinon, il faudra compléter ce nombre de cas par un nombre raisonnable (petit) supplémentaire et tenir compte de l'inclusion faite par chaque centre pendant la première période pour définir une période supplémentaire d'inclusion des cas sur les trois sites pour atteindre le nombre de cas. Concernant le groupe G2, une analyse intermédiaire sera prévue en milieu d'étude.

3.4.2.8 Aspects éthiques et réglementaires

Compte tenu du caractère particulier de l'étude, examen chez la femme enceinte, examen chez le nouveau-né, notre projet a été conduit de façon à respecter les protocoles habituels de suivi de cette population. Le but de la céphalométrie étant d'être utilisée en pratique courante nous avons calqué notre projet à la réglementation en vigueur c'est à dire :

- l'échographie morphologique obligatoire du 2e trimestre
- l'examen obligatoire du nouveau-né

L'absence de consultation supplémentaire à la filière de soins courants, à l'exception du groupe G1, ne nous a pas paru justifiée de la mise en place d'un comité de surveillance indépendant à l'équipe de recherche.

Encore une fois, un soin particulier a été effectué pour le recrutement et l'information des femmes enceintes dans l'étude en sachant que cet état physiologique n'est pas sans retentir sur la psychologie de la mère. Par ailleurs les échographistes sont référents dans les centres de diagnostic prénatal et sont rompus à la prise en charge de cette population spécifique. Les règles de confidentialité (droit d'accès aux données et aux documents sources), la protection

des personnes, le traitement des données et la conservation des documents et des données relatives à la recherche seront assurés tout au long de l'étude.

4 Conclusions et perspectives

Les principales conclusions de notre travail portent sur :

- Le modèle de croissance fonctionnelle de la face dans le plan sagittal.
- La céphalométrie et les rapports maxillomandibulaires.

Les principales perspectives de notre travail sont

- L'étude clinique
- La modélisation tridimensionnelle

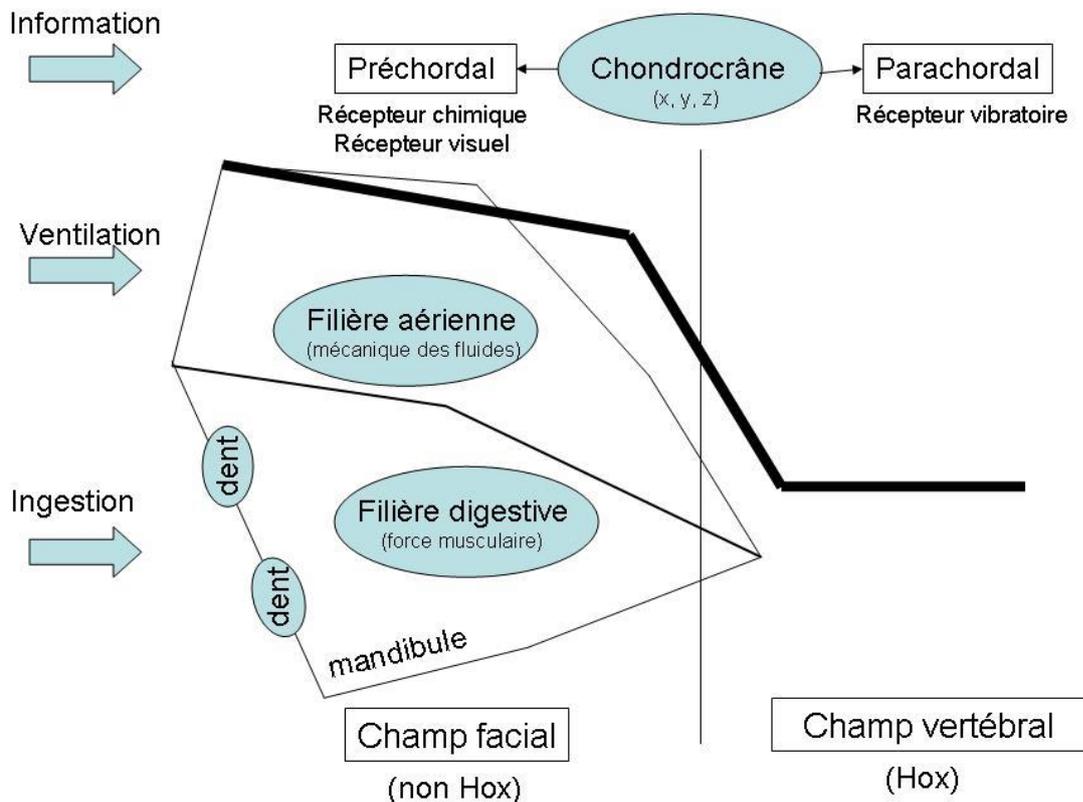
3.1 Modèle de croissance fonctionnelle

Le modèle de croissance de la face dans le plan sagittal que nous proposons est une intégration de 3 systèmes fonctionnels distincts :

- Le chondrocrâne : fonction d'information comme support des organes des sens.
- La filière aérienne : fonction de ventilation dans la respiration.
- La filière digestive : fonction d'ingestion alimentaire.

Il s'agit des trois fonctions principales assurées par la tête des vertébrés, le cerveau étant par lui-même un système complexe, et chaque fonction est une articulation entre des schémas explicatifs de type Darwinien (phylogénétique), mécano-moléculaire (biologie du développement) et physique (classique et quantique). Quelque soit le type d'articulation tout conduit au respect de ces fonctions au sein de l'organisme et c'est pourquoi nous pensons qu'une approche systémique fonctionnelle peut être utile à une meilleure intelligibilité de la croissance de la tête (Figure 82).

Figure 82 : Modèle fonctionnel de la face, les trois composantes de la face (en bleue) et les trois fonctions principales de la tête (flèches bleues).



4.1.1 Les bases du modèle

Le système nerveux crânial et la portion initiale du tube digestif ont une histoire commune. Le cerveau est un organe extrêmement exigeant en demande énergétique pour assurer son développement et son fonctionnement (glucose). Son rôle dans le traitement de l'information entre l'environnement et l'organisme est fondamental pour la survie des espèces et leurs reproductions. Il est renseigné en permanence par les différents organes des sens situés dans la tête pour localiser les sources énergétiques potentielles. La relation entre le chondrocrâne et le cerveau est bien connue, mais celle-ci n'intéresse pas directement la face et nous ne l'avons pas inclus dans notre modèle.

4.1.1.1 Chondrocrâne et organes des sens

Le positionnement des organes des sens est directement en rapport avec la morphologie du neurocrâne et plus particulièrement du chondrocrâne.

Le récepteur chimique est positionné sur la ligne médiane à la face ventrale de la partie préchordale et au dessus de la partie initiale du tube digestif. Le récepteur visuel est localisé de part et d'autre de la portion préchordale, dont le rapprochement favorise la vision stéréoscopique diurne, donc du relief. Enfin le récepteur vibratoire est localisé latéralement en rapport avec la partie parachordale, donc du squelette axial, et qui informe en permanence sur la position de la tête dans l'espace. Le récepteur vibratoire de la tête est couplé au récepteur visuel, mais également aux récepteurs de la sole plantaire, pour assurer le positionnement de la tête et la posture selon le modèle cybernétique de PM Gagey (1986).

Le chondrocrâne donne à la base du crâne sa morphologie ; base du crâne sur laquelle repose le cerveau et se suspend la face. La face est intimement liée à la partie préchordale du chondrocrâne puisqu'elle va intégrer les récepteurs visuels et chimiques pour donner à la face son visage (yeux et nez). Cette intégration se fait en dehors de la zone de régulation des gènes Hox qui ne sont pas exprimés dans la région préchordale et dans le premier arc pharyngé (arc mandibulaire). Dorsalement le chondrocrâne parachordal, qui exprime les gènes Hox, est en relation avec les récepteurs vibratoires et les deux vont donner à la base du crâne son envergure, qui ne peut pas être étudiée dans le plan sagittal. Néanmoins, l'envergure va déterminer le positionnement des processus styloïdes, de l'articulation temporomandibulaire et de l'os hyoïde en partie. Ce dernier dérive du 2e et 3e arc pharyngé qui exprime tous deux les gènes Hox.

Ainsi la mandibule devra se positionner, avec la portion préchordale du chondrocrâne pour assurer la fonction d'ingestion alimentaire et la portion parachordale du chondrocrâne à laquelle elle est articulée.

4.1.1.2 Ingestion et combustion alimentaire

Les deux fonctions, alimentation et ventilation, assurées par la face, sont supportées par une structure squelettique d'ossification membraneuse articulée à la base du crâne d'ossification essentiellement enchondrale. L'augmentation progressive du volume cérébral au cours de l'évolution s'est accompagnée d'une modification concomitante, selon différents modes d'adaptation, des structures permettant l'ingestion d'aliments.

Les mâchoires des vertébrés permettent à ceux-ci d'utiliser au mieux les ressources alimentaires pour fournir au cerveau et à l'organisme l'énergie nécessaire. L'homme moderne est le vertébré qui possède le cerveau le plus développé avec une alimentation la plus diversifiée ce qui lui a permis de couvrir toutes les niches écologiques. La mastication assurée par un système musculaire puissant va développer des forces sur la mandibule capable de modifier sa forme. À ces forces est associée l'action musculaire de la langue, qui joue un rôle prépondérant dans la déglutition du bol alimentaire, et celle des muscles peauciers péri-oraux.

Ainsi les forces mécaniques musculaires principales sont exercées uniquement au niveau de la filière digestive alors qu'aucune fonction musculaire n'agit au niveau de la filière aérienne en dehors des narines. Les forces musculaires par le phénomène d'apposition-résorption vont moduler la forme de la mandibule autour du modèle donné par le chondrocrâne. Au sein de la filière digestive, la croissance des dents va intervenir tout au long de la croissance de l'organisme et jouera un rôle dans la croissance verticale de la face. La denture maxillaire et mandibulaire chez l'adulte normal s'adapte parfaitement pour assurer les fonctions masticatrices indispensables à une ingestion alimentaire efficace. La denture mandibulaire, étant la seule mobile par rapport à la base du crâne, doit s'adapter à la denture maxillaire par le contrôle de la croissance mandibulaire au niveau de l'articulation temporomandibulaire, comme le suggère le modèle cybernétique de Petrovic (Petrovic and Stutzmann 1980).

Le troisième élément indispensable à la combustion énergétique des aliments est la respiration. Au cours de l'évolution, l'adaptation au milieu aérien a nécessité le développement de l'appareil respiratoire capable de capter l'oxygène de l'atmosphère pour être transféré à l'hémoglobine circulante. La précession de l'appareil digestif sur l'apparition des poumons se retrouve au cours de l'embryogenèse puisque la trachée et les bronches apparaissent comme un diverticule du tube digestif primitif. Pour ce qui est de la tête, la ventilation est assurée par la filière aérienne supérieure. La filière aérienne est intimement liée au récepteur chimique et au chondrocrâne préchordal. Sa croissance sagittale est exclusivement dépendante de celle du chondrocrâne en prénatal et seule la région du vomer d'origine membraneuse peut présenter une croissance adaptative dans le plan sagittal médian. Latéralement, dans les fosses nasales on retrouve les cornets inférieurs d'origine membraneuse qui vont présenter une croissance adaptative. À part les orifices cutanés de la filière aérienne qui présentent une action musculaire dilatatrice et constrictive des narines, aucune force musculaire n'agit sur la filière aérienne. Les seules forces mécaniques sont les flux aériens et les turbulences au sein des cavités.

4.1.1.3 Applications

Ainsi chez l'homme adulte la tête est un système complexe apparemment stable présentant une morphologie déterminée à la fois génétiquement et fonctionnellement. Pourtant la part du déterminisme génétique de la croissance de la face et celle des fonctions est très difficile à mettre en évidence. Dans les conditions normales de croissance et de fonctionnement, le crâne présente une harmonie architecturale avec des variations interindividuelles. En revanche en pathologie, il est parfois très difficile de mettre en évidence l'origine de la rupture de l'harmonie architecturale : malformation ? Déficit de croissance global ou localisé ?, dysfonction ? L'influence de la forme sur la fonction et de la fonction sur la forme dans la croissance faciale est un sujet prégnant en orthopédie dentofaciale et chirurgie maxillofaciale.

L'application de ce modèle de croissance craniofaciale entre la période prénatale et postnatale chez des sujets normaux et pathologiques permettra de mieux comprendre comment la mise en place des fonctions d'ingestion et de ventilation peut intervenir dans le profil de croissance de la face. Par ailleurs il apparaît nécessaire d'apporter une dimension tridimensionnelle à l'étude de la croissance de la face basée sur la croissance transversale de la base du crâne. En effet cette dimension modifie directement le massif facial et la position de la mandibule et de l'os hyoïde.

4.1.2 Croissance du chondrocrâne

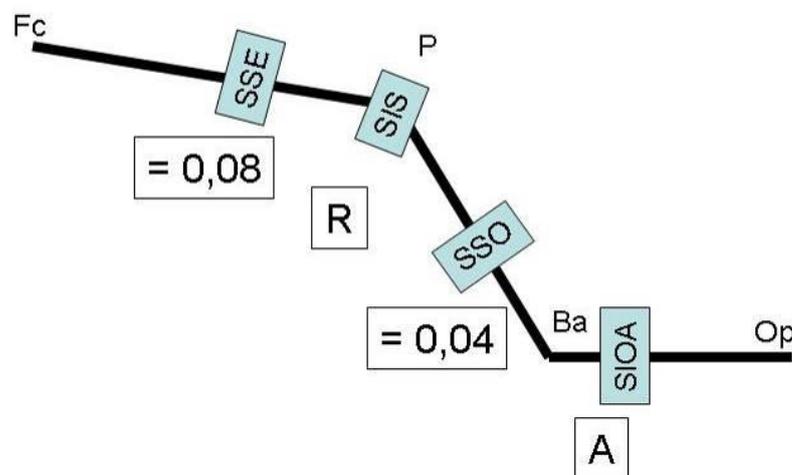
Globalement nos données se superposent assez bien aux différentes études réalisées précédemment. L'originalité de nos données réside sur la précision apportée sur la

participation des différentes synchondroses sur la croissance du chondrocrâne et sur la modification des deux angles de la base du crâne. Toutes les études précédentes se focalisent sur l'angle de flexion de la base du crâne sans évoquer le rôle de l'angle clivofoaminal dont le rôle est majeur dans l'orientation du foramen magnum et la croissance de la fosse crânienne postérieure. Néanmoins son impact sur la croissance de la face semble faible.

4.1.2.1 Sites de croissance du chondrocrâne

L'ensemble de nos données confirme qu'il existe une hétérochronie entre la croissance du site préchordal et du site parachordal du chondrocrâne (Figure 83). La vitesse de croissance antéropostérieure du site préchordal, sous l'influence de la synchondrose sphéno-ethmoïdale, est plus rapide que celle du site parachordal, sous l'influence de la synchondrose sphénooccipitale. La croissance de ces deux synchondroses, comme site de croissance actif de la base du crâne, est linéaire sur la période étudiée. L'intégration de la croissance frontonasale à la croissance préchordale ne modifie pas le profil de croissance.

Figure 83 : Site de croissance du chondrocrâne. La synchondrose sphéno-ethmoïdale (SSE) participe à la croissance de la partie préchordale dont la vitesse de croissance est constante (pente =0,08). La synchondrose intrasphénoïdale (SIS) participe à la croissance de la partie moyenne avec un ralentissement de la croissance en fin de troisième trimestre (R). La synchondrose sphénooccipitale (SSO) participe à la croissance de la partie parachordale dont la vitesse de croissance est constante deux fois moins rapide que la partie préchordale (pente=0,04). La synchondrose intraoccipitale antérieure (SIOA) avec le foramen magnum présente une accélération de sa croissance en fin de troisième trimestre (A).



Entre ces deux parties, il existe un site de croissance intermédiaire qui correspond à la synchondrose intrasphénoïdale. Notre travail montre que la croissance de ce site de croissance est faible au cours de la période fœtale et se ralentit à la fin du troisième trimestre. Ce ralentissement est tout à fait en rapport avec le début de la synostose de la synchondrose intrasphénoïdale qui débute en fin de troisième trimestre pour finir en postnatal. Le ralentissement de la croissance de ce site semble prédominer sur son versant postérieur comme en témoigne le profil de croissance de la distance entre le Basion et le tuberculum sellae (point P). En effet l'intégration du basipostsphénoïde au site parachordal modifie le profil de croissance de ce dernier alors que l'intégration du basiprésphénoïde à la croissance du site préchordal ne le modifie pas.

La croissance du site foraminal représente le plus fort taux de croissance des quatre sites de croissance de la base du crâne. Cette croissance à l'inverse du site intermédiaire s'accélère à la fin du troisième trimestre. L'augmentation de la croissance antéropostérieure de la fosse

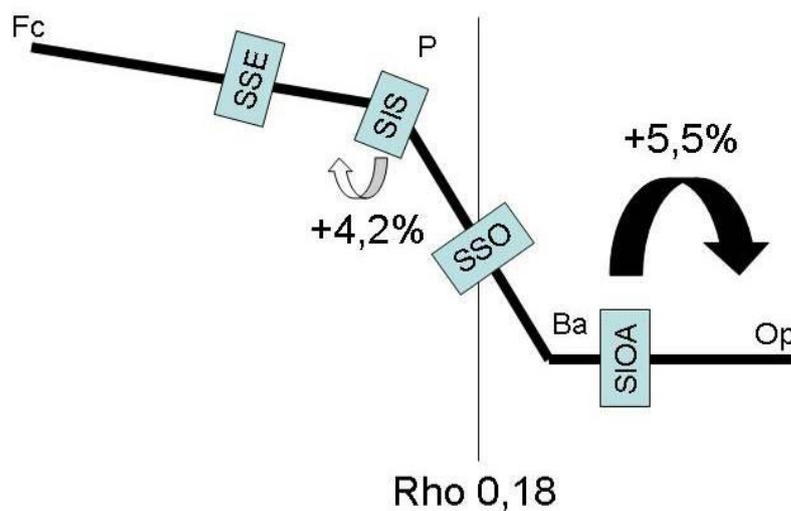
crânienne postérieure s'accorde bien avec l'augmentation plus rapide de la croissance des structures infratentorielles, cervelet et tronc cérébral, par rapport au cerveau.

4.1.2.2 Modification des angles

Les deux angles du chondrocrâne, l'angle de flexion du chondrocrâne (FcPBa) et l'angle clivoforaminal (SBaOp), vont subir des modifications au cours de la période fœtale. La modification de chacun des deux angles n'est d'ailleurs pas du tout bien corrélée et tout se passe comme si leur variation était indépendante (Figure 84).

L'angle de flexion du chondrocrâne augmente entre le deuxième et troisième trimestre de l'ordre de 5° (4,2%) sans que cette augmentation soit très bien déterminée par l'âge du fœtus. Il en est de même avec l'angle de flexion de la base du crâne (NPBa) qui augmente de 5,2%. Les deux angles suivent le même profil de croissance et le coefficient de corrélation Rho pour l'angle de flexion de la base du crâne tend à être significatif ($p=0,06$). L'augmentation de l'angle de flexion du chondrocrâne et de la base du crâne même si elle est faible dans notre étude est retrouvée dans la plus part des études réalisées précédemment sur de plus grandes séries portant sur toute la période fœtale et avec des moyens différents.

Figure 84 : Modification des angles du chondrocrâne entre le deuxième et troisième trimestre : l'angle de flexion du chondrocrâne augmente de 4,2% et l'angle clivoforaminal augmente de 5,5%. La variation des deux n'est pas corrélée ($Rho=0,18$).



La variation de l'angle de flexion du chondrocrâne n'est pas bien expliquée par l'augmentation des différentes distances du chondrocrâne. La seule distance pour laquelle il existe une corrélation qui tend à être significative est la croissance de la face exocrânienne du site de croissance intermédiaire (S'-Ps). Autrement dit, le ralentissement de la vitesse de croissance de cette distance au cours du troisième trimestre, comme toutes les distances du site intermédiaire, tendrait à expliquer en partie la modification de l'angle de flexion du chondrocrâne. Ce résultat converge en partie avec celui de Jeffery et Spoor (Jeffery and Spoor 2004) pour qui le maximum de déformation au cours de la rétroflexion de la base du crâne se situe dans la région intrasphénoïdienne.

D'un autre côté l'augmentation de l'angle clivoforaminal de l'ordre de 6,5° (5,5%) est bien déterminée par l'âge du fœtus avec un taux de croissance presque significatif. Toutefois pour les deux angles il existe une forte variation des mesures au deuxième trimestre. Il est à noter que contrairement à l'angle de flexion du chondrocrâne la modification de l'angle

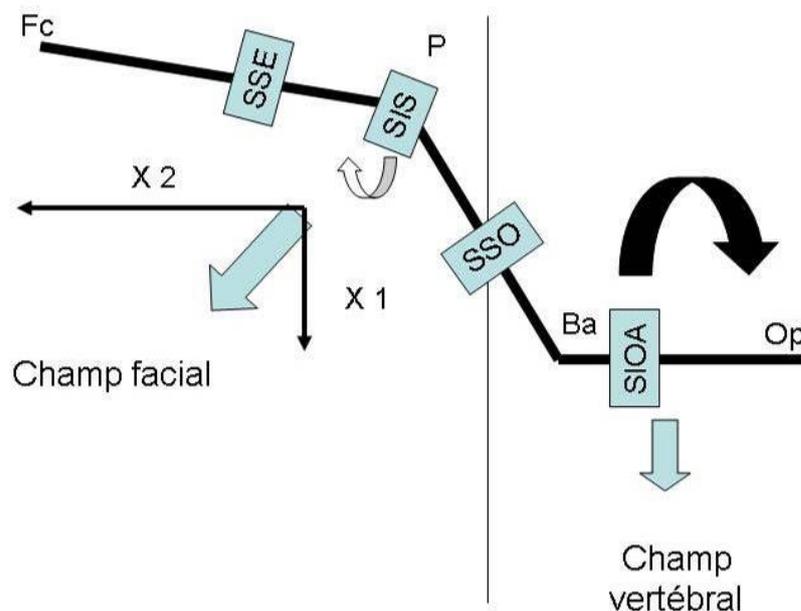
clivofoaminal est bien corrélée à la variation des différentes distances du chondrocrâne. Les corrélations les plus fortes étant celle avec la croissance des distances préchordales. Ainsi plus la partie préchordale grandit plus l'angle clivofoaminal augmente, donc plus la fosse crânienne antérieure grandit plus la fosse crânienne postérieure augmente sa dimension en modifiant l'angle clivofoaminal et l'orientation du foramen magnum. Ces résultats nous semblent conformes à l'augmentation du volume cérébral.

Lorsque l'on compare la forme de la base du crâne chez un fœtus au début du deuxième trimestre et à la fin du troisième trimestre on remarque deux phénomènes principaux :

- une rotation ventrale franche du foramen magnum avec une augmentation de sa longueur
- une augmentation franche de la distance préchordale antéropostérieure avec une faible extension de la base du crâne

Ainsi tout semble se passer comme si la base du crâne était étirée en avant, croissance préchordale, et déplissée en arrière, ouverture de l'angle clivofoaminal. Les deux phénomènes s'articulent autour d'un site intermédiaire à faible croissance qui décélère en fin de troisième trimestre. Donc tout concourt à une expansion du champ facial qui est projeté en avant (longueur) et en bas (hauteur) et un déplacement du champ cervical qui est projeté en bas (hauteur) (Figure 85). Cette expansion de la face exocrânienne de la base du crâne semble être en contraste avec les phénomènes de plicature rencontrés au cours de la morphogenèse de la tête, donc chez l'embryon, et les phénomènes de flexion de la base du crâne rencontré en postnatal.

Figure 85 : Expansion exocrânienne du chondrocrâne. Le champ facial est projeté plus rapidement en avant qu'en bas, et le champ vertébral est déplacé vers le bas.



4.1.3 Croissance de la filière aérienne

La filière aérienne de la face comprend la cavité nasale et le nasopharynx. Les dimensions de la cavité nasale dans le plan sagittal sont déterminées par celle du septum nasal, composé par la lame perpendiculaire de l'ethmoïde, le cartilage septal et le vomer, et la face ventrale du sphénoïde. La limite inférieure de la filière correspond au palais avec la ligne bispinale (ENA-

ENP). Toujours dans le plan sagittal les dimensions du nasopharynx sont déterminées par la face exocrânienne du chondrocrâne avec comme limite inférieure l'arc ventral de l'atlas. En dehors de l'os vomer les dimensions de la filière aérienne sont sous la dépendance majoritairement de la croissance active du chondrocrâne alors que l'os vomer sur la ligne médiane est la seule structure membraneuse à croissance périostée.

La plus grande dimension antéropostérieure de la filière aérienne correspond à la face exocrânienne du chondrocrâne que nous avons mesuré par la distance Sb-Sp. Son taux de croissance est de 64% entre le deuxième et troisième trimestre avec une vitesse de croissance linéaire et une pente de 0,14. Les autres distances antéropostérieures suivent toutes un modèle de croissance linéaire (Figure 86).

La croissance en hauteur de la filière aérienne suit un modèle linéaire avec des vitesses de croissance croissante d'arrière en avant (Figure 87). La hauteur antérieure est celle qui augmente le plus vite au cours de la période fœtale alors que la hauteur du nasopharynx augmente plus lentement. La croissance en hauteur de la filière entraîne un déplacement du palais vers le bas par rapport au basion. En effet la projection du palais mou se fait au niveau du basioccipital (clivus) au deuxième trimestre puis il projette en regard de l'atlas au troisième trimestre.

L'intégration de la croissance antéropostérieure et de la croissance verticale c'est-à-dire la surface de la filière aérienne présente un modèle de croissance linéaire avec deux sites de croissance distincte :

- la cavité nasale avec une croissance forte. Elle est délimitée dans notre modèle par les points de repère suivants, Nasion, Prosthénion, épine nasale postérieure et épine nasale antérieure.
- Les choanes et le nasopharynx avec une croissance plus faible. Les choanes correspondent à la partie sphéno-palatine repérée par les points Prosthénion, Pituitaire et épine nasale postérieure. Le nasopharynx est repéré par les points Sphénobasion, arc ventral de l'atlas et épine nasale postérieure.

Figure 86 : Croissance antéropostérieure de la filière aérienne. Les distances Ps-N, ENP-ENA, C1-ENP et Sb-Sp ont un modèle de croissance linéaire.

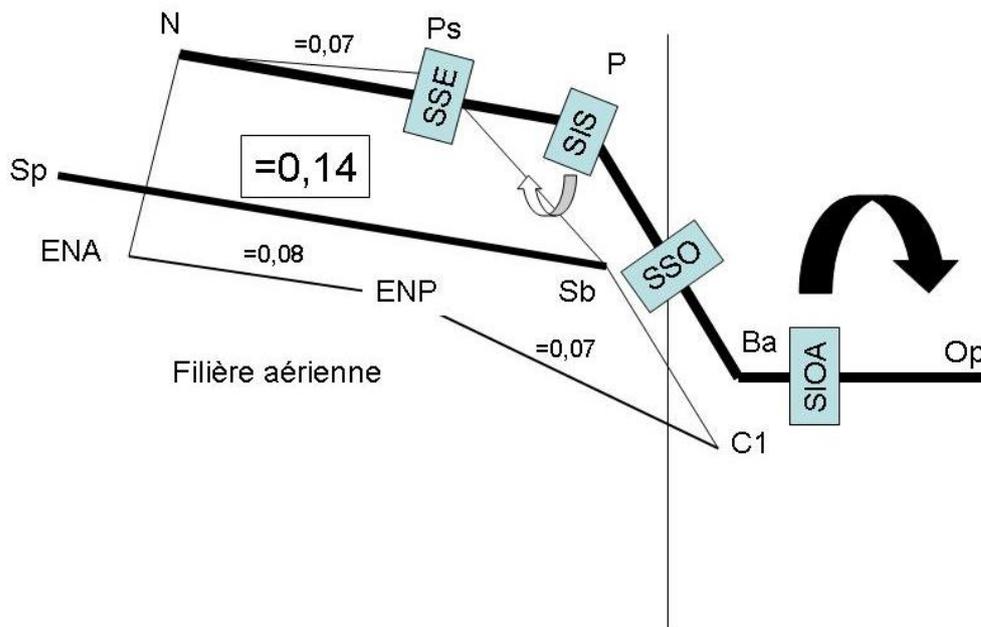
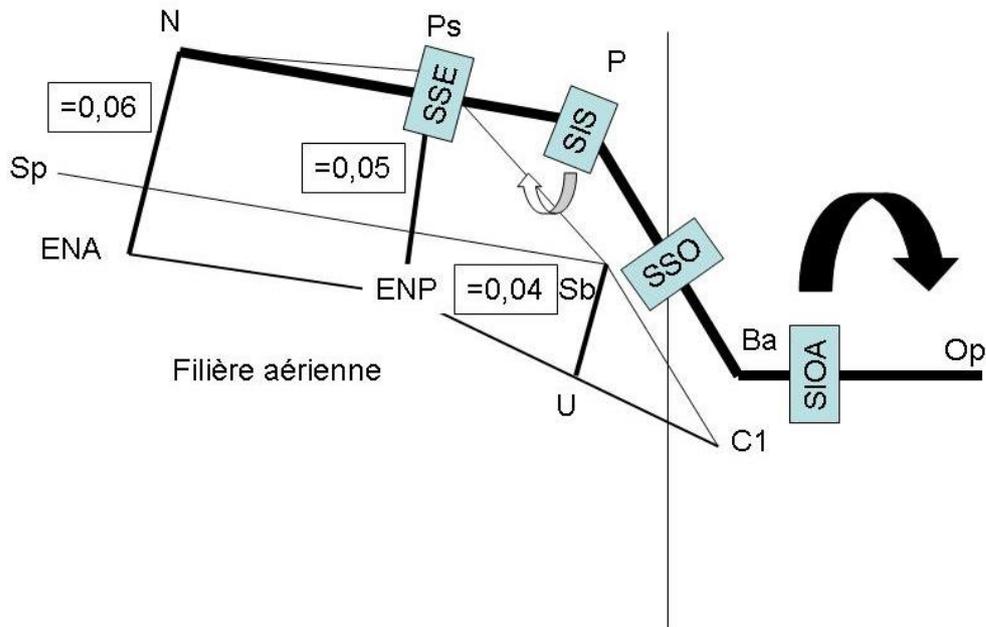


Figure 87 : Croissance verticale de la filière aérienne. Les distances N-ENA, Ps-ENP et Sb-U ont un modèle de croissance linéaire.



4.1.4 Croissance de la filière digestive

La filière digestive est plus compliquée à définir et la majeure partie des éléments constitutifs est mobile ; en plus de leur croissance, il faut déterminer leur position dans l'espace. Dans le plan sagittal, la limite supérieure est formée par le palais dur, représenté par la ligne bispinale, et la limite inférieure du nasopharynx c'est-à-dire la ligne C1-ENP. La limite inférieure de la filière digestive est représentée dans notre modèle par le plancher oral, ligne os hyoïde menton, et une ligne allant de l'os hyoïde à l'arc ventral de l'atlas. C'est cette limite en particulier qui est mobile du fait de l'articulation temporo-mandibulaire.

Tous les éléments compris dans la filière digestive ne sont pas en contact direct avec le chondrocrâne. L'interface avec le chondrocrâne se fait par deux intermédiaires, le palais dur et l'articulation temporo-mandibulaire. Au dessus de la ligne bispinale du palais dur, on retrouve la filière aérienne dont les dimensions sont fortement conditionnées par la partie préchordale du chondrocrâne. La position de la symphyse dépend directement de la croissance de la mandibule, qui n'est pas étudiable dans le plan sagittal, et de la position de l'articulation temporo-mandibulaire. C'est la partie squameuse de l'os temporal, avec laquelle la mandibule s'articule, qui est en relation directe avec le chondrocrâne et va fusionner avec la partie pétreuse d'ossification enchondrale. Cette fusion correspond à l'articulation secondaire d'un point de vue phylogénétique.

Ainsi dans le plan sagittal la croissance de la filière digestive va dépendre indirectement de la croissance active du chondrocrâne et directement de la position de la symphyse mandibulaire ainsi que celle de l'oropharynx. La position de la symphyse est déterminée par la croissance de plusieurs éléments qui sont, la croissance de la mandibule, la croissance des dents et la croissance de la langue avec l'os hyoïde. La position et la croissance de l'oropharynx sont en partie déterminées par la position de l'os hyoïde et la croissance vertébrale.

Si on considère la symphyse mandibulaire, résultant de la croissance de la mandibule, comme la partie la plus inférieure et antérieure de la face sa position par rapport à la base du crâne est déterminée dans le sens vertical par la hauteur totale de la face et dans le sens antéropostérieur par la longueur entre le basion et le point Menton. Ces deux distances ont un

modèle de croissance linéaire avec une vitesse de croissance plus élevée dans le sens vertical. La position du menton par rapport à la base du crâne antérieure reste à 69° tout au long de la période fœtale (angle PNMe) alors que la divergence faciale augmente linéairement au cours de la même période (Figure 88).

La dimension antéropostérieure de la limite supérieure de la filière digestive correspond à la limite inférieure de la filière aérienne et présente donc une croissance à vitesse constante. La limite inférieure correspond au plancher oral avec une croissance à vitesse constante entre l'os hyoïde et le menton. Par contre la vitesse de croissance de l'oropharynx, entre l'arc ventral de l'atlas et l'os hyoïde, s'accélère au troisième trimestre. Ainsi la profondeur de l'oropharynx augmente proportionnellement plus vite que le plancher oral.

Toutes les dimensions verticales de la cavité orale présentent une accélération de leur vitesse de croissance à la fin du troisième trimestre entre 23 et 28 semaines de développement dans notre échantillon ce qui correspond à 25 et 30 semaines d'aménorrhée (Figure 89). Les modifications de la partie oropharyngée sont importantes avec un déplacement de l'os hyoïde qui est projeté en avant et en bas ; os hyoïde qui est fixé entre autres à la base du crâne par le ligament stylo-hyoïdien.

Lorsqu'on intègre les deux dimensions pour étudier les surfaces de croissance de la cavité orale ou de l'oropharynx il résulte que la croissance s'accélère à la fin du troisième trimestre, après 23-28 semaines de développement. À partir de ces données on peut définir un modèle de croissance représentant la filière digestive, subdiviser en deux secteurs :

- La cavité orale délimitée par l'épine nasale antérieure, l'épine nasale postérieure, l'os hyoïde et le menton
- L'oropharynx délimité par l'épine nasale postérieure, l'os hyoïde et l'arc ventral de l'atlas.

Figure 88 : Position du menton par rapport à la base du crâne antérieure (P-N) et postérieure (Ba-P). La divergence augmente linéairement (=29%) alors la projection de la symphyse est constante.

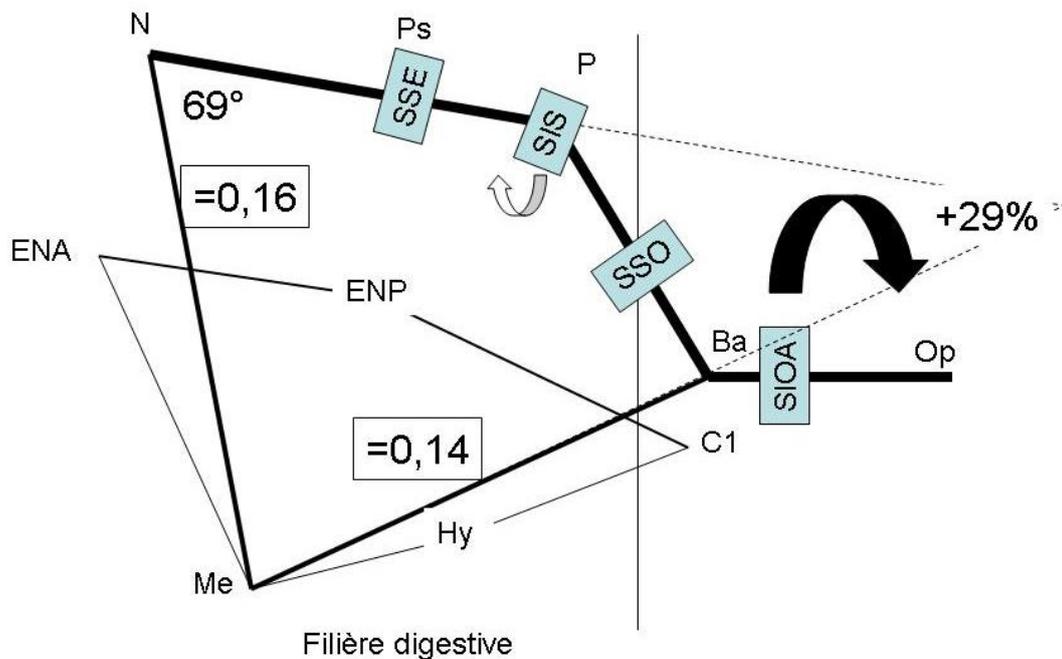
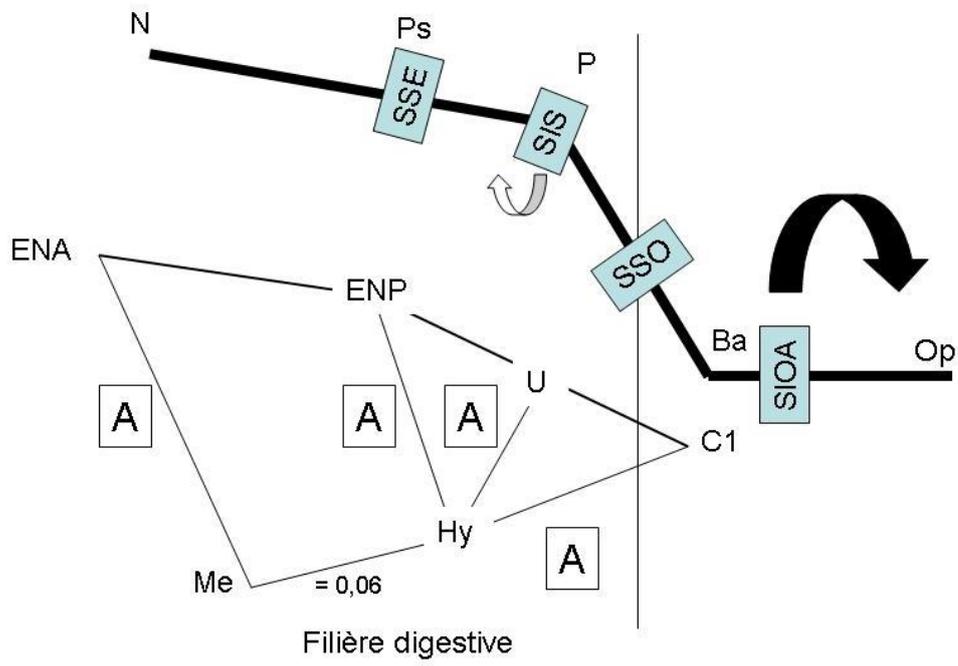


Figure 89 : croissance de la filière digestive. Il existe une accélération (A) des vitesses de croissance de l'oropharynx (ENP-Hy, U-HY, C1-Hy) et de la hauteur verticale antérieure (ENA-Me) alors que la vitesse du plancher oral est constante (pente=0,06).



4.2 Céphalométrie

L'étude des rapports maxillomandibulaires chez le fœtus et le nouveau-né est indépendante de l'occlusion dentaire puisqu'il n'y a pas de denture. Il est donc impossible de pouvoir se fier à l'occlusion pour évaluer le rapport maxillomandibulaire et seule la position des processus alvéolaires contenant les germes dentaires peut être appréciée.

Les rapports maxillomandibulaires vont s'établir au sein de la filière digestive entre la limite supérieure maxillaire, c'est-à-dire la ligne ENP-ENA, et la limite inférieure mandibulaire, c'est-à-dire la ligne Hy-Me. La position des deux doit être coordonnée pour que l'occlusion dentaire puisse se faire. C'est le cas chez l'adulte et l'enfant normal qui ont une occlusion dentaire normale, classe 1 d'Angle, avec des rapports squelettiques normaux déterminés par l'examen clinique et confirmés par l'étude céphalométrique radiologique.

4.2.1 Points et lignes de référence

Il n'est pas possible d'orienter la tête du fœtus dans une position fixe, comme le regard à l'horizontale, ni même de contrôler la flexion cervicale. Par contre il est indispensable d'avoir une ligne de référence pour effectuer les différentes mesures et d'avoir un point d'enregistrement fixe. La ligne de référence habituellement choisie est celle de la base du crâne antérieure, considérée comme la plus stable après six ans, et dans notre étude nous avons choisi ligne P-N.

Comme nous l'avons montré, toutes les structures sont en croissance particulièrement dans la partie préchordale et l'angle de flexion de la base du crâne augmente légèrement. Le point d'enregistrement qui nous semble le plus fixe correspond au point Pituitaire (P) situé en regard du tuberculum sellae. Il appartient au site intermédiaire entre la partie préchordale et parachordale du chondrocrâne, site qui présente la plus faible vitesse de croissance. Le point Nasion (N), même s'il s'agit d'une structure d'origine membraneuse, a été retenu comme point le plus antérieur de la base du crâne situé à la jonction entre le crâne et la face. Ces deux points de référence sont très visibles sur la coupe sagittale médiane échographique.

Les autres points de l'analyse céphalométrie sont pour le maxillaire le point A et pour la mandibule le point B. Ils sont situés en regard des germes dentaires sur le bord libre de la gencive fœtale. Ils sont situés tous les deux au sein de la filière digestive. Le point Menton est le point le plus inférieur de la symphyse mandibulaire, lorsque la bouche est fermée. Sa position exacte peut être influencée par le degré de flexion cervicale et l'ouverture de bouche.

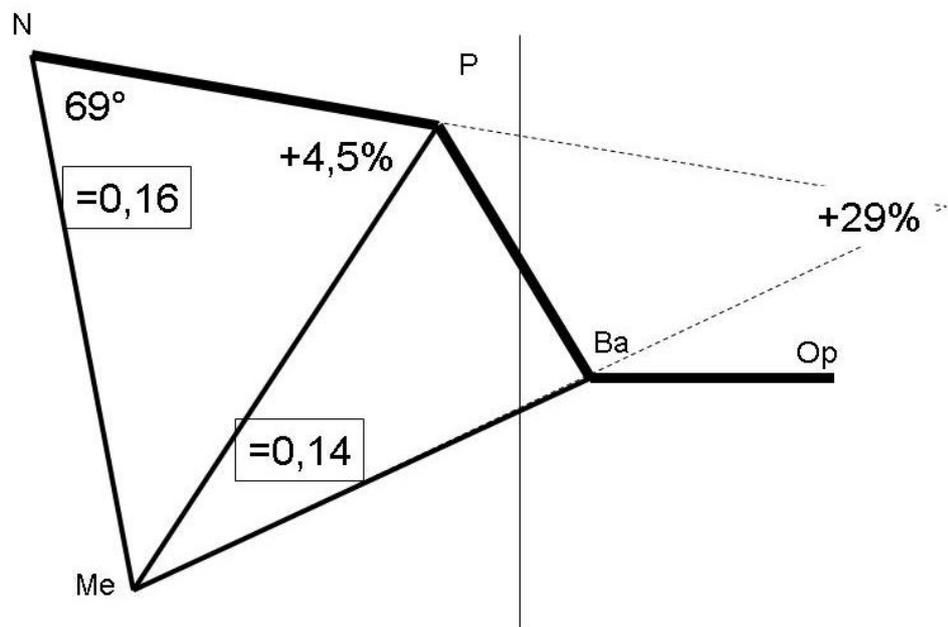
Tous les points marqués définis anatomiquement sont retrouvés sur la coupe échographique, à l'exception du point Basion, donc tous les angles peuvent être mesurés de la même façon que l'étude anatomique sauf la divergence faciale et l'angle de flexion de la base du crâne. L'acquisition du plan sagittal médian est déterminée par la concordance de plusieurs points médians obtenus sur la même coupe, point Pituitaire, Nasion, Menton et pointe du nez. Pour limiter les erreurs de coupe échographiques, on peut s'aider du corps calleux comme repère neurosagittal médian. Le problème est la difficulté d'obtenir une coupe sagittale au-delà de 24-30 SA.

4.2.2 Champ et axe de croissance faciale

L'angle de divergence facial qui mesure le champ facial par rapport à toute la base du crâne augmente de façon très significative avec l'âge du fœtus. Il est le témoin de la croissance en hauteur de la face et il existe une corrélation positive avec l'angle de flexion de la base du crâne (NPBa). Cet angle n'a pas été mesuré dans l'étude céphalométrique échographique, car le basion est mal visible.

L'angle facial, qui représente l'axe de croissance de la face par rapport à la base du crâne antérieure est très bien corrélé à l'angle de flexion de la base du crâne (NPBa) ainsi qu'à l'angle de divergence faciale. L'angle augmente de l'ordre de 4,5% sans que celui-ci soit bien déterminé par l'âge du fœtus, comme l'angle de flexion de la base du crâne. Ainsi tout se passe comme si la forte augmentation de la divergence faciale était la résultante d'une augmentation faible de l'angle de flexion de la base du crâne et de l'angle facial ; alors que la modification de l'angle clivoforaminal n'est pas significativement corrélée à l'angle de divergence facial (Figure 90).

Figure 90 : La divergence faciale (angle NP/BaMe) augmente de 29% et l'axe de croissance facial (angle NPM) augmente de 4,5%. La vitesse de croissance de N-Me et Ba-Me est constante.



4.2.3 Rapport maxillomandibulaire

Le rapport maxillomandibulaire dans le plan sagittal va dépendre de la position de la symphyse mandibulaire, qui va elle-même positionner les dents mandibulaires, et de la croissance de la filière aérienne qui va déterminer le positionnement du palais dur, donc des dents maxillaires.

Le palais dur, représenté par la ligne bispinale, s'horizontalise par rapport à la base du crâne antérieure. Cette bascule se fait en arrière au niveau du point ENP qui est projeté vers le bas et en arrière alors que le point ENA reste fixe par rapport à la base du crâne et que la croissance antérieure de la hauteur de la filière aérienne est plus rapide (Figure 91).

La position du processus alvéolaire maxillaire, angle PNA, qui porte les germes dentaires est significativement corrélée à l'âge du fœtus ($Rho=0,55$). L'augmentation est faible de l'ordre de 2%, avec un angle PNA à 84° au troisième trimestre. Au deuxième trimestre il est en moyenne de 82° pour l'étude anatomique et de 80° pour l'étude échographique. Cette différence n'est pas significative puisqu'en comparant les pentes il n'y a pas de différence significative. En d'autres termes, cela signifie que la mesure de l'angle PNA échographique représente de façon fiable l'angle PNA anatomique, ce qui n'est pas le cas avec les autres angles.

La position du processus alvéolaire mandibulaire, angle PNB, n'est pas corrélée à l'âge du fœtus. Au deuxième trimestre il est mesuré à 72° pour l'étude échographique alors qu'il est mesuré à 77° pour l'étude anatomique. (Figure 92)

Figure 91 : Changement d'orientation du palais dur, augmentation de 7% de l'angle NSENP. Sont représentés les germes dentaires maxillaires et mandibulaires avec les points A et B.

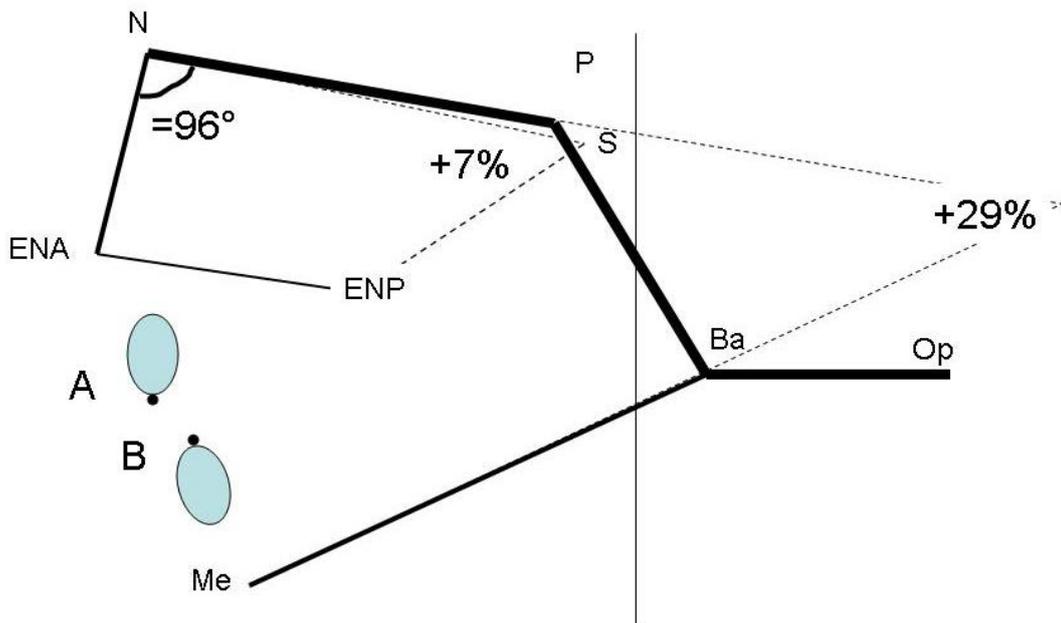
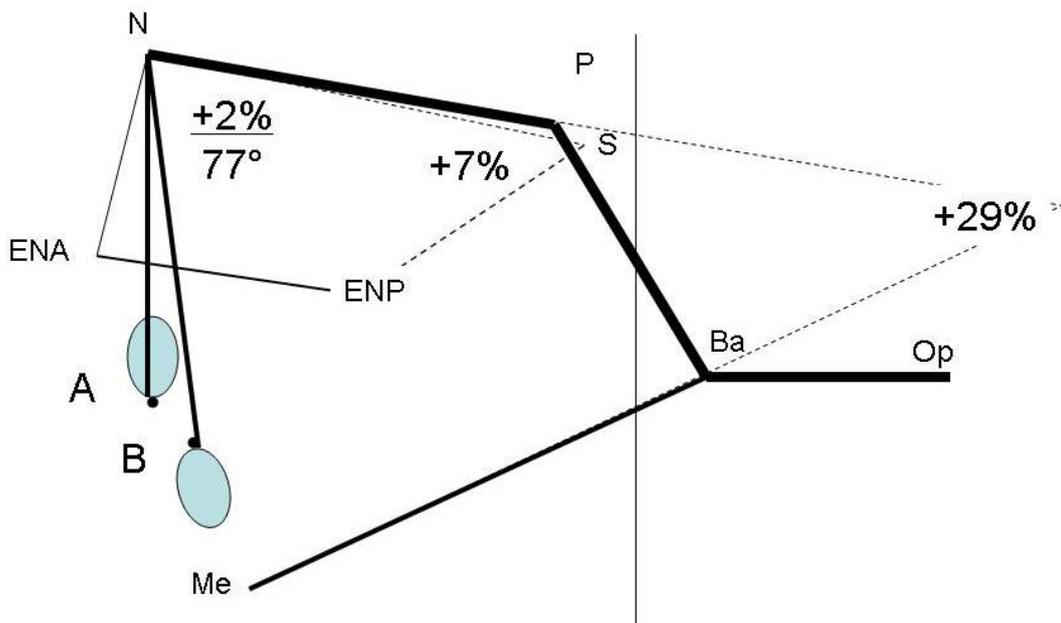


Figure 92 : rapport maxillomandibulaire entre l'angle PNA et PNB. L'angle PNA augmente de 2% alors que l'angle PNB reste à 77°.



Malgré l'absence de denture, la céphalométrie anatomique et échographique nous montre que le rapport maxillomandibulaire est constamment maintenu en s'adaptant aux variations de l'angle de flexion de la base du crâne et de l'angle de divergence faciale. Tous les angles de

position maxillo-mandibulaire sont corrélés négativement aux angles de flexion de la base du crâne et l'angle de divergence facial. Il résulte de cette adaptation que le décalage entre les deux processus alvéolaires, angle ANB, est pratiquement constant de l'ordre de $5,5^{\circ}$ pour les données anatomiques et 8° pour les données échographiques. Toutefois la mesure du décalage anatomique ou échographique n'est pas significativement différente lorsque l'on compare les deux. Bien que ce ne soit pas statistiquement significatif ($p=0,06$) l'étude anatomique nous montre que l'angle ANB augmente au troisième trimestre pour atteindre 7° . Cette impression est retrouvée dans l'étude de Tortill (Tortill 1986), qui n'utilise pas les mêmes repères, mais qui constate une augmentation du décalage après 22 SA, ainsi que dans l'étude de Ford (Ford 1956) qui constate une variation de la vitesse de croissance de la mandibule entre 12 et 20 SA. On a donc l'impression que tout se passe comme s'il y avait un certain retard de la croissance mandibulaire sur celle du maxillaire qui aurait comme conséquence l'augmentation du décalage au cours du troisième trimestre.

4.3 Perspectives

4.3.1 Étude clinique

L'étude clinique de notre travail pour valider le modèle de croissance fonctionnelle de la face et la céphalométrie fœtale n'a pas été conduite jusqu'à son terme. Pour sa réalisation une demande de financement est nécessaire. Un budget est demandé dans le cadre d'un appel d'offres interne au CHU de Montpellier pour réaliser la phase 1 du projet de recherche clinique. Puis pour la phase 2 une demande de PHRC national sera déposée.

L'étape clinique est indispensable pour établir la fiabilité et reproductibilité de la céphalométrie fœtale ainsi que pour établir des courbes de croissance *in vivo* chez des fœtus/nouveau-né normaux. L'examen clinique postnatal et l'absence de troubles de succion-déglutition sont les deux marqueurs de qualités qui confirmeront *a posteriori* la normalité de la céphalométrie fœtale prénatale.

À l'inverse les troubles respiratoires sont présents dans près d'un cas sur deux (44%) chez les enfants porteurs d'une séquence de Pierre Robin et les troubles alimentaires existent dans 42% des cas (1). Ces différents troubles sont d'autant plus fréquents qu'il s'agit de formes syndromiques de séquence de Pierre Robin (2). Dans ce cas, l'étude de la céphalométrie fœtale permettra d'une part de quantifier le décalage maxillomandibulaire prénatal et de le corrélérer à l'examen clinique postnatal, mais il sera peut être possible d'évaluer l'impact des troubles de succion-déglutition sur l'amplitude du décalage. La succion déglutition se met en place de progressivement dès 15 SA tout d'abord par la succion puis avec une déglutition constamment présente à 22-24 SA qui sera bien coordonnée avec la succion qu'à partir de 35-36 SA. En l'absence de ce développement comme dans la séquence de Pierre Robin on constate un polyhydramnios et une microgastrie témoin du défaut de déglutition. On peut donc penser que le défaut de déglutition ait provoqué un défaut de stimulation de la croissance mandibulaire et/ou palatine par l'intermédiaire des fonctions musculaires comme la langue.

La correspondance entre les données prénatales et postnatales qui seront acquises par l'étude clinique nous permettra de faire la part entre les troubles de croissance liés à la malformation et au défaut fonctionnel (Figure 93).

4.3.2 Modélisation tridimensionnelle

L'étude morphologique de la tête est un domaine de recherche important pour la compréhension de la croissance et de son développement. Pour étudier cette morphologie, il est nécessaire d'articuler les techniques traditionnelles et classiques avec un ensemble de techniques plus sophistiquées (scanner, IRM statique et dynamique, imagerie fonctionnelle) et des méthodes spécifiques dans le champ des mathématiques (morphométrie géométrique). Paul Broca (Broca 1861) et les anthropologistes ont été les premiers à apporter une méthode scientifique pour étudier la morphologie du crâne en utilisant des mesures biométriques linéaires ou angulaires. La notion de plan de référence et de point de repère anatomique est fondamentale pour valider les données biométriques. Depuis, l'étude de la morphologie crânienne est présente dans de nombreux champs disciplinaires comme l'anatomie, l'orthopédie dentofaciale, la biologie moléculaire, ou la chirurgie maxillocraniofaciale. Dans chacun de ces champs, les outils pour étudier la morphologie de la tête sont variables et compliqués ce qui ne facilite pas l'intelligibilité.

Aujourd'hui même si l'étude des crânes secs est encore utilisée, l'imagerie tridimensionnelle du vivant a augmenté de façon explosive dans tous les champs disciplinaires. L'apport de cette nouvelle imagerie tridimensionnelle, qui n'est pas étrangère aux anatomistes, nécessite une nouvelle approche des schémas d'explication traditionnelle notamment grâce aux sciences morphologiques. Parallèlement au développement des

nouvelles techniques d'imagerie, il s'est développé de nouveaux outils mathématiques pour l'étude de la forme basée, comme pour la biométrie classique sur l'utilisation de points repères. Trois grands groupes de techniques peuvent être isolés ; les techniques de superposition, les techniques de déformation et les analyses de distances linéaires. Les superpositions sont bien connues en orthopédie dentofaciale avec la céphalométrie radiologique, mais aussi dans les analyses procrustiennes qui utilisent la transformation géométrique en formes simples pour déterminer le déplacement de points dans l'espace 2D ou 3D. Les techniques de déformation, qu'avait déjà mis en évidence Albrecht Dürer en peinture et que D'Arcy Thompson (1917) a appliqués dans les sciences du vivant, sont basés sur la déformation de grille ou d'éléments finis. En fin, l'analyse matricielle de distances euclidiennes (EDMA) est une méthode d'analyse linéaire des déformations développées par Lele et Richtsmeier (Lele and Richtsmeier 1995).

Malgré l'intérêt de tous ces nouveaux outils, la démarche reste la même et nécessite toujours la reconnaissance de points de repère surfacique. Les nouveaux moyens d'imagerie tridimensionnels permettent, en plus de l'utilisation de la morphométrie géométrique chez le vivant, une nouvelle approche de la modélisation à partir des volumes et de leurs propriétés (Canovas, Roussanne et al. 2004; Largey, Bonnel et al. 2007). Les images construites sont faites de voxel et il est possible de déterminer le volume de telles ou telles structures à partir de la segmentation des images natives en absence de points de repère. Il ne s'agit plus d'étudier des distances et des angles, fondamentalement en deux dimensions, mais directement le volume de la structure. Les données quantitatives obtenues sont la taille de la structure en trois dimensions, c'est-à-dire sont volume, son centroïde à partir duquel sont matérialisé les axes d'inertie du volume (Figure 94). Chacun des trois axes inertiels va caractériser en quelque sorte le contour du volume ou plus exactement la répartition du volume au sein de la structure.

Cette approche morphologique appliquée à la croissance du crâne est en cours de recherche et nous projetons de développer notre modèle fonctionnel de la croissance en trois dimensions. Nous pensons qu'il apportera une meilleure compréhension dans les processus morphologiques qui interviennent pendant l'évolution et la croissance de la face.

Figure 93 : Concordance prénatale et postnatale entre les données cliniques, critères qualité postnataux, et la céphalométrie prénatale.

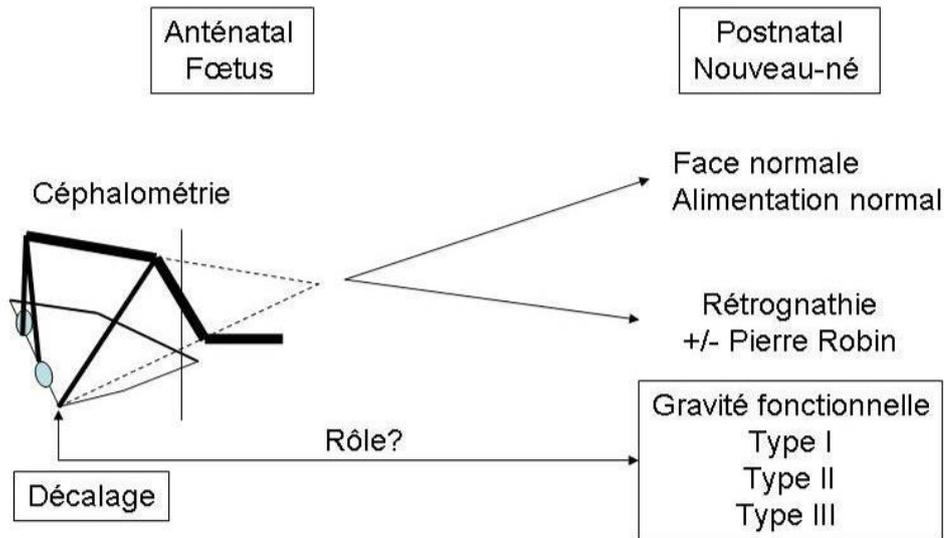
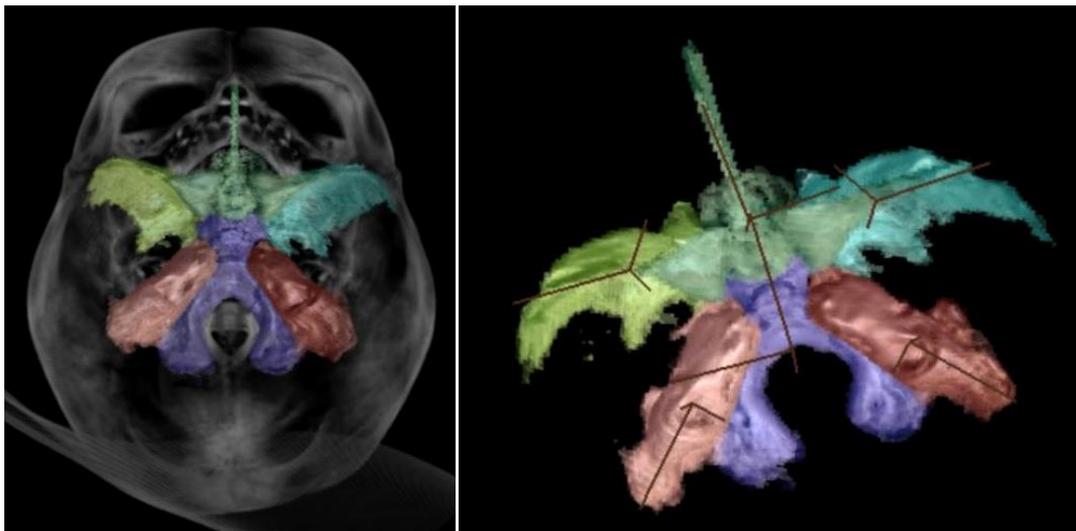


Figure 94 : Représentation tridimensionnelle de la base du crâne chez le fœtus (gauche). Chaque structure est segmentée pour former une région d'intérêt volumique. Les centroïdes et les axes d'inertie sont représentés à droite.



5 Références

- Abramowicz, J. S., D. M. Sherer, et al. (1991). "The cheek-to-cheek diameter in the ultrasonographic assessment of fetal growth." Am J Obstet Gynecol **165**(4 Pt 1): 846-852.
- Anderson, K. D., A. Cole, et al. (2007). "Home management of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence using a nasopharyngeal airway." Cleft Palate Craniofac J **44**(3): 269-273.
- Arey, L. (1965). Developmental anatomy. Londres, WB Saunders.
- Aubry, J. P., M. C. Aubry, et al. (1981). "[Prenatal ultrasound measurement of the interorbital distance. Method of recognizing lesser degrees of holoprosencephaly]." J Genet Hum **29**(4): 395-407.
- Augier, M. (1931). Squellette céphalique. Traité d'anatomie humaine. Masson. Paris, P Poirier, A Charpy. **Tome I, Fasc 1**: 89-630.
- Babcock, C. J., J. P. McGahan, et al. (1996). "Evaluation of fetal midface anatomy related to facial clefts: use of US." Radiology **201**(1): 113-118.
- Belo, J., L. Leyns, et al. (1998). "The prechordal midline of the chondrocranium is defective in *Gooseoid-1* mouse mutants." Mech Dev **72**: 15-25.
- Besson, A., P. Pellerin, et al. (2002). "Study of asymmetries of the cranial vault in plagiocephaly." J Craniofac Surg **13**(5): 664-669.
- Bettega, G., T. Aitedajer, et al. (1999). "Le chondrocrâne d'un embryon humain de 18 mm. Une reconstruction tridimensionnelle assistée par ordinateur." Rev Stomatol Chir Maxillofac **100**(1): 6-12.
- Bettega, G., M. Chenin, et al. (1996). "Three-dimensional fetal cephalometry." Cleft Palate Craniofac J **33**(6): 463-467.
- Bhat, M. and D. H. Enlow (1985). "Facial variations related to headform type." Angle Orthod **55**(4): 269-280.
- Bimler, H. (1957). "Roentgenoscopic method of analysing the facial correlations." Trans Europ Orthod Soc **33**: 241-253.
- Bjork, A. (1969). "Prediction of mandibular growth rotation." Am J Orthod **55**(6): 585-599.
- Björk, A. and V. Skieller (1975). "Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by implant methods." Brit J Orthodont **4**: 53-54.
- Blechschildt, M. (1976). The biokinetics of the basicranium. Symposium on development of the basicranium. Bosma. Bethesda Maryland, US Department of health education and Welfare: 43-53.
- Bloch, J., C. Cans, et al. (2008). "[Feasability of the foetal alcohol syndrome surveillance.]" Arch Pediatr **15**(5): 507-509.
- Bookstein, F. L. (1991). Morphometric tools for landmark data. Geometry and biology. Cambridge, Cambridge University Press.
- Bookstein, F. L., P. Gunz, et al. (2003). "Cranial integration in Homo: singular warps analysis of the midsagittal plane in ontogeny and evolution." J Hum Evol **44**(2): 167-187.
- Bosma, J. (1976). Symposium on Development of the Basicranium. Bethesda, Maryland, US Department of health education and Welfare.
- Bouchet, A. and J. Cuilleret (1983). Le crâne osseux. Anatomie topographique et fonctionnelle. Villeurbanne, Simep: 11-42.
- Breugem, C. C., P. R. Olesen, et al. (2008). "Subperiosteal release of the floor of the mouth in airway management in Pierre Robin sequence." J Craniofac Surg **19**(3): 609-615.
- Briard, M. L., C. Bonaiti, et al. (1983). "[Epidemiologic and genetic factors in cleft lip and palate]." Chir Pediatr **24**(4-5): 228-230.

- Broadbent, B. (1931). "A new X-ray technique and its application to orthodontia." Angle Orthod **1**: 45.
- Broca, P. (1861). Mémoire sur le craniographe et sur quelques-unes de ses applications. Mémoires de la société d'Anthropologie de Paris. Masson. Paris. **1**: 349-378.
- Broca, P. (1961). Mémoire sur le craniographe et sur quelques-unes de ses applications. Mémoires de la société d'Anthropologie de Paris. Masson. Paris. **1**: 349-378.
- Bronshtein, M., S. Blazer, et al. (2005). "Ultrasonographic diagnosis of glossoptosis in fetuses with Pierre Robin sequence in early and mid pregnancy." Am J Obstet Gynecol **193**(4): 1561-1564.
- Burdi, A. (1965). "Sagittal growth of the nasomaxillary complex during the second trimester of human prenatal development." J Dent Res **44**: 112-125.
- Burdi, A. (1969). "Cephalometric growth analyses of the human upper face region during the last two trimesters of gestation." Am J Anat **125**: 113-122.
- Burdi, A. (1976). Early development of the human basicranium: its morphogenetic controls, growth patterns, and relations. Symposium on development of the basicranium. Bosma. Bethesda Maryland, US department of health, education, and welfare: 81-92.
- Bush, P. G. and A. J. Williams (1983). "Incidence of the Robin Anomalad (Pierre Robin syndrome)." Br J Plast Surg **36**(4): 434-437.
- Campbell, S. (1968). "An improved method of fetal cephalometry by ultrasound." J Obstet Gynaecol Br Commonw **75**(5): 568-576.
- Canal, P. and R. Fenart (1987). "[Equality and symmetry in the use of vestibular orientation]." Orthod Fr **58 Pt 2**: 607-614.
- Canovas, F., Y. Roussanne, et al. (2004). "Study of carpal bone morphology and position in three dimensions by image analysis from computed tomography scans of the wrist." Surg Radiol Anat **26**(3): 186-190.
- Caouette-Laberge, L., B. Bayet, et al. (1994). "The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities." Plast Reconstr Surg **93**(5): 934-942.
- Captier, G., R. Cristol, et al. (2003). "Prenatal organization and morphogenesis of the sphenofrontal suture in humans." Cells Tissues Organs **175**(2): 98-104.
- Captier, G., J. M. Faure, et al. (2008). "Anatomy and growth of the fetal soft palate: a cadaveric study to improve its ultrasonographic observation." Cleft Palate Craniofac J **in press**.
- Captier, G., J. M. Faure, et al. (2008). "Anatomy and growth of the fetal soft palate: a cadaveric study to improve its ultrasonographic observation." Cleft Palate Craniofac J **45**(4): 439-445.
- Captier, G., N. Leboucq, et al. (2003). "Plagiocephaly: morphometry of skull base asymmetry." Surg Radiol Anat **25**(3-4): 226-233.
- Carlo, W. A., A. Beoglos, et al. (1989). "Neck and body position effects on pulmonary mechanics in infants." Pediatrics **84**(4): 670-674.
- Carlson, B. (1999). Human embryology & developmental biology. St. Louis, Mosby.
- Carstens, M. (2002). "Development of the facial midline." J Cranifac Surg **13**: 129-187.
- Cash, c., P. Set, et al. (2001). "The accuracy of anantenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population." Ultrasound Obstet Gynecol **18**: 432-436.
- Chaline, J. and D. Marchand (2002). Les merveilles de l'évolution. Dijon, Editions Universitaires de Dijon.
- Chitty, L. S., S. Campbell, et al. (1993). "Measurement of the fetal mandible--feasibility and construction of a centile chart." Prenat Diagn **13**(8): 749-756.
- Christ, J. E. and M. G. Meininger (1981). "Ultrasound diagnosis of cleft lip and cleft palate before birth." Plast Reconstr Surg **68**(6): 854-859.

- Christ, J. E. and M. G. Meininger (1983). "Ultrasound study of the nose and upper lip before birth." Ann Plast Surg **11**(4): 308-312.
- Clementi, M., R. Tenconi, et al. (2000). "Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. EUROPEAN study group." Prenat Diagn(20): 870-875.
- Cohen, M. M., Jr. (1999). "Robin sequences and complexes: causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability." Am J Med Genet **84**(4): 311-315.
- Cosmi, E. V., M. M. Anceschi, et al. (2003). "Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy." Int J Gynaecol Obstet **80**(3): 285-290.
- Couly, G. (1977). "La dynamique de croissance céphalique. Le principe de conformation organo-fonctionnelle." Act Odontol **118**: 63-96.
- Couly, G. (1980). "Le méséthmoïde cartilagineux humain. Son rôle morphogénétique sur la face humaine en croissance. Applications." Rev Stomatol Chir Maxillofac **81**: 135-151.
- Couly, G. (1983). "Nouvelle conception de la maladie et du syndrome de Pierre Robin : dysneurulation du rhombencéphale." Rev Stomatol Chir Maxillofac **4**: 225-232.
- Couly, G. (1990). "Développement embryonnaire de la face." Encycl Méd Chir(Paris-France), Stomatologie **22001A20**: 1-32.
- Couly, G. (1991). "Croissance cranio-faciale du fœtus et du jeune enfant." Encycl Méd Chir(Paris-France), Stomatologie **22001 A30**: 1-11.
- Couly, G. (1998). "Biologie du développement de la face et du cou. Acquisition récentes d'embryologie génétique." EMC **22001A10**.
- Couly, G., G. Cheron, et al. (1988). "Le syndrome de Pierre Robin. Classification et nouvelle approche thérapeutique." Arch Fr Pédiatr **45**: 553-559.
- Couly, G., P. Coltey, et al. (1993). "The triple origin of the skull in the higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras." Development **117**: 409-429.
- D'Arcy Thomson (1917 (1994 Trad)). Forme et croissance, Seuil.
- D'Attilio, M., S. Caputi, et al. (2005). "Evaluation of cervical posture of children in skeletal class I, II, and III." Cranio **23**(3): 219-228.
- Dambrain, R. (1993). Microanatomie du squelette céphalique. Croissance Cranio-Faciale Normale et Pathologique. Morfos. Reims, Stricker M, Raphael B: 191-233.
- Dambricourt Malassé, A. (1995). "Les attracteurs inédits de l'homínisation. Ontogénèse fondamentale, attracteurs chaotiques, attracteurs harmoniques." Acta Biotheoretica **43**: 113-125.
- de Buys Roessingh, A. S., G. Herzog, et al. (2007). "Respiratory distress in Pierre Robin: successful use of pharyngeal tube." J Pediatr Surg **42**(9): 1495-1499.
- Dehaene, P., C. Samaille-Villette, et al. (1991). "[Diagnosis and prevalence of fetal alcoholism in maternity]." Presse Med **20**(21): 1002.
- Delaire, J. (1978). "L'analyse architecturale et structurale cranio-faciale(de profil). Principes théoriques. Quelques exemples d'emploi en chirurgie maxillo-faciale." Rev Stomatol **79**(1): 1-33.
- Dellinger, J. and J. L. Minor (1993-94). "Morphologie de la synchondrose basi-exoccipitale au cours de la croissance humaine." Arch Anat Histol Embryol **75**: 31-46.
- Delorme, R. P., Y. Larocque, et al. (1989). "Innovative surgical approach for the Pierre Robin anomalad: subperiosteal release of the floor of the mouth musculature." Plast Reconstr Surg **83**(6): 960-964; discussion 965-966.
- Denny, A. and C. Amm (2005). "New technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence." J Pediatr **147**(1): 97-101.
- Dhopatkar, A., S. Bhatia, et al. (2002). "An investigation into the relationship between the cranial base angle and malocclusion." Angle Orthod **72**(5): 456-463.

- Diewert, V. M. (1983). "A morphometric analysis of craniofacial growth and changes in spatial relations during secondary palatal development in human embryos and fetuses." Am J Anat **167**(4): 495-522.
- Enlow, D. and M. Hans (1996). Essentials of facial growth. Philadelphia, Saunders Compagny.
- Eriksson, P. O., B. Haggman-Henrikson, et al. (2000). "Co-ordinated mandibular and head-neck movements during rhythmic jaw activities in man." J Dent Res **79**(6): 1378-1384.
- Escobar, L., D. Bixler, et al. (1990). "A morphometric analysis of the fetal craniofacies by ultrasound: fetal cephalometry." J Craniofac Gen Dev Biol **10**: 19-27.
- Escobar, L. F., D. Bixler, et al. (1988). "Fetal craniofacial morphometrics: in utero evaluation at 16 weeks' gestation." Obstet Gynecol **72**(4): 674-679.
- Evans, A. K., R. Rahbar, et al. (2006). "Robin sequence: a retrospective review of 115 patients." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **70**(6): 973-980.
- Farkas, L. G., T. M. Hreczko, et al. (2003). "Proportion indices in the craniofacial regions of 284 healthy North American white children between 1 and 5 years of age." J Craniofac Surg **14**(1): 13-28.
- Faure, J., G. Captier, et al. (2007). "Sonographic assessment of normal fetal palate using three-dimensional imaging: a new technique." Ultrasound Obstet Gynecol **29**: 159-165.
- Faure, J. M., M. Baumler, et al. (2008). "Prenatal assessment of the normal fetal soft palate by three-dimensional ultrasound examination: is there an objective technique?" Ultrasound Obstet Gynecol **31**(6): 652-656.
- Fawcett (1910). "Notes on the development of the human sphenoid." J Anat Physiol **44**: 207-222.
- Fenart, R. (1975). "[Current point and perspectives on radiographic vestibular orientation of the head]." Rev Orthop Dento Faciale **9**(4): 469-478.
- Fenart, R. (1994). "A propos des origines du squelette céphalique." Rev Orthop Dento-faciale **27**: 217-220.
- Fenart, R., R. Empereur-Buisson, et al. (1966). "[The 1st application to the living of vestibular orientation of the skull]." J Sci Med Lille **84**(4): 189-195.
- Fenart, R. and G. Papernot (1974). "[Ontological course and variability of the condylar point in vestibular orientation]." Rev Stomatodontol Nord Fr **29**(114): 79-89.
- Fenart, R., P. Watine, et al. (1971). "[Position of the pineal body with the vestibular axes orientation system]." J Hirnforsch **13**(1): 23-32.
- Fermanian, J. (1984). "[Measurement of agreement between 2 judges. Qualitative cases]." Rev Epidemiol Sante Publique **32**(2): 140-147.
- Ferrario, V., C. Sforza, et al. (1994). "Distance from symmetry: a three-dimensional evaluation of facial asymmetry." J Oral Maxillofac Surg **52**: 1126-1132.
- Ferrario, V. F., C. Sforza, et al. (1997). "A three-dimensional non-invasive study of head flexion and extension in young non-patient subjects." J Oral Rehabil **24**(5): 361-368.
- Ferré, J. (1964). "Croissance et ossification." Orthod Fr **35**: 427-436.
- Ferré, J., C. Chevalier, et al. (1989). "Reflections on the mechanical structure of the base of the skull and on the face. Part 1: classical theories, observed structures." Surg Radiol Anat **11**: 135-140.
- Ferré, J., C. Chevalier, et al. (1989). "Reflections on the mechanical structure of the base of the skull and on the face. Part 2: Discussion, current concepts and theories." Surg Radiol Anat **11**: 135-140.
- Fleiss, J. (1981). Statistical methods for rates and proportions. New York, John Wiley & Sons.
- Ford, E. (1956). "The growth of the foetal skull." J Anat **90**: 63-72.

- Gasc, J. (2004). Histoire naturelle de la tête. Leçon d'anatomie comparée. Parus, Vuibert.
- Gasser, R. (1976). Early formation of the basicranium in man. Symposium on Development of the basicranium. J. Bosma. Bethesda, Maryland, US Department of health education and Welfare: 29-43.
- Gilbert, S. (1996). Biologie du développement. Paris, Bruxelles, De Boeck Université.
- Graham, J. M., Jr. (2007). Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation. Philadelphia, Saunders Elsevier.
- Grassi, R., R. Farina, et al. (2005). "Assessment of fetal swallowing with gray-scale and color Doppler sonography
Quantification of fetal swallowing by ultrasound is impossible
Fetal pharyngeal distention--is it a normal component of fetal swallowing?
The application of color Doppler technology to the study of fetal swallowing
Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation
Power Doppler imaging of the fetal upper aerodigestive tract using a 4-point standardized evaluation: preliminary report
Repeatability of the sonographic assessment of fetal sucking and swallowing movements
Ultrasound investigation of fetal human upper respiratory anatomy
Developmental change in the position of the fetal human larynx
Development of human craniofacial morphology during the late embryonic and early fetal periods." AJR Am J Roentgenol **185**(5): 1322-1327.
- Gugny, G., A. Delattre, et al. (1957). "Définitions et déterminations des points crâniens, faciaux mandibulaires et dentaires." Cahiers Odonto Stomatologiques **7**(2): 34-66.
- Guihard-Costa, A.-M. and J.-C. Larroche (1995). "Fetal biometry." Fetal Diagnosis Therapy **10**: 212-278.
- Hamilton, W. and H. Mossman (1972). Skeletal system. Hamilton, Boyd, and Mossman's human embryology, prenatal development of form and function. Cambridge Heffer, Baltimore, Williams -Wilkins: 526-547.
- Herbst, J. (1981). Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy. New York, Raven Press.
- Holder-Espinasse, M., V. Abadie, et al. (2001). "Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases." J Pediatr **139**(4): 588-590.
- Hooker, D. (1952). The prenatal origin of behavior. New York, Londre, Hafner.
- Horn, M. H., D. D. Kinnamon, et al. (2006). "Smaller mandibular size in infants with a history of an apparent life-threatening event." J Pediatr **149**(4): 499-504.
- Houpt, M. (1970). "Growth of the craniofacial complex of the human fetus." Am J Orthod **58**: 373-383.
- Hu, D. and J. A. Helms (1999). "The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis." Development **126**(21): 4873-4884.
- Humphray, T. (1966). "The development of the trigeminal nerve fibers to the oral mucosa compared with their development of cutaneous surface." J Comput Neurol **126**: 91-108.
- Humphray, T. (1974). Central representation of the oral and facial areas of human foetus. Oral sensation and perception. J. Bosma. Springfield, Ch C Thomas: 98-136.
- Jeffery, N. (2002). "A High-resolution MRI study of linear growth of the human fetal skull base." Neuroradiology **44**: 358-366.
- Jeffery, N. (2005). "Cranial base angulation and growth of the human fetal pharynx." Anat Rec **284A**: 491-499.
- Jeffery, N. and F. Spoor (2002). "Brain size and the human cranial base: a prenatal perspective." Am J Phys Anthropol **118**: 324-340.

- Jeffery, N. and F. Spoor (2004). "ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base." Am J Phys Anthropol **123**: 78-90.
- Jeffery, N. and F. Spoor (2004). "Prenatal growth and development of the modern human labyrinth." J Anat **204**(2): 71-92.
- Jiràsek, J. (2004). An atlas of human prenatal developmental mechanics. Anatomy and staging. London and New York, Taylor & Francis.
- Johnston, L. (1974). "A cephalometric investigation of the sagittal growth of the second-trimester fetal face." Ant Rec **178**: 623-630.
- JP, Loreille, et al. (1992). Céphalométrie et orthodontie. Paris, S.N.P.M.D.
- Kalache, K. D., R. Chaoui, et al. (1997). "Doppler assessment of tracheal and nasal fluid flow during fetal breathing movements: preliminary observations." Ultrasound Obstet Gynecol **9**(4): 257-261.
- Kernan, J. (1916). "The Chondrocranium of a 20 mm Human embryo." J Morphol **27**: 605-645.
- Kjaer, I. (1990). "Ossification of the human fetal basicranium." J Craniofac Gen Dev Biol **10**: 29-38.
- Kjaer, I. (1990). "Radiographic determination of prenatal basicranial ossification." J Craniofac Gen Dev Biol **10**: 113-123.
- Klocke, A., R. S. Nanda, et al. (2002). "Role of cranial base flexure in developing sagittal jaw discrepancies." Am J Orthod Dentofacial Orthop **122**(4): 386-391.
- Kuratani, S. (2004). "Evolution of the vertebrate jaw: comparative embryology and molecular developmental biology reveal the factors behind evolutionary novelty." J Anat **205**(5): 335-347.
- Laine, F., L. Nadel, et al. (1990). "CT and MR imaging of the central skull base. Part 1: techniques, embryologic development, and anatomy." Radiographics **10**: 591-602.
- Laitinen, S. H. and R. Ranta (1998). "Sizes of dental arches in young adult patients with Pierre Robin sequence and isolated cleft palate." Acta Odontol Scand **56**(2): 85-89.
- Landis, J. R. and G. G. Koch (1977). "An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers." Biometrics **33**(2): 363-374.
- Largey, A., F. Bonnel, et al. (2007). "Three-dimensional analysis of the intrinsic anatomy of the metatarsal bones." J Foot Ankle Surg **46**(6): 434-441.
- Lavergne, J., G. Vanneuville, et al. (1996). Précis d'anatomie comparée crânio-faciale des vertébrés. Nantes, Heures de France.
- Le-Bon, G. (1878). "Sur l'inégalité des régions correspondantes du crâne." Bull Assoc Anthropol Paris: 104-106.
- Lee, W., B. McNie, et al. (2002). "Three-dimensional ultrasonographic presentation of micrognathia." J Ultrasound Med **21**(7): 775-781.
- Lele, S. and J. T. Richtsmeier (1995). "Euclidean distance matrix analysis: confidence intervals for form and growth differences." Am J Phys Anthropol **98**(1): 73-86.
- Levihn, W. (1967). "A cephalometric roentgenographic cross-sectional study of the craniofacial complex in fetuses from 12 weeks to birth." Am J Orthod **53**: 822-848.
- Li, S. L., C. Y. Chen, et al. (2004). "Ultrasonographic evaluation of fetal facial anatomy (I): ultrasonographic features of normal fetal face in vitro study." Chin Med J (Engl) **117**(3): 361-365.
- Lieberman, D. and R. Mc Carthy (1999). "The ontogeny of the cranial base angulation in humans and chimpanzees and its implications for reconstructing pharyngeal dimensions." J Hum Evol **36**: 487-517.
- Lundström, A. (1961). "Some asymmetries of the dental arches, jaws, and skull and their etiological significance." Am J Orthod **47**: 81-106.

- Macklin, C. (1914). "The skull of human fetus of 40 mm." Am J Anat **16**: 317-426.
- Madeline, L. and A. Elster (1995). "Suture closure in the human chondrocranium : CT assessment." Radiology **196**: 747-756.
- Magriples, U. and J. T. Laitman (1987). "Developmental change in the position of the fetal human larynx." Am J Phys Anthropol **72**(4): 463-472.
- Mann, S., M. Thomas, et al. (2000). "Imaging of postnatal maturation of the skull base." Neuroimaging Clin N Am **10**: 1-22.
- Mao, J. J. (2002). "Mechanobiology of craniofacial sutures." J Dent Res **81**(12): 810-816.
- Mayden, K. L., M. Tortora, et al. (1982). "Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and dating." Am J Obstet Gynecol **144**(3): 289-297.
- McCarthy, R. C. and D. E. Lieberman (2001). "Posterior maxillary (PM) plane and anterior cranial architecture in primates." Anat Rec **264**(3): 247-260.
- Melsen, B. (1972). "Time and mode of closure of spheno-occipital synchondrosis determined on human autopsy material." Acta Anat **83**: 112-.
- Miller, J. L., B. C. Sonies, et al. (2003). "Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation." Early Hum Dev **71**(1): 61-87.
- Montoya, P., F. Montoya, et al. (1994). "Le syndrome de P Robin. Embryopathologie et prise en charge thérapeutique." Ann Pédiatr **41**: 287-302.
- Mooney, M. P., M. I. Siegel, et al. (1992). "Multivariate analysis of second trimester midfacial morphology in normal and cleft lip and palate human fetal specimens." Am J Phys Anthropol **88**(2): 203-209.
- Morange, M. (2005). Les secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie. Paris, Editions la découverte.
- Moss, M. and L. Salentijn (1969). "The primary role of functional matrices in facial growth." Am J Orthod **55**: 566-577.
- Müller, F. and R. O'Rahilly (1980). "The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference to the nervous system." Am J Anat **159**: 33-58.
- Naidoo, S., A. Harris, et al. (2006). "Foetal alcohol syndrome: a cephalometric analysis of patients and controls." Eur J Orthod **28**(3): 254-261.
- Nemzek, W., H. Brodie, et al. (2000). "MR, CT, and plain film imaging of the developing skull base in fetal specimens." AJNR **21**: 1699-1706.
- Nicolaides, K. H., D. R. Salvesen, et al. (1993). "Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities." Fetal Diagn Ther **8**(1): 1-9.
- Nilson, L. and Indelman-Sunolbrg (1965). A child is born. New York, Delecorte Press.
- Nishimurai, H. and R. Embra (1977). Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures : an atlas US department of Health. Bethesda, Education and Welfare.
- Noback, C. and G. Robertson (1951). "Sequences of appearance of ossification centers in the human skeleton during the first five prenatal months." Am J Anat **89**: 1-28.
- O'Rahilly, R., J. Bossy, et al. (1981). "Introduction à l'étude des stades embryonnaires chez l'homme." Bull Assoc Anat **65**(189): 141-236.
- Okamoto, K., J. Ito, et al. (1996). "High-resolution CT finding in the development of the sphenooccipital synchondrosis." AJNR **17**: 117-120.
- OMIN www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=Clipboard&DB=omim.
- Otto, C. and L. D. Platt (1991). "The fetal mandible measurement: an objective determination of fetal jaw size." Ultrasound Obstet Gynecol **1**(1): 12-17.
- Paladini, D., T. Morra, et al. (1999). "Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the jaw index." Obstet Gynecol **93**(3): 382-386.

- Palit, G., Y. Jacquemyn, et al. (2008). "An objective measurement to diagnose micrognathia on prenatal ultrasound." Clin Exp Obstet Gynecol **35**(2): 121-123.
- Park, E. and G. Powers (1920). "Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities." Am J Dis Child **20**: 235-315.
- Peitsch, W. K., C. H. Keefer, et al. (2002). "Incidence of cranial asymmetry in healthy newborns." Pediatrics **110**(6).
- Perez, F. (1922). "Craniologie vestibienne, ethnique et zoologique." Bull Mem Soc Anthropol Paris(mai): 16-32.
- Petrovic, A. and J. Stutzmann (1980). "Hormone somatotrope: modalité d'action sur le croissance des diverses variétés de cartilage." Pathol Biol **28**: 43-58.
- Petrovic, A. and J. Stutzmann (1993). Analyse biologique de la croissance postnatale du squelette facial. Orthopédie Dento-faciale. M. Chateau. Paris, CdP: 43-83.
- Picq, P., D. Lestel, et al. (2005). Les grands singes. l'humanité au fond des yeux. Paris, Odile Jacob.
- Pineau, J., A.-M. Guihard-Costa, et al. (2003). "Only two-phase models, computed independently for males and females, are appropriate to describe fetal head growth." Fetal Diagn Ther **18**: 207-216.
- Pirttiniemi, P. (1998). "Normal and increased functional asymmetries in the craniofacial area." Acta Odontol Scand **56**: 342-345.
- Posselt, U. (1958). "Range of movement of the mandible." J Am Dent Assoc **56**(1): 10-13.
- Poswillo, D. (1968). "The aetiology and surgery of cleft palate with micrognathia." Ann R Coll Surg Eng **43**: 61-88.
- Presley, R. and F. Steel (1976). "On the homology of the alisphenoid." J Anat **121**: 441-459.
- Printzlau, A. and M. Andersen (2004). "Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study." Cleft Palate Craniofac J **41**(1): 47-52.
- Pritchard, J. (1965). "Deglutition by normal and anencephalic fetuses." Obstet Gynecol **25**: 289-297.
- Pritchard, J., J. Scott, et al. (1956). "The structure and development of cranial and facial sutures." J Anat **93**: 73-86.
- R, Gola, et al. (2006). Analyse céphalométrique fonctionnelle et esthétique de profil. Paris, Springer-Verlag.
- Rees, K., A. Wright, et al. (1998). "Facial structure in the sudden infant death syndrome: case-control study." Bmj **317**(7152): 179-180.
- Richtsmeier, J. T., V. B. DeLeon, et al. (2002). "The promise of geometric morphometrics." Am J Phys Anthropol Suppl **35**: 63-91.
- Roelfsema, N. M., E. W. Grijseels, et al. (2007). "Three-dimensional sonography of prenatal skull base development." Ultrasound Obstet Gynecol **29**(4): 372-377.
- Roelfsema, N. M., W. C. Hop, et al. (2007). "Craniofacial variability index determined by three-dimensional ultrasound in isolated vs. syndromal fetal cleft lip/palate." Ultrasound Obstet Gynecol **29**(3): 265-270.
- Roelfsema, N. M., W. C. Hop, et al. (2007). "Craniofacial variability index in utero: a three-dimensional ultrasound study." Ultrasound Obstet Gynecol **29**(3): 258-264.
- Roelfsema, N. M., W. C. Hop, et al. (2006). "Three-dimensional sonographic determination of normal fetal mandibular and maxillary size during the second half of pregnancy." Ultrasound Obstet Gynecol **28**(7): 950-957.
- Ross, A. H. and S. Williams (2008). "Testing Repeatability and Error of Coordinate Landmark Data Acquired from Crania*." J Forensic Sci.
- Rotten, D. and J. Levaillant (2004). "Two and three-dimensional sonographic assesement of the facial cleft in a low-risk screening population." Ultrasound Obstet Gynecol **18**: 432-436.

- Rotten, D., J. M. Levallant, et al. (2002). "The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia." Ultrasound Obstet Gynecol **19**(2): 122-130.
- Rousie, D. and J. Baudrillard (1997). "Apport du plan neuro sagittal médian dans l'étude des asymétries craniofaciales." Biom Hum Anthropol **15**: 55-64.
- Rouvière, H. and A. Delmas (1997). Anatomie Humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle. Paris, Masson.
- Scammon, R. and L. Calkins (1929). The development and growth of the external dimensions of the human body in the fetal period. Mineapolis, University of Minesota Press.
- Schneider, R. A., D. Hu, et al. (1999). "From head to toe: conservation of molecular signals regulating limb and craniofacial morphogenesis." Cell Tissue Res **296**(1): 103-109.
- Schulter, F. P. (1976). "Studies of the basicranial axis: a brief review." Am J Phys Anthropol **45**: 545-552.
- Sherwood, T. F., M. P. Mooney, et al. (2001). "Cranial base growth and morphology in second-trimester normal human fetuses and fetuses with cleft lip." Cleft Palate Craniofac J **38**(6): 587-596.
- Shprintzen, R. J. (1988). "Pierre Robin, micrognathia, and airway obstruction: the dependency of treatment on accurate diagnosis." Int Anesthesiol Clin **26**(1): 64-71.
- Shprintzen, R. J. (1992). "The implications of the diagnosis of Robin sequence." Cleft Palate Craniofac J **29**(3): 205-209.
- Singh, D. J. and S. P. Bartlett (2005). "Congenital mandibular hypoplasia: analysis and classification." J Craniofac Surg **16**(2): 291-300.
- Sivan, E., L. Chan, et al. (1997). "Sonographic imaging of the fetal face and the establishment of normative dimensions for chin length and upper lip width." Am J Perinatol **14**(4): 191-194.
- Slomic, A. M., J. P. Bernier, et al. (1992). "A craniometric study of bicoronal craniosynostosis (BCC)." J Craniofac Genet Dev Biol **12**(3): 174-181.
- Smith, M. C. and C. W. Senders (2006). "Prognosis of airway obstruction and feeding difficulty in the Robin sequence." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **70**(2): 319-324.
- Snijders, R. and K. Nicolaidis (1994). "Fetal biometry at 14-40 weeks gestation." Ultrasound Obstet Gynecol **4**: 34-38.
- Sohan, K., F. M, et al. (2001). "Prenatal detection of facial clefts." Fetal Diagn Ther **16**: 196-199.
- Solow, B. and S. Siersbaek-Nielsen (1992). "Cervical and craniocervical posture as predictors of craniofacial growth." Am J Orthod Dentofacial Orthop **101**(5): 449-458.
- Sperber, G. (2001). Craniofacial development. London, BC Decker Inc.
- Spranger, J., K. Benirschke, et al. (1982). "Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group." J Pediatr **100**: 160-165.
- Sprinz, R. and H. Kaufman (1987). "The sphenoidal canal." J Anat **153**: 47-54.
- Streeter, G. (1945). "Development horizons in humans embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and, age group XIV, period of indentation of the lens vesicle." Contr Embryol Carneg Instn **31**: 27-63.
- Stricker, M. and B. Raphael (1993). Croissance Cranio Faciale normale et pathologique. Reims, Morphos.
- Suri, S., R. B. Ross, et al. (2006). "Mandibular morphology and growth with and without hypodontia in subjects with Pierre Robin sequence." Am J Orthod Dentofacial Orthop **130**(1): 37-46.
- Suzuki, M., H. Saito, et al. (1999). "Assessment of fetal nasal fluid flow by two-dimensional color Doppler ultrasonography during pregnancy." J Matern Fetal Med **8**(4): 159-163.
- Tardiff, B. and J. Chevrel (1996). Le crâne. Tête et cou. J. Chevrel and C. Fontaine. Paris

New York, Springer Verlag: 3-35.

- Testut, L. (1897). Traité d'anatomie humaine. Anatomie descriptive-histologie-développement. Paris, Octave Doin.
- Tortil, J. (1986). Etude de la croissance du complexe cranio-maxillo-mandibulo-rachidien chez le fœtus in utero au moyen de l'échographie. sciences odontologiques. Nancy, Université de Nancy I.
- Tortil (1986). Etude de la croissance du complexe cranio-maxillo-mandibulo-rachidien chez le fœtus in utero au moyen de l'échographie. sciences odontologiques. Nancy, Université de Nancy I.
- Trenouth, M. (1985). "Asymmetry of the human skull during fetal growth." Anat Rec **211**: 205-212.
- Vacher, C., J. P. Onolfo, et al. (2001). "[The growth of the maxilla in humans. What place for the premaxilla?]." Rev Stomatol Chir Maxillofac **102**(3-4): 153-158.
- Van Allen, M. I., D. K. Kalousek, et al. (1993). "Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans." Am J Med Genet **47**(5): 723-743.
- van Limborgh, J. (1970). "A new view of the control of the morphogenesis of the skull." Acta Morphol Neerl Scand **8**(2): 143-160.
- Vettraino, I. M., W. Lee, et al. (2003). "Clinical outcome of fetuses with sonographic diagnosis of isolated micrognathia." Obstet Gynecol **102**(4): 801-805.
- Vinchon, M., P. Pellerin, et al. (2007). "Vestibular orientation for craniofacial surgery: application to the management of unicoronal synostosis." Childs Nerv Syst **23**(12): 1403-1409.
- Wittenborn, W., J. Panchal, et al. (2004). "Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and the need for tracheotomy." J Craniofac Surg **15**(4): 623-630.
- Yamada, G., A. Mansouri, et al. (1995). "Targeted mutation of the murine gooseoid gene results in craniofacial defects and neonatal death." Development **121**(9): 2917-2922.
- Zalel, Y., L. Gindes, et al. (2006). "The fetal mandible: an in utero sonographic evaluation between 11 and 31 weeks' gestation." Prenat Diagn **26**(2): 163-167.
- Zide, B., B. Grayson, et al. (1981). "Cephalometric analysis: part I." Plast Reconstr Surg **68**(5): 816-823.