

Année : 2023

Thèse N°: 117

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES CHONDRODYSPLASIES NON
LÉTALES LIÉES AUX MUTATIONS DU GÈNE *FGFR3* :
à PROPOS D'UNE SÉRIE DE 32 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Mouna EL KHATIB
Née le 24 Octobre 1997

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Achondroplasie; Hypochondroplasie; *FGFR3*; Mutations;
Diagnostic moléculaire

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Ilham RATBI

Professeur de Génétique

Madame Nazik ALLALI

Professeur de Radiologie

Madame Amal THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Zouhair EL ALAMI

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّلْبُ بِحَانِدِ الْأَعْلَمِ لَنَا الْإِمَامُ عَلِيٌّ
إِنِّي أَنَا نَبِيُّ الْعَالَمِ الْحَكِيمِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969:	Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974:	Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981:	Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989:	Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997:	Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003:	Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013:	Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022:	Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)

Pr. BENSOUADA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha

Biophysique

Pr. CAOUI Malika

Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la](#)

[EMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah

Gynécologie Obstétrique

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)

Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la EMPR](#)
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
[Marrakech](#)
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-](#)

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [*Directeur Hôpital Ibn Sina*](#)

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
[l'UM6SS](#)
Pr. AIT EL CADi Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *[Doyen de la Faculté de Pharmacie de](#)*

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <u>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</u>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023 **KHALED Abdellah**
Chef du Service des Affaires Administratives **FMPPR**

Le Doyen



Dédicaces





*À mes chers parents
À ma mère Lamiae,*

*Je n'ai réellement réalisé l'amour qu'une mère pouvait porter
envers son enfant qu'après l'être devenue, et cela n'a fait qu'accroître
mon estime et ma gratification à ton égard.*

*Tu as toujours été présente, quelles que soient les circonstances,
et si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie le fruit de tes efforts
sans bornes. Je profite de cette occasion pour te remercier du fond du cœur
pour tout ton amour, ton affection, ton soutien, ta présence
et tes encouragements tout au long de mes études interminables.*

À mon père Youssef,

*L'exemple de ta rigueur, ta discipline et ton travail acharné ont été
source de stimulation tout au long de mes études. Grâce à toi,
non seulement j'ai appris la valeur du travail bien fait et de la persévérance,
mais aussi j'ai pu surmonter les défis et obstacles qui ont jalonné mes parcours
aussi bien académiques que personnels. J'espère que mon travail sera un témoignage
de ma reconnaissance pour tous tes sacrifices, et pour toutes les heures infinies
que tu as passées à m'enseigner les mathématiques et la physique,
qui ont certainement influencé positivement mon raisonnement clinique.*

*Je suis consciente que ta fierté se mesure au mérite
que je suis en voie d'obtenir, et c'est pourquoi je suis heureuse de te dédier de travail.*

*À mes sœurs, Fenna, merci de m'épauler à longueur de temps
et d'égayer mon existence. Merci à l'enfance inoubliable que nous avons partagée
et à chaque instant que nous continuons de vivre ensemble. Et enfin merci à la parfaite
et agréable tante dont tu fais preuve à chaque occasion.*

Et à Lina, ma sœur gâtée, le joyau de la maison.

*À l'âme de mon grand-père, Ebba,
À l'amour, à l'affection, et aux prières de mes grand-mères,
À toute ma famille,*





À ma petite fille Miya,

Petit embryon 9 mois à m'écouter énoncer mes cours de 5^{ème} année
de manière infinie, Petit fœtus de 39SA m'ayant accompagnée
à mon examen de Gynécologie, Petit être humain ayant vu le jour quelques heures
avant mon examen de Néphrologie Nouveau-né ayant ouvert les yeux dans l'anarchie.
Ta naissance a éclairé mes visions, guidé mes choix et métamorphosé mon vivant.
Tu m'as prouvé que j'étais bien plus forte que je ne le pensais.
Grâce à toi j'ai appris qu'impossible était néant, je ne t'en remercierai jamais assez.
Je te dédie ce travail avant tout en guise de reconnaissance pour la puissance et la
détermination que tu m'as cédées, mais aussi d'excuses pour le temps qu'il m'a pris
pour l'achever, et durant lequel je n'ai pas été pour toi très disposée.

À mes amis, et à tous ceux qui me sont chers,

(J'ai volontairement omis de citer vos noms)
À ceux qui m'ont épaulée et fait de mon bien-être une priorité,
À ceux qui se montrent présents avant même que je n'aie à le demander,
À ceux qui me font rire en toutes circonstances,
À ceux avec lesquels je peux tout dire sans jugement ni méfiance,
À ceux (ou plutôt celles) avec qui j'ai partagé des heures
aux bancs de l'amphi et aux couloirs et chambres des CHU,
À ceux avec qui les gardes étaient synonyme de réjouissance,
de gaieté, de divertissement, et bien évidemment de travail ardu,
À ceux avec qui j'ai partagé des moments de folie,
Et à ceux avec qui je ne me lasserai jamais de contempler le ciel étoilé.
À toutes les personnes qui m'ont aidée, que ce soit de loin ou de près,
à réaliser ce travail,

Aux enseignants qui ont marqué mon cursus,

À mes petits patients et aux grands, Vos vécus et vos attitudes divergentes
envers la maladie m'ont aidée à comprendre l'importance
de l'empathie et de la compassion dans la pratique médicale.
Certains d'entre vous resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

À la médecine, cette science artistique qui s'accapare
de notre temps, énergie et jeunesse mais qui demeure
un lien majestueux qui nous rattache à la vie,

Et enfin, à moi-même.





Remerciements





À notre maître président de thèse

Monsieur GAOUZI Ahmed

Professeur de pédiatrie

Je tiens à vous remercier tout d'abord d'avoir accepté la présidence de cette thèse, et à vous exprimer tout mon respect et ma gratitude pour votre qualité d'enseignement, ainsi que les références que vous n'avez pas hésité à partager avec moi et qui m'ont beaucoup aidée pour la réalisation de ce travail.

À notre maître et rapporteur de thèse,

Madame RATBI Ilham

Professeur en génétique

Les mots ne suffisent pas pour vous témoigner toute l'estime et tout le respect que je porte à votre égard. Travailler avec vous était l'une des meilleures expériences de mon cursus universitaire.

Je tenais à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'aide que vous m'avez apportée tout au long de la réalisation de ce projet. Votre expertise, votre amabilité, votre présence, votre touche de perfectionnisme et votre soutien indéfectible ont été d'une aide précieuse pour moi et ont dynamisé ma méthode de travail.

Je tiens également à vous remercier pour l'accueil chaleureux au sein de votre service, pour le temps que vous m'avez accordé, et pour la passion pour le travail que vous m'avez transmise.

Je suis fière de me compter parmi vos étudiants.





À notre maître et juge de thèse,

Madame THIMOU Amal

Professeur de pédiatrie

J'ai l'honneur de vous compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury. Je tiens à vous remercier pour le temps et l'énergie que vous avez consacrés à ma recherche. Vos compétences en matière de pédagogie et votre expertise au travail sont très appréciées, et je vous en exprime mon respect le plus profond.

À notre maître et juge de thèse

Madame ALLALI Nazik

Professeur en Radiologie

Mon admiration pour votre méthode d'enseignement et votre charisme date de ma troisième année Médecine. Je suis plus qu'honorée aujourd'hui de vous compter parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À notre maître et juge de thèse

Pr. ALAMI Zouhair

Professeur de chirurgie pédiatrique

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Votre rigueur de travail, votre gentillesse et votre dévouement professionnel, sont un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde estime.



LISTE DES ABREVIATIONS

Ac anti

TPO	Anticorps anti-Thyropéroxydase
ACH	Achondroplasie
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide ribonucléique
BIP	Diamètre bipariétal
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CE	Commission européenne
CNP	Peptide Natriurétique-C
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine
ddNTP	didésoxyribonucléotides
DGM	Département de Génétique Médicale
DPI	Diagnostic pré-implantatoire
DPNI	diagnostic prénatal non invasif
DS	Déviatiion Standard
EDTA	Ethylène Diamine Tétra Acétique
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
F	Femme
FDA	Food and Drug Administration
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GH	Growth Hormone
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
GTP	guanosine triphosphate
H	Homme
HCH	Hypochondroplasie

HGMD	Human Gene Mutation Database
HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A
Ig	Immunoglobuline
IGF	Insulin-like Growth Factor
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
INH	Institut National d'Hygiène
iPSc	induced pluripotent stem cells
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
LF	Longueur fémorale
MAP	Mitogene Activated Protein
Mb	Mégabase
N	Normal
NB	Nota Bene
ND	Non déterminé
NFS	Numération formule sanguine
NGS	Next Generation Sequencing
NPR2	Natriuretic Peptid Receptor 2
NPR-B	Natriuretic Peptid Receptor B
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Men
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPR	récepteur commun PTH/PTHrP
PTH	Hormone Parathyroïdienne
PTHrP	Peptide lié à l'hormone parathyroïdienne
RAF	rapidly accelerating fibrosarcoma
RAMP	recurrent, autosomal dominant, male biased, paternal age effect disorders
rhGH	Hormone de croissance humaine recombinante
SADDAN	Achondroplasie sévère avec retard de développement et acanthosis nigricans
SELEX	évolution systématique des ligands par enrichissement exponentiel

sFGFR3	récepteur 3 du FGF humain recombinant soluble
SOX9	SRY-box transcription factor 9
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T3	Tri-iodothyronine
T4	Tétra-iodothyronine
TDM	Tomodensitométrie
TK	Tyrosine kinase
TM	Transmembranaire
TSH	Thyroid stimulating Hormon

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des cas selon le sexe	13
Figure 2: Âge des patients au moment du diagnostic moléculaire.....	14
Figure 3: Nombre des pères par tranche d'âge	15
Figure 4: Répartition par tranches d'âge des pères des patients.....	15
Figure 5: Nombre des mères par tranche d'âge	16
Figure 6: Taux des patients issus d'un mariage consanguin	17
Figure 7: Taux de cas similaires dans la famille	17
Figure 8: Arbre généalogique des patients C25, C26 et C27.....	18
Figure 9: Arbre généalogique des patients C31 et C32	18
Figure 10: Répartition des patients selon les circonstances de découverte de la maladie.....	20
Figure 11: Principaux signes cliniques observés chez nos patients	21
Figure 12: Répartition de la taille des patients selon la courbe de croissance.....	22
Figure 13: Répartition des radiographies standards chez nos patients selon les résultats.....	23
Figure 14 : Radiographie du bassin de face chez le patient C12 de notre série.....	25
Figure 15: Radiographie du cavum	26
Figure 16: Radiographie thoracique de face chez le patient C12 à l'âge de 1 an et 2 mois....	27
Figure 17: Radiographie du thorax et des membres chez la patiente C32 à l'âge de 2 mois ..	28
Figure 18: Radiographie du rachis de la patiente C32	29
Figure 19: Comparaison du taux des deux principales mutations du gène <i>FGFR3</i> retrouvées dans l'achondroplasie	32
Figure 20: Electrophorégramme du patient C03.....	33
Figure 21: Electrophorégramme du patient C01	33
Figure 22: Electrophorégramme du patient C15.....	34
Figure 23: Sculptures de nains achondroplases à la terrasse des éléphants à Angkor Thom, Cambodge remontant au XVIème siècle	47
Figure 24: Portrait de « Francisco Lezcano » ou « El Niño de Vallecas », probablement atteint d'achondroplasie, peint par Diego Velázquez en 1649. Musée Prado, Madrid, Espagne	48

Figure 25: Seneb (à gauche), sa femme Senetites (à droite) et leurs enfants en dessous, Musée Egyptien du Caire.....	49
Figure 26: Le nain Morgante peint par le peintre Bronzino: Le plus bel exemple artistique d'achondroplasie (19).....	50
Figure 27: Ossification enchondrale (A) et croissance en longueur des os longs (B) (30).....	53
Figure 28: Schéma simplifié de la protéine FGFR3, comprenant trois domaines de type immunoglobuline (Ig), un domaine transmembranaire (TM) et la région tyrosine kinase (TK) divisée (31).....	53
Figure 29: Localisation du gène <i>FGFR3</i> au niveau du chromosome 4 (flèche jaune).....	63
Figure 30: Diagramme indiquant les contributions des différents exons à la structure de la protéine FGFR3. Adapté de (58).....	63
Figure 31: Capture d'écran de la Base de données HGMD version professionnelle, montrant le nombre et types de mutations du gène <i>FGFR3</i>	66
Figure 32: Les mutations responsables d'ACH et leur localisation dans les différents domaines du <i>FGFR3</i> . Adapté de (9,31).....	68
Figure 33: Les mutations responsables d'HCH et leur localisation dans les différents domaines du <i>FGFR3</i> . Adapté de (9,31).....	71
Figure 34: Schéma mutationnel hypothétique pour l'hypo/achondroplasie. Adapté de (54). ..	76
Figure 35: Tailles en percentile (5ème, 50ème et 90ème) d'enfants d'âge de 0 à 16 ans d'une cohorte de patients atteints d'achondroplasie (lignes solides) comparés à des enfants de taille normale (lignes en pointillés et section hachurée). Adapté de (168–170).....	90
Figure 36: Nourrisson atteint d'achondroplasie.....	91
Figure 37: Portraits d'enfants atteints d'achondroplasie e (31,171).	92
Figure 38: Image de mains d'un enfant atteint d'achondroplasie illustrant la configuration en trident et la brachydactylie(172).	92
Figure 39: Courbes d'IMC (5ème, 50ème et 90ème percentiles) d'enfants d'âge de 0 à 16 ans atteints d'achondroplasie (lignes solides) superposées avec les courbes d'IMC de références d'enfants sains (168).....	93
Figure 40: Radiographie du bassin et des fémurs de face chez un nourrisson atteint d'achondroplasie (31).....	95

Figure 41: Radiographies de la colonne lombaire de face et de profil (à gauche) et du bassin de face (à droite) d'un patient atteint d'hypochondropasie (95).	102
Figure 42: Radiographie des jambes de face et de profil d'un patient atteint d'hypochondropasie (95).....	103
Figure 43: Les différentes étapes du séquençage (Claire Peltier/Futura-Sciences)	109
Figure 44: Radiographies montrant un allongement des 4 segments avec : 4 fixateurs externes (à gauche) ; Hybride : 2 clous d'allongement implantables dans les deux fémurs et deux fixateurs externes (au milieu) ; et 4 clous d'allongement implantables dans les deux fémurs et les deux tibias (à droite) chez des patients achondroplasies. (249).....	128
Figure 45: Image d'une fille atteinte d'ACH à côté de sa mère lors de la deuxième des trois opérations d'allongement à 4 segments des membres inférieurs. Les 4 fixateurs monolatéraux sont clairement visibles. La radiographie à droite montre un gain de 8 cm au niveau des fémurs et de 7 cm au niveau du tibia-péroné. (249).....	129
Figure 46: Image de la même patiente à l'âge de 28 ans (taille 1,58cm) à côté de sa mère (1,79cm). La patiente a commencé le traitement chirurgical à l'âge de 7 ans. (249)	130
Figure 47: Perspectives thérapeutiques pour l'achondroplasie et leurs principaux mécanismes d'action. Adapté de (280)	143

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Répartition des patients selon leur origine géographique.....	19
Tableau II: Bilan biologique réalisé chez 6 patients	31
Tableau III: Récapitulatif des observations cliniques et résultats moléculaires des patients de notre cohorte	35
Tableau IV: Répartition des prévalences de l'achondroplasie dans différentes régions du monde (36).....	57
Tableau V: Les différentes mutations du gène <i>FGFR3</i> responsables d'achondroplasie.....	68
Tableau VI: Les différentes mutations du gène <i>FGFR3</i> responsables d'hypochondroplasie .	70
Tableau VII: Critères clinico-radiologiques pour le diagnostic d'hypochondroplasie (93).	105

SOMMAIRE

Introduction	1
Patients et méthodes	6
I- Cadre de l'étude :.....	7
II- Patients :.....	8
III- Méthodes :.....	10
A- Recueil des données :.....	10
B- Prélèvement et analyse moléculaire :.....	10
Résultats	12
I- Aspects épidémiologiques :.....	13
A- Sex-Ratio :.....	13
B- Âge des patients :.....	14
C- Âge paternel à la naissance :	14
D- Âge maternel à la naissance :	16
E- Consanguinité et cas similaires dans la famille :.....	16
F- Origine ethnique :.....	19
II- Aspects cliniques et paracliniques :.....	20
A- Circonstances de découverte :	20
B- Signes cliniques :.....	21
C- Signes radiologiques :	23
1- Radiographie standard :.....	23
2- TDM cérébrale :.....	30
III- Biologie :	31
IV- Résultats moléculaires :	32
Discussion	43
I- Historique :.....	44
II- Physiopathologie :.....	51
A- Récepteur FGFR3 et ossification enchondrale :.....	51
B- Chondrodysplasies dues à des mutations du gène FGFR3 :	54
III- Épidémiologie :.....	56

A-	Prévalence :	56
B-	Sexe :	59
C-	Âge du diagnostic moléculaire :	59
D-	Âge paternel à la naissance :	60
E-	Caractère familial :	61
IV-	Génétique :	62
A-	Le gène <i>FGFR3</i> :	62
B-	Les mutations du gène <i>FGFR3</i> :	64
1-	Mécanismes de survenue des mutations du gène <i>FGFR3</i> :	64
2-	Les mutations du gène <i>FGFR3</i> à l'origine d'ACH et d'HCH :	66
C-	Mode de transmission :	72
D-	Corrélations génotype-phénotype :	76
E-	Origine parentale de la mutation :	80
V-	Diagnostic clinique, radiologique, et complications :	83
A-	Achondroplasie :	83
1-	Clinique :	83
2-	Radiologie :	94
3-	Diagnostic positif :	96
4-	Complications :	97
B-	Hypochondroplasie :	100
1-	Clinique :	100
2-	Radiologie :	101
3-	Diagnostic positif :	104
4-	Complications :	106
VI-	Diagnostics différentiels :	107
VII-	Diagnostic moléculaire :	108
VIII-	Pronostic et survie :	111
IX-	Conseil génétique :	113
A-	Risque de récurrence :	113
B-	Ethique et prise de décision :	117

X-	Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire :.....	120
A-	Diagnostic prénatal :.....	120
B-	Diagnostic préimplantatoire :.....	122
XI-	Prise en charge :.....	123
A-	Achondroplasie :.....	123
1-	L'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH) :.....	123
2-	Le traitement chirurgical :.....	125
3-	Prise en charge des symptômes et des complications :	131
4-	Mode de vie et prise en charge psychologique :.....	133
5-	Recommandations :.....	135
B-	Hypochondroplasie :.....	139
XII-	Perspectives thérapeutiques :.....	142
A-	Achondroplasie :.....	142
1-	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (Infigratinib) :	143
2-	Les analogues du Peptide Natriurétique-C (CNP) :	145
3-	Le Recifcept :	148
4-	La Meclozine :	149
5-	Anticorps monoclonal humanisé (Vofatamab):	150
6-	L'hormone parathyroïdienne (PTH) et le peptide lié à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP):	150
7-	Place des statines :.....	151
8-	L'inhibiteur du FGFR : ASP5878.....	152
9-	L'aptamère RBM-007 :	152
10-	Theobroma cacao/ (-)-Epicatechine :.....	153
B-	Hypochondroplasie :.....	155
	Conclusion	156
	Annexes.....	159
	Résumés	162
	Références.....	166



Introduction



Les chondrodysplasies liées aux mutations du gène *FGFR3* représentent un groupe hétérogène de maladies rares. Ses formes non létales comprennent l'achondroplasie (ACH), l'hypochondroplasie (HCH), et l'achondroplasie sévère avec retard de développement et acanthosis nigricans (SADDAN).

Il s'agit d'affections à transmission autosomique dominante, survenant dans la majorité des cas de façon sporadique (ou *de novo*), et dont la fréquence augmenterait avec l'âge paternel de conception, en raison du risque accru de mutations du *FGFR3* pendant la spermatogenèse chez les hommes de plus de 35 ans (1).

Le gène *FGFR3* (Fibroblast growth factor receptor 3), localisé sur le bras court du chromosome 4 en position 16.3, et appartenant à une famille de récepteurs à activité tyrosine kinase codés par 4 gènes différents (*FGFR1- 4*), est un régulateur négatif de la croissance osseuse. Des mutations de ce gène, pouvant survenir dans différents domaines du récepteur, entraînent un gain de fonction de ce dernier et donc une activation excessive du *FGFR3*, responsable entre autres d'un ralentissement de la croissance des os longs et des vertèbres à l'origine d'un nanisme.

L'achondroplasie est la forme la plus courante de dysplasie squelettique et probablement la mieux définie. Elle se manifeste globalement par une petite taille disproportionnée, et touche plus de 360 000 personnes dans le monde (2). Les patients concernés présentent principalement un nanisme dysharmonieux -c'est-à-dire que leurs membres sont relativement courts par rapport à la hauteur du tronc- associé à une macrocéphalie, une bosse frontale avec hypoplasie de la partie moyenne de la face, une configuration en trident des mains, une limitation de l'extension du coude avec des genoux et des hanches hyperextensibles, une cyphoscoliose, une compression médullaire cervicale, une sténose spinale et une perte des synchondroses, avec un développement intellectuel parfaitement normal. Ces personnes sont confrontées à des taux de décès plus élevés que la population générale, essentiellement dus à une mort

subite, et à des maladies cardiaques et neurologiques (3). Ils présentent également des complications médicales graves, comme la sténose spinale et l'apnée obstructive du sommeil. À l'âge adulte, les patients affectés atteignent en moyenne 130 cm pour les hommes et 125 cm pour les femmes en raison d'une croissance osseuse anormale qui peut être diagnostiquée in utero par échographie anténatale à partir du début du troisième trimestre (4,5). Plus de 99% des patients atteints d'ACH présentent une mutation unique qui consiste en une substitution d'une glycine en arginine au codon 380 au niveau du domaine transmembranaire du *FGFR3*. Cette mutation peut être causée soit par une transition G>A (dans la grande majorité des cas), soit par une transversion G>C au niveau du nucléotide 1138. La pénétrance de la maladie est complète, c'est-à-dire qu'une seule copie mutée de ce gène conduit à la manifestation de la maladie dans 100 % des cas. Cette mutation récurrente est responsable de l'homogénéité génétique des achondroplases hétérozygotes. De nombreuses stratégies médicamenteuses visant à réduire l'activation excessive du *FGFR3* ont été envisagées comme des traitements possibles pour stimuler la croissance osseuse linéaire dans l'achondroplasie. Il s'agit notamment de stratégies visant à interférer avec la synthèse du *FGFR3*, bloquer son activation, inhiber son activité tyrosine kinase, promouvoir sa dégradation et contrer ses signaux en aval (6).

L'hypochondroplasie, touchant environ 1 naissance vivante sur 30 000, est une dysplasie squelettique caractérisée par une petite taille, des membres disproportionnés, des mains et des pieds larges et courts, une légère laxité articulaire, un degré variable de lordose lombaire, et un faciès relativement normal avec parfois une macrocéphalie. Le phénotype est similaire à celui de l'achondroplasie mais à un degré moindre. Les complications médicales communes à l'ACH sont moins fréquentes dans l'HCH, mais la déficience intellectuelle et l'épilepsie peuvent être plus courantes. La taille adulte des hommes atteints varie de 138 à 165 centimètres, tandis que celle des femmes adultes est de 128 à 151 centimètres. Le diagnostic clinico-radiologique est difficile à

établir chez les enfants de moins de trois ans, car la disproportion des membres a tendance à être légère et les caractéristiques radiographiques sont souvent subtiles pendant la petite enfance. Toutefois, le diagnostic moléculaire est possible et environ 70 % des individus affectés sont hétérozygotes pour une mutation du *FGFR3*. Néanmoins, l'hétérogénéité génétique de cette pathologie a été prouvée, ce qui suppose que des mutations dans d'autres gènes non encore identifiés peuvent entraîner des phénotypes similaires, voire identiques. Les mutations faux-sens, de type gain de fonction, responsables de l'HCH sont localisées dans différents domaines du *FGFR3* : extracellulaire, transmembranaire et tyrosine kinase avec p.Asn540Lys comme mutation récurrente.

Le phénotype de SADDAN est une affection récemment reconnue dans la famille des chondrodysplasies et ne fera pas objet dans notre travail.

En raison du chevauchement phénotypique, le diagnostic clinique peut être difficile à établir dans certains cas, d'où l'intérêt du test moléculaire à la recherche de mutations qui confirment le diagnostic de l'une ou de l'autre de ces maladies.

Nous rapportons dans ce travail les données cliniques, paracliniques et moléculaires de 32 patients suivis au département de génétique médicale (DGM) de l'Institut National d'Hygiène (INH) pour chondrodysplasies non létales liées à des mutations du gène *FGFR3*.

Les objectifs de ce travail de thèse sont les suivants :

1. Etablir une revue bibliographique sur les chondrodysplasies non létales liées aux mutations du gène *FGFR3*.
2. Rapporter à travers une étude rétrospective, des cas de patients marocains atteints de chondrodysplasies non létales confirmés par étude génétique, colligés au DGM à INH, en comparant les résultats obtenus à ceux de la littérature.

3. Détailler le volet génétique et les progrès thérapeutiques de ces affections rares.
4. Insister sur l'intérêt de l'étude moléculaire pour le diagnostic, le conseil génétique, et la prise en charge de ces patients.

Par ailleurs, ce travail pourrait également servir d'outil épidémiologique en colligeant des informations sur ces maladies rares, ce qui pourrait être utile pour l'élaboration d'un registre national, et pour la réflexion sur des guidelines nationaux de diagnostic, de prise en charge et de prévention de ces affections.



Patients et méthodes



I- Cadre de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective observationnelle et descriptive, regroupant les cas de chondrodysplasies non létales associées à une mutation du gène *FGFR3*, à savoir l'Achondroplasie, et l'Hypochondroplasie, confirmés par une analyse génétique. Cette étude a été réalisée au sein du Département de Génétique Médicale (DGM) à l'Institut National d'Hygiène (l'INH) de Rabat. Elle s'étale sur une période de 10 ans et 06 mois, allant de Mars 2012 à Septembre 2022.

L'étude a été réalisée à partir de l'exploitation des dossiers extraits du Registre des tests moléculaires des archives du DGM. Les dossiers de quarante-six (46) patients ayant bénéficié d'une analyse moléculaire pour suspicion de chondrodysplasie ont été investigués. Tous ont été adressés en consultation de génétique médicale par des médecins pédiatres, endocrinologues, et chirurgiens pédiatres des secteurs public et privé de plusieurs villes du Maroc pour investigation génétique. Les dossiers génétiques ont été exploités pour cette étude après obtention de l'approbation du chef de service du DGM.

La finalité de notre étude est d'établir les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et particulièrement génétiques de patients Marocains atteints de chondrodysplasies porteurs d'une mutation du gène *FGFR3* confirmée par analyse moléculaire.

II- Patients :

Parmi les 46 dossiers de patients investigués, notre étude a regroupé une cohorte de **32** patients qui répondaient à nos critères d'inclusion, tous d'origine Marocaine, provenant de diverses régions du Royaume. Ces enfants présentaient tous un nanisme dysharmonieux et/ou retard statural motivant les parents à la consultation. Ils ont ensuite été référés ultérieurement à un Médecin généticien du DGM suite à la constatation de signes cliniques et/ou radiologiques en faveur du diagnostic de chondrodysplasie de type 'Achondroplasie' ou 'Hypochondroplasie'.

Parmi les 46 dossiers génétiques investigués durant notre travail de recueil aux archives du DGM, nous avons inclus dans notre étude tous les patients dont le diagnostic d'Achondroplasie ou d'Hypochondroplasie a été suspecté cliniquement et/ou radiologiquement et confirmé par une étude moléculaire (présence d'une mutation du gène *FGFR3*). Nous avons inclus également les patients avec un phénotype d'achondroplasie confirmé à la radiologie sans étude génétique lorsqu'un parent ou un descendant de cet individu est atteint d'achondroplasie confirmée par test moléculaire soit 32 patients sur 46 appartenant à 29 familles différentes.

Ont été exclus de notre étude :

- Les patients dont le diagnostic a été suspecté cliniquement et/ou radiologiquement, mais chez lesquels l'étude génétique n'a pas été réalisée (soit un patient),
- Les patients ayant bénéficié d'une étude moléculaire chez lesquels aucune des mutations du gène *FGFR3* recherchées n'a été identifiée (14 patients).

Les patients accompagnés de leurs parents lorsqu'ils étaient mineurs ont été reçus au total deux fois par le médecin généticien lors de la consultation génétique. Lors de

la première consultation, tous les patients bénéficient d'un examen clinique avec élaboration de l'arbre généalogique dans le but de rechercher des cas similaires dans la famille, une éventuelle consanguinité, de relever l'âge des parents surtout paternel, ainsi que la symptomatologie clinique. Le médecin peut demander des examens complémentaires pour appuyer sa suspicion diagnostique notamment des radiographies. Ensuite, le patient est prélevé après consentement parental éclairé pour réaliser l'étude moléculaire du gène *FGFR3*. Une fois l'étude génétique faite, l'ensemble des résultats est rendu aux patients ou leurs parents si mineurs lors d'une seconde consultation, et un conseil génétique leur est prodigué.

III- Méthodes :

A- Recueil des données :

Pour chaque patient, ont été relevés à travers notre travail d'exploitation des dossiers génétiques :

- L'âge du diagnostic moléculaire, le sexe, l'origine ethnique, la notion de consanguinité, le rang dans la fratrie, l'âge des parents, les données éventuelles sur la grossesse de l'enfant concerné et le déroulement de l'accouchement, la présence ou non de cas similaires dans la famille, - Les renseignements cliniques, principalement la présence d'un retard statural, un nanisme dysharmonieux, une dysmorphie faciale, et une macrocranie,
- Les données paracliniques, essentiellement radiographiques,
- L'analyse moléculaire, avec la mutation retrouvée,

Ces renseignements ont été notifiés dans un fichier d'exploitation Excel (Annexe 1)

B- Prélèvement et analyse moléculaire :

La stratégie de diagnostic moléculaire des chondrodysplasies non létales au DGM à l'INH de Rabat consiste à rechercher les mutations récurrentes du gène *FGFR3* selon un protocole basé sur un ensemble de techniques :

- Un prélèvement de sang périphérique du patient d'un volume de 4 à 5 ml est réalisé sur tube EDTA (contenant la solution d'Ethylène Diamine Tétra Acétique) lors de la consultation génétique après un consentement éclairé. Chaque échantillon est inscrit, codifié, et préservé suivant le processus en vigueur au laboratoire.

- L'extraction de l'ADN se fait à partir des globules blancs du sang total par kit commercial selon les recommandations du manufacturier. Avant le test moléculaire, la concentration et la qualité de l'ADN sont déterminées par spectrophotométrie Nanodrop pour chaque échantillon, ces deux paramètres conditionnent la réussite de l'analyse. Une juste qualité de l'ADN est capitale pour le bon déroulement de la suite du processus. Sa conservation se fait à +4°C si l'échantillon est utilisé dans les jours qui suivent l'extraction, ou à -20°C pour une utilisation ultérieure.
- Devant une suspicion clinique d'Achondroplasie : Amplification des exons 8 et 9 du gène *FGFR3* par PCR en utilisant des primers spécifiques pour rechercher les deux mutations récurrentes **c.1138G>A** (p.Gly380Arg) et **c.1138G>C** (p.Gly380Arg), qui sont en cause dans respectivement 97% et 2% des cas . [2]
- Devant une suspicion clinique d'Hypochondroplasie : Amplification de l'exon 12 du gène *FGFR3* par PCR en utilisant des primers spécifiques pour rechercher les deux mutations récurrentes **c.1620C>A** (p.Asn540Lys) et **c.1620C>G** (p.Asn540Lys). (8)

Après PCR, les produits amplifiés sont par migration électrophorétique sur gel d'agarose puis analysés par séquençage selon la méthode de Sanger.

- Le séquençage ciblé permet d'identifier la mutation causale du gène *FGFR3* sur un électrophorégramme, en comparant la séquence du patient à une séquence de référence.



Résultats



I- Aspects épidémiologiques :

Dans cette étude, les 32 cas de chondrodysplasies confirmés génétiquement et répertoriés au niveau du DGM sont rapportés.

A- Sex-Ratio :

Dans la série étudiée, on note une nette prédominance masculine, à raison de 22 garçons (68,75%) pour 10 filles (31,25%), soit un sex-ratio H/F de 2,2. (**Figure 1**)

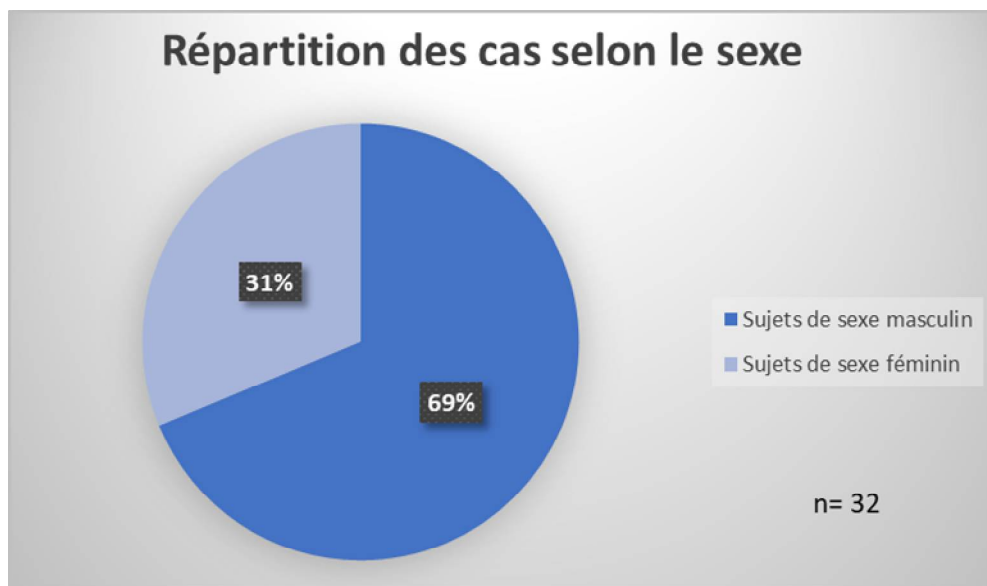


Figure 1 : Répartition des cas selon le sexe

B- Âge des patients :

L'âge moyen des patients au moment de la consultation de génétique est de 5 ans, avec des extrêmes d'âge entre 1 mois et 41 ans. (**Figure 2**)

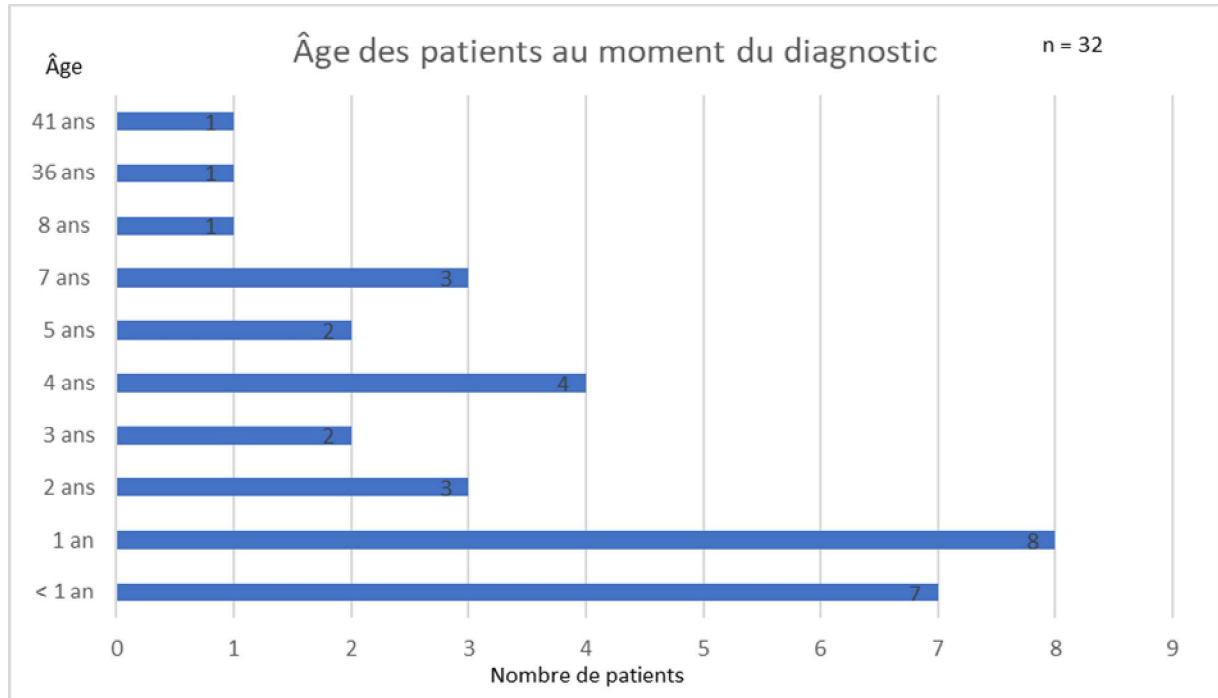


Figure 2: Âge des patients au moment du diagnostic moléculaire

C- Âge paternel à la naissance :

L'âge des pères à la naissance des patients varie de 27 à 59 ans, avec une moyenne d'âge de 41,08 ans (**Figures 3 et 4**).

Puisque les pères des patients C25, C27 et C32 sont également porteurs de la mutation, nous avons tenu compte de l'âge de leur grand-père paternel (là où la mutation a eu lieu).

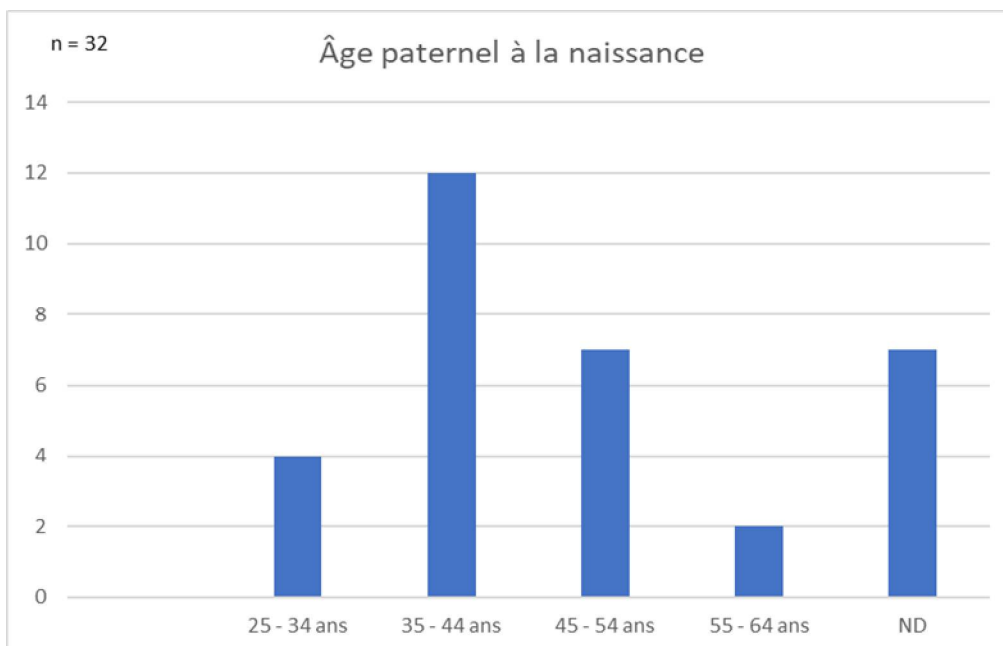


Figure 3: Nombre des pères par tranche d'âge

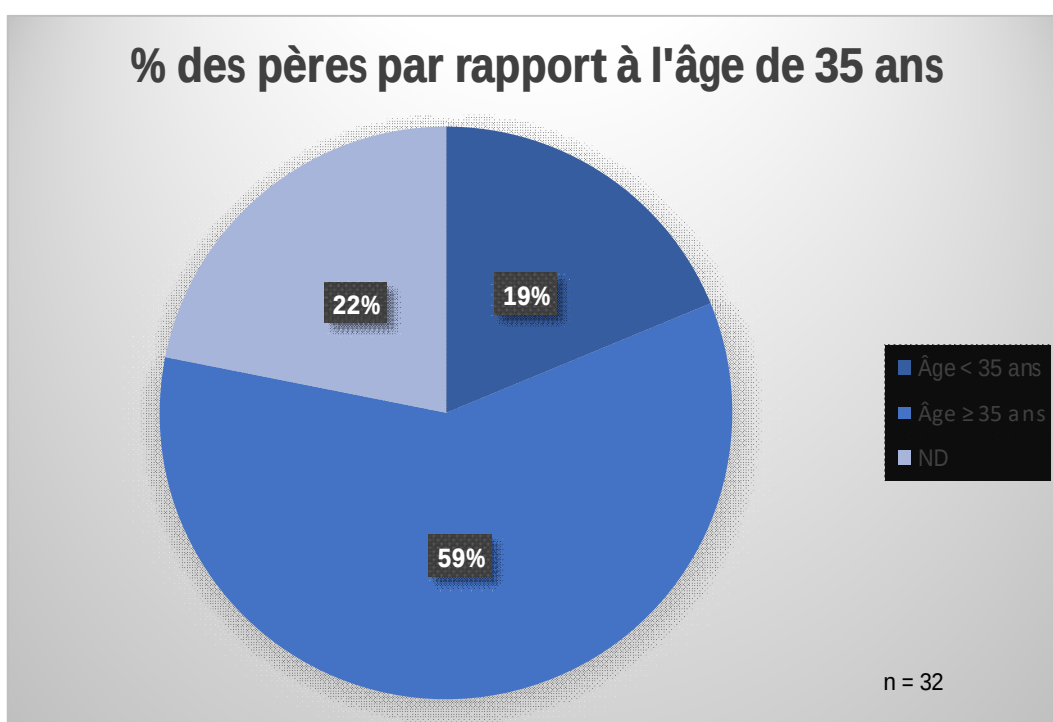


Figure 4: Répartition par tranches d'âge des pères des patients

D- Âge maternel à la naissance :

L'âge maternel à la naissance varie de 21 à 44 ans, avec une moyenne d'âge de 30,48 ans. (**Figure 5**)

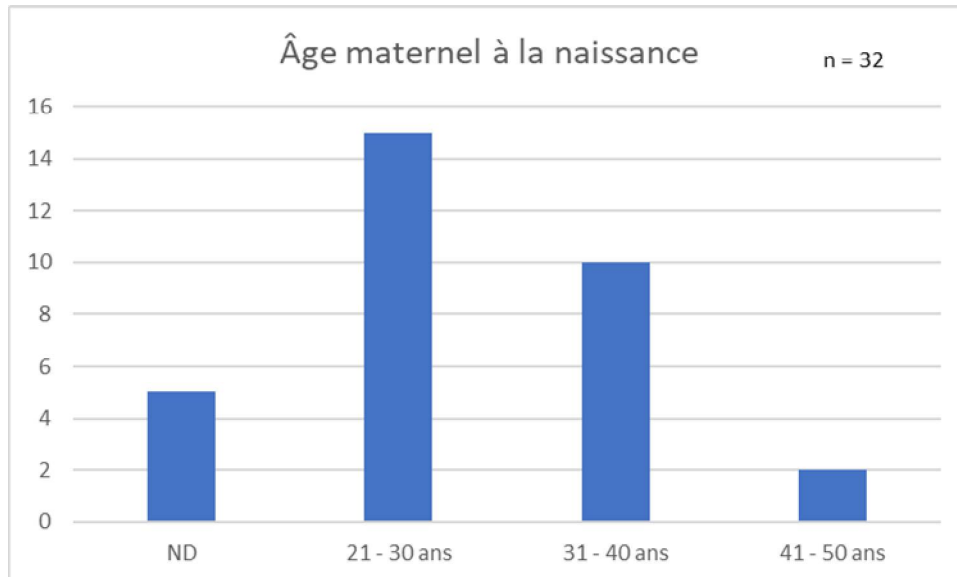


Figure 5: Nombre des mères par tranche d'âge

E- Consanguinité et cas similaires dans la famille :

Dans notre étude, 4 des patients sur 32 étaient issus d'un mariage consanguin, soit 13,33 % (**Figure 6**).

Des cas similaires familiaux sont retrouvés chez cinq patients sur 32, soit 15,62% des cas (**Figure 7**), leurs arbres généalogiques sont représentés dans les **Figures 8** et **9**.

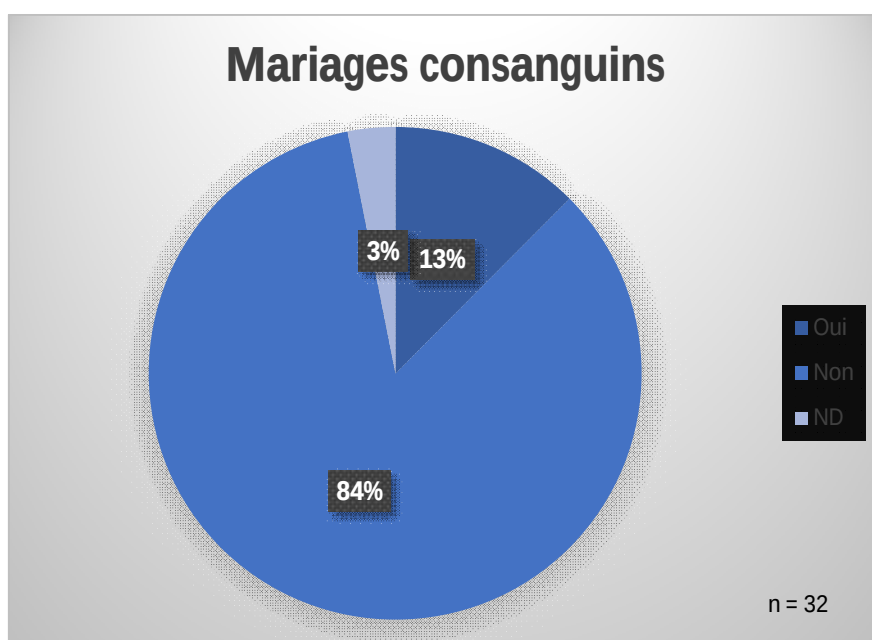


Figure 6: Taux des patients issus d'un mariage consanguin

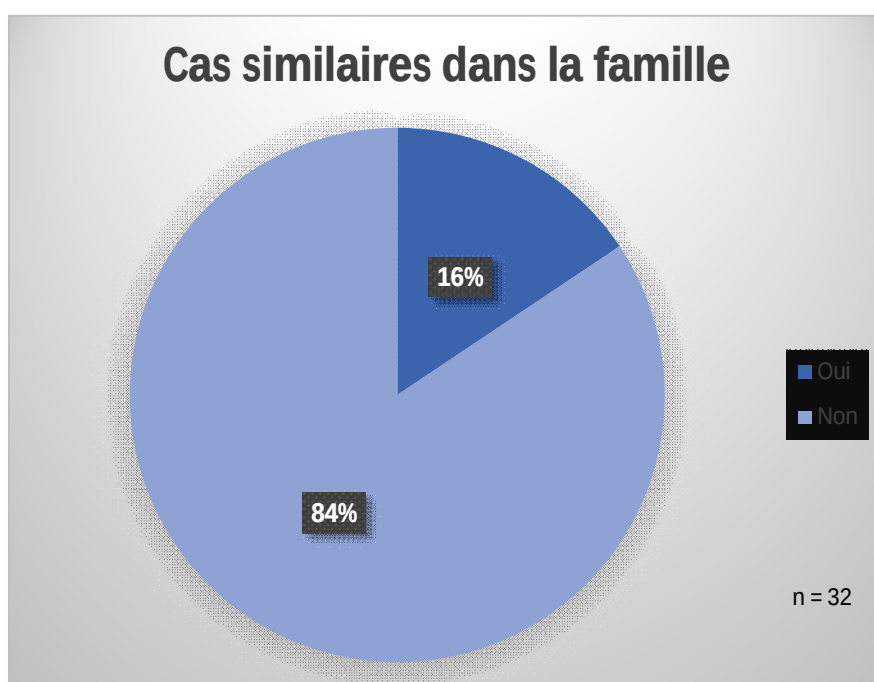


Figure 7: Taux de cas similaires dans la famille

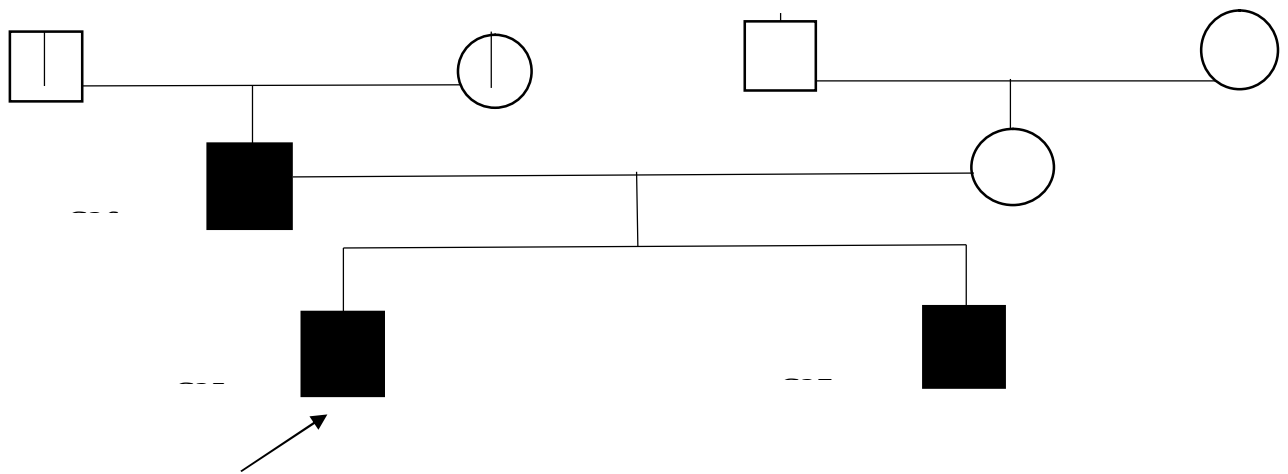


Figure 8: Arbre généalogique des patients C25, C26 et C27

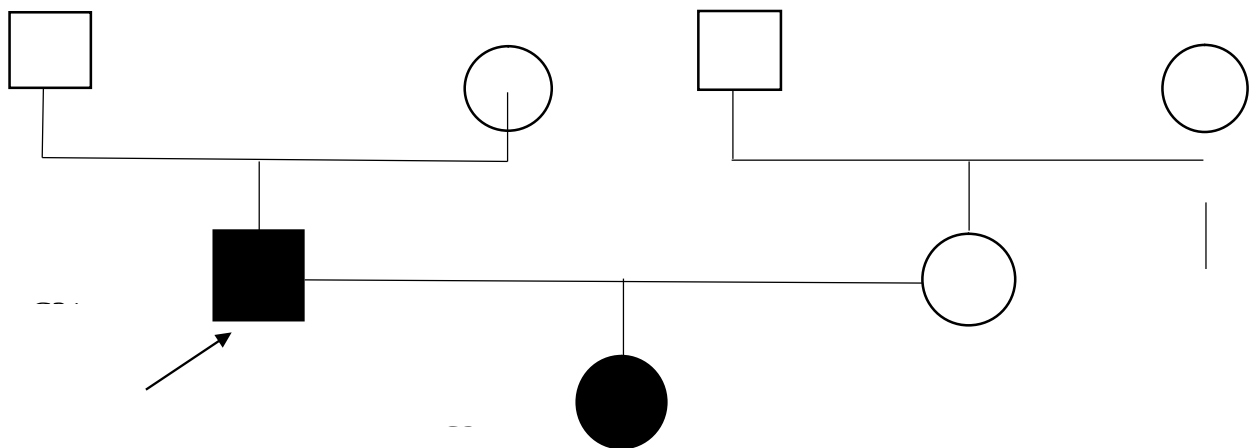


Figure 9: Arbre généalogique des patients C31 et C32

Légende :   Individus malades de sexe masculin et féminin respectivement
  Individus sains de sexe masculin et féminin respectivement
 Propositus

F- Origine ethnique :

Les patients de notre série sont issus de différentes régions du Maroc ; les résultats de la répartition selon l'origine géographique sont illustrés dans le **Tableau I**.

Tableau I: Répartition des patients selon leur origine géographique

Région	Nombre de cas	Pourcentage
Tanger-Tetouan-Al Hoceima	7	21,87%
Fes- Meknès	2	6,25%
Rabat- Salé- Kenitra	5	15,62%
Beni Mellal- Khenifra	6	18,75%
Settat- Casablanca	1	3,12%
Marrakech- Safi	3	9,37%
Daraa- Tafilalt	5	15,62%
Non connue	3	9,30%
Total	32	100%

II- Aspects cliniques et paracliniques :

A- Circonstances de découverte :

Le retard statural est le principal motif de consultation, retrouvé chez 30 patients, soit 93,75% des cas. Pour deux autres patients (6,25% des cas), ce retard statural n'était pas encore évident au moment du diagnostic, et les parents ont consulté plutôt pour une dysmorphie faciale. (**Figure 10**)

Les familles de 4 patients ont constaté ce retard statural avant l'âge de 6 mois, tandis que pour 5 autres patients, une anomalie a été détectée lors de l'échographie anténatale du troisième trimestre de grossesse (Diamètre bipariétal (BIP) augmenté et/ou longueur fémorale (LF) diminuée).

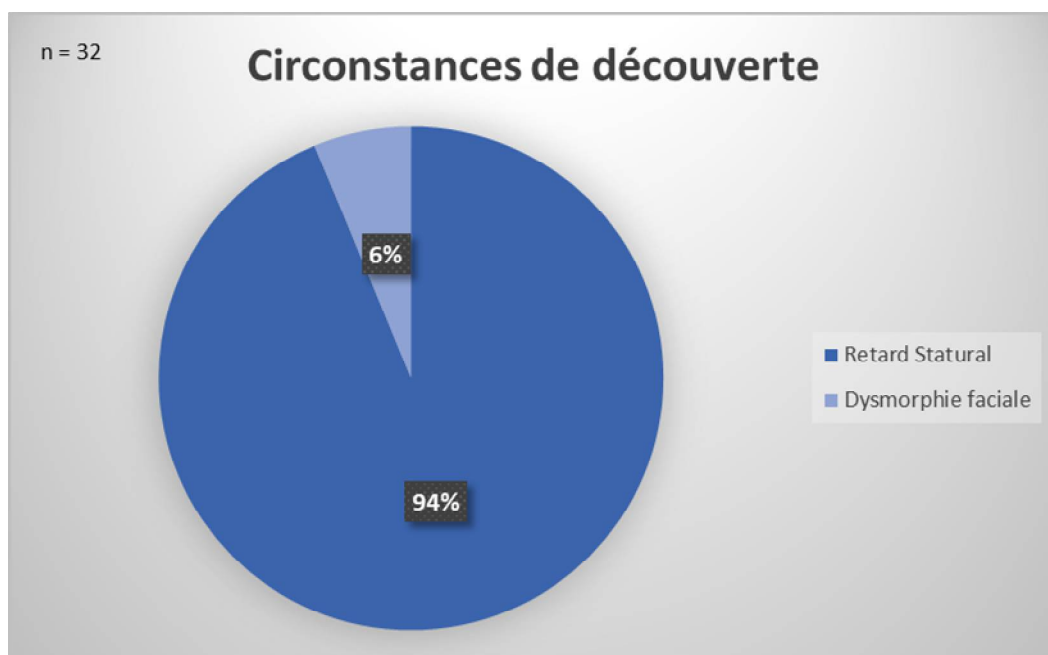


Figure 10: Répartition des patients selon les circonstances de découverte de la maladie.

B- Signes cliniques :

Les principales manifestations cliniques de chondrodysplasies observées chez les cas étudiés sont représentées dans la **Figure 11**.

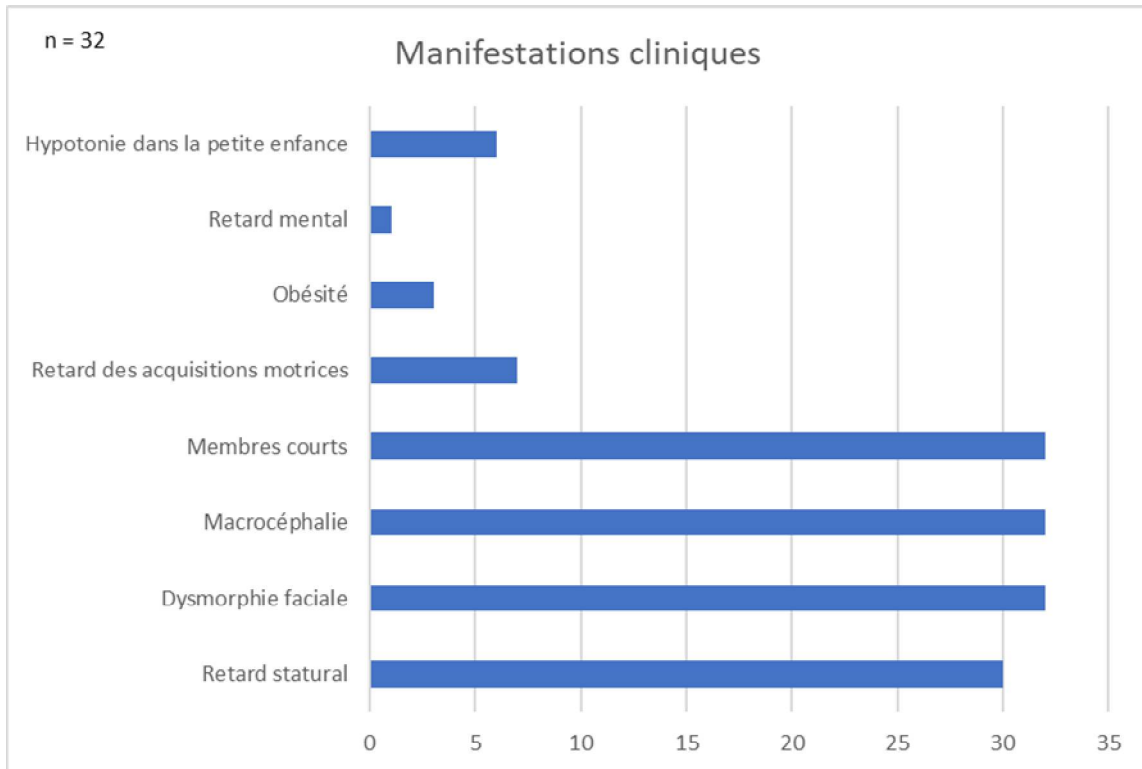


Figure 11: Principaux signes cliniques observés chez nos patients

- Le retard statural est le signe le plus marqué chez les patients de notre cohorte, présent chez 30 patients sur 32, soit 93,75% des cas, avec des variations entre -3 DS et -5 DS. (**Figure 12**)
- Une macrocéphalie est retrouvée chez tous les patients de notre série, soit 100% des cas.

- La dysmorphie faciale évocatrice d'une achondroplasie ou hypochondroplasie, comprenant des bosses frontales marquées, des oreilles bas implantées, une dépression de la racine du nez, et des narines antéversées, est présente chez tous les patients, soit 100% des cas.
- Un raccourcissement des membres avec ou sans brachydactylie et configuration en trident des mains a été constaté chez les 32 patients de notre étude, ce qui correspond à 100% des cas.
- Une hypotonie dans la petite enfance a été notée chez 6 patients de notre étude, soit 18,75% des cas.
- Un retard des acquisitions motrices (position assise, position debout et marche) est retrouvé chez 7 patients sur 32, soit 21,87% des cas.
- Les facultés intellectuelles sont conservées chez tous les patients de notre série, sauf un, soit 96,87% des cas.

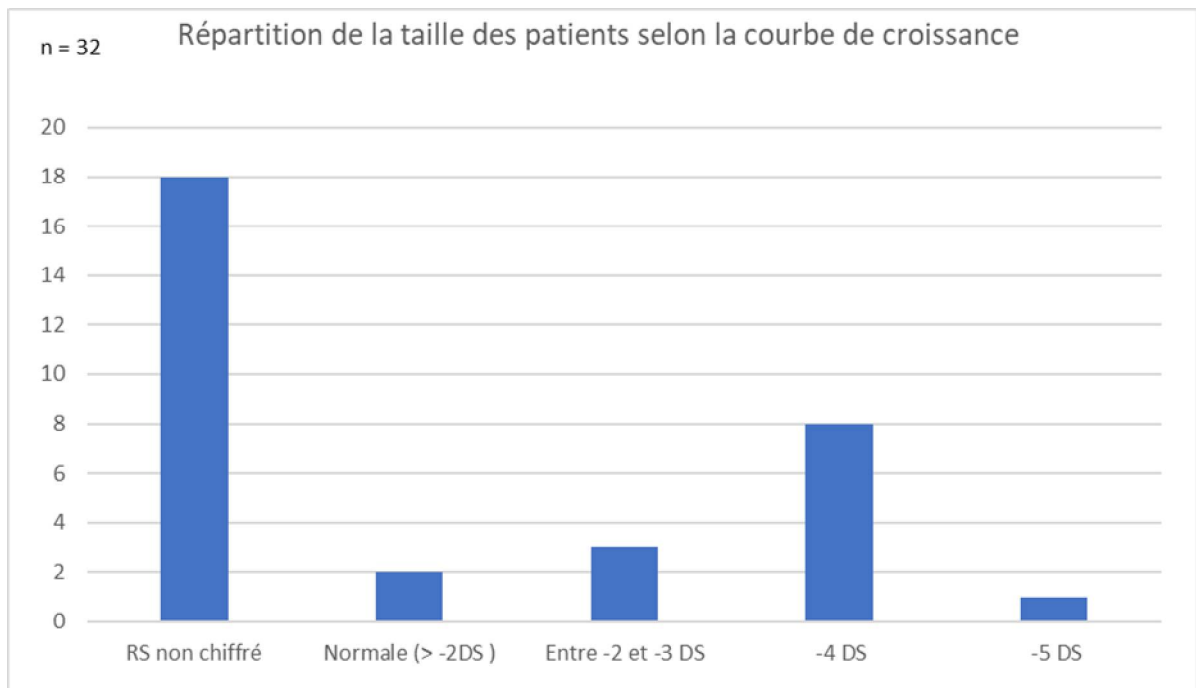


Figure 12: Répartition de la taille des patients selon la courbe de croissance

C- Signes radiologiques :

1- Radiographie standard :

- 26 patients parmi les 32 de notre étude disposent de données radiographiques, dont les résultats sont comme suit : (**Figure 13**)
 - 22 radiographies sont revenues en faveur du diagnostic d'achondroplasie ou d'hypochondroplasie selon les cas, soit 84,61%
 - Les compte - rendus radiologiques de 3 patients ont été égarés par les parents et ne figuraient pas dans leur dossiers génétiques (11,53%).
 - Pour un patient, la radiographie était non concluante (3,84%).

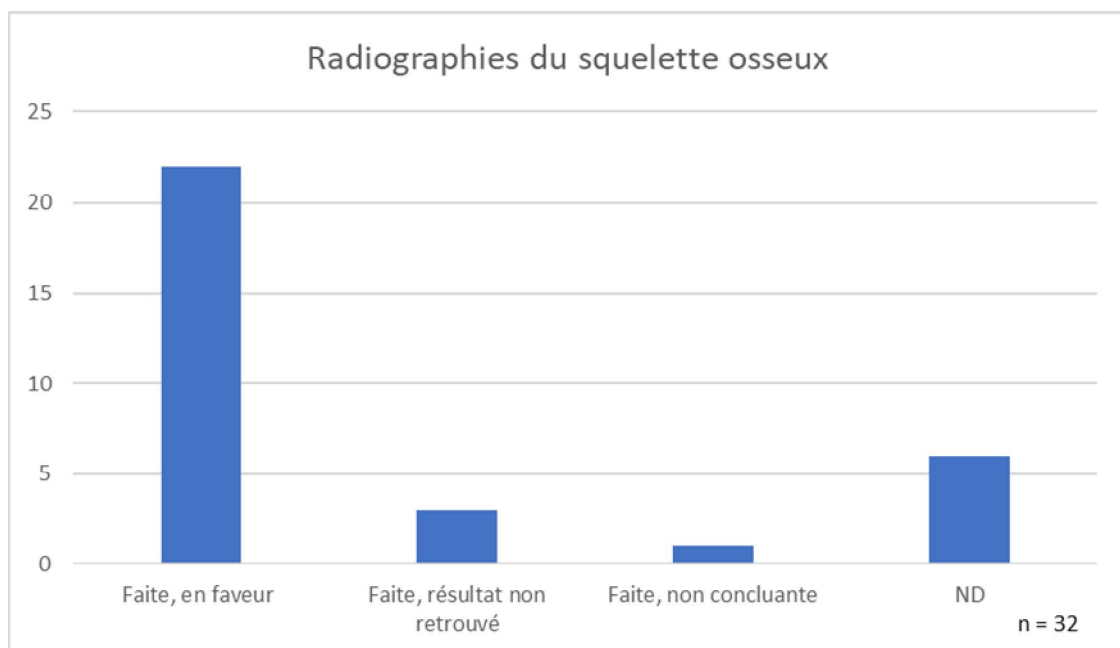


Figure 13: Répartition des radiographies standards chez nos patients selon les résultats

- Les radiographies standards des squelettes osseux des différents patients ont mis en évidence plusieurs signes en faveur d'Achondroplasie :
 - Un élargissement métaphysaire avec un aspect raccourci des os des membres
 - Une lordose lombaire
 - Un toit du cotyle horizontalisé, un aspect carré des ailes iliaques, un cartilage de conjugaison en accent circonflexe
 - Un âge osseux diminué par rapport à l'âge physiologique
 - Une hypertrophie des végétations adénoïdes
 - Une macrocranie contrastant avec une réduction des dimensions de la base du crâne et fermeture de l'angle basal.
 - Quelques illustrations sont représentées dans les images radiographiques suivantes : (**Figures 14 à 18**)



Figure 14 : Radiographie du bassin de face chez le patient C12 de notre série montrant un raccourcissement des deux fémurs, un aspect évasé des métaphyses fémorales supérieures et inférieures et des métaphyses tibio-péronières supérieures, une horizontalisation des cotyles en faveur d'une achondroplasie



Figure 15: Radiographie du cavum montrant une hypertrophie des végétations adénoïdes chez le patient C12 à l'âge de 1 an et 2 mois



Figure 16: Radiographie thoracique de face chez le patient C12 à l'âge de 1 an et 2 mois montrant des remaniements osseux du rachis, des côtes et des extrémités supérieures des humérus, compatibles avec une achondroplasie.



Figure 17: Radiographie du thorax et des membres chez la patiente C32 à l'âge de 2 mois, montrant un aspect ovoïde et radiotransparent de la métaphyse proximale des fémurs, et un aspect raccourci des os des 4 membres par rapport à l'âge, compatibles avec une achondroplasie



Figure 18: Radiographie du rachis de la patiente C32 montrant une réduction de la hauteur des corps vertébraux, un élargissement des espaces intercostaux, une discrète cyphose dorsolombaire, et un angle lombo-sacré aigu, évoquant une achondroplasie.

2- TDM cérébrale :

Elle a été réalisée chez 3 patients de notre série parmi les 32. Elle était normale chez une patiente âgée de 2 ans et 4 mois, et chez les deux autres âgés de 6 mois et demi et de 8 ans, la TDM cérébrale a objectivé les anomalies suivantes: un élargissement de l'espace sous arachnoïdien pour le premier, et chez le deuxième patient, une atrophie cérébrale cortico-sous-corticale de l'étage sus-tentorial, un élargissement des sillons sous-arachnoïdiens et des vallées sylviennes, une dilatation du système ventriculaire en particulier des ventricules latéraux, du 3^{ème} ventricule et modérément du 4^{ème} ventricule, et une atrophie modérée du tronc et du bulbe.

III- Biologie :

Un bilan biologique a été relevé des dossiers génétiques de 6 patients de notre étude. Les résultats sont représentés dans le **Tableau II**.

Tableau II: Bilan biologique réalisé chez 6 patients

	Screening néonatal	NFS	TSH	T3	T4	Ac anti TPO	IGF1	Bilan phosphocalcique
C07	---	---	---	---	---	---	N	N
C08	---	N	---	---	---	---	---	N
C12	---	---	N	N	N	---	---	---
C18	N	---	N	N	N	---	---	---
C19	---	---	élevée	---	basse	négatifs	---	---
C21	---	---	N	N	N	---	---	---

IV- Résultats moléculaires :

Comme stipulé dans les critères d'inclusion de notre étude, une mutation hétérozygote du gène *FGFR3* a été retrouvée chez tous nos patients.

Notre série porte sur un total de 32 patients appartenant à 29 familles ; les patients C25, C26 et C27 sont apparentés au premier degré, de même pour C31 et C32. Nous disposons donc de 29 résultats moléculaires au total.

- En ce qui concerne l'achondroplasie, il existe principalement deux types de mutations que l'on recherche sur l'exon 8 ou 9. Dans notre série comprenant 28 mutations confirmant le diagnostic d'achondroplasie, la mutation **c.1138G>A** a été retrouvée chez 26 familles

- sur 28, soit 92,85% des cas, tandis que la mutation **c.1138G>C** n'a été détectée que chez 2 patients sur 28, soit 7,14% des cas. (**Figures 19 à 21**)

- Pour l'hypochondroplasie, nous disposons d'un seul cas confirmé par étude moléculaire, chez qui la mutation **c.1620C>A** dans l'exon 12 a été retrouvée. (**Figure 22**)

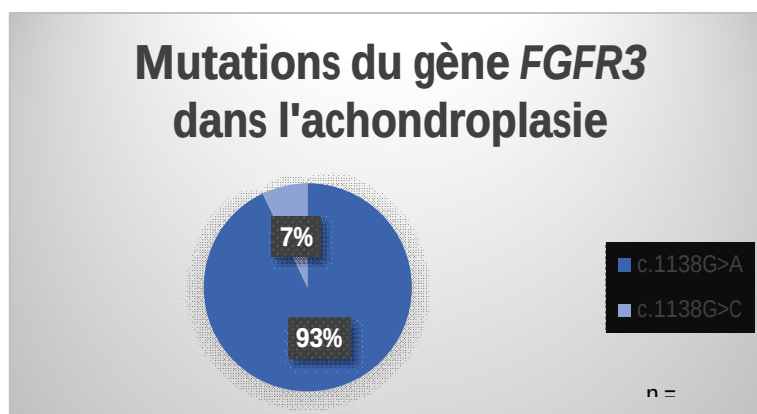


Figure 19: Comparaison du taux des deux principales mutations du gène *FGFR3* retrouvées dans l'achondroplasie

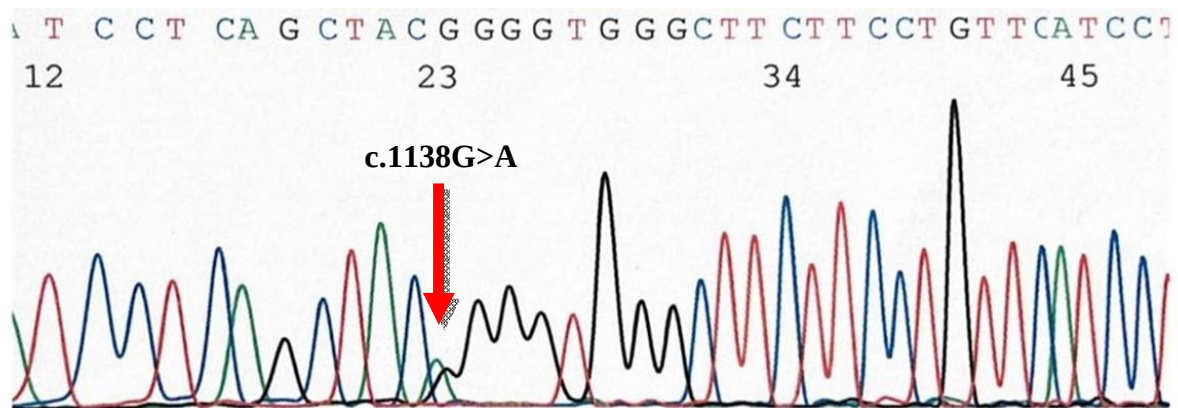


Figure 20: Electrophorégramme du patient C03 montrant la présence de la mutation **c.1138G>A (p.Gly380Arg)** au niveau de l'exon 8 du gène *FGFR3* à l'état hétérozygote par PCR séquençage selon Sanger, confirmant ainsi le diagnostic d'achondroplasie.

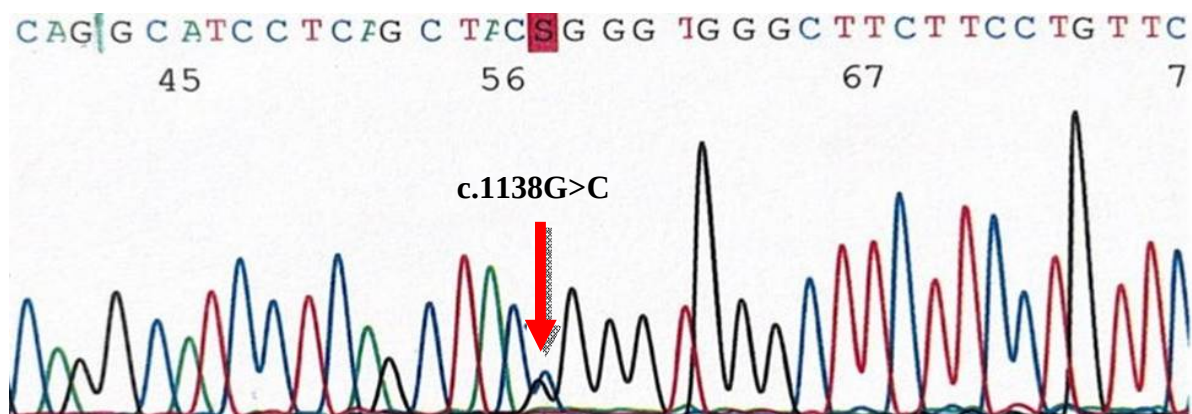


Figure 21: Electrophorégramme du patient C01 montrant la présence de la mutation **c.1138G>C (p.Gly380Arg)** au niveau de l'exon 8 du gène *FGFR3* à l'état hétérozygote par PCR séquençage selon Sanger, confirmant ainsi le diagnostic d'achondroplasie.

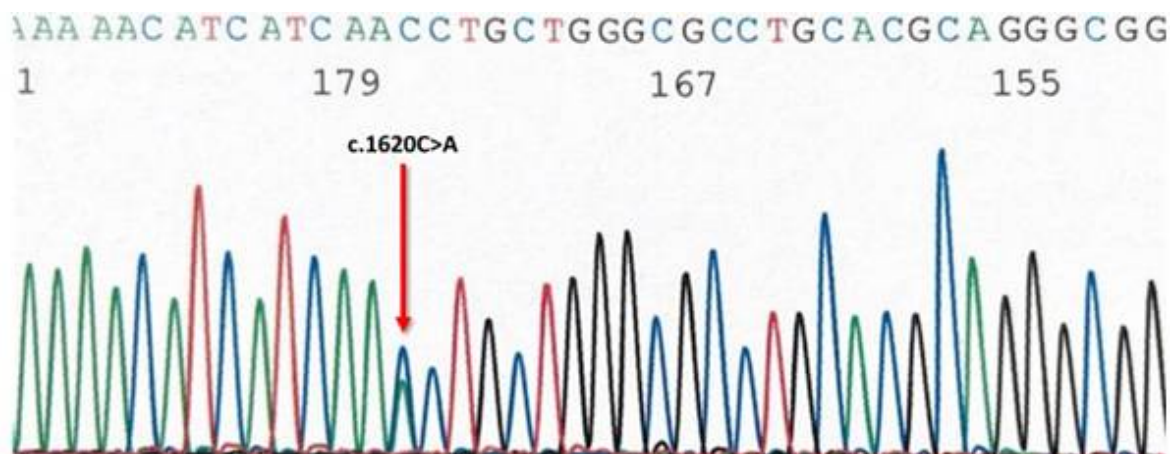


Figure 22: Electrophorégramme du patient C15 montrant la présence de la mutation **c.1620C>A (p.Asn540Lys)** au niveau de l'exon 12 du gène *FGFR3* par PCR séquençage selon Sanger, confirmant ainsi le diagnostic d'hypochondroplasie.

L'ensemble des données généalogiques, cliniques, paracliniques, et moléculaires des patients de notre cohorte sont résumés dans le **Tableau III** :

Tableau III: Récapitulatif des observations cliniques
et résultats moléculaires des patients de notre cohorte

Référence du patient	C01	C02	C03	C04
Identifiants :				
Sexe	M	F	M	M
Âge au dc moléculaire	2 ans et 3 mois	2 ans et 4 mois	4 ans	4 ans et 7 mois
Données familiales :				
Rang de naissance	4F?	2F2	1F1	ND
Consanguinité	Non	Non	Non	Non
Âge paternel	ND	44 ans	38 ans	36 ans
Âge maternel	ND	29 ans	27 ans	28 ans
Origine ethnique	Père: Taakil Mère: Zagoora	Père: Errachidia Mère: Timghir	Oulmès	Ouazzane
Grossesse	ND	Dép. de terme, acc VB siège	ND	Gsse non suivie, AVB, à domicile
Cas similaires	Non	ND	ND	Non
Clinique :				
Dév. SP:				
Retard statural	Oui (ND)	Oui (-4DS)	Oui (ND)	Oui (-4DS)
Obésité	Non	ND	ND	Non (-2DS)
S. ostéo-articulaires:				
Racourcissement rhizomélique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Oui	Oui	Oui
Brachydactylie	ND	ND	ND	ND
Config. en trident des mains	ND	ND	ND	ND
Genu varum	ND	ND	ND	Oui
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	ND	ND	ND
Hypercyphose dorsale	ND	Oui	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
S. otologiques:				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
S. neurologiques:				
Hypotonie dans la petite enfance	ND	ND	ND	ND
Retard des acquisitions motrices	ND	ND	ND	Non
Compression de la jonction crano-cervicale	Non	Non	Non	Non
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Dév. Du langage expressif	Normal	Normal	Normal	Retard
S. pulmonaires:				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
S. cutanéomuqueux:				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
Autres:	ND	ND	ND	ND
Paraclinique :				
Rx standard des os	ND	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH
Neuro-imagerie de la jonction crano-cervicale:				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Neuro-imagerie du cerveau:				
TDM	ND	Faite, normale	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Polysomnographie	ND	ND	ND	ND
Test auditif de dépistage	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>C	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg
Exon du gène FGFR3	8	8	8	9

Référence du patient	C05	C06	C07	C08
Identifiants :				
Sexe	M	M	M	F
Âge au dc moléculaire	1 an	3 mois	2 ans 3 mois	1 an 7 mois
Données familiales :				
Rang de naissance	1F1	3F3 (1 décédé)	4F4 (1 décédé à 4 mois)	3F3
Consanguinité	Oui, 3ème degré	Non	Non	Non
Âge paternel	32 ans	43 ans	35 ans	42 ans
Âge maternel	26 ans	31 ans	31 ans	27 ans
Origine ethnique	Ouazzane	ND	Azilal	Azilal
Grossesse	ND	ND	A terme, AVB, gsse gémellaire, RCIU	Gsse non suivie, à terme, AVB, pas de SNN
Cas similaires	Non	ND	Non	Non
Clinique :				
Dév. SP:				
Retard statural	Oui (> -2DS)	Oui (ND)	Oui (-4DS)	Oui (-4DS)
Obésité	Non	ND	Non (-2DS)	Non (-2DS)
<i>S. ostéo-articulaires:</i>				
Racourcissement rhizomérique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Non	Oui	Oui
Brachydactylie	ND	ND	ND	Oui
Config. en trident des mains	ND	ND	ND	Oui
Genu varum	ND	ND	Genu valgum	ND
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	ND	ND	ND
Hypercyphose dorsale	ND	ND	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
<i>S. otologiques:</i>				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
<i>S. neurologiques:</i>				
Hypotonie dans la petite enfance	Oui	ND	ND	ND
Retard des acquisitions motrices	ND	ND	ND	ND
Compression de la jonction crano-cervicale	Non	Non	Non	Non
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	ND	ND	ND	ND
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Dév. Du langage expressif	Normal	Normal	Normal	Normal
<i>S. pulmonaires:</i>				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
<i>S. cutané-muqueux:</i>				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
<i>Autres:</i>	ND	ND	ND	Hypersudation, chute de cheveux
Paraclinique :				
<i>Rx standard des os</i>	ND	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	Faite, résultats non retrouvés
<i>Neuro-imagerie de la jonction crano-cervicale:</i>				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
<i>Neuro-imagerie du cerveau:</i>				
TDM	ND	ND	ND	Faite, résultats non retrouvés
IRM	ND	ND	ND	ND
<i>Polysomnographie</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Test auditif de dépistage</i>	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg
Exon du gène FGFR3	8	8	8	8

Référence du patient	C09	C10	C11	C12
Identifiants :				
Sexe	M	M	M	M
Âge au dc moléculaire	5 ans	4 ans 5 mois	6 mois	1 an 2 mois
Données familiales :				
Rang de naissance	4F5	2F2	2F2	ND
Consanguinité	Non	Non	Non	Non
Âge paternel	41 ans	34 ans	42 ans	ND
Âge maternel	28 ans	26 ans	33 ans	ND
Origine ethnique	Père: Safi/ Mère: Essaouira	Père: Tafilalt/ Mère: Kalaat Sraghna	Rhamna	ND
Grossesse	ND	Gsse suivie, à terme, AVB, pas de RCIU	ND	Gsse suivie, AVH, dépassement de terme
Cas similaires	ND	Non	ND	ND
Clinique :				
Dév. SP:				
Retard statural	Oui (-5DS)	Oui (ND)	Oui (ND)	Oui (-2,5 DS)
Obésité	Non (-2DS)	ND	ND	Non (-1 DS)
S. ostéo-articulaires:				
Racourcissement rhizomérique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Oui	Non	Oui
Brachydactylie	ND	ND	ND	ND
Config. en trident des mains	ND	ND	ND	ND
Genu varum	ND	ND	ND	ND
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	ND	ND	ND
Hypercyphose dorsale	ND	ND	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
S. otologiques:				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
S. neurologiques:				
Hypotonie dans la petite enfance	Oui	ND	ND	ND
Retard des acquisitions motrices	Oui	ND	ND	ND
Compression de la jonction cranio-cervicale	Non	Non	Non	Non
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	ND	ND	ND	ND
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Dév. Du langage expressif	Retard	Normal	Normal	Normal
S. pulmonaires:				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
S. cutané-muqueux:				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
Autres:	ND	ND	ND	Végétations adénoïdes
Paraclinique :				
Rx standard des os	ND	Faite, en faveur d'ACH	ND	Faite, en faveur d'ACH
Neuro-imagerie de la jonction cranio-cervicale:				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Neuro-imagerie du cerveau:				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Polysomnographie	ND	ND	ND	ND
Test auditif de dépistage	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg
Exon du gène FGFR3	8	8	8	8

Référence du patient	C13	C14	C15	C16
Identifiants :				
Sexe	M	F	M	M
Âge au dc moléculaire	4 mois	3 ans	7 ans	1 an
Données familiales :				
Rang de naissance	4F4 (2 décédés)	4F5 (2 décédés)	2F3	1F1
Consanguinité	Non	Oui (1er degré)	Non	Non
Âge paternel	27 ans	ND	ND	37 ans
Âge maternel	25 ans	ND	ND	23 ans
Origine ethnique	Père: Kenitra/ Mère: Kalaat Sraghna	Zagoora	ND	Ouazzane
Grossesse	Gsse suivie, AVH (macrosomie)	ND	ND	Gsse suivie, AVH à terme, pas de SNN
Cas similaires	Non	Non	ND	Non
Clinique :				
Dév. SP:				
Retard statural	Non	Oui (-4DS)	Oui (ND)	Oui (-4DS)
Obésité	Macrosomie	ND	ND	Oui
S. ostéo-articulaires:				
Raccourcissement rhizomérique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Oui	Oui	Oui
Brachydactylie	ND	Oui	ND	Oui
Config. en trident des mains	ND	ND	ND	ND
Genu varum	ND	ND	ND	ND
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	ND	Oui	ND
Hypercyphose dorsale	ND	ND	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
S. otologiques:				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
S. neurologiques:				
Hypotonie dans la petite enfance	ND	ND	ND	ND
Retard des acquisitions motrices	ND	ND	ND	ND
Compression de la jonction crano-cervicale	Non	Oui	Non	Non
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	ND	ND	ND	ND
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Dév. Du langage expressif	Normal	Normal	Normal	Normal
S. pulmonaires:				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
S. cutané-muqueux:				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
Autres:	ND	ND	ND	3 crises d'épilepsie (sous Dépakine)
Paraclinique :				
Rx standard des os	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'HCH	Faite, en faveur d'ACH
Neuro-imagerie de la jonction crano-cervicale:				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Neuro-imagerie du cerveau:				
TDM	ND	Demandée	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Polysomnographie	ND	ND	ND	ND
Test auditif de dépistage	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>A	c.1138G>C	c.1620C>A	c.1138G>A
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Asn540Lys	p.Gly380Arg
Exon du gène FGFR3	8	8	12	8

Référence du patient	C17	C18	C19	C20
Identifiants :				
Sexe	M	F	M	M
Âge au dc moléculaire	1 an 3 mois	1 mois	7 ans	6 mois et demi
Données familiales :				
Rang de naissance	4F4	2F2	1F1	2F2 (3 avortements)
Consanguinité	Non	Non	Non	Oui, 2ème degré
Âge paternel	58 ans	49 ans	50 ans	36 ans
Âge maternel	43 ans	40 ans	32 ans	27 ans
Origine ethnique	Père: Kalaat Sraghna Mère: Taounate	Casablanca	Beni Mellal	Taza
Grossesse	Gsse suivie, AVB, cri immédiat	ND	Gsse suivie, AVH	Gsse suivie, AVB, pas de cri immédiat
Cas similaires	Non	Non	Non	Non
Clinique :				
<i>Dév. SP:</i>				
Retard statural	Oui (ND)	Oui (ND)	Oui (-4DS)	Non (-1DS)
Obésité	ND	ND	Non (-1DS)	Non (normal)
<i>S. ostéo-articulaires:</i>				
Raccourcissement rhizomélique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Non	Oui	Oui
Brachydactylie	ND	Oui	ND	ND
Config. en trident des mains	ND	Oui	ND	ND
Genu varum	ND	ND	ND	ND
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	ND	ND	ND
Hypercyphose dorsale	ND	ND	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
<i>S. otologiques:</i>				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
<i>S. neurologiques:</i>				
Hypotonie dans la petite enfance	Non	ND	Oui	ND
Retard des acquisitions motrices	Oui	ND	Oui	Non
Compression de la jonction crano-cervicale	ND	ND	ND	ND
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	ND	ND	ND	ND
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Dév. Du langage expressif	Normal	Normal	Normal	Normal
<i>S. pulmonaires:</i>				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
<i>S. cutané-muqueux:</i>				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
<i>Autres:</i>	ND	ND	Hypothyroïdie	ND
Paraclinique :				
<i>Rx standard des os</i>	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	Faite
<i>Neuro-imagerie de la jonction crano-cervicale:</i>				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
<i>Neuro-imagerie du cerveau:</i>				
TDM	ND	ND	ND	Faite, en faveur d'ACH
IRM	ND	ND	ND	ND
<i>Polysomnographie</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Test auditif de dépistage</i>	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg
Exon du gène FGFR3	8	8	8	8

Référence du patient	C21	C22	C23	C24
Identifiants :				
Sexe	M	F	F	F
Âge au dc moléculaire	1 an	1 an 6 mois	4 ans 6 mois	3 mois
Données familiales :				
Rang de naissance	4F4	2F2	2F3 (1 avortement)	4F4
Consanguinité	Non	Non	Non	Non
Âge paternel	54 ans	36 ans	47 ans	45 ans
Âge maternel	32 ans	30 ans	37 ans	44 ans
Origine ethnique	Arbaoua	Père: Zagoora Mère: Tazarine	Père: Hoceima Mère: Meknès	Tanger
Grossesse	Gsse non suivie, à terme, AVB	Gsse suivie, à terme	Gsse suivie	ND
Cas similaires	Non	Non	Non	Non
Clinique :				
Dév. SP:				
Retard statural	Oui (ND)	Oui (-3DS)	Oui (ND)	Oui (ND)
Obésité	Non	Non (-2DS)	ND	ND
S. ostéo-articulaires:				
Racourcissement rhizomérique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Oui	Oui	Oui
Brachydactylie	Oui	ND	Oui	ND
Config. en trident des mains	Oui	ND	ND	ND
Genu varum	ND	ND	ND	ND
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	Oui	ND	ND
Hypercyphose dorsale	ND	ND	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
S. otologiques:				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
S. neurologiques:				
Hypotonie dans la petite enfance	Oui	ND	Non	ND
Retard des acquisitions motrices	Oui	ND	Non	ND
Compression de la jonction crano-cervicale	Non	Non	Non	Non
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	ND	ND	ND	ND
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Dév. Du langage expressif	Normal	Normal	Normal	Normal
S. pulmonaires:				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
S. cutané-muqueux:				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
Autres:	ND	ND	ND	ND
Paraclinique :				
Rx standard des os	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	Faite, résultats non retrouvés	Faite, en faveur d'ACH
Neuro-imagerie de la jonction crano-cervicale:				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Neuro-imagerie du cerveau:				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Polysomnographie	ND	ND	ND	ND
Test auditif de dépistage	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg
Exon du gène FGFR3	8	8	8	8

Référence du patient	C25*	C26*	C27*	C28
Identifiants :				
Sexe	M	M	M	F
Âge au dc moléculaire	7 ans 9 mois	41 ans	5 ans	8 ans
Données familiales :				
Rang de naissance	1F2	ND	2F2	2F2
Consanguinité	Non	ND	Non	Oui, 1er degré
Âge paternel	ND	ND	ND	33 ans
Âge maternel	21 ans	ND	24 ans	31 ans
Origine ethnique	Père: Benjoua Mère: Beni Mellal	Benjoua	Père: Benjoua Mère: Beni Mellal	Ouazzane
Grossesse	ND	ND	ND	ND
Cas similaires	Oui: père et frère	Oui: deux fils	Oui: père et frère	Non
Clinique :				
<i>Dév. SP:</i>				
Retard statural	Oui (ND)	Oui (ND)	Oui (ND)	Oui (ND)
Obésité	ND	ND	ND	ND
<i>S. ostéo-articulaires:</i>				
Raccourcissement rhizomérique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Oui	Oui	Oui
Brachydactylie	ND	ND	ND	ND
Config. en trident des mains	ND	ND	ND	ND
Genu varum	ND	ND	ND	ND
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	ND	ND	ND
Hypercyphose dorsale	ND	ND	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
<i>S. otologiques:</i>				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
<i>S. neurologiques:</i>				
Hypotonie dans la petite enfance	ND	ND	ND	Oui
Retard des acquisitions motrices	ND	ND	ND	Oui
Compression de la jonction crano-cervicale	Non	Non	Non	Non
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	ND	ND	ND	ND
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Retard
Dév. Du langage expressif	Normal	Normal	Normal	Normal
<i>S. pulmonaires:</i>				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
<i>S. cutané-muqueux:</i>				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
<i>Autres:</i>	ND	ND	ND	ND
Paraclinique :				
<i>Rx standard des os</i>	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	Faite, en faveur d'ACH	ND
<i>Neuro_imagerie de la jonction crano-cervicale:</i>				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
<i>Neuro-imagerie du cerveau:</i>				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
<i>Polysomnographie</i>	ND	ND	ND	ND
<i>Test auditif de dépistage</i>	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg
Exon du gène FGFR3	8	8	8	8

* Les patients C25, C26 et C27 sont apparentés (père et deux fils)

Référence du patient	C29	C30	C31**	C32**
Identifiants :				
Sexe	M	F	M	F
Âge au dc moléculaire	3 ans 10 mois	1 an 2 mois	36 ans	7 mois
Données familiales :				
Rang de naissance	2F2 (1 avortement)	3F3 (1 avortement)	5F5	1F1
Consanguinité	Non	Non	Non	Non
Âge paternel	45 ans	59 ans	32 ans	36 ans
Âge maternel	31 ans	40 ans	27 ans	30 ans
Origine ethnique	Père: Sefrou Mère: Midelt	Salé	Jbala	Rabat
Grossesse	Gsse suivie, AVH, macrosomie	Gsse suivie, AVB	ND	ND
Cas similaires	Non	Non	Oui (fille)	Oui (père)
Clinique :				
Dév. SP:				
Retard statural	Oui (-4DS)	Oui (ND)	Oui (ND)	Oui (ND)
Obésité	Non (-1DS)	ND	ND	Oui
S. ostéo-articulaires:				
Raccourcissement rhizomérique des mb	Oui	Oui	Oui	Oui
Macrocéphalie	Oui	Oui	Oui	Oui
Dysmorphie faciale	Oui	Oui	Oui	Oui
Brachydactylie	ND	ND	Oui	Oui
Config. en trident des mains	ND	ND	Oui	Oui
Genu varum	ND	ND	ND	ND
Limitation de l'extension du coude	ND	ND	ND	ND
Hyperlordose lombaire	ND	ND	ND	ND
Hypercyphose dorsale	ND	ND	ND	ND
Hyperlaxité articulaire	ND	ND	ND	ND
S. otologiques:				
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne	Non	Non	Non	Non
Surdité de transmission	Non	Non	Non	Non
S. neurologiques:				
Hypotonie dans la petite enfance	Oui	Non	ND	ND
Retard des acquisitions motrices	Oui	Oui	ND	ND
Compression de la jonction crânio-cervicale	Non	Non	Non	Non
Sténose spinale	ND	ND	ND	ND
Myélopathie cervicale	ND	ND	ND	ND
Facultés intellectuelles	Conservées	Conservées	Conservées	Conservées
Dév. Du langage expressif	Normal	Normal	Normal	Normal
S. pulmonaires:				
Tr. Pulmonaires restrictifs	ND	ND	ND	ND
SAOS	ND	ND	ND	ND
S. cutané-muqueux:				
Acanthosis nigricans	Non	Non	Non	Non
Autres:	ND	ND	ND	ND
Paraclinique :				
Rx standard des os	Faite, résultats non retrouvés	Faite, en faveur d'ACH	Non faite	Faite, en faveur d'ACH
Neuro-imagerie de la jonction crânio-cervicale:				
TDM	ND	ND	ND	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Neuro-imagerie du cerveau:				
TDM	Faite, en faveur d'ACH	ND	Non faite	ND
IRM	ND	ND	ND	ND
Polysomnographie	ND	ND	ND	ND
Test auditif de dépistage	ND	ND	ND	ND
Etude moléculaire :				
Mutation FGFR3	c.1138G>A	c.1138G>A	c.1138G>A	en cours
Protéine	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	p.Gly380Arg	
Exon du gène FGFR3	8	9	9	

** Les patients C31 et C32 sont apparentés (père et fille)

Dév:

Développement, SP: staturo-pondéral, Dc : Diagnostic, S. : Signes, Mb: Membres, Tr: Troubles, SAOS: Syndrome d'apnée obstructive du sommeil, Rx: Radiographie, TDM:

Tomodensitométrie, IRM: Imagerie par Résonnance Magnétique, PEC: Prise en charge, M: Masculin, F: Féminin, ND: Non déterminé, ACH: Achondroplasie, HCH: Hypochondroplasie,

Rang de naissance 'F': Fraterie, Fc: Fausse couche, SA: Semaine d'aménorrhée, AVB: accouchement par voie basse, AVH: accouchement par voie haute, Gsse: Grossesse, Dép :

Dépassement, RCIU: Retard de croissance intra-utérin, RPM: Retard psycho-moteur, SNN: souffrance néonatale, DS: Déviations standard



Discussion



I- Historique :

Il existe plus de 200 dysplasies squelettiques, un groupe hétérogène de troubles génétiques caractérisés par une disparité dans la taille et la forme des membres, du tronc, et/ou du crâne qui se traduisent souvent par une petite taille disproportionnée. Le diagnostic est établi sur la base des résultats cliniques, les critères radiologiques, les antécédents familiaux et, de plus en plus, les résultats de tests génétiques.

- L'achondroplasie (OMIM 100800) a été décrite pour la première fois par Jules Parrot en 1878. Et en 1900, Pierre Marie en a relevé les principales caractéristiques chez les enfants et les adultes, bien que cette affection ait été reconnue plus tôt, comme le montre l'art de l'Égypte, de la Grèce et de Rome (9). De nombreuses sculptures de la terrasse des éléphants à Angkor Thom au Cambodge représenteraient des nains achondroplasies sculptés dont le réalisme autorise le diagnostic de la maladie, c'est l'une des références les plus anciennes à l'achondroplasie connues à ce jour (**Figure 23**). L'achondroplasie signifie littéralement " sans formation de cartilage " et est classée comme une dysplasie de la plaque de croissance (10). Elle constitue la dysplasie squelettique non létale la plus courante (11). Ce terme a été utilisé pour la distinguer du rachitisme, une des nombreuses autres anomalies de la croissance osseuse .

- Dès 1955 une étude a constaté qu'un âge parental paternel supérieur à 35 ans augmentait le risque d'apparition de cette pathologie (12). En 1994, le gène responsable de l'achondroplasie a été localisé par deux groupes dans la région distale de 2,5 Mb du chromosome 4. La même année, le gène causant l'hypochondroplasie a également été lié au bras court du chromosome 4. Cette étude a ainsi déterminé que ces deux affections étaient génétiquement liées (7). La mutation causale de la partie transmembranaire du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (*FGFR3*) a été identifiée pour la première fois en 1994 par Laurence Legeai-Mallet à l'hôpital Necker de Paris.

Les acteurs Paul Cagelet (Canadien), Peter Dinklage, Verne Troyer (Américains) et Mimie Mathy (Française) sont atteints d'ACH, ainsi que la plus petite femme au monde, l'indienne Jyoti Amge. Parmi les sportifs, la nageuse britannique Ellie Simmonds, quadruple championne paralympique et plus jeune récipiendaire de l'ordre de l'Empire britannique et l'haltérophile français Axel Bourlon en sont également atteints.

- L'hypochondroplasie (OMIM 146000) a probablement été décrite pour la première fois par Ravenna en 1913 mais n'a été reconnue que beaucoup plus tard, le terme ayant été suggéré en 1961 par Lamy et Maroteaux (13). Les cinq premiers cas ont été décrits cliniquement en 1969 (14). Il s'agit d'une chondrodysplasie présentant certaines ressemblances avec l'achondroplasie, mais avec une symptomatologie moindre pouvant être distinguée de cette dernière sur des bases cliniques et radiographiques (15).

- En 1995, Bellus et al. ont démontré qu'une mutation récurrente (p.Asn540Lys) dans le domaine tyrosine kinase du gène *FGFR3* était présente chez 8 patients sur 14 non apparentés atteints d'hypochondroplasie (7).

- En 2013, une autre mutation dans le gène *FGFR3* a été découverte chez une femme Chinoise de 25 ans atteinte d'hypochondroplasie; il s'agit d'une transversion hétérozygote c.1024G>T dans le gène *FGFR3*, entraînant une substitution p.Gly342Cys (16).

Quelle que soit la date à laquelle est apparue la première référence médicale au nanisme, cette date est bien plus récente que les descriptions dépeintes avec une incroyable précision par le peintre espagnol Diego Rodríguez de Silva y Velázquez (1599-1660), sous le patronage du roi Philippe IV (17) (**Figure 24**).

Les individus que nous appelons aujourd'hui médicalement des « nains » sont apparus dans les arts visuels de nombreuses cultures et sur de vastes périodes de temps. Par exemple, Seneb, un nain égyptien marié à la princesse Sentyotes et chargé de plusieurs responsabilités importantes de surveillance dans la maison royale, a été représenté dans une sculpture enterrée à Gizeh vers 2500 avant J.-C (17,18) . La statue du nain Seneb avec sa famille évoque plus probablement une hypochondroplasie car si on est frappé par la faible longueur de ses membres, sa face n'est pas dysmorphique(19) (**Figure 25**). De même, on trouve des images de nains sur des vases de la Grèce antique, des céramiques chinoises, des gravures japonaises, des reliefs en pierre en Inde et des objets de la civilisation Maya (17,18).

Le nain Morgante à la chasse, peint par Agnolo Bronzino en 1553 est une œuvre exceptionnelle et le cas le mieux documenté d'achondroplasie (**Figure 26**). En effet, on peut le contempler nu, à la fois de face et de dos, reproduit avec une finesse exceptionnelle ce qui permet une analyse anatomique précise. On peut voir ainsi la dysmorphie faciale, l'hyperlordose lombaire, le genu varum associé aux plissements de la peau dans la zone poplitée qui permet de porter le diagnostic avec certitude (19).



Figure 23: Sculptures de nains achondroplases à la terrasse des éléphants à Angkor Thom, Cambodge remontant au XVIème siècle.

([ANGKOR by Jaca Book - Issuu](#))



Figure 24: Portrait de « Francisco Lezcano » ou « El Niño de Vallecas », probablement atteint d'achondroplasie, peint par Diego Velázquez en 1649.

Musée Prado, Madrid, Espagne



Figure 25: Seneb (à gauche), sa femme Senetites (à droite) et leurs enfants en dessous, Musée Egyptien du Caire.

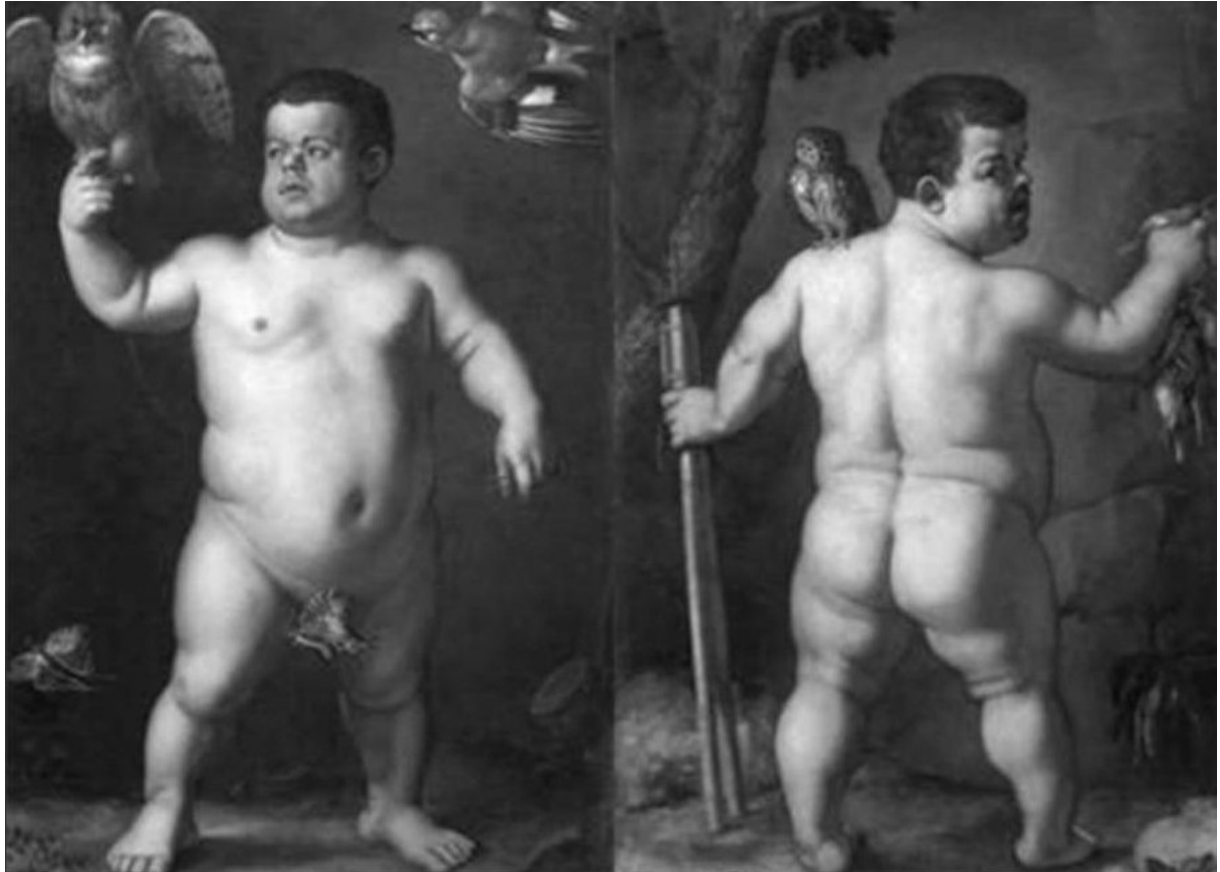


Figure 26: Le nain Morgante peint par le peintre Bronzino:
Le plus bel exemple artistique d'achondroplasie (19).

II- Physiopathologie :

A- Récepteur FGFR3 et ossification enchondrale :

L'ossification enchondrale repose sur une forte activité mitotique permettant la prolifération des chondrocytes puis leur maturation indispensable à la croissance des os longs, du rachis et de la base du crâne. Cette ossification est organisée spatialement en 4 zones contigües de l'épiphyse à la métaphyse : la zone de réserve, la zone proliférative, la zone hypertrophique et la zone de minéralisation (20). Ces 4 zones permettent la croissance en longueur du cartilage puis sa différenciation en matrice osseuse.

Les chondrocytes subissent donc un cycle de vie étroitement orchestré de prolifération, d'hypertrophie, de production de matrice puis de mort cellulaire pour laisser enfin place aux ostéoblastes et être remplacés par de l'os. (**Figure 27**)

À l'exception des os plats et de certains autres os irréguliers, la plupart des os du squelette sont formés de cette manière.

La croissance osseuse est contrôlée localement et systématiquement par de multiples hormones et facteurs de croissance, tels que les FGF (facteurs de croissance des fibroblastes). Ces derniers agissent par l'intermédiaire des FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptors).

FGFR3 fait partie d'une famille de quatre récepteurs à activité tyrosine kinase, il est particulièrement répandu à la surface des chondrocytes donnant naissance à l'os cartilagineux (21), mais est également exprimé au niveau des sutures du crâne (22), des testicules (23) et du cerveau (24). Il présente une organisation structurale incluant un domaine extracellulaire avec trois boucles de type immunoglobuline (Ig), un domaine transmembranaire hydrophobe d'ancrage du récepteur dans la membrane et deux sous-domaines intracellulaires responsables de l'activité catalytique (tyrosine kinase) (25,26). (**Figure 28**)

Les FGFs peuvent agir comme des ligands en se liant aux FGFRs. Lorsque les FGFs sont absents, les FGFRs sont inactifs. Et lorsqu'ils se lient au domaine extracellulaire du récepteur, ils permettent un changement de conformation qui entraîne la dimérisation et l'activation des domaines TK intracellulaires, représentant la forme active des FGFRs (27).

L'activité tyrosine kinase du FGFR3 dans sa partie intracellulaire lui permet d'activer différentes voies de signalisation intracellulaire régulant entre autres l'angiogenèse, l'apoptose et la différenciation cellulaire (20).

Le FGFR3 est un régulateur négatif de la croissance osseuse chondrocytaire (par le biais du raccourcissement de la phase proliférative et l'accélération de la différenciation terminale) (6) qui agit essentiellement par le biais de deux voies principales : MAP kinase (Mitogene Activated Protein kinase) et STAT 1(Signal Transducers and Activators of Transcription) à l'intérieur de la cellule (26,28) . La voie Extracellular signal-regulated kinases/Mitogen-activated protein kinases (ERK/MAPK) est la principale voie de signalisation du FGFR3. C'est une voie majeure dans la réponse au facteur de croissance via leurs récepteurs membranaires tels que les récepteurs du FGF. C'est par une cascade de phosphorylation que les protéines kinases RAS, RAF, MEK et ERK vont être activées les unes après les autres et induire les modifications cellulaires (20). L'importance de la voie ERK/MAPK sur la lignée chondrocytaire est bien démontrée. Les souris surexprimant MAP/ERK Kinase-1 (MEK1) ont un phénotype proche de l'achondroplasie (20).

À l'état normal, quand le FGFR3 est activé par les facteurs de croissance (principalement les FGFs 2, 9, 18 et 23) (29). Il inhibe à la fois la prolifération et la différenciation des chondrocytes, permettant ainsi le contrôle de la croissance de l'os.

N.B : La protéine FGFR, comme son nom l'indique, a été identifiée initialement au niveau des fibroblastes, mais il en est de même pour les chondrocytes.

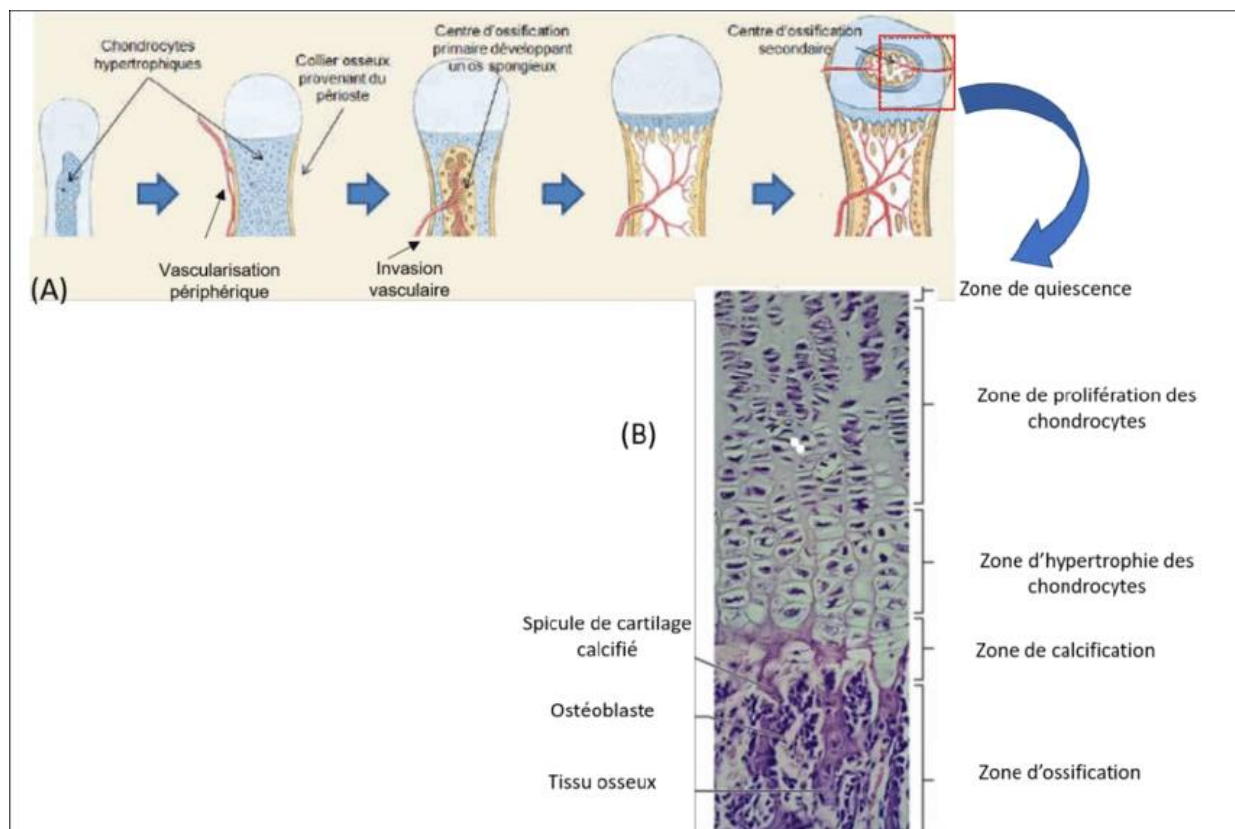


Figure 27: Ossification enchondrale (A) et croissance en longueur des os longs (B) (30)

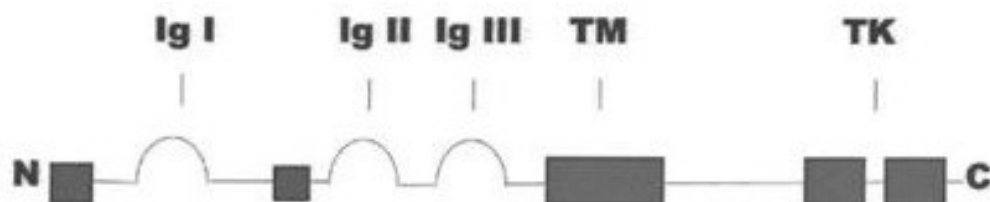


Figure 28: Schéma simplifié de la protéine FGFR3, comprenant trois domaines de type immunoglobuline (Ig), un domaine transmembranaire (TM) et la région tyrosine kinase (TK) divisée (31).

B- Chondrodysplasies dues à des mutations du gène *FGFR3* :

Des variations dans le *FGFR3* donnent un récepteur actif même sans la présence du facteur de croissance, ou qui reste actif trop longtemps après son activation. Plus le récepteur est actif constitutionnellement, plus l'atteinte sera sévère(28,32) . Les formes liées à des variations dans *FGFR3* sont par degré de sévérité l'hypochondroplasie, l'achondroplasie, et le nanisme tanatophore (33). Elles sont dûes à des mutations différentes mais dont le mécanisme est similaire : c'est une variation dite gain de fonction, à l'origine d'une protéine suractivée qui empêcherait la croissance de l'os. C'est la localisation de la mutation au niveau du gène *FGFR3* qui différencie les trois formes (34).

La majorité des mutations responsables de l'HCH sont situées dans le domaine PTK catalytique du *FGFR3*, il s'agit de mutations gain de fonction qui augmentent l'activité PTK d'une manière indépendante du ligand (27). La dysplasie osseuse au cours de l'achondroplasie est secondaire à un trouble de l'ossification endochondrale dont le processus est accéléré par la mutation du *FGFR3* qui est une mutation activatrice. Celle-ci a pour effet de stabiliser le *FGFR3* sous une forme dimérique (20). Les mutations les plus retrouvées dans l'ACH sont situées dans le domaine transmembranaire (TM) de la protéine *FGFR3*, les analyses biochimiques ont confirmé que les mutations ACH augmentent à la fois l'activité de la protéine kinase et la stabilité de la protéine mutante *FGFR3* (27).

Ainsi, l'augmentation de l'activité du *FGFR3* muté accélère le passage des chondrocytes dans les différentes zones d'ossification. La phase proliférative de l'ossification enchondrale est réduite, la phase hypertrophique puis la minéralisation surviennent précocement. La transformation des chondrocytes proliférant en chondrocytes hypertrophiques rentrant secondairement en apoptose, l'augmentation de l'activité ostéoblastique et la prolifération vasculaire aboutissent à une fusion

prématurée des différentes synchondroses et au phénotype clinique d'ACH et d'HCH (20). Histologiquement, l'ampleur des anomalies de la plaque de croissance chez les patients reflète la sévérité de la maladie (26).

Les deux mutations les plus fréquentes observées dans l'ACH et l'HCH entraînent des problèmes fonctionnels différents. Comme nous l'avons mentionné précédemment, les mutations situées dans le domaine transmembranaire (TM) font que le récepteur FGFR3 augmente l'activité de la protéine kinase et hébergent une réponse étendue en présence du ligand du FGF, tandis que celles intéressant le domaine tyrosine kinase (TK) entraînent une activation du récepteur de manière indépendante du ligand. Le récepteur peut également être activé sans dimérisation. Une différence majeure entre les deux mutations est que lorsqu'un ligand du FGF se lie au récepteur, une grande partie de la fonction du FGFR3 de type sauvage s'ensuit, ce qui annulerait probablement la mutation (35). Le retour d'une certaine fonction de type sauvage pourrait expliquer le phénotype moins sévère et moins notable de l'HCH.

Il est important de noter que plusieurs affections autres que les dysplasies squelettiques ont aussi été associées à des mutations somatiques du gène *FGFR3* ; il s'agit entre autres de kératoses séborrhéiques, de naevi épidermiques, de carcinomes urothéliaux et du myélome multiple (36,37).

III- Épidémiologie :

A- Prévalence :

- **Achondroplasie :**

L'achondroplasie est la forme la plus courante de petite taille disproportionnée héréditaire. Selon les meilleures estimations, son incidence dans le monde est comprise entre 1 cas sur 26 000 et 1 cas sur 28 000 naissances vivantes (38). Sa prévalence dans la population générale est estimée à 1,3 pour 100 000 naissances viables (39).

Aux États-Unis, sa prévalence atteint 3 à 6 cas pour 100 000 (38).

Selon la plus grande étude épidémiologique européenne utilisant les données fournies par le réseau EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), la prévalence de l'ACH en Europe est estimée à 3,05 pour 100 000 naissances vivantes. La prévalence entre les régions différait significativement, les estimations de prévalence les plus élevées étant observées à Malte, à Paris et en Ukraine (40). Dans cette même étude, parmi les cas diagnostiqués en prénatal (263 cas sur 415, soit 63,4%), environ 1 couple de parents sur 3 (soit 32%) ont opté pour une interruption médicale de grossesse (40) ; ceci pourrait sous-estimer la prévalence de l'achondroplasie dans ces pays.

Une étude menée en 2020 par Foreman et al. basée sur une méta-analyse a objectivé des variations régionales importantes en terme de prévalence de l'achondroplasie, la prévalence des naissances étant considérablement plus élevée en Afrique du Nord et au Moyen-Orient par rapport à d'autres régions, notamment l'Europe et les Amériques (41) (**Tableau IV**). Cette discordance entre les pays pourrait s'expliquer par de multiples facteurs, notamment la déclaration de la prévalence des naissances pour toutes les grossesses ou uniquement pour les naissances vivantes, les politiques de dépistage et de diagnostic prénatal, les possibilités d'interruption

médicale de grossesse pour les couples qui le souhaitent, mais aussi la taille de la population qui était beaucoup plus réduite dans les pays à prévalence élevée, et enfin les centres de naissances dans lesquelles les études ont été menées, le pourcentage des études menées dans des centres spécialisés étant plus élevé dans les pays à forte prévalence (41). Cependant, d'autres facteurs pourraient intervenir dans cette disparité, notamment l'exposition prénatale à la pollution environnementale augmentant le risque de malformations congénitales et l'âge paternel avancé (16, 43) (43).

Aujourd'hui, on compte plus de 360 000 cas d'achondroplasie dans le monde ; c'est la maladie constitutionnelle de l'os la moins rare (2,44). De nombreux médecins et surtout pédiatres peuvent donc s'attendre à rencontrer des patients affectés à un moment ou à un autre.

Selon une étude menée en 1997 par J.Goujard et al en France, s'étalant sur une période de quatre ans, une interruption médicale de grossesse a été conduite dans 35,1% des cas d'anomalies congénitales retenues en diagnostic prénatal ; il s'agissait d'achondroplasie chez 26,5% d'entre eux (45).

Tableau IV: Répartition des prévalences de l'achondroplasie dans différentes régions du monde (41)

Région	Prévalence des naissances par 100 000
Dans le monde entier	4,73
Amérique du Nord	4
Amérique du Sud	3,2
Europe	3,62
Afrique du Nord / Moyen-Orient	34,31
Afrique sub-saharienne	12,6
Asie du Sud et du Sud-Est / Océanie	10,58

- **Hypochondroplasie :**

Aucune étude visant à établir la prévalence de l'hypochondroplasie n'a été publiée, ceci est en partie dû au large éventail de phénotypes associés à cette affection. La détermination des cas est problématique car on présume que de nombreux individus affectés ne présentent aucun symptôme autre qu'une petite taille et ne cherchent pas d'intervention médicale. Cependant, il est généralement admis que l'hypochondroplasie est une dysplasie squelettique relativement courante dont la prévalence serait similaire à celle de l'achondroplasie.

Des études menées par I.Flechner et al. ont conclu que plus de 20% des retards de croissance attribués initialement à une petite taille constitutionnelle ou à un retard de croissance intra-utérin étaient en réalité dues à une chondrodysplasie ; il s'agissait d'une hypochondroplasie dans 22,93% des cas (46).

Nous ne disposons pas d'études épidémiologiques réalisées au Maroc pour les patients atteints d'achondroplasie ou d'hypochondroplasie à notre connaissance. Il n'existe pas à ce jour à ce que l'on sache d'association de soutien et d'aide spécifiquement dédiée aux personnes atteintes de chondrodysplasies, ni de registre national dans notre pays, il s'agit probablement de pathologies sous-diagnostiquées. La consanguinité n'étant pas impliquée dans les deux chondrodysplasies qui font l'objet de ce travail, on ne s'attend donc pas à ce qu'elles soient plus prépondérantes dans les pays à forte consanguinité comme le nôtre (15,25%, (47)).

Sur une période de 10 ans et 06 mois, 46 cas suspects d'achondroplasie et/ou d'hypochondroplasie ont été adressés à l'INH pour étude moléculaire. Ce nombre limité pourrait s'expliquer par la méconnaissance par les professionnels de santé/cliniciens et les familles de l'existence d'un centre de génétique où ce test est disponible, ainsi que le défaut de sensibilisation sur l'utilité de la confirmation moléculaire pour un diagnostic précis et un conseil génétique approprié, compte tenu que maintes fois on se limite au phénotype et au bilan radiologique pour poser le diagnostic.

B- Sexe :

Ces chondrodysplasies, étant des affections à transmission autosomique, semblent toucher les deux sexes de façon égale sans aucune prédominance dans les données de la littérature.

Dans notre série, les affections ont touché le sexe masculin plus que le féminin (22 garçons pour 10 filles), ce qui représente un sexe-ratio H/F de 2,2. Cette disproportion pourrait être attribuée à la petite taille de notre échantillon.

C- Âge du diagnostic moléculaire :

Le diagnostic clinique est le plus souvent anténatal dans les pays développés, par la biométrie fœtale systématique par échographie à 32 semaines d'aménorrhée, confirmé par la suite par une étude moléculaire.

Une étude menée en 1998 par A G W Hunter et al. dans les départements de génétique et les hôpitaux pédiatriques au Canada, en Australie et aux États-Unis s'est intéressée à l'âge du diagnostic moléculaire de l'achondroplasie. Selon cette enquête, tous les patients ayant un parent atteint étaient diagnostiqués avant ou à la naissance, pour ceux n'ayant pas d'antécédents familiaux d'achondroplasie, 94% des patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 1 an avec une moyenne d'âge d'environ 3 mois et demi (48).

L'hypochondroplasie est rarement reconnue cliniquement avant l'âge de 2 ans, la taille se situant dans la fourchette basse de la normale (49). Selon une étude japonaise réalisée en 2022 par Tomohiro Ishii et al., la médiane d'âge du diagnostic moléculaire des patients atteints d'hypochondroplasie était de 2 ans (50).

Pour les patients de notre cohorte, l'âge au diagnostic moléculaire se situait entre 1 mois et 41 ans, avec une moyenne d'âge de 5 ans. Cette disparité entre les pays pourrait s'expliquer notamment par le contraste dans le système sanitaire qui

conditionne l'accès aux soins, mais également par le manque d'information des professionnels de santé et des patients eux-mêmes sur les maladies rares et sur les centres spécialisés dans le diagnostic génétique. L'absence de politiques de santé spécifiques à ces maladies et la rareté de l'expertise se traduisent souvent par un diagnostic tardif et un accès difficile aux soins.

D- Âge paternel à la naissance :

Une étude menée en 2022 par A.B Kahraman et al. a déduit que l'âge paternel moyen des patient atteints d'achondroplasie était de 36,2 ans (51).

Selon une revue de The Asian Journal of Andrology, la moyenne d'âge des pères de patients ayant une mutation du gène *FGFR3* au moment de leur naissance était supérieure de 6,1 ans à celle des pères d'enfants normaux au sein de la même population (52).

Des études menées en Angleterre en 1952 et au Danemark en 1941 ont trouvé que les moyennes d'âge des pères de patients atteints d'achondroplasie au moment de leurs naissances étaient respectivement de 37,7 et 38,7 ans (12). Une autre menée au Brésil en 2018 par José Ricardo Magliocco Ceroni et al. ont déduit une moyenne d'âge paternel à la conception de 37,2 ans (53).

Dans toutes les études rapportées, l'âge paternel moyen des enfants achondroplasiques est de 3,1 à 7,2 ans plus élevé que celui des témoins (54).

Dans notre série, la moyenne d'âge des pères de nos patients est de 41,08 ans, ceci correspond aux statistiques rapportés dans la littérature.

E- Caractère familial :

Ces deux affections sont presque toujours dues à une mutation de novo à transmission autosomique dominante. Un parent atteint a donc 50% de risque de transmettre la mutation à son descendant. Des cas familiaux sont rapportés dans plusieurs séries ; ils sont retrouvés chez 79 patients sur 193 dans la série de Bellus et al. (7), Jose Ricardo Magliocco Ceroni et al. pour leur part les retrouvent dans 4 cas sur 39 (53).

Pour notre cohorte, nous retrouvons ce caractère familial chez 5 patients sur 32, appartenant à deux familles.

IV- Génétique :

Dans cette partie, nous allons étudier le gène *FGFR3*.

Dans la littérature, une mutation du gène *FGFR3* est retrouvée chez presque tous les patients atteints d'achondroplasie (55). L'hypochondroplasie, pour sa part, n' a été liée à des mutations du gène *FGFR3* que 50 à 70% des cas (13,56).

A- Le gène *FGFR3* :

Le gène *FGFR3*, nommé également *ACH*, *CD333*, *CEK2*, *HSFGFR3EX* et *JTK4*, est localisé au niveau du locus 4p16.3 (**Figure 29**). Il s'étend approximativement sur 15 Kb, comprend 19 exons et 18 introns et code pour la protéine FGFR3 composée de 840 acides aminés (57,58). L'ADNc est constitué de 4,4 kb et contient un cadre de lecture ouvert de 2 520 nucléotides (59). La contribution de chaque exon dans différents domaines de la protéine FGFR3 est représentée dans la **figure 30**. Le produit protéique du gène *FGFR3* est codé par les exons 2 à 18 (60). L'épissage alternatif de la seconde moitié du troisième domaine Ig produit deux isoformes: IIIb (codé par les exons 7 et 8) et IIIc (codé par les exons 7 et 9) (61). Le domaine transmembranaire est codé par l'exon 10. La délétion des exons 9 et 10 est censée induire une perte de fonction des deux isoformes IIIb et IIIc de FGFR3 (62).

Le gène *FGFR3* est associé à 167 phénotypes.

La plupart des mutations du gène *FGFR3* sont observées au niveau de l'exon 9 pour l'achondroplasie, et au niveau de l'exon 12 pour l'hypochondroplasie. D'autres mutations plus rares ont été localisées au niveau des exons 3, 5, 7, 10 et 13 (63).

Les mutations que nous avons retrouvées lors de notre étude se localisent au niveau de l'exon 9 pour l'achondroplasie, et au niveau de l'exon 12 pour l'hypochondroplasie.

Actuellement au niveau du DGM, la recherche en premier d'une mutation au niveau de l'exon 9 en cas de suspicion d'achondroplasie et de l'exon 12 pour l'hypochondroplasie est la stratégie de santé publique adoptée avec un bon rapport coût bénéfice.

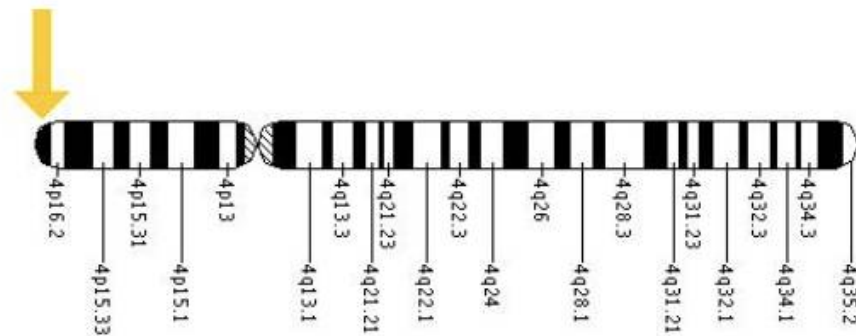


Figure 29: Localisation du gène *FGFR3* au niveau du chromosome 4 (flèche jaune)
([Databases \(csun.edu\)](http://databases.csun.edu))

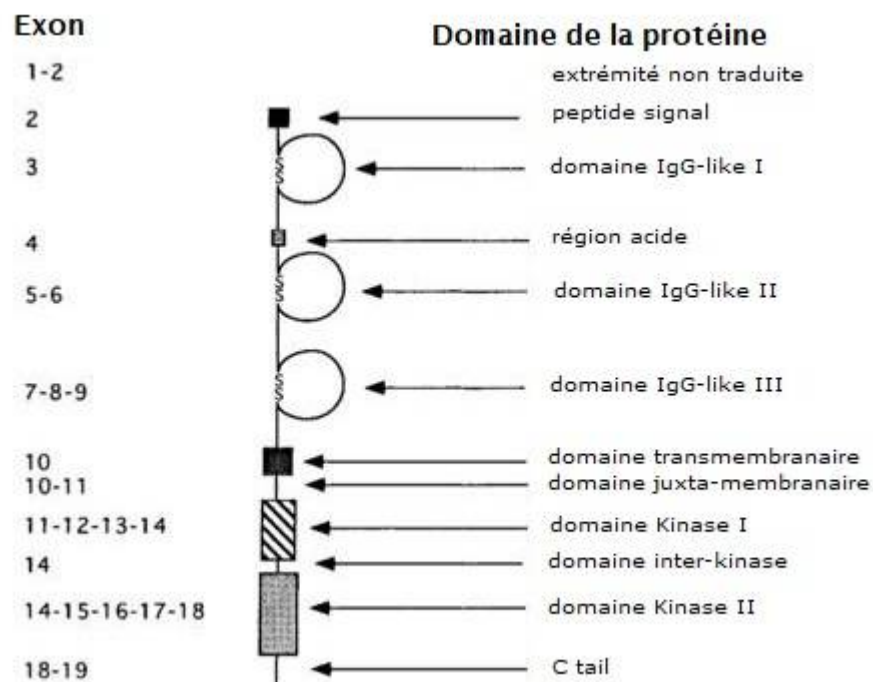


Figure 30: Diagramme indiquant les contributions des différents exons à la structure de la protéine *FGFR3*. Adapté de (58).

B- Les mutations du gène *FGFR3* :

1- Mécanismes de survenue des mutations du gène *FGFR3* :

Les progrès réalisés en génétique moléculaire au cours des deux dernières décennies ont permis de mieux comprendre l'origine des mutations génétiques. L'achondroplasie et l'hypochondroplasie sont deux maladies génétiques dont le site de mutation est connu, mais dont l'origine de cette dernière demeure un mystère. De nombreux facteurs contribuent au développement du processus de la mutation, ils peuvent être classés en facteurs exogènes et endogènes. L'exposition aux radiations et aux produits chimiques qui modifient l'ADN de façon permanente sont les causes exogènes les plus largement acceptées pour l'induction des mutations. Cependant, il existe des mutations qui peuvent se produire sans ceci. Ces mutations endogènes peuvent se produire en raison d'un défaut de correction d'erreurs pendant la réplication, ou d'un événement physiologique comme la désamination spontanée de la 5-méthylcytosine (59). Ces types de mutations peuvent également être qualifiés de "mutations spontanées".

L'ACH résulte dans la majorité des cas (80-90%) d'une mutation germinale spontanée, dite également *de novo* (64). Cependant, comme les caractéristiques squelettiques de l'HCH sont plus légères que celles de l'achondroplasie et que l'incidence des difficultés rencontrées dans la pathologie est plus faible, l'aptitude à la reproduction des individus atteints d'HCH est très probablement supérieure à celle des personnes atteintes d'achondroplasie. Il est probable que le nombre de cas familiaux soit plus élevé pour l'HCH que pour l'ACH, et que le pourcentage de cas d'HCH attribuables à des variantes pathogènes *de novo* soit inférieur aux chiffres de 80 à 90% indiqués pour l'achondroplasie (Genereviews 2020).

Comme mentionné précédemment, la désamination de la 5-méthylcytosine dans une cellule germinale est un processus par lequel une mutation ponctuelle spontanée peut se produire. L'une des zones où elle se produit le plus fréquemment dans le génome est au niveau des dinucléotides cytosine-guanine (CpG) (65). Les sites CpG sont les plus touchés car ces nucléotides de cytosine, liés à la guanine, présentent la plus forte proportion de méthylation parmi les nucléotides de la cytosine « points chauds de mutations ou hotspot » (59).

La désamination de la 5-méthylcytosine sur les sites CpG est considérée comme l'un des principaux mécanismes endogènes d'induction de mutations spontanées. Des études ont montré qu'environ 37% de toutes les mutations spontanées de la lignée germinale responsables de maladies génétiques sont localisées sur des dinucléotides CpG (66).

La désamination de la 5-méthylcytosine semble être un facteur majeur dans la formation des mutations de l'achondroplasie. Dans presque tous les cas d'achondroplasie, il s'agit de mutations spontanées de la glycine en arginine au site de base 1138. Cette guanine fait partie d'un dinucléotide CpG (59). Le nucléotide 1138 est considéré comme le plus mutable dans le génome humain (7).

Il y a 110 mutations du gène *FGFR3* répertoriées dans la base de données HGMD (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) dont 97 faux-sens/non-sens, 2 substitutions d'épissage, 5 petites délétions, 4 petites insertions-délétions, 1 petite insertion/duplication et 1 grande insertion (Décembre 2022) (**Figure 31**).

HGMD® Professional 2022.4		
Gene Mutation Phenotype Reference Batch Advanced Statistics Information Support Home Logout QUICK GENE: Search		
NOTE: Additional isoform: fgfr3v3 , fibroblast growth factor receptor 3, transcript variant 3		
Mutation type	Total number of mutations	Mutation data sorted by location location
Missense/nonsense	97	Get missense/nonsense
Splicing substitutions	2	Get splicing
Regulatory substitutions	0	No mutations
Small deletions	5	Get small deletions
Small insertions/duplications	1	Get small insertions
Small indels	4	Get small indels
Gross deletions	0	No mutations
Gross insertions/duplications	1	Get gross insertions
Complex rearrangements	0	No mutations
Repeat variations	0	No mutations
Coding region	(107)	Get coding
Non-coding	(3)	Get non-coding
TOTAL	110	Get all mutations

Figure 31: Capture d’écran de la Base de données HGMD version professionnelle, montrant le nombre et types de mutations du gène *FGFR3*.

2- Les mutations du gène *FGFR3* à l’origine d’ACH et d’HCH :

• Achondroplasie :

L'achondroplasie résulte dans 97% des cas d'une mutation spécifique, **c.1138G>A**, dans le gène *FGFR3*. Il s’agit d’une transition de G à A au niveau du nucléotide 1138 dans la séquence cDNA de *FGFR3*. La fréquence germinale de cette mutation est estimée à $5,5-28 \times 10^{-6}$, ce qui suggère qu'il s'agit de la base la plus mutable du génome humain (67). Chez plus de 2% des patients atteints d’achondroplasie chez qui la mutation précédente n’est pas détectée, on retrouve une mutation ponctuelle de type transversion de G à C au niveau du même nucléotide (**c.1138G>C**). Les deux mutations entraînent la substitution d’une Glycine en Arginine au niveau du codon 380 (G380R dite aussi p.Gly380Arg) dans le domaine transmembranaire du *FGFR3*.

Bellus et al. 1995, Rousseau et al. 1994, et Shiang et al. 1994, suggèrent tous que l'achondroplasie est due dans plus de 99% des cas à la mutation p.Gly380Arg dans le gène *FGFR3* (7).

En 1994, Prinos et al. ont rapporté la présence d'une nouvelle mutation dans l'achondroplasie, donnant une substitution de Glycine en Glutamine au niveau du codon 346 (p.Gly346Gln) (68).

En 2006, Rump et al. ont rapporté le cas d'un patient porteur de deux mutations de novo de *FGFR3* dans le même allèle, et présentant un phénotype sévère d'ACH (69).

En 2013, une étude en Chine menée par Yao Wang et al. a révélé deux nouvelles mutations du gène *FGFR3* à l'origine de l'achondroplasie (70).

En 2020, un séquençage de l'exome entier a été réalisé chez un patient présentant les caractéristiques cliniques et radiographiques de l'ACH, révélant la présence d'une nouvelle duplication en tandem de 6 paires de bases dans le *FGFR3*, qui entraîne l'insertion de Ser-Phe après la position Leu324 (71).

D'autres mutations responsables d'achondroplasie ont récemment été découvertes. Selon HGMD (the Human Gene Mutation Database), 15 mutations du gène *FGFR3* ont été associées au phénotype d'achondroplasie, dont une mutation d'épissage pour laquelle on ne dispose pas encore de données (Décembre 2022). L'ensemble est représenté dans le **Tableau V** (5,7,28,63,69–81). L'emplacement des mutations dans différents domaines de la protéine FGFR3 est représenté dans la **figure 32**.

Tableau V: Les différentes mutations du gène *FGFR3* responsables d'achondroplasie

Mutation	Protéine	Type	Référence
c.1138G>A	p.Gly380Arg	Faux- sens	(76)
c.1138G>C	p.Gly380Arg	Faux- sens	(76)
c.1123G>T	p.Gly375Cys	Faux- sens	(79)
c.1037G>A	p.Gly346Glu	Faux- sens	(75)
c.1180A>T	p.Thr394Ser	Faux- sens	(70)
c.649A>T	p.Ser217Cys	Faux- sens	(80)
c.835A>T	p.Ser279Cys	Faux- sens	(63)
c.1043C>G	p.Ser348Cys	Faux- sens	(81)
c.1031C>G	p.Ser344Cys	Faux- sens	(77)
c.473G>A	p.Arg158Gln	Faux- sens	(78)
c.1130T>G	p.Leu377Arg	Faux- sens	(5)
c.1144G>A	p.Gly382Ser	Faux- sens	(73)
c.972_977dupCTCCTT	p.(Ser325_Leu326insPheSer)	Petite insertion	(71)
c.1130_1138delTCAGCTACGinsGCAGCTACA	p.([Leu377Arg];[Gly380Arg])	Petite insertion- délétion	(69)
Non disponible	Non disponible	Mutation d'épissage	(74)

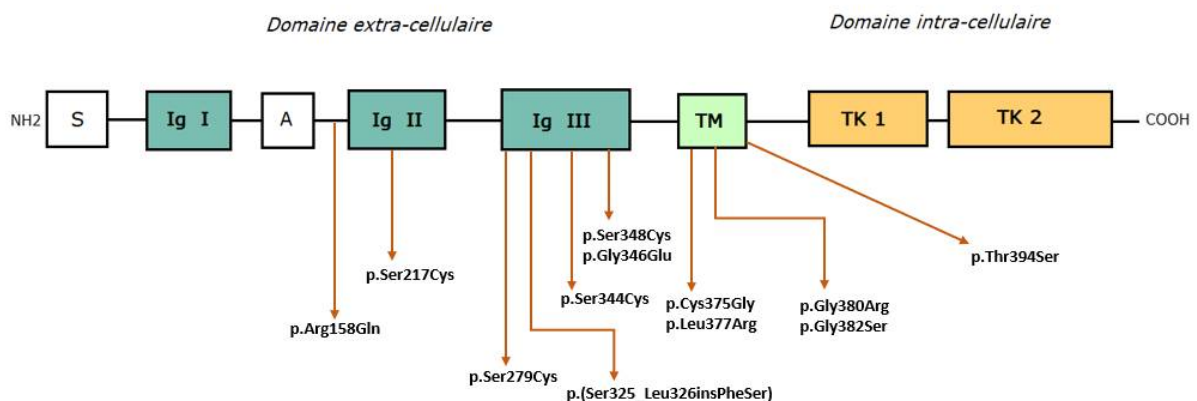


Figure 32: Les mutations responsables d'ACH et leur localisation dans les différents domaines du *FGFR3*. Adapté de (9,31)

Dans notre série, 26 patients sur 28 issus de familles différentes, soit 92,85% des cas atteints d'achondroplasie étaient porteurs de la mutation **c.1138G>A**. Chez le reste (2 patients parmi 28), soit 7,14% des cas, la mutation **c.1138G>C** a été retrouvée.

•Hypochondroplasie :

Les mutations à l'origine de l'hypochondroplasie sont dispersées dans différents domaines du FGFR3, avec un hotspot dans le domaine Tyrosine Kinase 1 où on retrouve une substitution de l'Asparagine en Lysine au niveau du codon 540 (p.Asn540Lys) représentant 60 à 65% des cas (56,63,82,83). Cette région hotspot peut comprendre une des deux mutations ponctuelles suivantes : une transition de C en A au niveau du nucléotide 1620 (**c.1620C>A**) ou une transition de C en G intéressant le même nucléotide (**c.1620C>G**).

Etant donné que ces mutations n'ont pas inclus tous ou la majorité des individus atteints d'hypochondroplasie, un screening du gène *FGFR3* a été effectué à la recherche d'autres mutations. Ceci a permis de localiser de nouvelles variations, notamment p.Ile538Val, p.Asn540Thr, p.Asn328Ile, p.Lys650Asn, p.Lys650Gln, p.Asn540Ser et d'autres (9,13,16,84–97).

Un cas familial d'hypochondroplasie a été associé à une double mutation hétérozygote intéressant le codon 380 dans le domaine transmembranaire du FGFR3, menant à la substitution de la Glycine en Lysine plutôt que l'Arginine dans l'achondroplasie : p.Gly380Lys (**1138_1139GG>AA**) (98).

Selon HGMD (the Human Gene Mutation Database), 32 mutations du gène *FGFR3* ont été associées au phénotype d'hypochondroplasie (Décembre 2022).

L'ensemble de ces mutations est représenté dans le **Tableau VI**, et leur localisation dans différents domaines de FGFR3 dans la **figure 33**.

Tableau VI: Les différentes mutations du gène *FGFR3* responsables d'hypochondroplasie

Mutation	Protéine	Type	Référence
c.1620C>A	p.Asn540Lys	Faux-sens	(82)
c.1620C>G	p.Asn540Lys	Faux-sens	(82)
c.1612A>G	p.Ile538Val	Faux-sens	(91)
c.1619A>C	p.Asn540Thr	Faux-sens	(92)
c.983A>T	p.Asn328Ile	Faux-sens	(87)
c.1619A>G	p.Asn540Ser	Faux-sens	(93)
c.1950G>C	p.Lys650Asn	Faux-sens	(13)
c.1950G>T	p.Lys650Asn	Faux-sens	(13)
c.1948A>C	p.Lys650Gln	Faux-sens	(13)
c.1024G>T	p.Gly342Cys	Faux-sens	(16)
c.833A>G	p.Tyr278Cys	Faux-sens	(63)
c.802G>T	p.Gly268Cys	Faux-sens	(63)
c.598C>T	p.Arg200Cys	Faux-sens	(63)
c.784A>C	p.Asn262His	Faux-sens	(63)
c.251C>T	p.Ser84Leu	Faux-sens	(63)
c.1142T>A	p.Val381Glu	Faux-sens	(63)
c.344A>T	p.Gln115Leu	Faux-sens	(97)
c.791C>T	p.Thr264Met	Faux-sens	(97)
c.805A>T	p.Ser269Cys	Faux-sens	(86)
c.971T>A	p.Leu324His	Faux-sens	(84)
c.883G>T	p.Gly295Cys	Faux-sens	(9)
c.970C>G	p.Leu324Val	Faux-sens	(85)
c.1052C>G	p.Ser351Cys	Faux-sens	(9)
c.1078G>A	p.Glu360Lys	Faux-sens	(9)
c.1145G>A	p.Gly382Asp	Faux-sens	(95)
c.1454A>G	p.Gln485Arg	Faux-sens	(9)
c.1138_1139GG>AA	p.Gly380Lys	Petite insertion-délétion	(98)
c.13G>C	p.Ala5Pro	Faux-sens	(89)
c.667C>T	p.Arg223Cys	Faux-sens	(88)
c.1052C>T	p.Ser351Phe	Faux-sens	(90)
c.1663G>C	p.Val555Leu	Faux-sens	(89)
c.1949A>C	p.Lys650Thr	Faux-sens	(99)

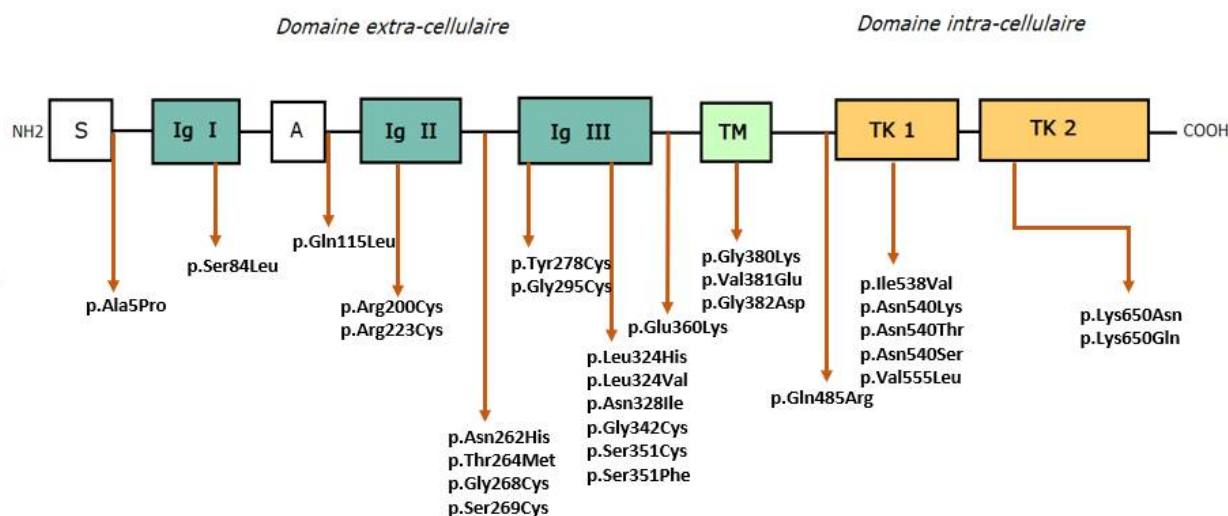


Figure 33: Les mutations responsables d’HCH et leur localisation dans les différents domaines du *FGFR3*. Adapté de (9,31).

Le nombre élevé de mutations entraînant la substitution de l’asparagine en position 540 de la protéine *FGFR3* retrouvé chez les patients présentant un phénotype d’hypochondroplasie souligne le rôle important de ce site spécifique du domaine de la tyrosine kinase 1 dans la pathogénie de cette maladie. En conséquence, chez les patients présentant des caractéristiques cliniques et/ou radiographiques d’hypochondroplasie et chez lesquels les méthodes de détection des mutations ne montrent pas la présence de la mutation commune N540K (p.Asn540Lys), l’analyse complète de la séquence du domaine de la tyrosine kinase 1 du gène du *FGFR3* devrait être effectuée afin d’exclure d’autres modifications nucléotidiques dans cette région (93).

L’hypochondroplasie a été qualifiée de maladie génétiquement hétérogène. Cela est dû au fait que tous les individus touchés par l’affection ne sont pas porteurs de la même mutation. Des résultats concernant la fréquence élevée des patients chez lesquels aucune mutation du gène *FGFR3* n’a pu être identifiée ont permis d’appuyer

cette notion d'hétérogénéité génétique concernant le phénotype de l'hypochondroplasie (100). Des cas d'HCH ont été découverts porteurs de mutations du gène *IGF-I* (101).

Dans notre série, le patient atteint d'hypochondroplasie était porteur de la mutation commune **c.1620C>A**.

Il ne semble pas y avoir de croisement de mutations entre les deux maladies (59).

Enfin, est important de souligner qu'au fur et à mesure que de nouvelles mutations sont découvertes chez les cas cliniquement définis d'ACH et d'HCH, le spectre des mutations du *FGFR3*, en dehors des régions hotspot de ce gène, s'élargit, ce qui appuie la nécessité de mettre en place une stratégie efficace de routine dans un laboratoire de diagnostic moléculaire avec le meilleur rapport coût-bénéfice.

C- Mode de transmission :

Les deux chondrodysplasies sont des affections à transmission autosomique dominante : si l'un des parents est atteint, il existe un risque de 50% à chaque conception de transmettre la maladie à la descendance (31,102). Lorsque les deux parents sont porteurs du même allèle muté, ils ont 25% de risque d'avoir un enfant atteint homozygote (7). Dans notre série, trois patients (dont deux frères) atteints d'achondroplasie confirmée génétiquement ont un parent également porteur de la même mutation, ce qui est conforme au mode de transmission le plus rapporté concernant ces affections.

Les patients issus de parents sains (85% des cas) sont généralement porteurs d'une mutation *de novo* (9). Ces cas, dits sporadiques, concernent 84,38% des patients de notre cohorte.

La pénétrance de l'achondroplasie est complète (100%) selon les données de la littérature (7,31). Il en est de même pour l'hypochondroplasie selon Genereviews.

Cependant, pour l'ACH, des cas de fratrie touchés issus de parents sains ont été rapportés (103–106). Ceci pourrait être dû à un mosaïcisme gonadique intéressant généralement le sperme du père (105–107). Il a été récemment admis qu'une mutation résultant d'un cas sporadique peut occasionnellement intéresser une cellule somatique de l'un des parents, plutôt qu'un gamète, et mener à un mosaïcisme pouvant inclure les gonades. Dans ce cas, le risque de récurrence dans une fratrie serait plus élevé par rapport à la population générale. Ce risque a été estimé à 0,02% (108). (Nous détaillerons le risque de récurrence en cas de mosaïcisme gonadique dans la partie dédiée au conseil génétique). Cette hypothèse a été confirmée par la suite en retrouvant la même mutation **c.1138G>A** chez deux frères ainsi que dans le sperme leur père présentant un phénotype normal (109).

Rimoin et McKusick ont rapporté en 1969 le cas d'un patient présentant un phénotype typique d'achondroplasie à l'exception des doigts 2 à 5 de la main gauche qui étaient cliniquement et radiologiquement normaux y compris les métacarpes (110). Ceci s'explique soit par un mosaïcisme somatique chez ce patient, ou par la survenue d'une mutation inverse ; c'est-à-dire que ce patient a été conçu avec le gène *FGFR3* muté à l'origine de l'ACH provenant d'un ovule ou d'un spermatozoïde, et qu'au cours du développement précoce des membres, une mutation inverse s'est produite de l'allèle muté vers l'allèle sauvage, ce qui a été responsable du développement apparemment normal des doigts 2 à 5 de sa main gauche (54,107).

D'autres cas familiaux, entre autres des cousins, issus de parents non affectés, ont été rapportés (111–114). Certains de ces derniers ont transmis la maladie à leur descendance, conformément au mode de transmission autosomique dominant (115). L'hypothèse de mosaïcisme gonadique ne permet pas d'expliquer ces récurrences. Il pourrait s'agir de deux phénomènes mutationnels indépendants. Mais Opitz en 1969 a

suggéré que ces cas pourraient refléter une « prémutation » ou une « télomutation » instables. Il a postulé que l'allèle (ach) est capable de subir une "prémuation" pour produire un allèle instable désigné par le symbole 'Ach' pour indiquer sa nature intermédiaire entre un caractère récessif et dominant et qui ne s'exprime pas cliniquement. Cet allèle instable est capable de subir une " télomutation " dans les cellules germinales pour produire un allèle régulier ACH qui peut être transmis selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance de 100 % (110,115). Afin de simplifier ces phénomènes, le terme « phenotrance » a été créé par Dr. Herrman en 1977, elle se définit comme l'absence de manifestation du trait chez les apparentés normaux qui relient deux individus atteints d'un trouble communément considéré comme ayant une pénétrance de 100%. Il a fait la distinction dans un de ses article entre l'expressivité d'un gène, sa pénétrance et sa phénotrance; la première étant la qualité de l'expression du gène au sein de l'individu, c'est-à-dire au niveau de la cellule, du tissu ou de l'organe, il a défini la seconde comme étant la qualité de l'expression du gène dans l'individu dans son ensemble, quant à la phénotrance, elle a été attribuée à l'expression du gène au niveau d'une génération (54,116). Les deux premiers ne sont pas des attributs intrinsèques du gène mutant étudié mais sont plutôt des effets de l'allèle , la phénotrance l'est (117). Ainsi, un gène peut être totalement pénétrant mais avoir une phénotrance réduite. Les cas d'achondroplasie rapportés pourraient donc s'expliquer par une prémutation instable avec phénotrance réduite (105,107). Dans le même contexte, nous rapportons le cas d'une famille française où un père a requis une consultation de conseil génétique afin d'évaluer le risque d'achondroplasie chez sa descendance. Ce dernier avait un oncle maternel présentant un phénotype d'ACH, ainsi qu'une cousine de sa mère. La raison est qu'il se sentait mal à l'aise avec le nom de famille de sa mère « Lecourt », et a supposé la présence d'autres nains dans la famille dans le passé. Ceci est impossible à prouver, mais compte tenu que les noms de famille français dériveraient de surnoms pour la majorité, ceci est tout à fait plausible (118).

En 1984, un cas très intrigant a été étudié par Dr. Arvid Heiberg à l'institut de génétique médicale d'Oslo, en Norvège : Il s'agit d'un grand-père atteint d'hypochondroplasie dont le frère et la mère étaient également touchés et ayant eu une petite-fille atteinte d'achondroplasie transmise par un fils normal d'une taille de 168cm. La prémutation instable Ach qu'a rapporté Opitz semble également capable de produire l'allèle hypochondroplasie (HCH) qui semble tout aussi instable. En effet, au cours du développement, cet allèle HCH peut subir une rétromutation somatique pour revenir à la prémutation instable Ach pour ensuite subir une mutation à l'origine d'un enfant atteint d'achondroplasie, comme schématisé dans la **figure 34** (54).

Pour résumer, dans la grande majorité des cas, l'achondroplasie et l'hypochondroplasie sont des affections à transmission autosomique dominante avec pénétrance complète. Les cas atypiques rapportés ont été interprétés de manières distinctes. Certains auteurs estiment que le nombre de ces récurrences rapportés est extrêmement réduit et donc insuffisant pour une conclusion scientifique; le hasard serait donc selon eux l'explication la plus plausible (107,115). D'autres ont justifié la survenue de ces phénomènes exceptionnels par la présence d'un mosaïcisme gonadique chez l'un des parents lorsque plusieurs membres d'une même fratrie sont touchés, par la présence d'un mosaïcisme somatique ayant survenu au cours de l'embryogenèse du patient, ou par une prémutation instable avec pénétrance réduite pour les autres cas apparentés.

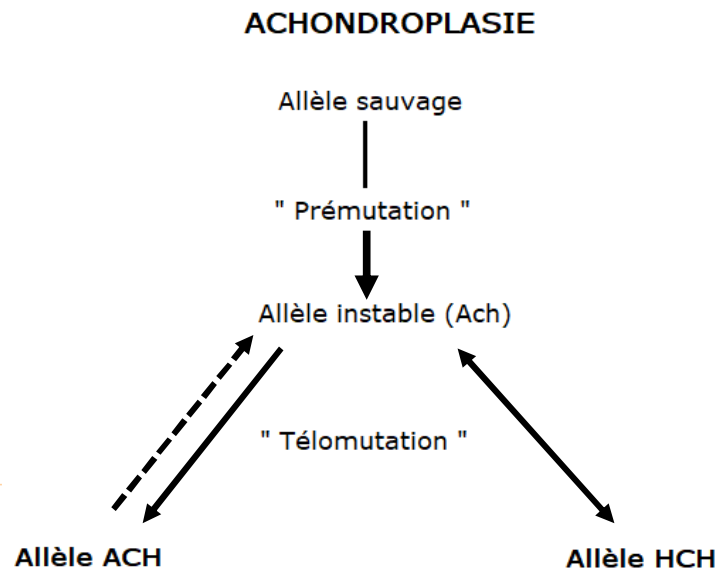


Figure 34: Schéma mutationnel hypothétique pour l'hypo/achondroplasie. Adapté de (54).

D- Corrélations génotype-phénotype :

- **Les mutations hétérozygotes :**

Les études du gène *FGFR3* ont établi que l'achondroplasie et l'hypoachondroplasie étaient des maladies alléliques associées à des mutations différentes (119). Cette hypothèse a été avancée en raison des similitudes phénotypiques entre les deux troubles et de l'identification d'un patient sévèrement atteint dont le père présentait une achondroplasie et la mère une hypoachondroplasie (120). Des preuves récentes suggèrent que la différence quantitative du phénotype entre ces affections pourrait être due à des allèles spécifiques présentant des degrés

variables d'activation indépendante du ligand, générés par les mutations faux-sens survenant dans différents domaines du récepteur, permettant à ce dernier d'être constitutivement actif (32,34).

Une étude ayant mis en évidence de nouvelles mutations chez des patients atteints d'ACH et d'HCH à des degrés de sévérité variables a souligné que non seulement la région dans laquelle une mutation se localise est pertinente, mais aussi la nature de la substitution de l'acide aminé codé ; cette dernière est critique pour le spectre phénotypique des différentes chondrodysplasies (100).

Comme nous l'avons mentionné, l'ACH est liée dans plus de 99% des cas à la mutation p.Gly380Arg du gène *FGFR3*. Cette exceptionnelle homogénéité génotypique est susceptible de contribuer à l'homogénéité phénotypique de cette affection (119). Il s'agit un trouble présentant une variabilité relativement faible et un phénotype si caractéristique qu'il permet généralement un diagnostic avec 100 % de précision à la naissance (54). Les cas porteurs des mutations p.Ser348Cys et p.Gly375Cys présentaient les caractéristiques typiques du phénotype d'ACH avec quelques particularités (121,122). Les mutations p.Ser279Cys et p.Ser344Cys ont été associées à un phénotype plus sévère, entre autres une cyphoscoliose sévère(63,72). La platyspondylie a été associée à la mutation p.Ser344Cys (50,72).

L'hypochondroplasie présente plusieurs similitudes avec l'achondroplasie, mais avec un phénotype plus atténué, notamment l'absence de dysmorphie faciale (100). Elle exprime un large éventail d'irrégularités du développement et d'anomalies squelettiques. Des dizaines de cas cliniques ont été recensés à ce jour, illustrant des degrés phénotypiques variables de la maladie en fonction de la mutation en cause (59). Selon plusieurs études, la mutation la plus retrouvée -p.Asn540Lys- semble être à l'origine du phénotype le plus sévère (97). Elle est le plus souvent associée à une petite taille disproportionnée, aux résultats radiologiques d'une distance interpédiculaire inchangée ou étroite et un péroné plus long que le tibia, à une macrocéphalie et parfois

à un retard mental (56,123). L'acanthosis nigricans est plus susceptible d'apparaître chez les patients porteur de la mutation p.Lys650Gln (124). Les mutations p.Lys650Asn, p.Lys650Gln, ainsi que p.Ile538Val et p.Asn540Ser ont été associées à une forme légère d'HCH (13). Tandis que les mutations créant des résidus de Cystéine (p.Tyr280Cys, p.Gly268Cys, p.Arg200Cys), ainsi que d'autres mutations comme p.Asn262His ont été à l'origine de formes sévères d'HCH (63). Les mutations p.Ser84Leu, p.Val381Glu et p.Asn328Ile ont été associées à une forme modérée d'HCH, et la mutation Lys650Thr a été associée à la présence d'un acanthosis nigricans (63,99). Enfin, il semble intéressant de mentionner que les patients porteurs de la mutation p.Tyr278Cys présentent un phénotype d'ACH à la naissance qui évoluera par la suite vers un phénotype plus atténué d'HCH (63).

La double mutation p.Gly380Lys mentionnée auparavant a été associée à un phénotype sévère d'hypochondroplasie. Il s'agit d'une substitution intéressant le même codon que l'ACH dans sa forme la plus commune, sauf que la Glycine est remplacée par une Lysine au lieu d'une Arginine. Les patientes identifiées avec cette double mutation présentaient des signes cliniques moindres que ceux normalement décrits dans l'ACH et plus comparables aux cas d'HCH confirmés par étude moléculaire (98). Des essais fonctionnels de ces substitutions d'acides aminés au codon 380 ont démontré une activation moindre du récepteur par la Lysine par rapport à l'Arginine (125). Ceci pourrait expliquer le phénotype plus atténué observé chez ces patientes.

Il a été démontré que les mutations faux-sens localisées dans la région extracellulaire du FGFR3 donnant des substitutions d'acides aminés en Cystéine étaient associées à un phénotype d'ACH ou une forme sévère d'HCH (100). D'une autre part, il a été établi sur des modèles murins que les crises d'épilepsie avec anomalies au niveau du lobe temporal étaient associées à des mutations du gène *FGFR3* intéressant les domaines intracellulaire et transmembranaire (126,127).

En 2001, Camera et al. ont rapporté deux cas présentant les caractéristiques cliniques et radiographiques d'ACH, mais chez qui les mutations les plus communes retrouvées dans la dysplasie thanatophore de type I (p.Arg248Cys) et l'hypochondroplasie (p.Asn540Lys) ont été identifiées, respectivement. La dysplasie thanatophore est connue comme étant une forme létale de chondrodysplasies dès la naissance ; mais le patient rapporté dans cette revue était vivant et présentait une histoire médicale similaire aux patients atteints d'ACH (128). Les événements conduisant à une telle divergence entre le phénotype et le génotype ne sont pas encore élucidés, mais ceci pourrait influencer un conseil génétique approprié.

Un cas d'ACH hétérozygote composite a été rapporté en 2018 par Chang et al., cette patiente était issue d'une mère atteinte d'ACH porteuse de la mutation classique p.Gly380Arg et d'un père porteur d'une mutation rare à l'origine d'ACH (p.Ser344Cys). Elle présentait une dysplasie squelettique plus sévère que celle observée dans les cas d'ACH classiques avec platyspondylie, accompagnée d'un trouble pulmonaire restrictif, d'une apnée obstructive sévère du sommeil et de crises d'épilepsie sans anomalies du lobe temporal (72).

• Les mutations homozygotes :

L'accouplement assortatif - qui signifie une probabilité plus élevée de s'accoupler avec un individu présentant un phénotype similaire au sien- est particulièrement commun au sein de la communauté des individus de petite taille (129). L'achondroplasie, étant la forme de nanisme la plus fréquente, est donc la dysplasie osseuse la plus concernée par ce type d'accouplement. Causée principalement par les deux mutations les plus répandues (**c.1138G>A** et **c.1138G>C**), dans sa forme homozygote, l'ACH entraîne une dysplasie squelettique sévère, un déficit neurologique et un décès précoce dû à une insuffisance respiratoire (72). Un cas homozygote pour la mutation commune p.Arg540Lys de l'hypochondroplasie a été rapporté, les caractéristiques cliniques et radiographique ce de patient correspondaient à une forme intermédiaire entre l'ACH et l'hétérozygotie composite ACH/HCH (130).

Comme pour de nombreux autres processus dits dominants, on n'observe pas de dominance pure (le fait d'avoir un seul allèle anormal ou d'avoir deux allèles de ce type entraînant des phénotypes indiscernables). Au contraire, une "double dose" de la mutation responsable de l'achondroplasie entraîne un processus beaucoup plus grave (131). Cela démontre, comme dans presque tous les autres traits autosomiques dominants étudiés chez l'homme, qu'il s'agit d'une dominance incomplète (54).

Dans notre série, tous les cas présentaient un phénotype typique correspondant à leur pathologie.

En résumé, pour une meilleure compréhension du schéma complexe des corrélations génotype/phénotype du *FGFR3*, d'autres études cliniques et moléculaires de patients et de leurs familles présentant ces pathologies cliniques sont recommandées. Enfin, il semble impératif d'assimiler toutes les mutations à leurs principales caractéristiques cliniques dans une base de données afin de mieux comprendre les conséquences et le pronostic de chacune.

E- Origine parentale de la mutation :

Des études moléculaires récentes ont montré que les mutations responsables d'un grand nombre de cas sporadiques d'achondroplasie et d'hypochondroplasie se produisaient exclusivement sur l'allèle paternel (9,67,132). L'influence de l'âge paternel a été évoquée pour la première fois par Weinberg en 1912, mais n'a été démontrée de manière concluante qu'en 1957 par Penrose en utilisant la méthode des coefficients de corrélation partielle de Wright (133–135). Camera et Mastroiacovo ont trouvé un risque relatif de 5,3 et 21,4 pour des groupes d'âge paternel de 30 - 39 et ≥ 40 ans, respectivement (54).

Il est depuis longtemps admis que l'origine parentale des mutations germinales n'est pas répartie de manière égale entre les deux sexes. Trois théories pourraient éclaircir ce déséquilibre. La première est que si les mutations de la lignée germinale

sont supposées être en grande partie le résultat d'erreurs de réplication, le nombre plus élevé de divisions cellulaires mitotiques dans le développement des spermatocytes, par rapport aux ovocytes, pourrait expliquer la plus grande mutabilité des spermatocytes (136). Une deuxième théorie est qu'il existe une différence dans les niveaux de méthylation CpG entre les deux sexes, ce qui pourrait entraîner des schémas de mutation spécifiques au sexe, en particulier un taux de mutation plus élevé chez les mâles que chez les femelles (136,137). La troisième théorie est qu'il pourrait y avoir une combinaison des deux mécanismes. Cela signifie qu'il y aurait une fixation des mutations au niveau des CpGs 5-méthylés en raison du nombre accru de réplifications des chromosomes mâles (59).

De manière générale, les cellules germinales porteuses d'une mutation peuvent la transmettre à la future progéniture. Cette notion est particulièrement importante dans la cellule germinale mâle. Une cellule germinale présentant une mutation peut subir une spermatogenèse et se développer en spermatozoïdes porteurs de la mutation. Plus important encore, la cellule germinale peut subir une mitose et étendre de façon clonale la mutation à l'ensemble de la population des cellules germinales, au point que la majorité des spermatozoïdes produits deviennent porteurs de la même mutation (44,59,138).

Les mutations du gène *FGFR3* semblent toujours d'origine paternelle et le risque de transmission est d'autant plus élevé que le père est âgé, en particulier au-delà de 35 ans (44,67,139–141). Ces résultats ont été initialement attribués à une mutabilité accrue du *FGFR3* pendant la spermatogenèse. Cependant, des observations récentes ont conduit à une explication alternative selon laquelle les spermatozoïdes portant un *FGFR3* mutant ont un avantage sélectif par rapport aux spermatozoïdes portant un *FGFR3* normal, ce qui pourrait expliquer comment un pool de cellules pré-méiotiques portant une mutation du *FGFR3* pourrait augmenter en taille relative avec l'âge et conduire à la corrélation observée avec un âge paternel plus élevé (31,142,143).

L'achondroplasie fait partie d'un petit nombre de troubles dits RAMP (recurrent, autosomal dominant, male biased, paternal age effect disorders), qui surviennent tous probablement en raison de leur effet sélectif positif sur les spermatogonies. D'autres troubles pour lesquels il existe des preuves convaincantes d'effets similaires comprennent le syndrome d'Apert, le syndrome de Noonan et la néoplasie endocrinienne multiple de type 2B (31,144).

Dans notre série, la moyenne d'âge des pères des patients était de 41,08 ans, et 59% des pères avaient un âge ≥ 35 ans.

V- Diagnostic clinique, radiologique, et complications :

A- Achondroplasie :

1- Clinique :

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les traits cliniques de l'achondroplasie sont généralement caractéristiques. Ils sont cependant moins évidents chez le nourrisson et encore moins chez le nouveau-né.

Les patients atteints d'achondroplasie présentent, de façon variable :

- **Une insuffisance staturale :**

Bien que l'on observe un raccourcissement des extrémités dès la période néonatale, la longueur du corps à la naissance n'est pas affectée dans la même ampleur. La taille moyenne à la naissance est de 47,5 cm pour les garçons et de 47,0 cm pour les filles. Le nanisme devient plus évident au fur et à mesure que l'enfant grandit (145). La vitesse de croissance moyenne semble normale pendant la première année de l'achondroplasie. Cependant, au-delà de cette période, elle chute au troisième percentile de la normale environ, où elle persiste tout au long de la première décennie (146). Aucune poussée de croissance n'est observée pendant la puberté et le nanisme semble comparativement plus sévère à cette période (147). La taille moyenne des adultes atteint $131 \pm 5,6$ cm pour les hommes, et $124 \pm 5,9$ cm pour les femmes (selon Genereviews). Une comparaison entre les tailles d'enfants atteints d'achondroplasie et d'enfants de taille normale est schématisée dans la **figure 35**.

Tous les patients de notre cohorte présentaient un retard de croissance significatif entre -2DS et -5DS sauf 2 (patients C13 et C16), probablement dû à leur bas âge (4 mois et 6 mois et demi).

- **Des signes ostéo-articulaires :**

- **Un raccourcissement rhizomélique des membres :**

L'achondroplasie, étant une forme de nanisme à membres courts, on observe chez les patients une longueur réduite au niveau du segment supérieur des membres, et normale au niveau du segment inférieur (146). Ce raccourcissement proximal des membres, dit rhizomélique, est uniformément présent (au moins dans les membres supérieurs), bien qu'il soit de sévérité variable (148). Il existe souvent des plis cutanés redondants dans la partie supérieure des bras et des cuisses. (**Figure 36**)

Ce raccourcissement proximal était cliniquement présent chez tous les patients de notre cohorte.

- **Une macrocéphalie :**

La taille de la tête est généralement grande à la naissance et reste ainsi tout au long de la vie. À la naissance, le périmètre crânien pour l'achondroplasie est légèrement supérieur à +2 DS de la normale. Au cours de la première année, avec la croissance rapide du crâne, cette moyenne s'élève encore plus au-dessus de la normale. Ensuite, une relation relativement constante est maintenue entre le périmètre crânien normal et celui de l'achondroplasie jusqu'à l'âge adulte, il existe cependant un chevauchement considérable entre les deux. Comme chez les individus sains, le périmètre crânien est légèrement supérieur chez les hommes par rapport aux femmes en cas d'achondroplasie (146). On observe également la présence de bosses frontales et pariétales chez la majorité des enfants (**Figures 36 et 37**). La fontanelle antérieure est souvent largement ouverte dans la petite enfance et peut persister jusqu'à l'âge de 5 ou 6 ans (31).

Tous les patients de notre série présentaient une macrocéphalie.

- Un faciès dysmorphique :

Le sous-développement des os cartilagineux du visage entraîne l'aplatissement de l'ensemble de la partie moyenne de la face, une arête nasale plate, une épine nasale courte et une antéversion du nez à l'origine d'une dysmorphie faciale (**Figure 37**) (31). Le nez de la plupart des nouveau-nés a une configuration en forme de bouton. Chez la plupart des enfants et des adultes, en plus d'une arête nasale déprimée, la pointe du nez est quelque peu globuleuse (149).

Dans notre série, sur 31 patients atteints d'achondroplasie, 28 patients (soit 90,32% des cas) avaient une dysmorphie faciale et 3 patients (soit 9,67%) présentait un faciès relativement normal.

- Une brachydactylie et une configuration en trident des mains (Figure 38)

- Un thorax étroit :

Outre le fait que la poitrine est souvent plus petite que la moyenne, les côtes sont excessivement souples. Il en résulte un mouvement paradoxal lors de l'inspiration, qui est souvent pris pour un signe de détresse respiratoire (150).

Nous ne disposons pas de données relatives à ce signe dans les dossiers de nos patients.

- Une cyphose thoraco-lombaire :

On observe une cyphose réversible chez au moins 90 % des nourrissons atteints d'ACH, leur état s'améliore avec l'âge de la marche (151). Cependant, la cyphose progresse au cours de l'enfance et de l'adolescence et devient irréversible chez 15 à 30 % des adultes. Il est considéré que l'acquisition précoce de la position assise est un facteur de risque de déformation cunéiforme des corps vertébraux antérieurs, de cyphose et de sténose spinale (152,153).

Cette donnée a été mentionnée chez un seul patient de notre série (C02), qui présentait une hypercyphose dorsale.

- **Une hyperlordose lombaire :** Elle apparaît avec le début de la marche. (Figure 34)

Dans notre série, un seul dossier mentionnait la présence de ce signe (Patient C22).

- **Une limitation de l'extension du coude :**

Contrairement à la plupart des autres articulations, les coudes sont rigides et peuvent, avec l'âge, le devenir encore plus (31).

Cette donnée ne figurait pas dans les dossiers de nos patients.

- **Des hanches et genoux hypermobiles**
- **Une incurvation des tibias :**

Elle n'est pas congénitale. Elle survient souvent dans la petite enfance (10% des cas à l'âge de 5 ans) avec possibilité de progresser à un rythme et une étendue imprévisibles jusqu'à la fin de la croissance pour atteindre 35 à 42% à l'âge adulte. Elle est souvent accompagnée d'un *genu varum* d'origine multifactorielle associant une disparité de croissance entre le tibia et le péroné, l'hyperlaxité des ligaments collatéraux, et l'irrégularité de croissance des cartilages de conjugaison (20,31).

Ce signe était mentionné dans deux dossiers des patients de notre cohorte atteints d'ACH, dont l'un présentait un *genu varum* (Patient C04) et l'autre un *genu valgum* (Patient C07).

- **Des signes neurologiques :**

- **Une hypotonie dans la petite enfance :**

Elle concerne la plupart des nourrissons atteints d'achondroplasie et peut être à l'origine d'un retard des acquisitions motrices (53,154). Les fonctions supérieures sont généralement conservées en dehors des séquelles liées aux complications neurologiques (20,155). L'association de d'hypermobilité articulaire avec l'hypotonie fait que de nombreux nourrissons semblent particulièrement « mous ».

En ce qui concerne les patients de notre série atteints d'ACH pour lesquels les données concernant l'hypotonie ont été mentionnées (soit 9 patients sur 31), six d'entre eux (soit 66,66%) présentaient une hypotonie dans la petite enfance, et trois (soit 33,33%) n'en présentaient pas. Parmi les patients ayant présenté une hypotonie dans la petite enfance, 5 d'entre eux ont eu un retard des acquisitions motrices, et cette donnée manquait pour le patient restant. Il semble pertinent de mentionner également que concernant les trois patients n'ayant pas eu d'hypotonie dans la petite enfance, deux d'entre eux présentaient un retard des acquisitions motrices. Cette discordance avec les données de la littérature est très probablement due au nombre très réduit des patients dont nous disposons des renseignements cliniques précis.

- **Une compression de la jonction crania-cervicale :**

Due à une altération de la structure du foramen magnum et pouvant conduire à sa sténose. Typiquement, le crâne de l'achondroplasie a une base étroite et raccourcie avec une fosse postérieure de petite taille, ceci entraîne un positionnement élevé de l'apophyse odontoïde, et, par conséquent, les os qui entourent le foramen magnum anormalement petit peuvent empiéter sur le tronc cérébral (155–157). Ceci peut se manifester cliniquement par un clonus, une hypo ou hyper-réflexie, des troubles vésicaux, des paresthésies des membres, des céphalées, des nausées, une épilepsie, des douleurs de la nuque et/ou du dos, des douleurs des membres inférieurs, une

hypotonie, une apnée du sommeil et des troubles intestinaux (158). Chez ces patients, une TDM voire une IRM de la jonction crania-cervicale est nécessaire.

Des signes relatifs à la compression de la jonction crania-cervicale ont été notés chez un patient de notre cohorte (Patient C14).

- Une hydrocéphalie :

Les ventricules dans l'achondroplasie sont souvent dilatés à des degrés variables chez les nouveau-nés ; ceci est lié au rétrécissement de la jonction crania-cervicale. Cette dilatation se stabilise en général à la deuxième année de vie. Au-delà de cet âge, dans 5 à 11% des cas, peut survenir une authentique hydrocéphalie (20). Les symptômes les plus fréquents relatifs à cette hydrocéphalie sont les céphalées et les nausées, et nécessitent une confirmation par imagerie (TDM ou IRM cérébrale) (158).

Aucun des patients de notre cohorte ne présentait d'hydrocéphalie.

• Des signes otologiques:

En raison du sous-développement de la partie moyenne du visage, les trompes d'Eustache sont courtes, le pharynx est petit, et les amygdales et les adénoïdes sont grands pour l'espace disponible (9). Des otites moyennes chroniques et récurrentes sont observées chez au moins 25% des enfants atteints d'ACH (48). Le dysfonctionnement de l'oreille moyenne est un problème fréquent dans l'ACH qui, non pris en charge de manière adéquate, peut entraîner une surdité de transmission suffisamment grave pour interférer avec le développement du langage et affecter les capacités de communication, voire une perte totale de l'audition (159–161). Des tests auditifs précoces sont donc recommandés. Des études ont conclu qu'au moins 50% des patients adultes atteints d'ACH auront des difficultés d'audition (54,159).

Aucun des patients de notre cohorte n'était suivi à notre connaissance pour anomalie otologique. Un retard d'acquisition du langage expressif a cependant été relevé chez deux enfants (les patients C04 et C09).

- **Des signes respiratoires :**

Ils sont fréquemment observés chez ces patients. Les troubles respiratoires du sommeil au cours de l'achondroplasie comprennent l'apnée obstructive et centrale du sommeil. Elle peut augmenter le risque de mort subite inattendue chez les nourrissons et entraîner des troubles neuropsychiques chez les adultes (153,162–164). Ses causes sont multiples. Pendant l'enfance, elles ont été liées à la compression du tronc cérébral, et plus tard, elles ont été associées également à l'hypoplasie médio-faciale, entraînant l'étranglement des voies aériennes supérieures, ainsi qu' à l'hypoventilation alvéolaire due à la déformation thoracique (9,165). L'insuffisance respiratoire restrictive liée à un thorax étroit peut ne constituer un problème que pendant la première année de vie, notamment en cas d'infection ou d'asthme ou chez les patients vivant en haute altitude (9).

- **Une obésité :**

C'est un problème majeur qui affecte plus de la moitié des patients (20). Des courbes de référence d'IMC ont été établies pour les enfants atteints d'achondroplasie, dans le but de dépister précocement l'obésité chez ces patients (**Figure 39**). Celle-ci peut avoir des conséquences particulières pour les personnes de petite taille ; avec moins de surface corporelle sur laquelle répartir une masse plus importante, une augmentation de poids, même minime, peut potentiellement entraver la marche, provoquer ou aggraver l'apnée obstructive du sommeil, ou contribuer à des maladies cardiovasculaires (3,164). Chez l'adulte achondroplase, le poids moyen est de 55 kg chez les hommes et 46 kg chez les femmes (20).

Dans notre étude, 3 patients sur 31 (soit 9,67%) atteints d'ACH présentaient une obésité et 16 patients (soit 51,61%) avaient un poids dans les normes. Pour 12 patients, le poids n'était pas relevé dans le dossier. Cette disparité des résultats par rapport aux données de la littérature serait due à la petite taille de notre échantillon d'une part, et au manque des données cliniques chez nos patients d'autre part.

- **Un acanthosis nigricans :**

Il peut être retrouvé chez 10% des cas d'ACH (166). Dans cette population, elle ne reflète ni une hyperinsulinémie ni une malignité.

Ce signe clinique n'a été relevé chez aucun patient de notre cohorte.

- **Des problèmes dentaires :**

Des problèmes orthodontiques sont constatés dans plus de la moitié des cas, et sont probablement sous-déclarés dans les rapports médicaux (48,167).

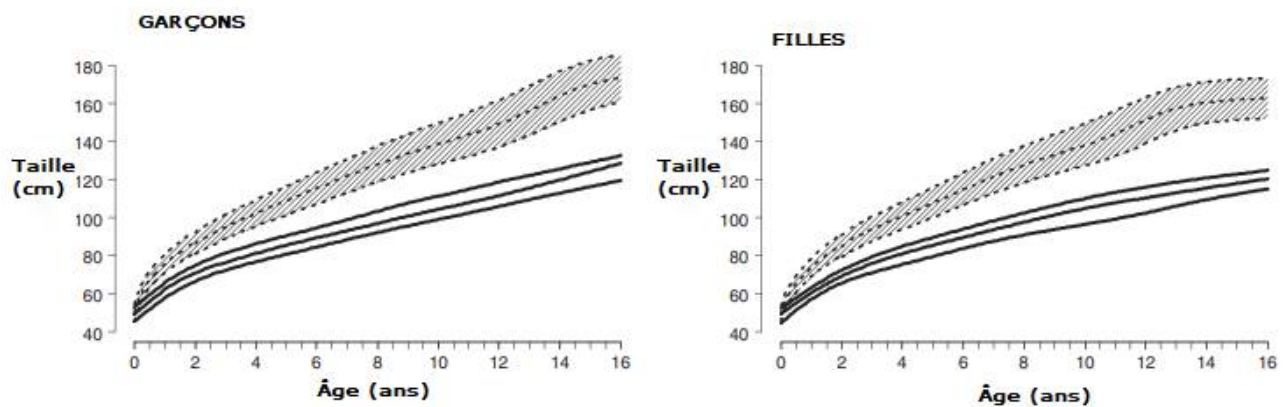


Figure 35: Tailles en percentile (5ème, 50ème et 90ème) d'enfants d'âge de 0 à 16 ans d'une cohorte de patients atteints d'achondroplasie (lignes solides) comparés à des enfants de taille normale (lignes en pointillés et section hachurée). Adapté de (168–170)



Figure 36: Nourrisson atteint d'achondroplasie présentant une macrocéphalie, un front proéminent, un raccourcissement rhizomélique des membres et une hyperlordose lombaire (London Dysmorphology DataBase LDDb).



Figure 37: Portraits d'enfants atteints d'achondroplasie montrant une macrocéphalie, un front bombant, une rétraction de la partie moyenne de la face, et une dépression de l'arête nasale (31,171).



Figure 38: Image de mains d'un enfant atteint d'achondroplasie illustrant la configuration en trident et la brachydactylie(172).

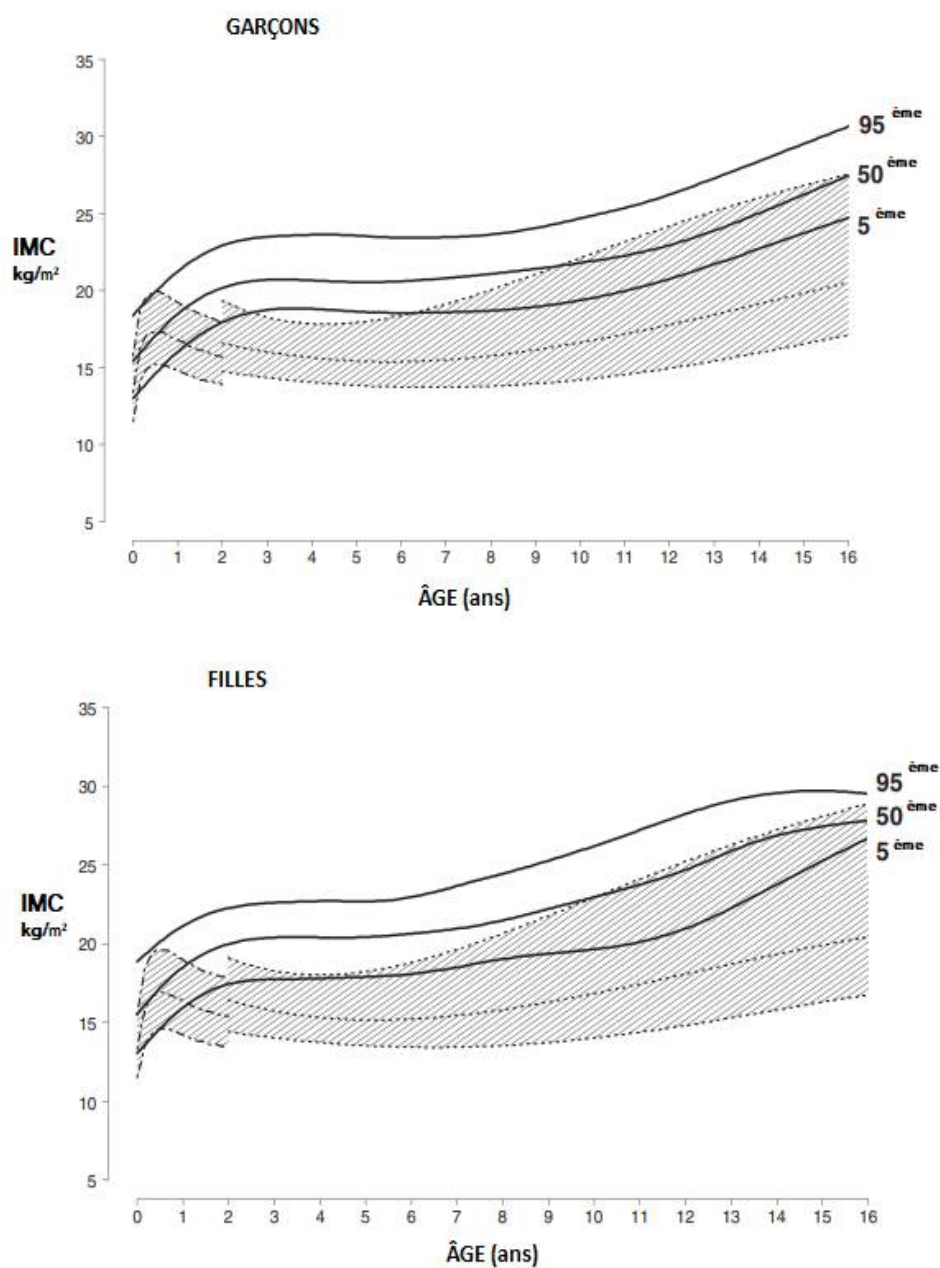


Figure 39: Courbes d'IMC (5ème, 50ème et 90ème percentiles) d'enfants d'âge de 0 à 16 ans atteints d'achondroplasie (lignes solides) superposées avec les courbes d'IMC de références d'enfants sains : OMS de 0 à 2 ans, et CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de 2 à 16 ans (partie hachurée (168)).

2- Radiologie :

La confirmation du diagnostic passe obligatoirement par une évaluation radiographique. Une radiographie complète du squelette ou d'un hémicorps sont le plus souvent réalisées. Cependant, nous trouvons la plupart des caractéristiques essentielles pour le diagnostic sur une seule radiographie antéropostérieure du bassin et des fémurs (**Figure 40**) (31). Les éléments radiographiques les plus utiles au diagnostic sont (147) :

- **Radiographie des membres (de face) :**

Les os tubulaires sont épais et courts, la métaphyse des os longs a une grande largeur, irrégulière, avec une déformation en forme de coupe. On note également un raccourcissement du col du fémur avec une translucidité en forme de ceinture de la partie proximale du fémur. Il existe une forme caractéristique en V inversé sur l'épiphyse distale du fémur. Le péroné est plus long que le tibia (longueur du péroné/ longueur du tibia $> 1,1$) dont la détermination est difficile pendant la petite enfance car l'ossification n'a pas encore progressé.

- **Radiographie du rachis (de face et de profil) :**

Diminution progressive de la distance interpédiculaire dans la colonne lombaire (rapport de la distance interpédiculaire L4/L1 $< 1,0$) peu visible chez le nourrisson, concavité du corps vertébral lombaire postérieur.

- **Radiographie du bassin (de face) :**

Rétrécissement de l'échancrure sciatique ; hypoplasie de l'aile iliaque de forme rectangulaire ou ronde ; le toit acétabulaire est plat, et la cavité du petit bassin ressemble à une coupe de champagne.

- **Radiographie du crâne (de face et de profil) :**

Raccourcissement de la base du crane, hypoplasie de l'os facial.

• **Radiographie de la main (de face) :**

Main en forme de trident, les os tubulaires sont épais et courts.

Des explorations scannographiques ou par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à la recherche de signes de compression médullaire, d'hydrocéphalie ou de maladies cardio-vasculaires sont parfois nécessaires.



Figure 40: Radiographie du bassin et des fémurs de face chez un nourrisson atteint d'achondroplasie, montrant un bassin carré, des acétabules horizontales, une encoche sacro-sciatique très étroite, une radiotransparence fémorale proximale caractéristique, et des fémurs courts et robustes (31).

Ces caractéristiques cliniques et radiographiques ont presque toutes été retrouvées chez nos patients.

3- Diagnostic positif :

L'achondroplasie est parfois suspectée lors d'un examen échographique prénatal de routine au cours du dernier trimestre de grossesse. Les fœtus atteints présentent généralement une longueur des os longs en dessous du 3ème percentile pour l'âge gestationnel. D'autres signes échographiques compatibles avec l'ACH sont observables dès la 20^{ème} semaine de gestation et comprennent un raccourcissement rhizomélique des membres, une macrocéphalie avec une bosse frontale, une rétraction médiofaciale avec une arête nasale déprimée, ainsi qu'une configuration en trident des mains. Les mesures de la tête et de l'abdomen peuvent être normales, mais sont très souvent agrandies. Ces caractéristiques ne sont toutefois pas spécifiques (53,173). La constatation précoce du syndrome est importante car elle aide les prestataires de soins à prendre des décisions concernant le type d'accouchement, les soins péri-partum et le pronostic, tout en réduisant l'anxiété des familles.

À la naissance, le diagnostic d'achondroplasie doit être suspecté chez tout nouveau-né présentant un raccourcissement proximal des membres, une macrocéphalie avec ou sans dysmorphie faciale, un thorax étroit, des doigts courts et une hypotonie (31). En cas de suspicion clinique, la radiographie peut appuyer le diagnostic en mettant en évidence les anomalies décrites plus haut. Le diagnostic peut par la suite être confirmé par étude moléculaire.

Il est important que le diagnostic ne soit pas retardé étant donné que certaines complications peuvent être évitées par un diagnostic précoce dans la petite enfance.

Dans notre pays, l'accès difficile aux soins, la rareté de l'expertise, et l'absence de politiques de santé spécifiques à ces maladies se traduisent souvent par un diagnostic tardif, comme c'est le cas pour les patients de notre série, chez qui la moyenne d'âge du diagnostic moléculaire était de 5 ans.

4- Complications :

Grâce à la coopération d'organisations telles que « The little people of America » et « The little people of Canada », il a été possible de recueillir des informations décrivant le déroulement “habituel” des événements chez les individus “en bonne santé” atteints d'ACH, et de définir les différentes complications pouvant être anticipées à chaque tranche d'âge (54).

L'achondroplasie est une maladie progressive et la sévérité du phénotype est corrélée à l'âge. Par exemple, avec l'âge, on observe une désorganisation progressive de la plaque de croissance du squelette (174). Ces complications sont responsables d'une augmentation du taux de mortalité par rapport à la population générale et peuvent être regroupées en :

- **Complications neurologiques :**

- La sténose du foramen magnum chez le nouveau-né et le nourrisson peut être responsable d'une compression médullaire se manifestant par des symptômes neurologiques ou respiratoires sévères : un syndrome tétra-pyramidal, l'aggravation de l'hypotonie ou l'apnée centrale du sommeil, pouvant mener à une mort subite (20,162). Ces problèmes ont tendance à se résorber pendant l'enfance du fait de l'augmentation de la taille du foramen magnum avec l'âge (44). On note cependant parfois chez les plus grands enfants des troubles sensitifs par atteinte du rachis dorsal avec un signe de Roomberg positif, et des troubles de la marche évoluant vers la quadriparésie (155).

- La sténose spinale et la claudication neurogène sont fréquentes chez les enfants plus âgés et les adultes, en particulier ceux qui présentent une cyphose persistante (175–177). Ces symptômes ont tendance à s'aggraver avec l'âge (48).
- Des hématomes sous-duraux ont été observés chez plusieurs enfants atteints d'achondroplasie sans antécédents de traumatisme crânien. L'apparition

spontanée d'un hématome sous-dural pourrait être le résultat des espaces sous-arachnoïdiens élargis communément observés dans l'achondroplasie. Un mouvement excessif du cerveau à l'intérieur du crâne relativement large pourrait conduire à la rupture des veines situées dans l'espace sous-dural (155).

- **Complications orthopédiques :**

A l'âge adulte, les complications observées sont surtout d'ordre rhumatologique et sont responsables d'une altération de la qualité de vie et d'un arrêt de travail ou un changement de l'activité professionnelle. La sténose lombaire due à la cyphose entraîne d'importantes lomboradiculalgies qui débutent entre 30 et 40 ans et concernent 80% des patients au-delà de 50 ans. Les névralgies cervico-brachiales, associées ou non à une myélopathie, sont moins fréquentes et touchent 28% des patients. Plus tard, peut survenir une arthrose prédominante aux genoux, favorisée par le surpoids et la laxité (20).

Aucune complication orthopédique chez les 2 patients adultes de notre cohorte n'a été signalée dans leur dossier.

- **Complications liées à la reproduction :**

La fertilité semble normale chez les femmes atteintes qui choisissent de procréer, mais l'accouchement par césarienne est nécessaire en raison de l'étroitesse du bassin (178). La plupart de ces femmes doivent subir une anesthésie générale plutôt qu'une rachianesthésie afin d'éviter les problèmes liés à la sténose spinale (179).

D'autres études suggèrent cependant qu'il pourrait y avoir une baisse de la fertilité en cas d'ACH chez les deux sexes, ainsi qu'une incidence accrue de fibromes utérins et une ménopause précoce chez les femmes (54,178).

Lorsque le diagnostic d'ACH est suspecté en prénatal, il serait préférable d'envisager un accouchement par césarienne car la grosse tête de l'achondroplasie pourrait ne pas passer facilement à travers un bassin de taille normale, ce qui pourrait entraîner une hémorragie intracrânienne et une hydrocéphalie secondaire (44).

Dans notre série, nous avons deux cas de paternité chez les patients atteints d'ACH (patients C26 et C31), et aucun problème lié à la reproduction n'a été rapporté.

Par ailleurs, 5 patients sur 31 atteints d'ACH (soit 16,12% des cas) sont nés par césarienne, dont 2 pour cause de macrosomie.

•Le développement cognitif :

Les enfants atteints d'achondroplasie ont généralement une intelligence normale, sauf en cas de complications neurologiques liées à une hydrocéphalie, un traumatisme crânien ou à une altération de la fonction respiratoire telle qu'une apnée du sommeil avec hypoxémie (180). Six études utilisant des tests psychométriques formels ont trouvé des quotients intellectuels (QI) inférieurs à 80 chez 10 à 16 % des personnes atteintes d'ACH (181–186).

Nous avons noté un retard mental chez un seul patient de notre étude (patient C28) ; les facultés intellectuelles étaient conservées pour tout le reste de la cohorte (96,77% des cas).

•Psychologie :

D'un point de vue psychosocial, l'achondroplasie est un trouble complexe ; en effet, il faut tenir compte des aspects de l'image de soi, de la réaction de l'entourage et de l'éventuelle thérapie corrective. L'achondroplase a une image physique qui coïncide avec sa personnalité et, de ce point de vue, elle ne semble pas poser de problème dans le sens où il existe une acceptation naturelle du trouble, compliquée seulement par les difficultés pratiques d'adaptation à un monde créé pour les non-achondroplases. Le problème du sujet atteint survient lorsque son entourage, dès le départ, rejette son trouble, en le connotant d'une anxiété destructrice : cela nuit gravement à l'image physique du malade, qui devient exclu, et les répercussions psychologiques dans ce cas peuvent être sévères (54).

Cette affection a été associée à un risque accru de dépression en rapport avec une faible estime de soi d'un côté, et avec la douleur chronique d'un autre côté (187).

B- Hypochondroplasie :

1- Clinique :

Le diagnostic d'hypochondroplasie doit être suspecté chez toute personne présentant la ou les caractéristiques cliniques suivantes (97,188–191):

- Une petite taille (la taille adulte pouvant varier entre 138 et 165cm chez les hommes, et entre 128 et 151cm chez les femmes), les enfants présentent généralement un retard de croissance statural de -2DS à -3DS
- Un aspect trapu
- Un raccourcissement des segments proximaux ou moyens des membres (respectivement, rhizomélie ou mésomélie)
- Une limitation de l'extension du coude
- Des mains et pieds larges et courts avec brachydactylie
- Une laxité articulaire légère et généralisée
- Une macrocéphalie avec un faciès relativement normal

Les caractéristiques suivantes sont moins fréquentes mais tout aussi significatives (50,188–193):

- Une scoliose
- Des jambes arquées (genu varum) (généralement léger)
- Une lordose lombaire avec abdomen proéminent
- Une déficience intellectuelle légère à modérée (observée dans 20% des cas)
- Des troubles de l'apprentissage
- Une arthrose à l'âge adulte
- Un acanthosis nigricans
- Une épilepsie du lobe temporal

Les enfants se présentent généralement en bas âge ou en début d'âge scolaire avec une vitesse de croissance réduite entraînant une petite taille et une disproportion des membres. Les autres caractéristiques deviennent généralement plus importantes avec le temps.

Il a été estimé que 10 à 20% des patients atteints d'HCH présentaient un léger retard mental (194).

Le seul patient de notre cohorte avait un retard statural manifeste, une hyperlordose lombaire et une dysmorphie faciale avec conservation des facultés intellectuelles.

2- Radiologie :

Un examen radiographique complet comprenant le crâne, le bassin, la colonne vertébrale de face et de profil, les jambes, les bras et les mains est absolument nécessaire pour poser le diagnostic (Genereviews).

Les caractéristiques radiologiques les plus couramment observées dans l'hypochondroplasie sont les suivantes (123,189,195,196) (**Figures 41 et 42**):

- Un raccourcissement des os longs avec léger évasement métaphysaire (surtout les fémurs et tibias)
- Un rétrécissement des distances interpédiculaires lombaires inférieures (ou absence d'élargissement)
- Une brachydactylie légère à modérée
- Un col du fémur court et large
- Des iliaques carrés et raccourcis

Les signes radiologiques suivants sont moins fréquentes mais significatifs (123,189,195,196):

- Un allongement du péroné distal
- Un raccourcissement des pédicules lombaires
- Une hyperconcavité dorsale des corps vertébraux lombaires
- Un raccourcissement de l'ulna distal
- Une styloïde cubitale longue (observée uniquement chez les adultes)
- Une proéminence des insertions musculaires sur les os longs
- Une déformation en "chevron" peu profonde de la métaphyse distale du fémur
- Une faible articulation du sacrum sur le pelvis avec une orientation horizontale
- Un toit acétabulaire aplati



Figure 41: Radiographies de la colonne lombaire de face et de profil (à gauche) et du bassin de face (à droite) d'un patient atteint d'hypochondropasie, montrant une distance interpédiculaire constante du premier au cinquième corps vertébral lombaire avec raccourcissement antéropostérieur des pédicules lombaires, et des cols fémoraux courts et larges (88).



Figure 42: Radiographie des jambes de face et de profil d'un patient atteint d'hypochondroplasie montrant un raccourcissement des tibias avec allongement des péronés distaux (88).

Les radiographies faites pour notre patient atteint d'HCH ont mis en évidence une hyperlordose lombaire, des diaphyses fémorales trapues, un toit du cotyle horizontalisé, et un cartilage de conjugaison en accent circonflexe, compatibles avec le diagnostic d'HCH. L'âge osseux était de 04 ans pour un âge physiologique de 06 ans.

3- Diagnostic positif :

L'HCH, une forme hétérogène et généralement légère de chondrodysplasies, est une cause fréquente de petite taille qui passe souvent inaperçue dans l'enfance et n'est parfois diagnostiquée qu'à l'âge adulte lorsque la petite taille disproportionnée devient évidente (101). Contrairement à l'ACH, les signes cliniques et radiologiques de l'HCH peuvent être plutôt vagues pour désigner la maladie. L'HCH est donc abordée au cas par cas (59).

Les critères diagnostiques cliniques et radiologiques de l'hypochondroplasie restent controversés pour plusieurs raisons, dont les suivantes :

- Aucune caractéristique radiologique ou clinique n'est unique à cette maladie.
- L'expression de plusieurs des caractéristiques diagnostiques établies chez les individus affectés est variable.
- L'hétérogénéité génétique a été établie.

Des critères clinico-radiologiques ont été établis pour le diagnostic d'HCH en 2012 et sont représentés dans le **Tableau VII** (97).

Tableau VII: Critères clinico-radiologiques pour le diagnostic d'hypochondroplasie (97).

Critères diagnostiques de l'HCH

Critères radiologiques:

- **Critères majeurs:**
 - Raccourcissement des os longs avec léger évasement métaphysaire
 - Rétrécissement des distances interpédiculaires inférieures
 - Raccourcissement des pédicules lombaires
 - Hyperconcavité postérieure des corps vertébraux
 - Iliques raccourcis et carrés
 - Coxa breva
 - Allongement du péroné distal
- **Critères mineurs:**
 - Raccourcissement de l'ulna distal
 - Faible articulation du sacrum sur le bassin avec une orientation horizontale
 - Toit acétabulaire aplati

Critères cliniques:

- **Critères majeurs:**
 - Petite taille (-3DS)
 - Nanisme mésomélisque
 - Limitation de l'extension du coude
 - Laxité généralisée
 - Brachydactylie
 - Genu varum
 - Macrocéphalie avec faciès relativement normal
- **Critères mineurs:**
 - Scoliose
 - Lordose lombaire avec abdomen proéminent
 - Retard mental

Un patient est considéré comme ayant une HCH s'il présente au moins trois des critères radiologiques majeurs ou deux critères radiologiques et trois critères cliniques. Deux critères mineurs sont comptés pour un critère majeur. Les critères majeurs correspondent aux résultats les plus courants et les critères mineurs aux résultats moins courants mais significatifs.

Notre patient avait 1 critère clinique majeur (petite taille), 1 critère clinique mineur (lordose lombaire), 3 critères radiologiques majeurs (raccourcissement du fémur, hyperconcavité postérieure des corps vertébraux lombaires, raccourcissement des pédicules lombaires) et 1 critère radiologique mineur (toit acétabulaire aplati), compatibles avec le diagnostic clinico-radiologique de l'HCH.

Sur 10 patients référés au DGM pour suspicion d'HCH, un seul a été confirmé génétiquement. Il n'est pas exclu que les autres patients non porteurs des deux mutations récurrentes recherchées en routine dans le DGM ne soient pas des HCH liées à des mutations plus rares.

4- Complications :

Les complications médicales communes à l'achondroplasie (par exemple, la sténose spinale, la courbure tibiale, l'apnée obstructive du sommeil) sont moins fréquentes dans l'hypochondroplasie, mais la déficience intellectuelle et l'épilepsie peuvent être plus communes (Genereviews 2020).

Le rétrécissement progressif du canal lombaire peut être responsable d'une sténose spinale avec compression médullaire comme pour l'ACH mais avec une fréquence et intensité moindres (123,197).

Les adultes peuvent souffrir de douleurs chroniques dorsales et articulaires, ainsi que d'autres signes d'arthrose.

Les femmes atteintes d'HCH peuvent accoucher par voie basse, bien qu'une évaluation précise de la taille du bassin doive être réalisée et corrélée à la taille de la tête du fœtus. D'une autre part, l'anesthésie épidurale ou rachi-anesthésie peuvent être utilisées après une consultation avec un anesthésiste pour évaluation de l'anatomie spinale. Toutefois, si elle est présente, la sténose spinale peut être aggravée pendant la grossesse en raison des changements physiologiques normaux de la forme de la colonne vertébrale qui se produisent au cours de la gestation. (Genereviews 2020)

VI- Diagnostics différentiels :

•Achondroplasie :

Bien que l'aspect clinique soit généralement très évocateur du diagnostic chez l'enfant et l'adulte, il peut être très difficile chez le nouveau-né et le nourrisson sur la seule base clinique, et peut prêter confusion avec entre autres les formes sévères d'hypochondroplasie, le syndrome de SADDAN, la pseudoachondroplasie, la dysplasie tanatophore de type I et la dysplasie métatropique (9,40,147).

Toutefois, bien qu'il soit rare qu'une personne atteinte d'ACH soit diagnostiquée par erreur comme ayant une autre forme de nanisme, il n'est pas rare que d'autres nains à membres courts soient diagnostiqués à tort comme ayant une ACH.

Dans notre cohorte, tous les patients suspectés cliniquement ont été confirmés génétiquement.

•Hypochondroplasie :

Le diagnostic différentiel est celui de l'achondroplasie surtout dans ses formes légères, la chondrodysplasie métaphysaire (type Schmid ou Murk Jansen), les formes légères de dysplasie spondyloépimétaphysaire, la pseudohypoparathyroïdie & pseudopseudohypoparathyroïdie, la dyschondrostéose de Leri-Weill, la petite taille constitutionnelle et de la personne normale mais fortement musclée de petite taille. La différenciation se fait principalement sur les résultats radiologiques (188).

Des diagnostics inappropriés d'hypochondroplasie sont souvent posés car le trouble est considéré comme relativement commun et les caractéristiques radiologiques sont variables et peuvent être subtiles (Genereviews 2020). L'analyse moléculaire est très utile pour établir ce diagnostic.

VII- Diagnostic moléculaire :

L'analyse moléculaire ayant pour but de mettre en évidence une mutation au niveau du gène *FGFR3* permet d'apporter une preuve génétique pour le diagnostic d'ACH ou d'HCH.

Plusieurs approches pour le diagnostic moléculaire sont possibles selon les technologies et moyens disponibles, elles peuvent inclure une analyse ciblée et l'utilisation d'un panel multigénique. En général, la méthode utilisée en première intention est la recherche des mutations récurrentes dans les régions « hotspot » du gène *FGFR3* par PCR séquençage direct pour l'une ou l'autre maladie (100,121) . Une analyse par séquençage à haut débit de panels de gènes pour les chondrodysplasies ou une analyse d'exome clinique voire un exome total peuvent être réalisées chez les patients ayant des présentations cliniques et/ou radiographiques atypiques, ou chez lesquels les mutations récurrentes n'ont pas été détectées (2).

Le protocole de diagnostic moléculaire en routine de l'ACH et de l'HCH suivi au niveau du département de génétique médicale à l'INH consiste à séquencer selon la méthode Sanger les exons 9 et 12 respectivement. Cette stratégie a permis de retrouver une mutation chez tous nos patients atteints d'ACH. En ce qui concerne l'HCH, parmi les 10 patients référés au DGM pour suspicion de ce diagnostic, seul 1 patient était muté (le patient C15 inclus dans notre cohorte). Pour les autres, une analyse plus large de tout le gène *FGFR3* et éventuellement d'autres gènes de chondrodysplasies serait utile. Cette stratégie n'est pas disponible en routine au DGM.

Le séquençage par la méthode Sanger est une technique utilisée dans les laboratoires de biologie, permettant la détermination de la succession des nucléotides d'un fragment d'ADN donné. Cette technique fait intervenir une ADN polymérase capable de synthétiser un brin complémentaire en utilisant un autre brin comme matrice. Ceci se fait en présence de didésoxyribonucléotides (ddNTP) qui sont incorporés aléatoirement par cette ADN polymérase. Le principe de cette technique se fait en cinq étapes (**Figure 43**)

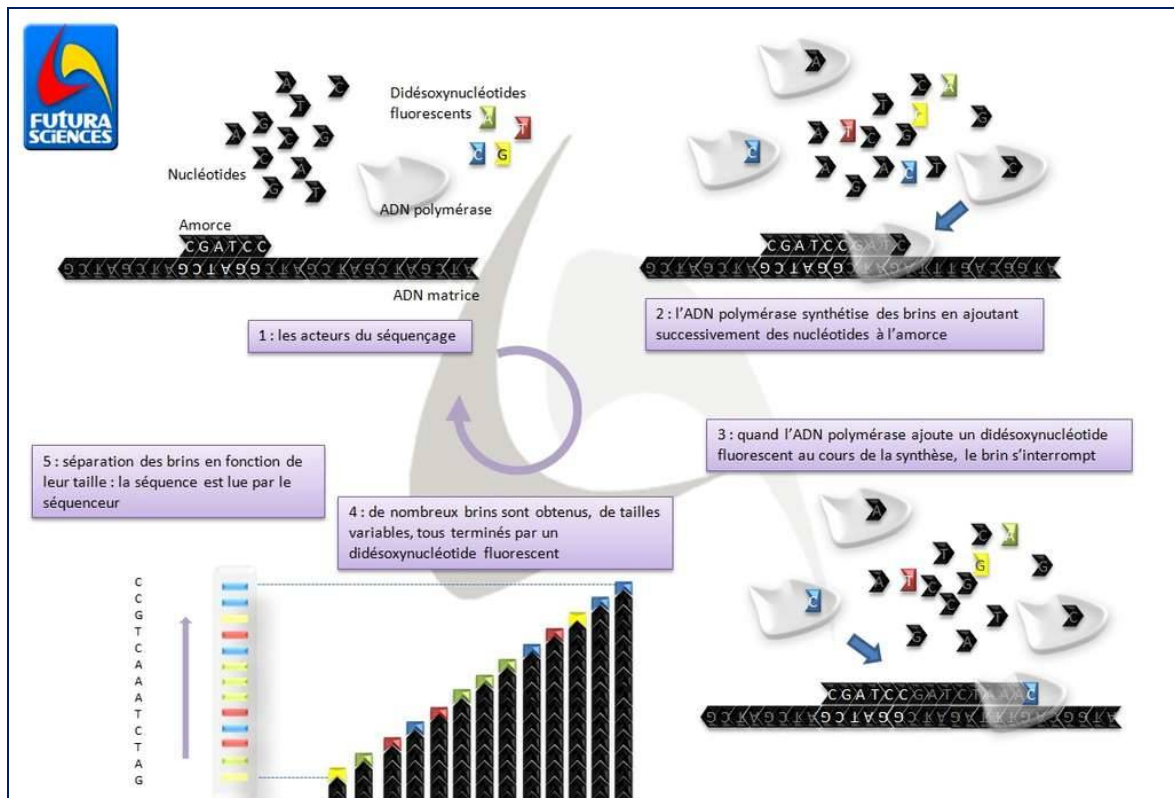


Figure 43: Les différentes étapes du séquençage (Claire Peltier/Futura-Sciences)

Les données sont analysées par la suite par le logiciel Sequencing Analysis. Les séquences sont présentées sous-forme de pics de quatre couleurs sur un électrophérogramme, l'interprétation se fait en termes de nucléotides.

Le choix du séquençage des régions Hotspot, soit de l'exon 9 pour l'ACH et l'exon 12 pour l'HCH comme examen de 1^{ère} intention pour le diagnostic moléculaire de ces deux chondrodysplasies réduit le coût de l'analyse et permettrait de détecter une grande partie des mutations, principalement pour l'ACH, constituant un bon compromis pour la santé publique pour le rapport coût-bénéfice pour un laboratoire de génétique médicale avec des moyens limités. Cependant, pour les patients chez lesquels le diagnostic est très suspect, un résultat moléculaire négatif ne permet pas d'écarter le diagnostic avec certitude.

Le séquençage à haut débit, ou Next Generation sequencing (NGS) permet d'analyser les zones codantes et séquences UTR (régions non traduites) de tous les gènes d'un individu (exome) ou d'un groupe ciblé de gènes (panels de gènes impliqués dans les chondrodysplasies par exemple) afin d'identifier par analyse bio-informatique la mutation à l'origine d'une maladie parmi tous les variants détectés. Il existe aujourd'hui plusieurs technologies et plateformes NGS développées par les sociétés de biotechnologies (198).

Le recours à une analyse moléculaire procure de nombreux avantages dont les suivants :

- Elle permet avant tout la confirmation du diagnostic suspecté devant des aspects cliniques et/ou radiologiques typiques
- Chez les personnes pour lesquelles il existe une incertitude, l'identification d'un variant pathogène hétérozygote du *FGFR3* par un test de génétique moléculaire peut établir le diagnostic
- Ecarter les diagnostics différentiels surtout dans la petite enfance quand la clinique n'est pas évidente
- Permettre une meilleure compréhension du spectre phénotypique des mutations du gène *FGFR3*
- La confirmation moléculaire permet d'aider à recevoir de nouveaux traitements
- Prodiger un conseil génétique adéquat pour les familles.

VIII- Pronostic et survie :

La plupart des personnes atteintes d'achondroplasie auront une espérance de vie normale ou presque. Cependant, il existe un risque accru de décès prématuré lié non seulement à la mort subite du nourrisson mais aussi, semble-t-il, à des complications cardiovasculaires à l'âge adulte (3,164,199). Globalement, la durée de vie moyenne est inférieure d'environ 10 ans à celle de la population générale, cependant, l'espérance de vie est relativement meilleure chez ceux ayant survécu à la petite enfance (164). La mort subite du nourrisson a une fréquence approximative de deux pour 1000 (162). Les enfants atteints d'achondroplasie ont un risque accru de mort subite au cours de la première année de vie, souvent suite à la compression aiguë ou chronique de la moelle épinière cervicale et du tronc cérébral. Une étude récente confirme que les taux de mortalité standards les plus élevés concernent les moins de 4 ans (200). Cependant, cette étude multicentrique sur la mortalité montre également qu'il y a eu une diminution spectaculaire des décès, y compris les morts subites inattendues chez les jeunes enfants atteints d'achondroplasie, très probablement en raison de l'amélioration des connaissances sur les risques particuliers liés à cette pathologie et à une évaluation et une intervention agressives sur les problèmes liés à la jonction cranio-cervicale (31,200).

Des taux plus élevés de mortalité et de décès liés à des maladies cardiaques, aux problèmes neurologiques et aux accidents ont été signalés chez les adultes atteints d'ACH (44). Selon une large étude, la mortalité liée aux maladies cardio-vasculaires était 10 fois plus élevée (32% de tous les décès) dans la tranche d'âge de 25 à 35 ans, par rapport à la population générale des États-Unis (201).

Les facteurs de risque de suicide ou d'accidents n'ont pas été étudiés dans la population de l'ACH. Cependant, les facteurs prédisposant au suicide dans la population générale, y compris la faible estime de soi, la mauvaise qualité de vie, l'isolement social, le manque d'instruction, le faible niveau socio-économique et le

chômage ont été signalés dans la population d'ACH (187). Par ailleurs, les personnes atteintes d'ACH seraient plus exposées aux comportements d'automutilation (3). D'un autre côté, l'association de la douleur chronique (une complication signalée par plus de 40 % de la population adulte de l'ACH) avec le surdosage médicamenteux documentés dans la population générale peut expliquer le nombre inquiétant d'overdoses en médicaments rencontré dans cette affection (202). Dans l'ensemble, ces observations plaident en faveur d'une recherche plus approfondie sur les questions de qualité de vie afin de mieux aborder ces problèmes.

Les études concernant la mortalité dans l'HCH sont rares. Néanmoins le risque est accru chez les cas présentant une épilepsie avec dysgénésie du lobe temporal (203). Comme pour l'ACH, certains patients atteints d'HCH souffrent également de douleurs chroniques et d'engourdissement à l'origine de problèmes psychologiques (204).

Les patients de notre cohorte sont vus deux fois en consultation de génétique, nous ne disposons donc pas d'informations concernant leur pronostic et survie.

De manière générale, la mortalité dans l'ACH présente les particularités suivantes (3,164,201):

- Le taux de mortalité global est augmenté chez les adultes
- La survie globale et l'espérance de vie moyenne sont inférieures par rapport à la population générale de 10 ans
- Les principales causes de décès sont liées aux maladies cardio-vasculaires et aux complications neurologiques.

IX- Conseil génétique :

Une fois le diagnostic confirmé, la consultation de conseil génétique permet d'évaluer la probabilité de récurrence de la maladie et de fournir aux familles des informations claires, précises et nécessaires sur la nature, la transmission de la maladie, ses risques et ses complications, ainsi qu'un soutien psychologique. Ces éclaircissements aideront le couple à prendre une décision appropriée correspondant à leurs valeurs personnelles pour les futures grossesses.

A- Risque de récurrence :

- **Achondroplasie :**

- Les parents du patient :

Comme mentionné précédemment, la plupart des patients atteints d'ACH ont des parents de taille normale et leur mutation est donc apparue de manière spontanée (*de novo*), cela concerne plus de 80% des cas. Les mutations *de novo* responsables d'ACH sont presque exclusivement héritées du père (67). Les 20% des patients restants ont au moins un parent atteint d'ACH. La possibilité d'un mosaïcisme germlinal parental (et/ou une survie avantageuse des précurseurs du sperme contenant la variante pathogène du *FGFR3*) a été signalée dans de rares cas où des parents de taille moyenne ont eu plus d'un enfant atteint (109). Rappelons par ailleurs que la pénétrance de l'ACH est complète. Ainsi, pour résumer, le conseil génétique est rassurant pour les grossesses suivantes d'un couple « normal » ayant eu un enfant atteint d'ACH avec un risque de récurrence très faible mais non nul lié à la possibilité de mosaïcisme gonadique.

➤ La fratrie du patient :

Le risque pour que les frères et sœurs du patient soient également atteints dépend du statut génétique de leurs parents :

- Si les deux parents sont de taille normale, le risque pour que les membres de la fratrie soient atteints d'ACH est très faible, mais semble dépasser celui de la population générale (108,109). Il est sans doute supérieur au double du taux de la mutation, ceci en raison de la possibilité d'un mosaïcisme gonadique. Actuellement, ce risque est estimé à 1 sur 443 (0,2%) (191). S'il y a déjà deux enfants atteints dans la même fratrie, le risque d'avoir un autre enfant atteint varie de 20 à 35% en fonction du nombre d'enfants normaux dans la fratrie : plus le nombre d'enfants normaux est élevé, plus le risque génétique est faible (118).
- Si l'un des parents est atteint d'ACH, le risque pour la fratrie est de 50%.
- Si les deux parents sont atteints d'ACH, il existe un risque de 25% qu'un membre de la fratrie ait la forme homozygote, et 50% de risque d'avoir la forme hétérozygote.

➤ La descendance du patient :

- Si le partenaire est de taille normale, le risque pour la descendance d'un individu atteint d'ACH de posséder la variante pathogène du FGFR3 est de 50 %.
- Si le partenaire est également atteint d'ACH, leurs descendants ont 25 % de chances d'avoir une taille moyenne, 50 % de risque d'avoir une achondroplasie hétérozygote et 25 % de risque d'avoir une achondroplasie homozygote.

➤ Les autres membres de la famille :

Le risque pour les autres membres de la famille dépend du statut de leurs parents : Si un parent est atteint, les membres de sa famille sont à risque (à évaluer selon le lien de parenté).

• **Hypochondroplasie :**

➤ Les parents du patient :

La majorité des individus atteints d'HCH ont des parents de taille moyenne et l'hypochondroplasie est le résultat d'une nouvelle mutation. Il est très probable que ces mutations *de novo* se produisent sur le chromosome paternel pendant la spermatogenèse, comme cela a été montré dans l'achondroplasie (67). Dans certains cas, l'un des parents ou les deux sont atteints.

Le recours au diagnostic moléculaire est recommandé pour les parents d'un patient présentant une variante pathogène *de novo* du gène *FGFR3*. La présence de cas similaires dans la famille de patients diagnostiqués pour HCH peut sembler négative parce que le trouble n'a pas été reconnu chez les membres de sa famille (la fourchette de taille dans l'hypochondroplasie peut chevaucher avec celle de la fourchette moyenne). Par conséquent, une histoire familiale apparemment négative ne peut être confirmée que si une évaluation clinique appropriée et/ou un test de génétique moléculaire ont été effectués pour les parents du propositus. (Genereviews 2020)

➤ La fratrie du patient :

- Si les parents ne sont pas affectés, le risque d'avoir un frère ou une sœur également atteints d'HCH est extrêmement faible et estimé à moins de 0,01% (191). Le mosaïcisme gonadique n'a pas été rapporté dans l'HCH d'après nos connaissances.

- Si un seul parent est atteint, le risque pour les frères et sœurs est de 50%.
- Si les deux parents sont atteints d'HCH, ou si l'un d'eux est atteint d'HCH et l'autre d'une autre dysplasie squelettique autosomique dominante, le risque pour les frères et sœurs est plus complexe (voir plus bas).
 - La descendance du patient :
 - Un patient atteint d'HCH ayant un conjoint de taille normale a 50% de risque d'avoir un enfant atteint d'HCH à son tour.
 - Lorsque le patient et son conjoint sont atteints d'HCH issue de mutations différentes ou de dysplasies squelettiques à transmission autosomique dominante distinctes, chaque enfant a 25 % de risque d'avoir une taille moyenne, 25 % de risque d'avoir la même dysplasie squelettique que le père, 25 % de risque d'avoir la même dysplasie squelettique que la mère, et 25 % de risque d'hériter la variante pathogène de chaque parent et d'être exposé à un pronostic péjoratif. De nombreux cas dans cette catégorie ont été rapportés du fait de l'accouplement assortatif (72,205–209).

Étant donné que de nombreux individus de petite taille ont des partenaires également de petite taille, la progéniture d'individus atteints d'ACH et d'HCH risque d'avoir une double hétérozygotie pour deux troubles de la croissance osseuse de transmission autosomique dominante. Les phénotypes de ces individus sont distincts de ceux des parents, et les individus affectés présentent parfois des séquelles graves et des pronostics médiocres (210).

Le conseil génétique pour les couples dont les deux parents sont atteints d'HCH est compliqué du fait de l'hétérogénéité génétique de cette pathologie d'une part, et du manque d'informations sur les phénotypes et le pronostic de la descendance qui hérite d'une variante pathogène des deux parents d'autre part. D'après nos connaissances, il n'y a pas de revues détaillées dans la littérature pour les phénotypes suivants :

- Les individus atteints d'HCH qui sont homozygotes pour les variants pathogènes du *FGFR3* ou homozygotes pour les variants pathogènes non-*FGFR3*.
- Les individus qui sont des hétérozygotes composites pour une mutation du *FGFR3* et une autre non-*FGFR3*.

Pour toutes ces raisons, il est très compliqué de fournir des informations précises sur le risque et le pronostic des descendants à risque d'HCH.

B- Ethique et prise de décision :

La transmission de l'information aux consultants sur le diagnostic, le pronostic et le risque de récurrence de l'affection qui les concerne doit se faire dans des termes appropriés au niveau culturel de chacun, en respectant les règles éthiques de la profession (le droit à l'information et le droit de ne pas savoir). L'information ne peut être délivrée qu'à l'individu directement concerné et ne peut l'être à son conjoint ou à ses apparentés qu'avec son consentement.

Au terme de la consultation de génétique, les possibilités offertes aux couples à risque sont généralement les suivantes :

- Ne pas avoir d'enfants
- Avoir un enfant après un diagnostic prénatal : Cette option reste encore sujet à débat, particulièrement pour l'HCH et l'ACH hétérozygote
- Avoir un enfant avec un autre partenaire : La procréation avec donneur de sperme ou d'ovocyte qui est interdite par l'Islam
- Adopter un enfant
- Ne pas tenir compte du conseil

Le recours au diagnostic prénatal de l'achondroplasie peut être éthiquement controversé, surtout dans sa forme hétérozygote (donc non létale) (211). Certaines personnes atteintes d'ACH peuvent percevoir la facilité d'accès au diagnostic prénatal comme une preuve d'attitudes négatives à l'égard de la vie avec un handicap, et penser que le soutien du diagnostic prénatal suivi de l'interruption médicale des grossesses (IMG) reflète des attitudes eugéniques et annule les efforts visant à mieux intégrer les personnes handicapées dans la société (212–214). La nécessité d'un diagnostic prénatal de l'achondroplasie hétérozygote est perçue différemment selon les familles et les sociétés (211). La communauté de « The Little People of America » rejette toute considération d'une interruption médicale de grossesse si les résultats des tests prénatals montrent une ACH hétérozygote, et voit cette attitude comme un message qui énonce que la vie avec l'achondroplasie est indésirable (31,215). En outre, il peut y avoir des indications médicales pour les femmes atteintes d'achondroplasie d'envisager de ne pas porter un fœtus homozygote jusqu'à terme, car la grossesse elle-même peut compromettre la moelle épinière ainsi que les grossesses ultérieures chez ces patientes (178,216).

En 1994, Shiang et ses collègues ont déclaré que toute autre application du diagnostic prénatal au-delà des fœtus à risque d'avoir la forme homozygote de l'ACH devrait être interdite (217).

Le conseil génétique pour l'hypochondroplasie présente des dilemmes liés à des enjeux éthiques et génétiques. L'HCH est considérée comme un trouble léger dans lequel le principal impact physique est généralement une petite taille. De nombreuses personnes atteintes ne se considèrent pas comme handicapées. Cependant, certains parents peuvent considérer la petite taille comme un handicap physique, émotionnel et/ou social important. De plus, un enfant atteint d'HCH peut présenter une déficience intellectuelle ou un trouble de l'apprentissage. L'hétérogénéité génétique est un autre problème, qui peut entraîner une incapacité à prédire le phénotype ou le pronostic et rendre le conseil génétique difficile. (Genereviews 2020).

L'IMG pose de nombreuses contraintes d'ordre éthique, juridique et religieux.

Au Maroc, la loi sur l'avortement a évolué : Elle autorisait les IMG quand la vie de la mère était en danger, actuellement elle autorise les interruptions de grossesse quand la santé de cette dernière est en danger (Article 453 du Code pénal). Il existe encore un vide juridique au Maroc concernant les IMG pour cause fœtale.

Suite au Discours Royal de Sa Majesté le Roi en 2015, le Projet de loi 10.16 est en cours pour la réforme du Code pénal pour élargir l'accès à l'IMG dans d'autres situations qui incluraient les grossesses résultant de viol et d'inceste, les malformations et les maladies génétiques particulièrement graves et invalidantes...

D'un point de vue religieux, la question de l'IMG en Islam n'a pas été évoquée de façon explicite par le Coran et les Hadiths. Des juristes musulmans ont déployé des efforts de réflexion « Idjtihad » pour statuer sur les différentes allures de la question ; le débat sur l'IMG reste ouvert.

L'évolution de la médecine et de la science ne permet pas d'instaurer des lois fixes, pour cette raison, les indications litigieuses d'IMG doivent être discutées au cas par cas.

X- Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire :

A- Diagnostic prénatal :

Un examen échographique de routine pendant la grossesse peut suggérer le diagnostic d'achondroplasie hétérozygote si la longueur du fémur est inférieure au troisième percentile de la fourchette de référence et/ou si le signe du " collier " est présent (excroissance arrondie du périoste entre l'épiphyse et la métaphyse et angle plus large pour la jonction métaphyso-diaphysaire), mais ces paramètres ne sont appréciables qu'en fin de grossesse (troisième trimestre) (173,186,211,218).

La tomodensitométrie hélicoïdale tridimensionnelle est également utile pour l'identification d'une petite taille car elle peut révéler des symptômes plus spécifiques, entre autres, une rhizomélie et une sténose du canal rachidien, ou permettre une meilleure visualisation du signe du " collier " (173).

L'utilisation de l'IRM dans le diagnostic prénatal des dysplasies squelettiques a permis de conforter le diagnostic dans 82 % des cas. Durant l'examen, une attention particulière est accordée à l'image du cerveau, de la moelle épinière, de la colonne vertébrale et du volume des poumons. L'IRM fœtale peut être utile pour diagnostiquer différents types de dysplasies squelettiques, mais demeure opérateur-dépendante. Elle peut constituer un complément précieux à l'examen échographique, surtout lorsque le résultat de ce dernier n'a pas été concluant (219).

Le dépistage génétique prénatal est possible par prélèvement de villosités chorales ou par amniocentèse pour la variante pathogène du *FGFR3* pour toute grossesse dans laquelle le fœtus risque d'avoir une ACH ou HCH. Il est indiqué dans deux situations : La première est lorsqu'il existe des antécédents familiaux d'achondroplasie, soit qu'un parent est atteint, ou qu'un enfant d'une grossesse antérieure présente une ACH ou une HCH, en raison de la possibilité d'un mosaïcisme gonadique. La deuxième situation est celle où des anomalies détectées à l'échographie

fœtale sont suggestives du diagnostic d'une chondrodysplasie et qu'un diagnostic définitif est nécessaire pour faciliter un conseil prénatal précis, qui devrait inclure une discussion sur la gestion et le pronostic de la grossesse et du fœtus. Récemment, des méthodes non invasives pour le diagnostic prénatal ont été mises au point, notamment un screening prénatal non invasif utilisant de l'ADN fœtal sans cellules, extrait du sang maternel (2,31,44). Actuellement, le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) des troubles monogéniques se limite à la détection ou à l'exclusion des allèles présents chez le fœtus lorsqu'ils sont hérités du père ou sont apparus de novo. La détection des allèles hérités de la mère n'est généralement pas possible, car la majorité de l'ADN fœtal acellulaire présent dans le plasma maternel est d'origine maternelle, seul un petit pourcentage provient du fœtus. Toutefois, comme la proportion d'ADN fœtal libre augmente avec l'âge gestationnel, le diagnostic moléculaire utilisant l'ADN fœtal acellulaire lorsque les caractéristiques échographiques sont évocatrices d'ACH ou d'HCH, semble une application idéale pour le DPNI, puisque cela concerne généralement le troisième trimestre, et donc les concentrations d'ADN fœtal acellulaire sont accrues (220–222).

Le diagnostic prénatal est d'une grande ampleur ; il permet de poser un diagnostic précis, d'établir un pronostic pour les fœtus présentant des membres courts détectés lors d'une échographie de routine, d'établir un diagnostic précoce pour l'achondroplasie homozygote pour une éventuelle IMG, et enfin de fournir aux familles un conseil génétique pertinent.

B- Diagnostic préimplantatoire :

Le diagnostic pré-implantatoire (DPI) consiste à réaliser une analyse génétique sur des embryons humains, plus précisément sur une cellule prélevée d'un œuf fécondé au stade de 8 cellules, obtenus par fécondation in vitro (FIV), et à ne transférer chez la patiente que des embryons sains dépourvus de mutations (223). Cette méthode anténatale de diagnostic génétique permet d'éviter de subir une IMG à un couple à risque élevé de transmettre une maladie génétique (224). De nombreux cas de DPI pour des grossesses à risque d'ACH ont été réalisés avec succès (225,226).

XI- Prise en charge :

A- Achondroplasie :

La prise en charge de l'ACH est avant tout préventive et symptomatique. Elle repose sur la prévention, le traitement et le suivi des complications dues au trouble de la croissance et à la disproportionnalité des membres, dès la petite enfance et tout au long de la vie. Sa nature multidimensionnelle nécessite une prise en charge multidisciplinaire, impliquant notamment un endocrinologue pédiatrique, un médecin généticien, et un chirurgien pédiatre et/ou orthopédique.

1- L'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH) :

L'hormone de croissance (somatotropine) est une hormone anabolisante qui intervient dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines, la stimulation de la division cellulaire et la régulation du métabolisme glucidique, entraînant la croissance des organes et des os longs, ainsi que la prise de poids (227). La somatotropine recombinée est l'une des méthodes de traitement symptomatique de la petite taille dans l'achondroplasie et vise à améliorer la croissance des patients par une action directe ou par l'effet de l'IGF-1 sur la prolifération des chondrocytes (228). Plusieurs études ont confirmé que le traitement par GH à court terme est plus efficace que le traitement à long terme pour augmenter la vitesse de croissance (228). En effet, le gain de taille le plus important peut être observé au cours de la première année de prise du médicament (229,230). Il a été démontré que la réponse au traitement par la GH différait d'un patient à l'autre (70).

Des études sur les rats n'ont pas montré de différence significative dans la prise de taille entre le groupe ayant reçu l'hormone de croissance et le groupe placebo, mais seul le groupe traité a présenté une plus grande prise de poids. Les auteurs ont également noté que l'utilisation d'un modèle de traitement par GH variable (plus similaire au rythme de sécrétion naturelle) pourrait être plus efficace que

l'administration quotidienne continue, mais cela nécessite des examens plus approfondis (231). Une méta-analyse du traitement par l'hormone de croissance humaine recombinante dans l'achondroplasie basée sur un vaste groupe de patients (n = 558) a montré que les données concernant la disproportion du corps dans le traitement par GH étaient ambiguës (230). Par ailleurs, aucun signe d'acromégalie n'a été observé chez les patients traités (230).

Selon une étude, le traitement par l'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) pendant environ 10 ans a entraîné un gain de taille moyen de +3,5 cm chez les hommes et de +2,8 cm chez les femmes. L'association de la rhGH et de la L-thyroxine a entraîné une augmentation finale de la croissance de +10,0 cm chez les hommes et de +9,8 cm chez les femmes. La combinaison de cette méthode avec une élongation tibiale et/ou fémorale chirurgicale a permis d'augmenter la taille finale de +17,2 cm et +17,3 cm chez les hommes et les femmes, respectivement (232). Par ailleurs, le traitement par hormone de croissance s'est avéré inefficace chez les patients présentant des déformations des membres inférieurs et de la colonne vertébrale (229).

Dans les pays occidentaux, l'hormone de croissance (GH) a été largement utilisée pour atténuer les complications cliniques de l'achondroplasie (229,233). Cependant, le coût élevé de la GH limite le choix de cette thérapie (70).

Enfin, il a été admis que l'hormone de croissance, les autres thérapies médicamenteuses et les compléments alimentaires ou vitaminiques ne présentaient pas une efficacité réelle pour augmenter significativement la taille. De plus, aucune étude n'a clairement démontré un bénéfice significatif en ce qui concerne la stature finale de l'adulte concernant la thérapie par hormone de croissance et la plupart des experts ne recommandent pas ce traitement pour l'ACH (230,234–237).

2- Le traitement chirurgical :

La chirurgie est l'option thérapeutique la plus efficace pour l'achondroplasie. Dans les pays occidentaux, l'ostéotomie est souvent proposée lorsque le genu varum est présent et persiste pendant l'enfance. L'ostéotomie est un traitement chirurgical privilégié pour la cyphose thoracolombaire et la sténose lombaire chez ces patients (238). La décompression du canal rachidien est l'une des stratégies chirurgicales les plus courantes pour traiter la sténose spinale chez les patients atteints d'ACH (239). Cependant, le grand risque de lésions neurologiques a découragé l'utilisation de cette procédure (240,241).

La chirurgie d'allongement des os des membres inférieurs a été proposée comme une alternative pour traiter les patients atteints d'achondroplasie en rétablissant le rapport normal entre le tronc et les membres inférieurs par leur extension (242). Après l'opération, le tibia et le fémur sont allongés de 10 cm en moyenne. Les premières expériences avec les procédures chirurgicales d'allongement des membres ont été à l'origine d'un taux élevé de complications telles que la douleur et les infections sans résultats significatifs, mais des procédures plus avancées ont récemment permis d'augmenter de manière significative la taille des patients sur une période de 24 mois (119,233). Les interventions chirurgicales consistent à allonger les membres inférieurs en utilisant un appareil d'Ilizarov ou des fixateurs externes unilatéraux ou encore des clous d'allongement implantables, elles impliquent de multiples procédures (243) (**Figure 44**). Cette chirurgie vise à augmenter la taille des patients et peut améliorer la taille finale jusqu'à 20 cm mais ne corrige pas la disproportionnalité des membres (244).

Il existe quatre approches concevables pour l'allongement simultané des segments des membres inférieurs pour les patients atteints d'achondroplasie :

1. Les quatre segments en même temps.

2. Simultanément longitudinal : le fémur et le tibia d'abord d'un côté puis de l'autre (119,245–247)
3. Inversement transversal : fémur droit et tibia gauche d'abord, puis vice versa (119,245,247)
4. Parallèlement transversal : les deux fémurs d'abord, puis les deux tibias, ou le contraire (119,245,247)

La quatrième approche demeure à priori la plus acceptable et la plus provisoirement complète pour chaque étape (248).

Comme les patients atteints d'achondroplasie ont des membres inférieurs qui doivent être considérablement étendus, l'âge est une préoccupation lors de la réalisation de cette chirurgie (70). Elle est souvent envisagée dès la petite enfance (248). Mais bien que certains auteurs préconisent la réalisation de cette procédure dès l'âge de six à huit ans, de nombreux pédiatres, généticiens cliniques, psychologues et éthiciens ont préféré reporter cette intervention jusqu'à ce que le jeune enfant soit en mesure de prendre une décision claire et soit en mesure d'adhérer au protocole chirurgical relativement lourd. Elle peut également être envisagée dans certains cas chez les jeunes adultes ou adolescents de plus de 12 ans ayant achevé leur croissance, soit après fermeture des épiphyses, sauf contre-indication (formes sévères, complications neurologiques, flessum majeur de la hanche, importante laxité des genoux), à la demande du patient et après évaluation de ses motivations. Cette chirurgie peut accroître la taille suffisamment pour ramener les patients atteints d'ACH à une taille adulte normale pour chaque sexe dans la majorité des cas (249). Néanmoins, elle demeure une chirurgie lourde qui expose les patients à des risques importants de complications infectieuses et/ou cutanées, nécessitant souvent des réinterventions, ainsi qu'à des risques d'échec de traitement et à des douleurs importantes pendant les phases d'allongement (250). Le choix de ce type de traitement dépend largement de facteurs culturels et psychosociaux.

Avec l'introduction des thérapies médicamenteuses pour l'achondroplasie, la chirurgie d'allongement des segments des membres est susceptible d'être abandonnée. Mais comme le gain de taille obtenu grâce à ces nouveaux médicaments ne conduit souvent pas à une taille adulte normale (notamment en fonction de l'âge auquel ces médicaments sont commencés. Par exemple, les filles atteignent la moitié de leur croissance des membres à l'âge de 3 ans et les garçons à l'âge de 4 ans), si le traitement ne commence pas avant l'âge de 4 ans, il est peu probable qu'il permette de récupérer la croissance inhibée qui s'est déjà produite. Pour cette raison, il est possible que ces procédures chirurgicales soient toujours nécessaires pour les patients atteints d'achondroplasie, mais dans une moindre mesure et seulement à la maturité squelettique (249).

D'autres interventions chirurgicales sont parfois nécessaires en vue d'une amélioration fonctionnelle ou esthétique ou en prévention de la gonarthrose, comme par exemple une ostéotomie de réalignement de la courbure des jambes ou une laminectomie lombaire chez l'adulte en cas de sténose vertébrale.

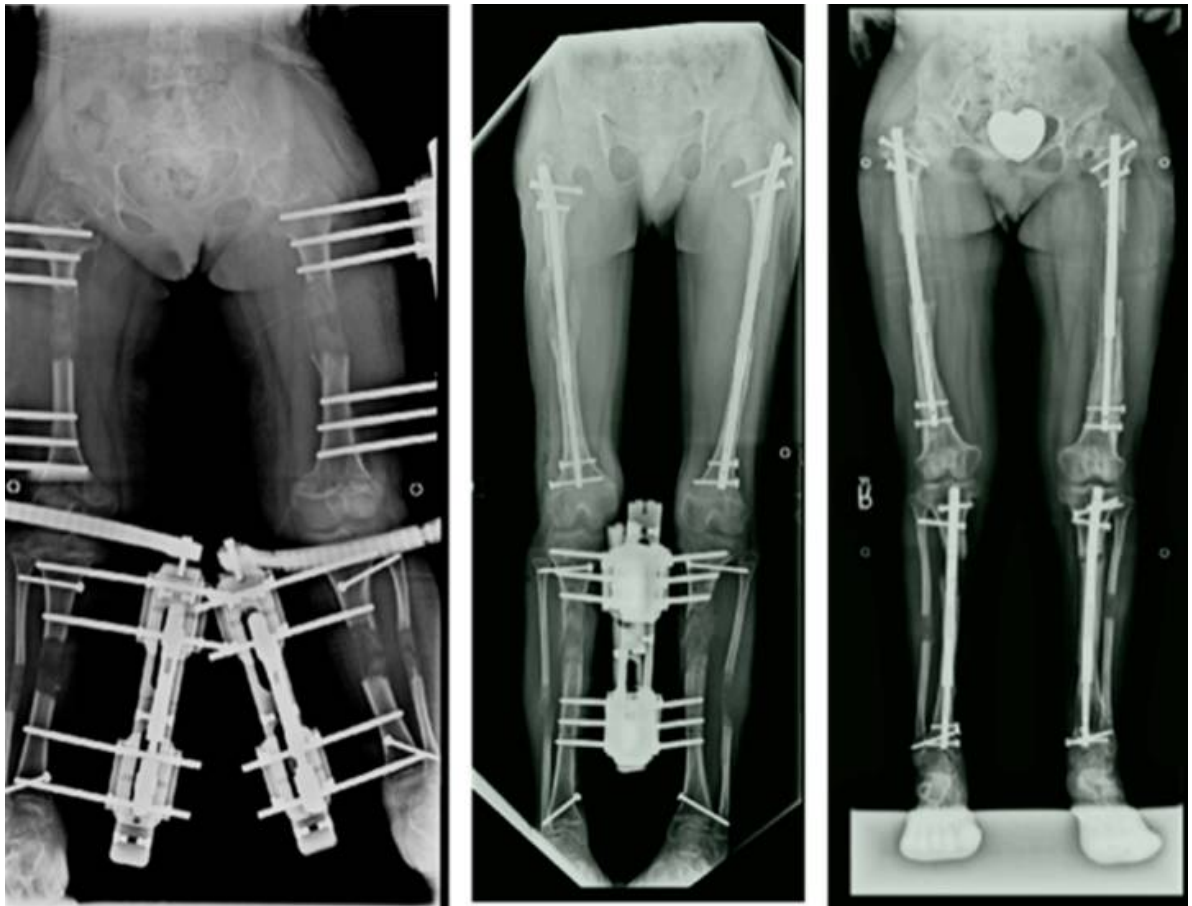


Figure 44: Radiographies montrant un allongement des 4 segments avec : 4 fixateurs externes (à gauche) ; Hybride : 2 clous d'allongement implantables dans les deux fémurs et deux fixateurs externes (au milieu) ; et 4 clous d'allongement implantables dans les deux fémurs et les deux tibias (à droite) chez des patients achondroplases. (249)

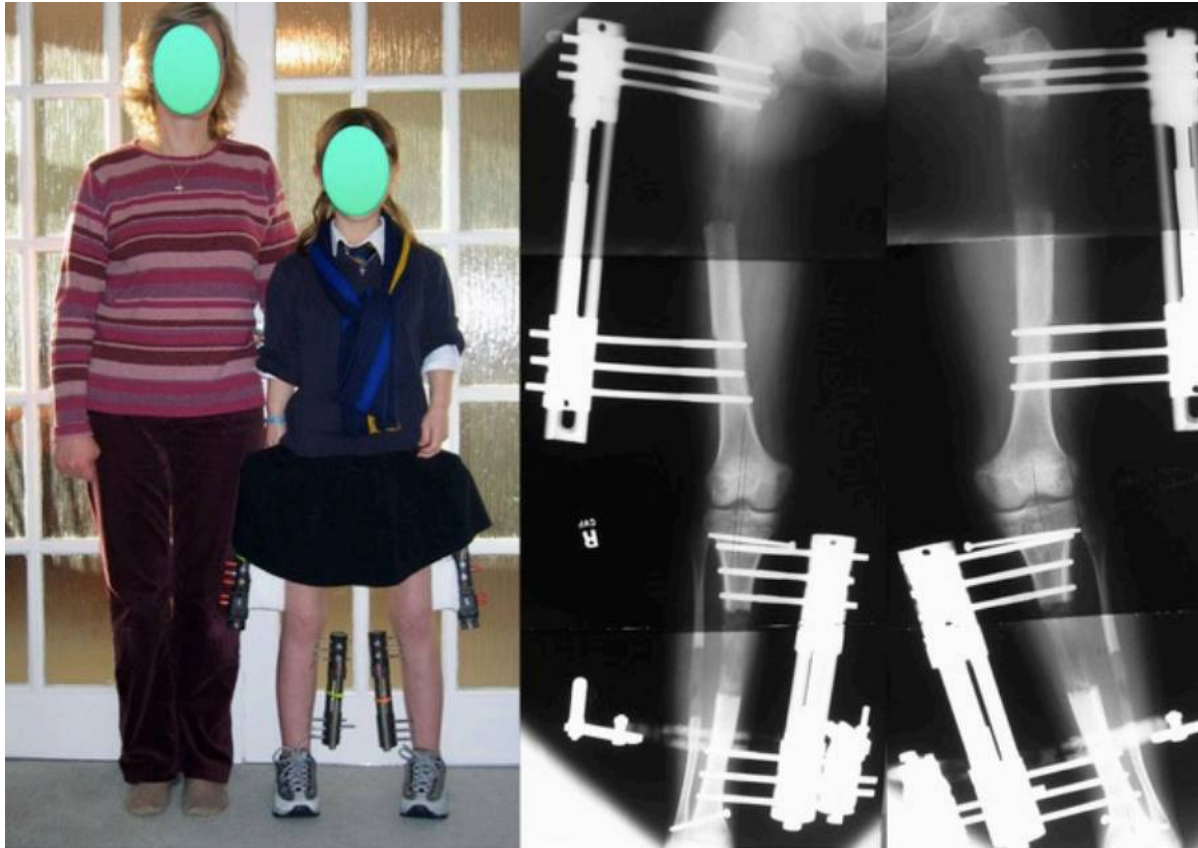


Figure 45: Image d'une fille atteinte d'ACH à côté de sa mère lors de la deuxième des trois opérations d'allongement à 4 segments des membres inférieurs. Les 4 fixateurs monolatéraux sont clairement visibles. La radiographie à droite montre un gain de 8 cm au niveau des fémurs et de 7 cm au niveau du tibia-péroné. (249)



Figure 46: Image de la même patiente à l'âge de 28 ans (taille 1,58cm) à côté de sa mère (1,79cm). La patiente a commencé le traitement chirurgical à l'âge de 7 ans. (249)

3- Prise en charge des symptômes et des complications :

La prise en charge actuelle de l'achondroplasie consiste en la prévention et le traitement des complications. En raison de l'absence d'études cliniques prospectives contrôlées, il n'existe pas à notre connaissance de consensus sur le type et la fréquence de la surveillance des complications. La prévalence exacte de chaque complication est inconnue, parfois surestimée ; il est probable que la prévalence globale des complications atteigne au moins 10% (251).

- Une décompression chirurgicale du foramen magnum et/ou un shunt pour l'hydrocéphalie peuvent être nécessaires chez les nouveau-nés. Les meilleurs indicateurs de la nécessité d'une décompression sont les suivants (9) :

- L'hyperréflexie des membres inférieurs, le clonus, ou les deux
- L'apnée centrale démontrée par polysomnographie
- Des mesures du foramen magnum inférieures à la moyenne pour l'achondroplasie (252)

Environ 5 à 10% des personnes ont subi une chirurgie de décompression médullaire cervicale (44).

- Une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie peuvent s'avérer nécessaires pour réduire l'obstruction des voies respiratoires, surtout en cas d'apnée obstructive du sommeil (253).

- La cyphose thoraco-lombaire peut être prévenue par une physiothérapie musculaire active et prudente avec des exercices posturaux en position ventrale. Dans certains cas prononcés, une légère orthèse chirurgicale peut être prescrite lors de l'acquisition de la position assise, et en l'absence de problèmes respiratoires pendant une courte période jusqu'à la marche. La physiothérapie avec étirement de la hanche et correction de l'hyperlordose lombaire est indiquée pour limiter le flexum de la hanche et l'attitude vicieuse des articulations. En cas d'échec, une ostéotomie de déflexion du bassin peut être proposée. (9)

- Des interventions visant à élargir la zone maxillaire et à réduire le nombre de dents sont souvent nécessaires pour obtenir un alignement dentaire.

- Chez les adultes, la principale complication orthopédique est la sténose rachidienne lombaire entre L1 et L4, due à un canal lombaire étroit et des arcs vertébraux plus courts, touchant environ 10% des adultes atteints d'ACH. Elle peut provoquer des douleurs dorsales et une compression des nerfs périphériques, et une laminectomie de décompression peut s'avérer parfois nécessaire (254). La laminectomie vertébrale doit être pratiquée par des chirurgiens familiarisés avec l'achondroplasie et avant que des dommages permanents ne soient causés à la moelle épinière (44).

- Anesthésie : Si une personne atteinte d'achondroplasie doit subir une anesthésie, les points suivants doivent être pris en compte (179):

- Des précautions doivent être prises lors de la manipulation du cou, car un mouvement incontrôlé de celui-ci (lors de l'intubation par exemple) peut entraîner une compression involontaire de la moelle épinière secondaire à la constriction du foramen magnum.
- Il faut veiller à ce que les doses de médicaments soient adaptées à la taille.
- L'accès aux veines est parfois difficile en raison de la limitation de l'extension du coude.
- En général, la rachianesthésie doit être évitée, en particulier en cas de cyphose ou de lordose lombaire graves, en raison de l'espace limité dans le canal rachidien.

4- Mode de vie et prise en charge psychologique :

Plus de 80 % des individus nés avec une achondroplasie font partie de familles de taille moyenne n'ayant aucune expérience dans la gestion du diagnostic. Le soutien immédiat et les attitudes positives des membres de la famille et des amis constituent une ressource sociale très importante pour les individus atteints d'achondroplasie ainsi que leurs parents pour accepter le diagnostic (255,256). Communiquer le diagnostic et fournir des conseils complets aux parents et la famille sur les aspects médicaux, psychologiques et sociaux liés à l'achondroplasie devrait être l'objectif ultime des professionnels de santé.

Vivre avec l'achondroplasie est associé à tous les problèmes pratiques des personnes de petite taille en ce qui concerne les barrières architecturales (accès aux toilettes, aux bureaux publics, aux automates, aux transports en commun, etc.). De plus, les bras courts et l'extension limitée du coude entravent considérablement l'autonomie dans les soins personnels (habillage, hygiène personnelle, etc.). L'ergothérapie, en particulier à partir de l'âge scolaire, est utile pour trouver des stratégies permettant de surmonter ces limitations. (251)

Le développement social est normal pour la plupart des enfants atteints d'achondroplasie. La charge psychosociale de l'achondroplasie dépend de plusieurs facteurs personnels, familiaux, ethniques et culturels. Certaines familles auront une forte perception du handicap pour un enfant atteint d'achondroplasie, tandis que d'autres ne percevront pas la situation comme un problème. L'accompagnement éducatif des parents d'enfants atteints d'achondroplasie doit être proposé dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire de cette affection, afin d'éviter une surprotection, une autonomie limitée et une anxiété excessive. Un soutien psychologique doit être proposé pour faciliter l'acceptation de la maladie, d'abord aux parents de nourrissons atteints afin de favoriser l'établissement de liens affectifs appropriés, puis aux enfants et adolescents confrontés à la frustration et à la rébellion.

Les rencontres avec d'autres familles ayant un enfant atteint d'achondroplasie sont bénéfiques pour la plupart des familles car elles peuvent partager leurs expériences et leurs stratégies d'adaptation. Les groupes de soutien peuvent également être utiles aux patients et aux familles afin de partager leurs expériences et renforcer les ressources individuelles positives. (251)

À l'âge adulte, la nécessité d'aides et d'adaptations pertinentes au travail et à la maison doivent être prises en compte pour favoriser une participation optimale. L'évaluation du bien-être psychosocial et du besoin potentiel d'un soutien supplémentaire devrait faire partie des soins de santé de routine pour tous ces patients. De nombreuses études ont démontré que les adultes atteints d'achondroplasie ont tendance à obtenir un score plus faible dans les questionnaires sur la qualité de vie, tant dans le domaine physique que mental, que la population générale (257–259).

Il existe de nombreuses associations et organisations à travers le monde visant à soutenir les personnes de petite taille. Il s'agit notamment de Restricted Growth Association, The Dwarf Sports Association et the Child Growth Foundation en Angleterre, Little People of America aux États-Unis, et Short Statured People of Australia en Australie (260). Ces organisations sont non seulement une source d'information et de soutien pour les familles, mais aussi pour les professionnels qui s'occupent des personnes concernées. Il n'existe pas encore à ce jour à notre connaissance d'association marocaine d'achondroplasie. Un projet de création est en maturité et nous espérons qu'il verra très bientôt le jour.

5- Recommandations :

• Chez le nouveau-né et le nourrisson :

- La croissance et le développement doivent être surveillés selon les normes pour l'achondroplasie; des tableaux spéciaux existent pour la taille, le poids et le périmètre crânien (236,237).

- Le périmètre crânien est physiologiquement plus important dans le cas de l'achondroplasie et doit être surveillé régulièrement (tous les mois au cours de la première année de vie) afin de détecter toute accélération inhabituelle, témoin possible d'une hydrocéphalie.

- L'accès à la physiothérapie, à l'ergothérapie et à l'orthophonie peut améliorer considérablement le développement psychomoteur et l'atteinte de l'autonomie.

- Une surveillance clinique par un ORL ayant une expérience avec les enfants atteints d'ACH est recommandée particulièrement entre l'âge de 1 et 4 ans (251).

- Le recours à l'imagerie cérébrale est actuellement recommandé uniquement pour les nourrissons symptomatiques (présentant des signes neurologiques cliniques et/ou une polysomnographie pathologique) (261).

- Les signes de compression du tronc cérébral comme l'augmentation de l'hypotonie généralisée, la modification des réflexes ostéotendineux (hyperréflexie, clonus, asymétrie), et signes subtils d'hypertension intracrânienne (fontanelle proéminente, augmentation rapide de la circonférence crânienne) doivent être surveillés, de préférence par le même médecin, tous les 2 mois (261). Les médecins de famille doivent être informés des signes et symptômes à surveiller.

- Il est recommandé d'éviter de porter le bébé dans les premiers mois de vie dans des écharpes de portage du fait qu'elles ne soutiennent pas le dos et favorisent une posture cyphotique. Par la suite, la position assise ne doit pas être imposée avant que le

bébé n'ait suffisamment de force musculaire pour s'asseoir de manière autonome afin de limiter les complications liées à la cyphose thoraco-lombaire, et il est préférable d'opter pour une position en bascule postérieure (20). La physiothérapie peut être utile pour acquérir des postures et des stratégies motrices correctes avant de parvenir à la marche libre (251).

- Les nourrissons atteints d'achondroplasie doivent recevoir une vaccination régulière conformément aux programmes d'immunisation nationaux (262).

- Ces patients sont à risque d'insuffisance respiratoire lors d'infections respiratoires (comme la bronchiolite) en raison d'un volume thoracique et d'une capacité pulmonaire réduits. Ceci justifie des mesures préventives telles que l'éviction du tabagisme passif et du contact avec des personnes infectées (263). Chez ces patients, une prophylaxie du virus respiratoire syncytial par des anticorps monoclonaux peut être envisagée (2).

- **Chez l'enfant :**

- A partir du moment où l'enfant atteint une taille de 75 cm, le rapport poids/taille doit être surveillé selon les courbes de références et, si nécessaire, un conseil nutritionnel doit être proposé (264).

- Les activités avec risque de blessure au niveau de l'articulation crano-cervicale doivent être évitées (251).

- Une évaluation régulière de l'apnée du sommeil par polysomnographie est recommandée afin que le moment d'intervenir chirurgicalement ne soit pas manqué (159,165).

- Pour une gestion optimale des conséquences des otites moyennes chroniques, une audiométrie répétée doit être systématiquement effectuée au cours des 3 premières années de vie (11).

- Il est important d'envisager d'adapter le domicile pour que l'enfant puisse devenir indépendant (par exemple, baisser les interrupteurs d'éclairage, utiliser des poignées de porte et des robinets d'évier à levier, rendre les toilettes accessibles et fournir des marchepieds, etc...) (237).

- La douleur est un problème fréquemment signalé tout au long de la vie chez les personnes atteintes d'achondroplasie et doit être surveillée lors de chaque visite médicale (257,258).

- S'il y a un retard de parole et de langage chez l'enfant atteint d'ACH, ce dernier doit être orienté vers une thérapie d'orthophonie (265,266).

- Un mode de vie sain, mettant l'accent sur l'activité physique et une alimentation saine, doit être encouragé lors de chaque consultation d'un enfant atteint d'achondroplasie

• **Chez l'adulte :**

- Le poids doit être surveillé de près chez toute personne atteinte d'ACH, et une intervention diététique doit être mise en place lorsque l'IMC et la mesure du pli cutané du triceps dépassent le 95^{ème} percentile de la population générale (267).

- La pression artérielle doit être régulièrement contrôlée chez les adultes atteints d'achondroplasie en utilisant un brassard adapté au bras. La mesure de la pression artérielle sur l'avant-bras est une option lorsque l'extension limitée du coude ou la rhizomélie empêchent la mesure au niveau du bras (268,269).

- Une douleur dorsale chronique, associée à des symptômes neurologiques, tels que la claudication, la spasticité, la diminution du périmètre de marche ou des troubles vésicaux et/ou intestinaux, peut être liée à une sténose spinale chez ces patients et une IRM de la colonne vertébrale entière devrait être envisagée (254,270,271).

- La douleur doit faire l'objet d'une surveillance longitudinale chez les adultes atteints d'achondroplasie lors de chaque visite médicale. L'effet de la douleur sur l'humeur, les soins personnels, l'éducation, l'emploi et les loisirs doit être évalué et surveillé de manière spécifique à l'aide d'échelles de résultats rapportées par les patients, telles que le Brief Pain Inventory (257,258,270,272).

- L'amplification avec des appareils auditifs peut être proposée comme traitement de la surdité, notamment chez les patients présentant une surdité de transmission due à des problèmes au niveau de l'oreille moyenne (159,266).

- Pour les femmes atteintes d'ACH, avant la conception ou au début de leur grossesse, leur fonction respiratoire doit être évaluée (44).

- L'accouchement d'une femme atteinte d'ACH doit être programmé par césarienne dans un centre de soins tertiaires (54).

- Enfin, il est important d'encourager la famille et la personne affectée à se fixer des objectifs de carrière et de vie élevés et appropriés, comme pour les autres membres de la famille, ainsi que l'aider à s'adapter à une vie indépendante et à obtenir le permis de conduire (237).

B- Hypochondroplasie :

La prise en charge des enfants atteints d'hypochondroplasie ne diffère généralement pas de manière significative de celle des enfants de taille normale, à l'exception du conseil génétique et de la gestion des préoccupations des parents concernant la petite taille. Cependant, comme le phénotype de l'HCH dû aux mutations du *FGFR3* peut chevaucher avec celui de l'ACH, les recommandations pour la prise en charge de l'ACH doivent être appliquées également pour l'HCH, particulièrement pour les formes sévères. (Genereviews 2020)

La taille adulte dans l'hypochondroplasie est considérablement plus grande que dans l'achondroplasie et les limitations fonctionnelles (par exemple, utiliser un ascenseur, conduire une voiture, utiliser un guichet automatique) sont généralement moins graves ou ne posent pas de problème. La prise en charge de l'insuffisance staturale dépend donc en grande partie des attentes et des préoccupations des parents, et l'une des approches consiste à répondre à ces préoccupations plutôt que d'essayer de traiter l'enfant.

- **Le traitement par hormone de croissance recombinante rh-GH :**

Les essais de traitement par hormone de croissance dans l'hypochondroplasie ont révélé des résultats très hétérogènes (273). Ces différences inter-individuelles dans la réponse au traitement peuvent être dues à l'hétérogénéité génétique et indiquent la nécessité de stratifier les individus affectés en fonction de leur mutation génétique.

Il a été admis que les enfants atteints d'HCH répondaient mieux au traitement par l'hormone de croissance que ceux atteints d'ACH (273). Néanmoins, chez les enfants atteints d'hypochondroplasie, il n'existe pas d'étude contrôlée par placebo concernant les effets du traitement par l'hormone de croissance sur la taille adulte. Des études antérieures ont montré que l'utilisation de l'hormone de croissance augmenterait la vitesse de croissance staturale chez les enfants atteints d'HCH, en particulier à la

puberté (274,275). Comme pour l'ACH, la meilleure réponse a été observée au cours de la première année de traitement et a diminué au cours des années suivantes, suggérant que l'effet du traitement sur la taille adulte serait lié à la taille acquise au cours de la première année (273).

Étant donné que l'on ne dispose pas de données sur la taille adulte finale chez les individus atteints d'hypochondroplasie traités par hormone de croissance, le succès final de cette approche reste incertain. Le traitement par l'hormone de croissance doit encore être considéré comme expérimental et controversé dans cette pathologie. (Genereviews 2020). De plus, le coût financier très important de ce traitement doit être pris en compte lors de l'évaluation des bénéfices.

- **La chirurgie d'allongement des membres :**

Comme pour l'ACH, la chirurgie d'allongement des segments des membres peut également être utilisée dans l'HCH avec les mêmes contraintes et le même risque de complications. Il existe de nombreuses études sur les résultats de ces procédures dans les cas d'HCH (245,276,277).

Lorsque l'objectif est de gagner moins de longueur totale, une stratégie d'allongement de 2 segments serait préférable à une stratégie à 4 segments. Ceci convient mieux pour l'hypochondroplasie, où l'objectif d'allongement n'est que de 16 cm en moyenne. En revanche, lorsque l'objectif d'allongement est de 25 à 40 cm, comme dans le cas de l'achondroplasie, la stratégie à 4 segments est préférable (249).

L'association de la thérapie par GH et de l'allongement chirurgical des jambes dans les cas sévères d'HCH avec une disproportion évidente peut permettre à ces enfants d'avoir une taille adulte finale dans les normes (275,278).

- **Prise en charge des autres symptômes :**

En cas d'épilepsie, un suivi neurologique est indiqué.

Les patients présentant un retard psychomoteur doivent avoir recours précocement à des thérapies occupationnelles, physiques, orthophoniques et alimentaires.

Les complications, comme la compression de la jonction crania-cervicale, la cyphose thoraco-lombaire, et la sténose spinale peuvent être traitées selon les cas et si nécessaire par un chirurgien orthopédique pédiatrique, de la même manière que l'ACH.

- **Particularités en cas de grossesse :**

- En comparaison avec les femmes atteintes d'ACH, les accouchements par voie basse sont possibles, bien que pour chaque grossesse, les proportions du bassin doivent être évaluées par rapport à la taille de la tête du fœtus.

- Une anesthésie épidurale peut être utilisée, mais une consultation avec un anesthésiste avant l'accouchement est recommandée pour évaluer l'anatomie spinale.

- Si elle est présente, la sténose spinale peut être aggravée pendant la grossesse en raison des changements physiologiques normaux de la forme de la colonne vertébrale qui se produisent au cours de la gestation.

XII- Perspectives thérapeutiques :

A- Achondroplasie :

Le développement anormal du foramen magnum chez les nourrissons et les jeunes enfants atteints d'achondroplasie, entraînant une compression du tronc cérébral et d'autres structures vitales passant par la jonction crania-cervicale est le facteur le plus important responsable d'une augmentation de la mortalité de ces enfants au cours des cinq premières années de leur vie. De même, le retard de croissance du canal rachidien entraîne sa sténose et une compression de la moelle épinière, à l'origine d'une morbidité importante à l'âge adulte. Il est donc évident que l'un des principaux objectifs de toute thérapie de précision visant à améliorer l'ossification endochondrale déficiente qui est à l'origine de cette pathologie, soit d'améliorer et de restaurer le taux de croissance du foramen magnum et du canal rachidien (279).

Jusqu'à très récemment, les options thérapeutiques pour les personnes atteintes d'achondroplasie se limitaient à des modalités chirurgicales lourdes et douloureuses pour allonger les os longs. La connaissance du gène en cause et des conséquences de ses mutations a permis de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques. Aujourd'hui plusieurs approches ont été proposées afin de stimuler la croissance osseuse linéaire par suppression ou neutralisation de la voie de signalisation du FGFR réduisant ainsi l'activation excessive du *FGFR3*.

Les différentes possibilités thérapeutiques ainsi que leur principal mécanisme d'action sont représentés dans la **figure 47**.

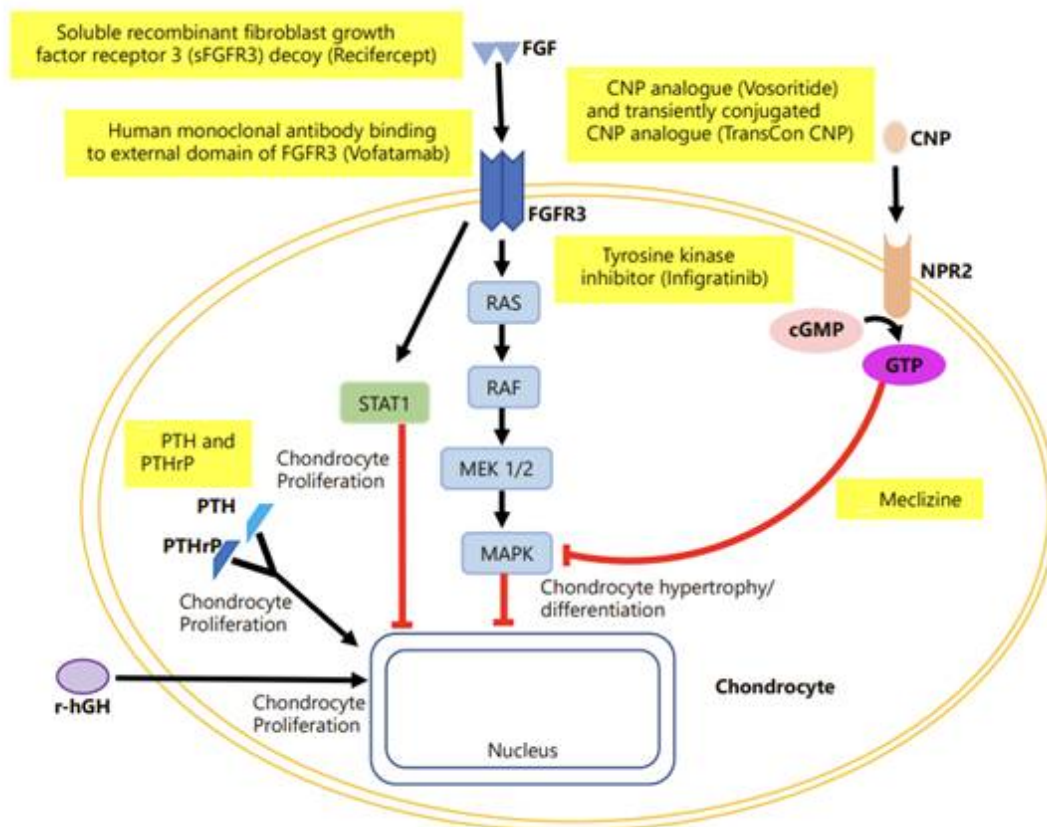


Figure 47: Perspectives thérapeutiques pour l'achondroplasie et leurs principaux mécanismes d'action. Adapté de (280)

1- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (Infigratinib) :

L'Infigratinib (NVP-BGJ398) est un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif pour la famille des récepteurs FGFR qui, en inhibant la phosphorylation du *FGFR3*, ramène son expression à un niveau normal d'activité dans les chondrocytes (280).

En 2016, le Dr Laurence Legeai-Mallet a publié les résultats de travaux menés depuis 2014, montrant l'action de cette molécule, qui était alors en essai clinique pour des patients atteints de cancer de la vessie. Grâce à leurs études pré-cliniques, ils ont montré qu'une faible dose, injectée par voie sous-cutanée, était capable de pénétrer dans la plaque de croissance de modèles murins et d'en modifier l'organisation, corrigeant leur croissance anormale. La chercheuse Laurence Legeai-Mallet brevete

alors l'utilisation de cette molécule pour traiter l'achondroplasie (281). Cependant, en raison de sa faible spécificité et de sa toxicité très élevée pour les autres organes, il a été suggéré d'explorer d'autres options thérapeutiques (282). Dans la même année, des auteurs français sont arrivés à des conclusions complètement différentes après avoir mené des études sur des chondrocytes humains et murins et sur des modèles murins d'achondroplasie (283). Leurs résultats apportent un tout autre regard sur l'inhibiteur NVP-BGJ398. Ils ont confirmé l'inhibition de la phosphorylation du *FGFR3* et la diminution de son expression dans les chondrocytes. Parallèlement, ils n'ont trouvé aucun effet sur le *FGFR1*, le niveau de *FGF23* ou les niveaux de phosphore dans le sang, ce qui prouve à nouveau la haute sélectivité de cet inhibiteur. L'utilisation de l'inhibiteur ramène *FGFR3* à son niveau normal d'activité. En langage moléculaire, il réduit la phosphorylation RAS-ERK-dépendante et la transcription de *SOX9* (SRY-box transcription factor 9) et *STAT1* (283). Dans les modèles de murin d'ACH testés, le traitement par l'inhibiteur NVP-BGJ398 a entraîné l'allongement du fémur, a atténué la perturbation de la différenciation des chondrocytes et a augmenté la croissance des quatre membres (entre +11,9% et +32,6%) et de la queue des souris. En outre, une correction de la taille des sections L4-L6 (vertèbres lombaires 4 à 6) de la colonne vertébrale et des effets bénéfiques sur les disques intervertébraux ont été mis en évidence, ce qui peut potentiellement avoir un effet positif sur le risque de sténose spinale et les défauts posturaux accompagnant l'achondroplasie (283). Un autre avantage qui pourrait encourager la poursuite des recherches est l'amélioration des anomalies mandibulaires, qui découlent également de la différenciation défectueuse du tissu cartilagineux : En améliorant la forme de la mâchoire inférieure, l'utilisation de l'inhibiteur NVP-BGJ398 peut indirectement atténuer l'apnée obstructive du sommeil (284). Les résultats les plus pertinents sont l'augmentation de la taille du foramen magnum et la rétention de la fusion prématurée des synchondroses (283). Malheureusement, le NVP-BGJ398 ne semble pas améliorer le défaut de structure des os longs. Les auteurs ont attribué ce défaut à une période de traitement trop courte (283).

Des problèmes dermatologiques, tels que la sécheresse cutanéomuqueuse, les troubles des phanères, l'alopécie et le syndrome main-pied, ont été rapportés lors de l'utilisation de l'Infigratinib en oncologie, mais nous ignorons si de tels effets se produiront lors de l'utilisation des doses de ce médicament pour le traitement de l'ACH (285).

Tous les résultats optimistes obtenus sur les modèles murins ont conduit à l'initiation d'un essai clinique de l'Infigratinib pour le traitement de l'achondroplasie chez l'homme.

En 2018, la start-up QED Therapeutics a été créée, dédiée aux maladies ciblant les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR) et au développement de ce médicament, pour lancer un essai clinique international en 2020 pour l'Infigratinib. La première administration de ce médicament à un enfant atteint d'ACH a été effectuée en juillet 2020 dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 (NCT04265651) coordonné au niveau international par Ravi Savarirayan à Murdoch Children's Research Institute, à Melbourne en Australie. En mars 2021, l'essai démarre en France avec un premier enfant qui a reçu le traitement expérimental à l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP (281). Néanmoins, les résultats ne seront pas connus avant un certain temps car la date d'achèvement de l'étude est estimée à juillet 2026 (243).

2- Les analogues du Peptide Natriurétique-C (CNP) :

Le peptide natriurétique-C (CNP) est un petit peptide et un puissant stimulateur de l'ossification endochondrale. Lorsqu'il se lie à son récepteur NPR-B (Natriuretic Peptid Receptor B), correspondant au gène *NPR2*, il provoque la transformation du GTP (guanosine 5'-triphosphate) en GMPC (guanosine monophosphate cyclique). Dans la plaque de croissance, cette liaison de la CNP à NPR-B stimule la différenciation et l'hypertrophie des chondrocytes par une signalisation en aval en

inhibant la signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK). Cela entraîne des modifications de l'expression génétique dans les chondrocytes et une augmentation de la formation de la matrice extracellulaire (280). (**Figure 43**)

Le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) agit sur le récepteur 3 du FGF (FGFR3) en provoquant l'activation des voies RAS et MAPK (Raf-MEK-ERK), ce qui entraîne l'inhibition de la prolifération et de la différenciation des chondrocytes. Cela conduit à une diminution de l'expression de certains gènes dans le noyau des chondrocytes, ce qui entraîne une diminution de la formation de la matrice extracellulaire (280).

Les mutations du *FGFR3* responsables d'ACH entraînent une activation constitutive de la voie de la MAP kinase extracellulaire dans les chondrocytes, ce qui inhibe l'ossification endochondrale.

Le Vosoritide est un peptide natriurétique de type C modifié (CNP), dont la liaison au récepteur B des peptides natriurétiques (NPR-B) antagonise la signalisation en aval du *FGFR3* en inhibant les kinases 1 et 2 régulées par des signaux extracellulaires (ERK1/2) dans la voie MAP kinase (MAPK) au niveau de la sérine/thréonine protéine kinase RAF-1 (rapidly accelerating fibrosarcoma, fibrosarcome rapidement accéléré). Par conséquent, le Vosoritide, en tant que CNP, agit comme un régulateur positif de la croissance osseuse endochondrale en favorisant la prolifération et la différenciation des chondrocytes (250). Cette molécule a été développée par BioMarin, sur la base des études précliniques menées par Laurence Legeai-Mallet.

L'administration unique quotidienne, par voie sous-cutanée du Vosoritide, a favorisé la croissance des os longs chez des souris et des singes juvéniles au squelette normal et a corrigé le phénotype du nanisme chez les souris atteintes d'achondroplasie (286). Cela a conduit à des essais cliniques chez des patients atteints d'ACH. Dans une étude multinationale de phase 2, un total de 35 enfants âgés de 5 à 14 ans atteints

d'achondroplasie ont été recrutés pour recevoir le Vosoritide une fois par jour par voie sous-cutanée à différentes doses. L'étude a démontré que le profil d'effets secondaires était généralement léger et qu'il y avait une augmentation soutenue de la vitesse de croissance annuelle jusqu'à 42 mois (287). Cela a conduit à l'essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, chez des enfants âgés de 5 ans. L'étude a montré qu'il n'y avait pas d'effets indésirables graves liés au traitement hormis une hypotension transitoire et sans gravité, qu'aucun décès n'était survenu, et que les enfants atteints d'achondroplasie traités avec cette molécule avaient gagné en moyenne 1,57 cm en un an par rapport aux autres enfants non traités (288). En 2020, un essai clinique a été lancé pour tester l'efficacité du Vosoritide à réduire la sténose du foramen magnum (NCT0455494) et la compression de la moelle épinière au niveau de la jonction craniocervicale, réduisant ainsi potentiellement la nécessité d'une décompression chirurgicale (289).

Le Vosoritide a récemment été approuvé pour le traitement de l'achondroplasie par la Commission européenne (CE) et par la FDA (Food and Drug Administration).

Le VOXZOGO (Vosoritide) en injection sous-cutanée quotidienne, est le premier médicament ayant eu l'AMM dans le traitement de l'achondroplasie. Il est indiqué en première intention chez les patients atteints d'ACH âgés de 2 ans ou plus, et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Il devrait être instauré le plus précocement possible, et arrêté dès que la croissance est achevée (indiqué par une vitesse de croissance < 1,5 cm/an et la soudure des épiphyses) (250).

En France, afin de bénéficier de ce traitement, le diagnostic d'ACH doit être confirmé par étude moléculaire. La dose habituelle est de 15 µg/kg de poids corporel. La dose et le volume à injecter doivent être régulièrement ajustés en fonction du poids, d'où la nécessité d'une surveillance régulière de la croissance (250).

Dans l'ensemble, ce traitement semble être bien toléré. En revanche, il n'y a pas assez de recul pour savoir à quel point l'enfant grandira et si le changement apporté sera significatif. Mais il n'existe à ce jour aucun autre traitement approuvé, et ceux qui devraient être développés prochainement ne seront pas accessibles avant une dizaine d'années.

TransCon CNP, un analogue CNP conjugué de manière transitoire, est actuellement étudié dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 contrôlé par placebo (NCT04085523) chez des enfants prépubères atteints d'achondroplasie âgés de 2 à 10 ans, recevant des doses variables en injection sous-cutanée hebdomadaire (280). L'avantage de ce dernier par rapport au Vosoritide est d'avoir une demi-vie beaucoup plus longue (environ 90 heures contre 27,9 minutes pour le Vosoritide). En effet, au niveau sanguin, le Vosoritide peut être détecté jusqu'à environ 2 h après l'administration, contre 7 jours pour le TransCon CNP. Le mécanisme d'action de TransCon et ses effets sur les tissus, y compris la plaque de croissance, sont similaires à ceux du Vosoritide. De plus, la forme à libération prolongée du médicament permettra d'éviter les pics sanguins élevés de CNP et les effets cardiovasculaires indésirables associés (290).

3- Le Recifercept :

Le récepteur 3 du FGF humain recombinant soluble (sFGFR3), ou Recifercept, est un autre médicament en cours d'investigation clinique pour les patients atteints d'achondroplasie. sFGFR3 se lie aux isoformes du FGF *in vitro* et réduit la signalisation du *FGFR3*. Il séquestre les ligands du *FGFR3*, normalisant ainsi l'activation du récepteur muté du *FGFR3*, agissant essentiellement comme un appât du domaine extracellulaire du *FGFR3* (280).

Dans un modèle de souris transgénique d'achondroplasie, le Recifercept a rétabli le poids corporel réduit et la croissance des os longs (291). En outre, de meilleurs paramètres du squelette axial ont été obtenus, y compris l'atténuation de la cyphose et des signes liés la compression lombaire, et le rétablissement d'une maturation vertébrale appropriée. Le traitement a également corrigé les proportions du crâne en empêchant la fermeture prématurée des synchondroses (292).

Il est intéressant de noter que les tests sur la capacité de reproduction après le traitement par Recifercept ont confirmé l'augmentation de la taille du pelvis. En tenant compte de ce fait et de l'amélioration de la proportion du crâne, le Recifercept pourrait réduire le besoin de césariennes chez les femmes atteintes d'achondroplasie (292).

Certains rapports font état d'un effet bénéfique du Recifercept sur l'obésité viscérale atypique dans l'achondroplasie. Dans les modèles animaux, les mutations de *FGFR3* ont été associées à une prédisposition élevée à l'adipogenèse dans les cellules souches mésenchymateuses. Chez les souris traitées avec le sFGFR3, ce phénomène a été éliminé (293).

Actuellement, une étude de phase 2 randomisée (NCT04638153) est en cours pour l'évaluation de l'innocuité, la tolérabilité, et l'efficacité du Recifercept chez les enfants atteints d'ACH en utilisant différents schémas d'administration sous-cutanée.

4- La Meclozine :

Une étude a montré des résultats prometteurs avec la molécule de Meclozine. Cet antihistaminique, couramment utilisé pour réduire le mal des transports, est capable de bloquer la voie ERK1/2-MAPK et d'inhiber l'activité du *FGFR3* (280,294). Les auteurs de cette étude ont montré que le médicament était capable de favoriser la croissance osseuse d'explants tibiaux embryonnaires de souris atteintes d'ACH. De plus, l'administration orale du médicament à ces souris a permis d'augmenter la croissance longitudinale du squelette, mais n'a pas permis d'élargir le foramen

magnum et le canal rachidien (295). Seul un essai de phase Ia a été réalisé sur des patients atteints d'achondroplasie, montrant qu'il n'entraîne pas d'effets secondaires importants (280). De plus amples informations seront obtenues au cours de la phase II, dont le début n'est pas encore prévu à notre connaissance.

5- Anticorps monoclonal humanisé (Vofatamab):

Cette stratégie thérapeutique implique l'utilisation d'anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le domaine extracellulaire du *FGFR3*. La liaison entre l'anticorps et le récepteur constitue un obstacle à la liaison du ligand du FGF de sorte que l'activation du récepteur n'est plus inductible. Ces anticorps inhibiteurs ont été développés et appliqués avec succès comme thérapies potentielles du cancer (296,297). En revanche, aucun effet positif de ces anticorps sur des modèles animaux d'ACH n'a été rapporté (298). Le manque d'efficacité de cette approche dans les études sur l'ACH pourrait être lié à la nature de l'activation du récepteur. Si la mutation de gain de fonction dans le récepteur conduit à son activation en l'absence de ligand, comme cela a été récemment rapporté, le rôle obstructif de l'anticorps envers le ligand du FGF perdrait de son importance (299).

6- L'hormone parathyroïdienne (PTH) et le peptide lié à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP):

L'hormone parathyroïdienne est impliquée dans l'ossification endochondrale et contribue au développement du tissu cartilagineux pendant le processus de croissance. L'hormone parathyroïdienne et le peptide lié à l'hormone parathyroïdienne agissent sur les cellules de la plaque de croissance par l'intermédiaire d'un récepteur PPR commun (récepteur PTH/PTHrP) et provoquent la prolifération et la différenciation des chondrocytes, augmentent la quantité de matrice extracellulaire et stimulent la différenciation des cellules mésenchymateuses (300–302). Les études sur les animaux indiquent que la PTH aurait un effet positif sur la vitesse de croissance, mais la

longueur du corps était similaire entre les souris traitées à la PTH et atteintes d'achondroplasie et le reste de la portée saine. La PTH est également bénéfique pour la forme du crâne, vraisemblablement en raison du ralentissement de la fusion prématurée des synchondroses. Le point le plus intéressant établi est que la PTH inhibe l'activation du *FGFR3* (243).

Les effets à long terme du traitement par PTH sont inconnus, et des études supplémentaires sur le profil de sécurité sont nécessaires, mais la PTH humaine recombinante pourrait être une option thérapeutique potentielle pour l'achondroplasie.

7- Place des statines :

Les statines sont des inhibiteurs de la HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A) réductase. En raison de leurs effets anti-athérosclérotiques, elles sont utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie (303). En 2015, avec l'utilisation des iPSc (induced pluripotent stem cells) créées à partir de l'épiderme de personnes atteintes d'achondroplasie, il a été suggéré que les statines pouvaient induire la dégradation protéasomique du *FGFR3* mutant. Les médicaments ont amélioré la formation de cartilage et ont augmenté la prolifération du cartilage primaire ainsi que la croissance des os longs (304).

Malheureusement, trois ans plus tard, des conclusions complètement différentes ont été tirées. Un effort pour expliquer le mécanisme d'action exact a révélé que les statines n'avaient aucun effet sur la signalisation FGFR dans les chondrocytes. L'article ne les exclut cependant pas complètement (243). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier si les statines ont réellement un effet positif sur les chondrocytes et, si c'est le cas, le mécanisme sous-jacent (305).

8- L'inhibiteur du FGFR : ASP5878

L'ASP5878 est un nouvel inhibiteur des récepteurs FGFR1-4. Son efficacité dans le traitement des tumeurs hépatocellulaires et urothéliales, y compris celles causées par des mutations du *FGFR3*, suggère un bénéfice possible dans le traitement de l'achondroplasie (306). L'effet inhibiteur a été analysé et déterminé comme étant moins efficace pour cibler l'élongation osseuse que la CNP. Cependant, l'attention a été attirée sur la possibilité d'une administration orale de l'ASP5878, qui pourrait réduire le stress et les désagréments liés aux multiples injections sous-cutanées de l'analogue de la CNP chez la population pédiatrique souffrant d'achondroplasie (307).

Les auteurs recommandent la prudence en raison de l'atrophie émergente de l'épithélium cornéen chez la souris et de la fréquence accrue d'effets secondaires assez nombreux lors de l'utilisation de ce médicament chez des patients adultes atteints de cancer (307).

D'autres molécules envisagées comme inhibiteurs du *FGFR3* dans l'ACH sont le NF449, l'A31 et P3. Pour le NF449 et l'A31, la cible est le blocage de la tyrosine kinase, tandis que le P3 se lie au domaine extracellulaire du récepteur (294).

9- L'aptamère RBM-007 :

Les aptamères sont des molécules monocaténares d'ADN ou d'ARN formés par une méthode appelée SELEX (évolution systématique des ligands par enrichissement exponentiel) (308).

Le mécanisme d'action d'un aptamère est très similaire à celui des anticorps : il peut se lier à des cibles avec une affinité et une spécificité élevées. Cependant, les aptamères ont l'avantage d'avoir une taille plus petite, une antigénicité plus faible et des coûts de production plus bas.

Dans le cadre du traitement de l'achondroplasie, un aptamère appelé RBM-007 est actuellement testé. Celui-ci est un aptamère anti-FGF2 et se lie spécifiquement au FGF2, empêchant sa liaison au récepteur FGFR3. De précédentes publications de recherche sur des modèles de souris ont tiré des conclusions optimistes quant à l'utilisation des aptamères dans les dysplasies squelettiques (309). Des auteurs ont rapporté que le RBM-007 a permis de remédier à l'altération de la différenciation et de la maturation des chondrocytes et de restaurer la croissance défectueuse du squelette dans un modèle murin d'achondroplasie (310). Le RBM-007 fait l'objet d'une étude de phase 1 visant à évaluer sa sécurité, sa tolérance et sa pharmacocinétique (JapicCTI-205345) (243).

10- Theobroma cacao/ (-)-Épicatéchine :

Des études récentes ont fourni des preuves solides d'un pouvoir thérapeutique potentiel de l'épicatéchine sur la plaque de croissance dans les troubles liés au *FGFR3*. Au cours des dernières décennies, plusieurs études précliniques ont montré l'efficacité de la (-)-épicatéchine dans la sarcopénie, les lésions pulmonaires induites par les lipopolysaccharides, la cardiomyopathie dilatée, ainsi que son rôle dans l'amélioration de la fonction vasculaire (311–314).

Ce stéréo-isomère de la catéchine, présent entre autres dans le chocolat, a fait l'objet de quelques études qui ont montré son rôle dans la diminution de l'activation de p38, ERK1/2 et SOX9 et son association à une plus grande hypertrophie des chondrocytes. De plus, il a été démontré que la (-)-épicatéchine interagissait avec la fonction tyrosine kinase de ERK1/2 et de p38, ce qui suggère la présence d'un lien direct avec la voie de signalisation MAPK et par conséquent, le processus de croissance osseuse (315).

Des études sur des modèles murins ont conclu que la (-)-épicatéchine contrôlait à la fois la prolifération et la différenciation des chondrocytes, suggérant une éventuelle option thérapeutique pour l'ACH, seule ou en association avec les traitements existants (315).

Toutes les données décrites auparavant témoignent du fait que la recherche d'un traitement curatif de l'achondroplasie fait l'objet de travaux intensifs dirigés par des équipes du monde entier. Actuellement, les recherches sur la rhGH et le Vosoritide sont les plus avancées. Cependant, même si ces traitements sont autorisés à être utilisés à grande échelle, ils ne guériront pas tous les symptômes associés à l'achondroplasie. Bien qu'ils présentent l'avantage d'augmenter la longueur des os, leurs effets sur des aspects importants tels que la disproportion des membres, le squelette axial et le foramen magnum, n'ont malheureusement pas été confirmés. Chacun de ces aspects entraîne d'autres complications qui marquent la vie quotidienne de ces patients. Le médicament idéal pour l'achondroplasie devrait être de petite taille, pénétrer facilement dans la plaque de croissance, être spécifique du *FGFR3*, inhiber efficacement sa voie de signalisation, et avoir un effet positif sur le système nerveux central.

L'avènement de nouvelles thérapies pour l'ACH (qui sont communes à de nombreuses thérapies pour les maladies rares) a soulevé une autre question importante, celle du coût et de l'accès. Le développement de médicaments et les essais cliniques dans le domaine des maladies rares sont coûteux et rarement financés par les gouvernements, même dans les pays riches. Une fois que ces médicaments, comme le Vosoritide, sont approuvés pour la commercialisation, ils sont presque universellement chers (par exemple, aux États-Unis, environ 320 000 dollars par patient et par an pour le Vosoritide) et, à moins d'être fortement subventionnés par les compagnies d'assurance maladie ou les gouvernements, ils deviennent inaccessibles pour la majorité des patients qui pourraient souhaiter les utiliser. Dans les pays plus pauvres,

où ces subventions n'existent pas, l'accès à ces nouveaux médicaments est pratiquement impossible, ce qui accentue les disparités d'accès aux soins. Au fur et à mesure du développement des médicaments dans ce domaine, il sera crucial de favoriser de meilleurs partenariats entre les patients, les gouvernements et les entreprises pharmaceutiques pour garantir un accès plus équitable à ces nouveaux médicaments, tout en permettant aux entreprises pharmaceutiques de réaliser suffisamment de bénéfices pour encourager les programmes de développement de nouveaux médicaments (234).

B- Hypochondroplasie :

Alors que de multiples stratégies thérapeutiques sont testées pour l'ACH, il n'existe actuellement à notre connaissance aucune option thérapeutique approuvée pour les personnes atteintes d'HCH.

Un traitement oral par inhibiteur de la tyrosine kinase (Infigratinib) a été testé sur des modèles murins d'hypochondroplasie porteurs de la mutation récurrente p.Asn540Lys avec des résultats prometteurs (316).

D'une autre part, un premier essai clinique du Vosoritide sur les patients atteints d'hypochondroplasie est en cours depuis Novembre 2022 (317).



Conclusion



L'achondroplasie constitue la chondrosplasie la plus fréquente et la première cause de nanisme dans le monde. Chez l'enfant comme chez l'adulte, les traits cliniques sont généralement caractéristiques. Chez le nourrisson, cependant, la différenciation avec les autres formes de nanisme à membres courts peut être difficile sur la seule base clinique. Une connaissance détaillée des complications possibles et une bonne approche de la prise en charge anticipée peuvent réduire considérablement la morbidité qui n'est pas négligeable pour cette affection.

L'hypochondroplasie n'est pas si rare, mais probablement sous diagnostiquée du fait du chevauchement de la taille des personnes atteintes avec celle de la population générale. Son diagnostic doit être évoqué chez les enfants présentant un retard de croissance inexplicable et une prédiction de taille diminuée, en particulier si leur taille est disproportionnée par rapport à celle de leurs parents, ou si l'un de leurs parents ou les deux sont extrêmement petits (274).

Ces deux pathologies appartiennent à la « famille » des chondrodysplasies causées par des mutations de type gain de fonction du gène *FGFR3* qui code pour le récepteur de type 3 du facteur de croissance des fibroblastes, régulateur négatif de la croissance du cartilage et des os.

La stratégie de diagnostic moléculaire de ces affections consiste en la recherche des mutations récurrentes pour l'une ou l'autre maladie dans les régions « hotspot » du *FGFR3*. Elle permet de mettre en évidence une mutation chez plus de 99% des patients atteints d'ACH, et 50 à 70% des patients atteints d'HCH. Cette étude moléculaire est d'une importance cruciale puisqu'elle permet entre autres de confirmer le diagnostic avec certitude et de fournir un conseil génétique adéquat aux familles. Néanmoins, comme nous l'avons vu, le spectre des mutations du gène *FGFR3* à l'origine des chondrodysplasies est plus large que ce qui avait été initialement reconnu. Il serait donc souhaitable de simplifier l'accès à un screening complet du

FGFR3, après un dépistage négatif des points chauds mutationnels classiques, chaque fois que le diagnostic clinique d'ACH et surtout d'HCH est fortement suspecté. D'un autre côté, il est impératif d'encourager les professionnels de santé confrontés à ces patients à les adresser à un centre de génétique pour complément de diagnostic, ouvrant l'accès à la possibilité de bénéficier des nouvelles thérapeutiques. Enfin, il semble impératif de répertorier toutes les mutations et leurs principales caractéristiques cliniques dans une base de données du domaine public afin de mieux comprendre leurs conséquences, y compris les corrélations entre le génotype et le phénotype.

Étant donné que l'incidence de ces pathologies n'est pas infime, il serait intéressant de créer un registre marocain des chondrodysplasies non létales en attribuant un numéro de référence unique à chaque patient et en rassemblant l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, radiologiques, moléculaires et thérapeutiques, en concertation entre généticiens, pédiatres, et chirurgiens pédiatriques.



Annexes



Annexe 1 : Fiche d'exploitation pour l'achondroplasie et l'hypochondroplasie

Fiche d'exploitation ACH et HCH

Date:		Numéro de dossier:	
Propositus:			
Nom:		Prénom:	
Date de naissance:		Sexe:	M / F
Origine:		Ville actuelle:	
Couverture médicale:		Téléphone:	
Adresse:		Profession:	
Motif de consultation:		Médecin référent:	
Données personnelles:			
Antécédents médicaux:		Antécédents chirurgicaux:	
Âge de début des symptômes:			
Habitudes toxiques:		Traitement en cours:	
Données familiales:			
Cas similaires dans la famille:			
Arbre généalogique:			
Âge du père:		Âge de la mère:	
Origine du père:		Origine de la mère:	
Pathologies familiales:		Rang de naissance:	
Déroulement de la grossesse:		Consanguinité:	Oui / Non



Résumés



Résumé

Titre : Diagnostic moléculaire des chondrodysplasies non létales liées aux mutations du gène *FGFR3* : À propos d'une série de 32cas.

Auteur : ElKhatib Mouna

Directrice de thèse : Professeur Ratbi Ilham

Mots clés : Achondroplasie, Hypochondroplasie, *FGFR3*, mutations, diagnostic moléculaire.

Les chondrodysplasies non létales associées aux mutations du gène *FGFR3* comprennent l'achondroplasie(ACH), l'hypochondroplasie(HCH), et l'achondroplasie sévère avec retard de développement et acanthosis nigricans(SADDAN). Elles résultent de mutations différentes réparties au niveau de ce gène. L'étude moléculaire est importante pour la confirmation du diagnostic et le conseil génétique.

Nous rapportons dans cette étude rétrospective, sur une période de 10 ans et demi, 32cas de chondrodysplasies appartenant à 29familles, dont 31atteints d'ACH et 1d'HCH suivis au Département de Génétique Médicale(DGM) de l'Institut National d'Hygiène(INH), dans le but d'analyser leurs données épidémiologiques, cliniques, radiologiques, et moléculaires. Il s'agit de 22garçons et 10filles âgés en moyenne de 5ans, dont 27cas sporadiques et 5cas familiaux. L'âge paternel élevé étant un facteur de risque des mutations du *FGFR3*, sa moyenne était de 41,08ans dans notre étude. Cliniquement, les patients présentaient tous un retard statural allant de -3DSà-5DS. Les autres manifestations cliniques les plus fréquentes étaient la dysmorphie faciale, la macrocranie et la rhizomélie. L'intelligence était normale chez tous les patients sauf un. Les patients ayant bénéficié d'explorations radiographiques avaient tous des résultats compatibles avec le diagnostic d'ACH ou d'HCH selon les cas. L'analyse moléculaire par PCR suivie d'un séquençage Sanger a révélé la présence des mutations récurrentes suivantes:**c.1138G>A(p.Gly380Arg)** chez 29patients appartenant à 26familles et **c.1138G>C(p.Gly380Arg)** chez 2patients non apparentés pour l'ACH, et la mutation **c.1620C>A(p.Asn540Lys)** chez le patient atteint d'HCH. Tous ces patients et leurs familles ont bénéficié d'un conseil génétique lors de la consultation de génétique du DGM à l'INH.

L'étude génétique est d'une importance majeure pour conforter le diagnostic suspecté, prédire le pronostic et fournir un conseil génétique approprié. Le diagnostic prénatal semble pertinent surtout pour le dépistage des formes homozygotes létales d'ACH.

Abstract

Title: Molecular diagnosis of non-lethal chondrodysplasias associated with *FGFR3* gene mutations: a serie of cases.

Author: El Khatib Mouna

Thesis director: Professor Ratbi Ilham

Keywords: Achondroplasia, Hypochondroplasia, *FGFR3*, mutations, molecular diagnosis.

Nonlethal chondrodysplasias related to *FGFR3* mutations include achondroplasia (ACH), hypochondroplasia (HCH), and severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN). They are the outcome of various mutations in this gene. Molecular study is important for diagnosis confirmation and genetic counseling.

We report in this retrospective study, over a period of 10 years and a half, 32 cases of chondrodysplasias belonging to 29 families, of which 31 with ACH and 1 with HCH followed at the Department of Medical Genetics (DGM) of the National Institute of Hygiene (INH), with the aim of analyzing their epidemiological, clinical, radiological, and molecular data. It concerns 22 boys and 10 girls with an average age of 5 years, including 27 sporadic cases and 5 familial cases. High paternal age being a risk factor for *FGFR3* mutations, its mean age was 41.08 years in our study. Clinically, all patients showed a statural delay ranging from -3DS to -5DS. The other most frequent clinical manifestations were facial dysmorphism, macrocrania and rhizomelia. Intelligence was normal in all but one patient. Patients who underwent radiographic investigations all had findings consistent with the diagnosis of ACH or HCH as appropriate. Molecular analysis by PCR followed by Sanger sequencing revealed the presence of the following recurrent mutations: c.1138G>A (p.Gly380Arg) in 29 patients belonging to 26 families and c.1138G>C (p.Gly380Arg) in 2 unrelated patients for ACH, and the mutation c.1620C>A (p.Asn540Lys) in the patient with HCH. All these patients and their families recieved genetic counseling during the DGM's genetic consultation at the INH.

Genetic study is of major importance to confirm the suspected diagnosis, predict the prognosis and provide appropriate genetic counseling. Prenatal diagnosis seems to be relevant especially for the screening of lethal homozygous forms of ACH.

ملخص

العنوان: التشخيص الجزيئي لخلل التنسج الغضروفي غير المميت المرتبط بالطفرات الجينية لFGFR3: سلسلة من 32 حالة.

المؤلف: الخطيب منى

المشرفة: إلهام راتبى

الكلمات الأساسية: الودانة، نقص التنسج الغضروفي، FGFR3، الطفرات، التشخيص الجزيئي.

تشمل حالات التنسج الغضروفي غير المميت المرتبطة بطفرات FGFR3 الودانة (ACH)، نقص التنسج الغضروفي (HCH)، و الودانة الشديدة مع تأخر النمو و الشواك الأسود (SADDAN)، إنها ناتجة عن طفرات مختلفة موزعة على مستوى هذا الجين، تعتبر الدراسة الجزيئية مهمة لتأكيد التشخيص و للاستشارة الوراثية.

نبلغ في هذه الدراسة الاستيعادية، و التي انتشرت على مدى 10 سنوات ونصف، عن 39 حالة من خلل التنسج الغضروفي، و المنتمين إلى 29 عائلة، بما في ذلك 31 حالة مصابة بACH و حالة واحدة بHCH، المتبوعين بقسم الوراثة الطبية (DGM) بالمعهد الوطني للصحة (INH)، من أجل تحليل بياناتهم الوراثية و السريرية و الإشعاعية و الجزيئية. أدرجنا في الدراسة 22 ذكورا و 10 إناثا متوسط عمرهم 5 سنوات، بما في ذلك 27 حالة متفرقة و 5 حالات عائلية. يعتبر ارتفاع عمر الأب عامل خطر لطفرات FGFR3، وقد كان متوسطه 41.08 سنة في دراستنا. على المستوى السريري، قدم جميع المرضى تأخرا في النمو يتراوح بين 3- و 5-DS. وكانت المظاهر السريرية الأخرى الأكثر شيوعا هي تشوه الوجه و ضخامة الرأس و قصر في الأطراف القريبة. كان الذكاء طبيعيا عند جميع المرضى باستثناء واحد منهم. كان لدى جميع المرضى الذين خضعوا للفحوصات الإشعاعية نتائج متوافقة مع تشخيص ACH و HCH حسب الحالة. كشف التحليل الجزيئي بواسطة PCR متبوعا بتسلسل Sanger عن وجود الطفرات المتكررة التالية: c.1138G>A(p.Gly380Arg) لدى 29 مرضى منتمون إلى 26 عائلة، و c.1138G>C(p.Gly380Arg) لدى مريضين بالنسبة لACH، و الطفرة c.1620C>A(p.Asn540Lys) عند المريض المصاب بHCH، تلقى جميع هؤلاء المرضى و عائلاتهم استشارة وراثية خلال الاستشارة في DGM للمعهد الوطني للصحة.

تعتبر الدراسة الجينية ذات أهمية كبيرة لتأكيد التشخيص المشتبه به، و التنبؤ بالتكهن، و تقديم الاستشارة الوراثية المناسبة. و يبدو التشخيص ما قبل الولادة مناسبا بشكل خاص للكشف عن الأشكال القاتلة متماثلة التركيب الوراثي للودانة.



Références



Bibliographie et webographie

- [1] Goriely A, Wilkie AOM. Paternal Age Effect Mutations and Selfish Spermatogonial Selection : Causes and Consequences for Human Disease. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2012;90(2):175–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.017>
- [2] Savarirayan R, Baratela WAR, Betts J, Bober MB, Boero S, Briddell J, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. 0123456789.
- [3] Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in Achondroplasia Study : A 42-Year Follow-Up. 2007;2511:2502–11.
- [4] Pr J, Amiel J, Examineur K. Nouvelles approches thérapeutiques pour l'achondroplasie New therapeutic approaches for achondroplasia. 2016;
- [5] Chitty LS, Mason S, Barrett AN, McKay F, Lench N, Daley R, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next generation sequencing allows for a safer, more accurate and comprehensive approach. 3.
- [6] Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia : pathogenesis and implications for future treatment. 2010;
- [7] Bellus GA, Hefferon TW, De Luna RIO, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368–73.
- [8] Hypochondroplasia. ELMER E. Specht, M.D* and Donna L. Daentl, M.D.**.
- [9] Legeai-mallet L, Finidori G, Merrer M Le. Achondroplasia. 2008;22(1):3–18.
- [10] Wang X, Ramström O, Yan M. Glyconanomaterials: Synthesis, characterization, and ligand presentation. *Adv Mater*. 2010;22(17):1946–53.

- [11] Carter EM, Davis JG, Raggio CL. Advances in understanding etiology of achondroplasia and review of management. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(1):32–7.
- [12] Penrose LS. Parental Age and Mutation. *Lancet*. 1955;266(6885):312–3.
- [13] Bellus GA, Spector EB, Speiser PW, Weaver CA, Garber AT, Bryke CR, et al. Distinct Missense Mutations of the FGFR3 Lys650 Codon Modulate Receptor Kinase Activation and the Severity of the Skeletal Dysplasia Phenotype. 2000;(1973):1411–21.
- [14] Beals, Rodney K.. Hypochondroplasia: A REPORT OF FIVE KINDREDS. *J Bone Joint Surg*. 51(4):728–36.
- [15] Walker BA, Murdoch JL, McKusick VA, Langer LO BR. Hypochondroplasia. *Am J Dis Child*. (2):122.
- [16] Wang H, Sun Y, Wu W, Wei X, Lan Z, Xie J. Clinica Chimica Acta A novel missense mutation of FGFR3 in a Chinese female and her fetus with Hypochondroplasia by next-generation sequencing. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2013;423:62–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.04.015>
- [17] Surgeons J, Villan- R De. ´ Art in Science: Vel azquez and Dwar fi sm — The Art of Observation. 2020;(November 2019):31–3.
- [18] BM A. The Lives of Dwarfs: Their Journey from Public Curiosity Towards Social Liberation. [Internet]. 2005. Available from: https://books.google.co.ma/books?hl=fr&lr=&id=Ym5x3mq2p7EC&oi=fnd&pg=PR9&dq=Adelson+BM.+The+Lives+of+Dwarfs:+Their+Journey+from+Public+Curiosity+Towards+Social+Liberation.+New+Brunswick,+NJ:+Rutgers+University+Press%3B+2005.&ots=80bAqWhUN2&sig=CbY_mnKP6Lf
- [19] Bauduer F. Représentations artistiques de l ’ insuffisance staturale , approche diagnostique * Artistic representations of short stature , a tentative diagnosis *. :237–46.
- [20] Huet T, Ferenczi A, Beaudreuil J. Actualité de l ’ achondroplasie. 2021;

- [21] Horton WA, Degnin CR. FGFs in endochondral skeletal development. 2009;(August):341–8.
- [22] Delezoide A, Benoist-lasselin C, Legeai-mallet L, Merrer M Le, Munnich A, Vekemans M, et al. Spatio-temporal expression of FGFR 1 , 2 and 3 genes during human embryo-fetal ossification. 1998;77:19–30.
- [23] Maher GJ, Goriely A, Wilkie AOM. Cellular evidence for selfish spermatogonial selection in aged human testes. 2013;
- [24] Thomson RE, Thomson RE, Kind PC, Graham NA, Etherson ML, Kennedy J, et al. Fgf receptor 3 activation promotes selective growth and expansion of occipitotemporal cortex of occipitotemporal cortex. 2009;(February).
- [25] Fgf C. Achondroplasie.
- [26] Bonaventure J, Silve C. osseuses héréditaires et voies de signalisation associées aux récepteurs FGFR3 et PTHR1. 2005;21.
- [27] Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. 2005;16:139–49.
- [28] Ornitz DM, Legeai-mallet L, Growth F, Receptor F, Ornitz D, Legeai-mallet L. Review Developmental Dynamics DOI 10.1002/dvdy. 24479 Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. 2016;1–41.
- [29] Narayana J, Horton WA. © 2014 Informa UK Ltd . This provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance . Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon . 2015;
- [30] Hématologie E, Biothérapies O. Université de Paris Effets comparatifs de protocoles de course sur la qualité et la réparation osseuse chez le rat Wistar. 2020;
- [31] Pauli RM. Achondroplasia : a comprehensive clinical review. Vol. 6. Orphanet Journal of Rare Diseases; 2019. 1–49 p.

- [32] Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: The achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev.* 2000;21(1):23–39.
- [33] J. Spranger. Bone dysplasia “Families.” *Biol Basis Hum Chondrodysplasias.* 1988;76–80.
- [34] Deng C, Wynshaw-boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Is a Negative Regulator of Bone Growth. 1996;84:911–21.
- [35] Raffioni S, Zhu Y, Ralph A, Thompson LM, Raffioni S, Zhu Y, et al. CELL BIOLOGY AND METABOLISM: Effect of Transmembrane and Kinase Domain Mutations on Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Chimera Signaling in PC12 Cells: A MODEL FOR THE CONTROL OF RECEPTOR TYROSINE KINASE ACTIVATION Effect of Transmembrane and Kinase Do. 1998;
- [36] Hernández S, Toll A, Baselga E, Ribé A, Azua-Romeo J, Pujol RM, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 mutations in epidermal nevi and associated low grade bladder tumors. *J Invest Dermatol.* 2007;127(7):1664–6.
- [37] Chesi BM, Nardini E, Lim RSC, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL. The t(4;14) Translocation in Myeloma Dysregulates Both FGFR3 and a Novel Gene, MMSET , Resulting in IgH/MMSET Hybrid Transcripts. 1998;92(9):3025–34.
- [38] Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The Population-Based Prevalence of Achondroplasia and Thanatophoric Dysplasia in Selected Regions of the US. 2008;2389:2385–9.
- [39] Erik P, Jr A, Hauge M. Congenital generalised bone dysplasias: a clinical , radiological , and epidemiological survey. 1989;(April 1988):37–44.
- [40] Coi A, Santoro M, Garne E, Pierini A, Alessandri MAJ, Bergman JEH, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. 2019;(April):1–8.

- [41] Foreman PK, Bosch J Van Den, Kessel F Van, Hoorn R Van. Birth prevalence of achondroplasia : A systematic literature review and meta-analysis. 2020;(June).
- [42] Orioli EM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of Paternal Age in Achondroplasia , Thanatophoric Dysplasia , and. 1995;217.
- [43] Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. 2003;25–45.
- [44] Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. 2007;
- [45] J.Goujard, S.aymé, E.Robert, C. Stoll, C. De Vigan, B.Dott, C.Francannet, H.Mendizabal, N.Ohilip, C.Vicard VV. Impact des actions de dépistage en France sur la prévalence des naissances malformées, période 1990-1994. 1997. p. 55.
- [46] Flechtner I, Teissier R, Colmenares A, Baujat G, Beltrand J. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. 2014;
- [47] Jaouad IC, Elalaoui SC, Sbiti A, Elkerh F, Belmahi L, Sefiani A. Consanguineous marriages in Morocco and the consequence for the incidence of autosomal recessive disorders. J Biosoc Sci. 2009;41(5):575–81.
- [48] Hunter AGW. Original articles Medical complications of achondroplasia : multicentre patient review. 1998;705–12.
- [49] Kelly JO. mutations in familial prostate cancer. 2000;210–2.
- [50] Ishii T, Takagi M, Nagasaki K, Ohara T, Miyai K, Kosho T, et al. Molecular Basis for Hypochondroplasia in Japan. 2022;428–32.
- [51] Al. A. KE. Diagnostic distribution and postnatal evaluation of prenatally detected short femur: A single center experience. Am J Med Genet Part A. 188(8):2367–75.
- [52] Wiener-megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome. 2012;(December 2011):69–76.

- [53]** Sayuri IIR, Ricardo J, Ceroni M, Cordeiro D, Soares DQ, Ca IL De, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. 2018;1–5.
- [54]** Hollaender A, Hollaender A, Upton AC. A Multidisciplinary Approach.
- [55]** Kilpatrick MW, Tsipouras P. American Journal of Medical Genetics 55127-133 (1995). 1995;133.
- [56]** Prinster C, Carrera P, Maschio M Del, Weber G, Maghnie M, Vigone MC, et al. Comparison of Clinical-Radiological and Molecular Findings in Hypochondroplasia. 1998;112(April 1997):109–12.
- [57]** Keegan K, Johnson DE, Williamst LT, Hayman MJ. Isolation of an additional member of the fibroblast growth factor receptor family, FGFR-3. 1991;88(February):1095–9.
- [58]** Ltherr MIRA. Genomic Organization of the Mouse Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (Fgfr3) Gene. 1995;162:157–62.
- [59]** Daters AT. LSU Digital Commons Approaches to measuring the frequency of achondroplasia and hypochondroplasia causing FGFR-3 mutations in human sperm. 2002;
- [60]** Wüchner C, Hilbert K, Zabel B. Human fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3): genomic sequence and primer set information for gene analysis. 1997;215–9.
- [61]** Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signalling: growth , differentiation and apoptosis. 2005;304:417–31.
- [62]** 6Su N, Xu X, Li C, He Q, Zhao L, Li C, et al. Generation of Fgfr3 Conditional Knockout Mice. 2010;6(4):327–32.
- [63]** Heuertz S, Merrer M Le, Zabel B, Wright M, Gibbs L, Bonaventure J, et al. Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia. 2006;1240–7.

- [64]** Shin S, Choi IH, Cho TJ, Ryang SW, Yoon K, Kim J, et al. 유전자의 돌연변이에 관한 연구 Mutation analysis of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) Gene in Korean Patients with Achondroplasia and Hypochondroplasia. 2001;(04):164–8.
- [65]** Nucleic Acids Research. 1980;8(7):1499–504.
- [66]** Cooper DN, Youssoufian H. The CpG dinucleotide and human genetic disease. 1988;151–5.
- [67]** Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, Henderson S, Bellus GA, Mack ML, et al. Mutations in Fibroblast Growth-Factor Receptor 3 in Sporadic Cases of Achondroplasia Occur Exclusively on the Paternally Derived Chromosome. 1998;711–6.
- [68]** Prinos P, Kilpatrick MW TP. A novel G346E mutation in achondroplasia. *Pediatr Res.* 1994;37(151A).
- [69]** Rump P, Letteboer TGW, Gille JJP, Torringa MJL, Baerts W, Gestel JPJ Van. Severe Complications in a Child With Achondroplasia and Two FGFR3 Mutations on the Same Allele. 2006;290:284–90.
- [70]** Wang Y, Liu Z, Liu Z, Zhao H, Zhou X, Cui Y, et al. Advances in research on and diagnosis and treatment of achondroplasia in China. 2013;2(2):45–50.
- [71]** Meyer AN, Sobreira NL, Modaff P, Wang CG, Wohler E, Donoghue DJ, et al. Typical achondroplasia secondary to a unique insertional variant of FGFR3 with in vitro demonstration of its effect on FGFR3 function. 2021;(November 2020):798–805.
- [72]** Chang IJ, Sun A, Kamps SE, Hale S, Done S, Goldberg MJ, et al. Novel phenotype of achondroplasia due to biallelic FGFR3 pathogenic variants. 2018;(February):1675–9.

- [73] Peng Y, Yang S, Huang X, Pang J, Liu J, Hu J, Shen X, Tang C WH. Whole Exome Sequencing Analysis in Fetal Skeletal Dysplasia Detected by Ultrasonography: An Analysis of 38 Cases. *Front Genet.* 2021 Sep 10;12:728544. 2021;10(12).
- [74] Zhao R, Ruan Y, Wang X. Whole-exome sequencing and whole genome re-sequencing for prenatal diagnosis of achondroplasia. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Oct 15;8(10):19241-9. PMID: 26770560; PMCID: PMC4694460.
- [75] Chen L, Li C, Qiao W, Xu X, Deng C. A Ser 365 → Cys mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in mouse downregulates Ihh / PTHrP signals and causes severe achondroplasia. 2001;10(5):457–66.
- [76] Rousseau, F., Bonaventure, J., Legeai-Mallet L et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. 1994. p. 252–4.
- [77] Takagi M, Kouwaki M, Kawase K, Shinohara H, Hasegawa Y, Yamada T, et al. RESEARCH LETTER A Novel Mutation Ser344Cys in FGFR3 Causes Achondroplasia with Severe Platyspondyly. 2015;(June):2851–4.
- [78] Alfares A, Alfadhel M, Wani T, Alsahli S, Alluhaydan I, Al F, et al. A multicenter clinical exome study in unselected cohorts from a consanguineous population of Saudi Arabia demonstrated a high diagnostic yield. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.002>
- [79] Ikegawa S, Fukushima Y, Isomura M, Takada F, Nakamura Y. Mutations of the fibroblast growth factor receptor-3 gene in one familial and six sporadic cases of achondroplasia in Japanese patients. *Hum Genet.* 1995;96(3):309–11.
- [80] Shi-rong Z, Xiao-qing Z, Xiang REN, Tian-tian W, Ming-xiong Y, Qing W. Brief report Ser217Cys mutation in the Ig II domain of FGFR3 in a Chinese family with autosomal dominant achondroplasia. 2007;120(2002):1017–9.
- [81] Hasegawa K, Fukuhara R, Moriwake T, Tanaka H, Higuchi Y, Yamashita M, et al. RESEARCH LETTER A Novel Mutation p . Ser348Cys in FGFR3 Causes Achondroplasia. 2016;(January):1370–2.

- [82]** Hard, T., Barnes, H., Larsson, C., Gustafsson., Lund J. © 199 5 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/nsmb>. Nature. 1995;2(11):983–9.
- [83]** Stoilov I, Kilpatrick MW, Tsipouras P. A common FGFR3 gene mutation is present in achondroplasia but not in hypochondroplasia. Am J Med Genet. 1995;55(1):127–33.
- [84]** Nagahara K, Harada Y, Futami T, Takagi M, Nishimura G, Hasegawa Y. A Japanese familial case of hypochondroplasia with a novel mutation in FGFR3. Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(3):103–6.
- [85]** Saito T, Nagasaki K, Nishimura G, Takagi M, Hasegawa T, Uchiyama M. Radiological clues to the early diagnosis of hypochondroplasia in the neonatal period: Report of two patients. Am J Med Genet Part A. 2012;158 A(3):630–4.
- [86]** Takahashi I, Kondo D, Oyama C, Yano T, Tamura H, Noguchi A, et al. A novel S269C mutation in fibroblast growth factor receptor 3 in a Japanese child with hypochondroplasia. Hum Genome Var [Internet]. 2018;5(1):4–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41439-018-0001-2>
- [87]** Winterpacht A, Hilbert K, Stelzer C, Schweikardt T, Decker H, Segerer H, et al. A novel mutation in FGFR-3 disrupts a putative N-glycosylation site and results in hypochondroplasia. 2018;9–12.
- [88]** Mejía RR, Aza-carmona M, Fano V, Gabriela M, Pino M, Heath KE. Clinical and Radiologic Evaluation of an Individual with Hypochondroplasia and a Novel FGFR3 Mutation. 2020;48–52.
- [89]** Stranneheim H, Lagerstedt-robinson K, Magnusson M, Kvarnung M, Nilsson D, Lesko N, et al. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting : high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. 2021;1–15.
- [90]** Yao G, Wang G, Wang D, Su G. Identification of a novel mutation of FGFR3 gene in a large Chinese pedigree with hypochondroplasia by next-generation sequencing.

- [91]** Grigelioniené G, Hagenäs L, Eklöf O, Neumeyer L, Haereid PE, Anvret M. A novel missense mutation Ile538Val in the fibroblast growth factor receptor 3 in hypochondroplasia. *Mutations in brief* no. 122. Online. *Hum Mutat.* 1998;11(4):333.
- [92]** BRANWOOD AW. the Fibroblast. *Int Rev Connect Tissue Res.* 1963;1(May 1996):1–28.
- [93]** Kelly JO. *Mutations in Familial Prostate Cancer.* 2000;210–2.
- [94]** Ornitz DM. FGF signaling in the developing endochondral skeleton. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(2 SPEC. ISS.):205–13.
- [95]** Chen J, Yang J, Zhao S, Ying H, Li G, Xu C. Identification of a novel mutation in the FGFR3 gene in a Chinese family with Hypochondroplasia. *Gene* [Internet]. 2018;641(June 2017):355–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.062>
- [96]** Kant SG, Cervenkova I, Balek L, Trantirek L, Duyvenvoorde HA Van, Hannema SE, et al. Accepted Preprint first posted on 16 March 2015 as Manuscript EJE-14-0945. 2015;(March):1–24.
- [97]** Song SH, Balce GCE, Agashe MV, Lee H, Hong SJ, Park YE, et al. New proposed clinico-radiologic and molecular criteria in hypochondroplasia: FGFR 3 gene mutations are not the only cause of hypochondroplasia. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158 A(10):2456–62.
- [98]** Heloísa G. Santos, 1 Maria Almeida 1, * Helena Fernandes 2 and Andrew Wilkie3. Clinical Hypochondroplasia in a Family Caused by a Heterozygous Double Mutation in FGFR3 Encoding GLY380LYS. *Am J Med Genet.* 2007;143A:355–9.
- [99]** Berk DR, Spector EB, Bayliss SJ. Familial Acanthosis Nigricans Due to K650T. 2015;143(9):1153–6.

- [100]** Almeida MR, Campos-Xavier AB, Medeira A, Cordeiro I, Sousa AB, Lima M, et al. Clinical and Molecular diagnosis of the skeletal dysplasias associated with mutations in the gene encoding Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) in Portugal. *Clin Genet.* 2009;75(2):150–6.
- [101]** Mullis PE, Patel MS, Brckell PM, Hindmarsh PC, Brook CGD. Growth characteristics and response to growth hormone therapy in patients with hypochondroplasia: genetic linkage of the insulin-like growth factor I gene at chromosome 12q23 to the disease in a subgroup of these patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34(4):265–74.
- [102]** Moussa ZS, Madina NA, Ousséini D, Ouedraogo NDE, Astrid N, Bénilde K, et al. FAIT CLINIQUE / CASE REPORT L ’ achondroplasie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) pédiatrique Charles de Gaulle de Ouagadougou Achondroplasia at pediatric teaching hospital Charles De Gaulle of Ouagadougou. 2017;9(numéro 2):83–7.
- [103]** SOBETZKO D, BRAGA S, RÜDEBERG A, SUPERTI-FURGA A. Achondroplasia with the FGFR3 1138g→a (G380R) mutation in two sibs sharing a 4p haplotype derived from their unaffected father. *J Med Genet* [Internet]. 2000 Dec 1;37(12):958 LP – 959. Available from: <http://jmg.bmj.com/content/37/12/958.abstract>
- [104]** BOWEN, P. Achondroplasia in two sisters with normal parents. 1974.
- [105]** Philip N, Auger M, Mattei JF, Giraud F. Achondroplasia in sibs of normal parents. *J Med Genet.* 1988;25(12):857–9.
- [106]** Fryns JP, Kleczkowska A, Verresen H, Berghe H van den. Germinal mosaicism in achondroplasia: a family with 3 affected siblings of normal parents. *Clin Genet.* 1983;24(3):156–8.
- [107]** Opitz JM. in Achondroplasia : Penetrance vs Phenotrance. 1984;254:251–4.
- [108]** Mettler G, Fraser FC. Recurrence risk for sibs of children with “sporadic” achondroplasia. *Am J Med Genet.* 2000;90(3):250–1.

- [109]** 1Natacci F, Baffico M, Cavallari U, Bedeschi MF, Mura I, Paffoni A, et al. Germline mosaicism in achondroplasia detected in sperm DNA of the father of three affected sibs. *Am J Med Genet Part A*. 2008;146(6):784–6.
- [110]** Regulation of Cell Proliferation and Differentiation. *Regulation of Cell Proliferation and Differentiation*. 1977.
- [111]** OPITZ, John M. Delayed mutation in achondroplasia. *Bd: Oas*, 1969, vol. 5, no 4, p. 20.
- [112]** WADIA, R. Achondroplasia in two first cousins (mothers were sisters): All four parents normal and neither parental pair related. *Birth Defects Original Article Series*, 1969, vol. 5, no 4, p. 227-230.
- [113]** SIGGERS, DAVID C. Achondroplasia in two first cousins. *Birth Defects Original Article Series*, 1974, vol. 10, no 12, p. 358-359.
- [114]** LEROY, J. G. et VANHAUWAERT, J. ACHONDROPLASIA-UNSTABLE PRE-MUTATION. In: *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS*. 5720 S WOODLAWN AVE, CHICAGO, IL 60637 : UNIV CHICAGO PRESS, 1974. p. A53-A53.
- [115]** Reiser CA, Pauli RM, Hall JG. Achondroplasia: Unexpected familial recurrence. *Am J Med Genet*. 1984;19(2):245–50.
- [116]** Herrmann J. Clinical aspects of gene expression. *Birth Defects Original Article Series*. 1977 ;13(3D):25-45. PMID: 200293.
- [117]** Opitz JM. Some comments on penetrance and related subjects. *Am J Med Genet*. 1981;8(3):265–74.
- [118]** Dodinval P, Le Marec B. Genetic counselling in unexpected familial recurrence of achondroplasia. *Am J Med Genet*. 1987;28(4):949–54.

- [119]** Matsui Y, Fellow Kawabata RH, Yasui N, Kimura T, Tsumaki N, Kawabata H, et al. THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. J Bone Jt Surg [Br]. 1998;80:1052–6.
- [120]** McKusick VA, Kelly TE, Dorst JP. Observations suggesting allelism of the achondroplasia and hypochondroplasia genes. J Med Genet. 1973;10(1):11–6.
- [121]** Chaudhry C, G P, Srivastava P, Das R, Kaur J, Panigrahi I, et al. Achondroplasia- First Report from India of a Rare FGFR3 Gene Variant. Lab Med. 2021;52(5):499–502.
- [122]** Superti-Furga A, Steinmann B, Gitzelmann R, Eich G, Giedion A, Bucher HU, et al. A glycine 375-to-cysteine substitution in the transmembrane domain of the fibroblast growth factor receptor-3 in a newborn with achondroplasia. Eur J Pediatr. 1995;154(3):215–9.
- [123]** Gooch C, Subramaniam A, Robin N. Achondroplasia and Hypochondroplasia. DeckerMed Obstet Gynecol. 2019;140–6.
- [124]** 664 Pediatric Dermatology. 2010;27(6):664–6.
- [125]** Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. EMBO J. 1996;15(3):520–7.
- [126]** Inglis-Broadgate SL, Thomson RE, Pellicano F, Tartaglia MA, Pontikis CC, Cooper JD, et al. FGFR3 regulates brain size by controlling progenitor cell proliferation and apoptosis during embryonic development. Dev Biol. 2005;279(1):73–85.
- [127]** Yang Y, Lin C, Lee E. [P176]: Serum and glucocorticoid-inducible kinase increases neurite outgrowth through microtubule depolymerization and tau phosphorylation. Int J Dev Neurosci. 2006;24(8):570–1.

- [128] Camera G, Baldi M, Strisciuglio G, Concolino D, Mastroiacovo P, Baffico M. Occurrence of thanatophoric dysplasia type I (R248C) and hypochondroplasia (N540K) mutations in two patients with achondroplasia phenotype. *Am J Med Genet.* 2001;104(4):277–81.
- [129] Pauli RM. Editorial comment: Dominance and homozygosity in man. *Am J Med Genet.* 1983;16(4):455–8.
- [130] De Rosa MLG, Fano V, Araoz HV, Chertkoff L, Obregon MG. Homozygous N540K hypochondroplasia-First report: Radiological and clinical features. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(7):1784–8.
- [131] Pauli RM, Conroy MM, Langer LO, McLone DG, Naidich T, Franciosi R, et al. Homozygous achondroplasia with survival beyond infancy. *Am J Med Genet.* 1983;16(4):459–73.
- [132] Giudicelli MD, Ph D, Serazin V, Rouillac C, Sciellour L, Ph D, et al. Increased achondroplasia mutation frequency with advanced age and evidence for G1138A mosaicism in human testis biopsies. 2008;89(6):1651–6.
- [133] Arch. Rassen-u. Gesel. Biolog. Arch. Rassen-u. Gesel. Biolog. 9 710-718, 1912.
- [134] PENROSE LS. Parental age in acondroplasia and mongolism. *Am J Hum Genet.* 1957 Sep;9(3):167-9. PMID: 13507646; PMCID: PMC1931898.
- [135] Changes P, The IN, Of I, Color C. Postnatal Changes in the Intensity of Coat Color. Significance. 1960;
- [136] Crow JF. The high spontaneous mutation rate: Is it a health risk? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(16):8380–6.
- [137] Driscoll DJ, Migeon BR. Sex difference in methylation of single-copy genes in human meiotic germ cells: Implications for X chromosome inactivation, parental imprinting, and origin of CpG mutations. *Somat Cell Mol Genet.* 1990;16(3):267–82.
- [138] Richette P, Bardin T, Stheneur C. L'achondroplasie : du génotype au phénotype. *Rev du Rhum (Edition Fr.* 2008;75(5):405–11.

- [139] Wilkie AOM. Bad bones, absent smell, selfish testes: The pleiotropic consequences of human FGF receptor mutations. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(2 SPEC. ISS.):187–203.
- [140] Rolf C, Nieschlag E. Reproductive functions, fertility and genetic risks of ageing men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(2):68–74.
- [141] MURDOCH JL, WALKER BA, HALL JG, ABBEY H, SMITH KK, McKUSICK VA. Achondroplasia—a genetic and statistical survey. *Ann Hum Genet.* 1970;33(3):227–44.
- [142] Steger K, Tetens F, Seitz J, Grothe C, Bergmann M. Localization of fibroblast growth factor 2 (FGF-2) protein and the receptors FGFR 1-4 in normal human seminiferous epithelium. *Histochem Cell Biol.* 1998;110(1):57–62.
- [143] Goriely A, McVean GAT, Van Pelt AMM, O'Rourke AW, Wall SA, De Rooij DG, et al. Gain-of-function amino acid substitutions drive positive selection of FGFR2 mutations in human spermatogonia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(17):6051–6.
- [144] Yoon SR, Choi SK, Eboreime J, Gelb BD, Calabrese P, Arnheim N. Age-dependent germline mosaicism of the most common noonan syndrome mutation shows the signature of germline selection. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2013;92(6):917–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.05.001>
- [145] Tachibana, K., Suwa, S., Nishiyama, S., & Matsuda I. Study on height in patients with achondroplasia by national survey. *Shounika Sinryou*, 60, 1363-9. 1997;
- [146] Horton WA, Rotter JJ, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* [Internet]. 1978;93(3):435–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)81152-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(78)81152-4)
- [147] Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical practice guidelines for achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):25–42.

- [148] Shelmerdine SC, Brittain H, Arthurs OJ, Calder AD. Achondroplasia: Really rhizomelic? *Am J Med Genet Part A*. 2016;170(8):2039–43.
- [149] Baumann PA, Gorlin RJ. Achondroplasia : 2015;474–85.
- [150] Hunter AGW, Reid CS, Pauli RM, Scott CI. Standard curves of chest circumference in achondroplasia and the relationship of chest circumference to respiratory problems. *Am J Med Genet*. 1996;62(1):91–7.
- [151] Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014;7:117–25.
- [152] Shaffrey CI. Thoracolumbar spinal deformity. *J Neurosurg Spine*. 2009;11(6):629–30.
- [153] Pauli, Richard M. M.D., Ph.D.*†; Breed, Alan M.D.‡; Horton, V. Kim R.N., M.S.*†; Glinski, Lisa P. M.S.†; Reiser, Catherine A. M.S.†. Prevention of Fixed, Angular Kyphosis in Achondroplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 17(6):p 726-733, November 1997.
- [154] Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. Absence of Correlation Between Infantile Hypotonia and Foramen Magnum Size in Achondroplasia. 2001;45:40–5.
- [155] Hecht JT, Butler IJ. Neurologic Morbidity Associated With Achondroplasia Achondroplasia. 2015;84–97.
- [156] Jr FJD, Ramsby GR, Burleson JA, Greensheilds IR. Brain morphometric analysis in achondroplasia. 1995;(March).
- [157] Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Developmental abnormalities of the occipital bone in human chondrodystrophies (achondroplasia and thanatophoric dwarfism). *Birth Defects Original Article Series*. 1977 ;13(3D):7-23. PMID: 303528.
- [158] Doherty MA, Hertel NT, Hove HB, Haagerup A. Neurological symptoms , evaluation and treatment in Danish patients with achondroplasia and hypochondroplasia. 2017;2:25–32.

- [159]** Tunkel D, Alade Y, Kerbavaz R, Smith B, Rose-Hardison D, Hoover-Fong J. Hearing loss in skeletal dysplasia patients. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158 A(7):1551–5.
- [160]** Ireland PJ, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, et al. Development in children with achondroplasia: A prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(6):532–7.
- [161]** Okenfuss E, Moghaddam B, Avins AL. Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. *Am J Med Genet Part A*. 2020;182(11):2540–51.
- [162]** Pauli RM, Ph D, Scott CI, Wassmnn ER, Gilbert EF, Leavitt LA, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. 1984;
- [163]** Waters KA, Everett F, Sillence D, Fagan ER, Sullivan CE. Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Achondroplasia: Evaluation of Sleep, Breathing, and Somatosensory-Evoked Potentials. 1995;460466.
- [164]** Hecht JT, Francomano CA, Annegerst JF, Horton A. Mortality in Achondroplasia. 1987;(Scott 1977):454–64.
- [165]** Ramirez A, Couloigner V, Beydon N, Zerah M, Rocco F, Lemerrer M, et al. Lung Function , Diagnosis , and Treatment of Sleep-Disordered Breathing in Children With Achondroplasia. 2012;1–7.
- [166]** Smid CJ, Modaff P, Alade A, Legare JM, Pauli RM. Acanthosis nigricans in achondroplasia. 2018;(April):1–7.
- [167]** D HAMDDSM. Dental abnormalities in a patient with achondroplasia. *Int J Orthod Oral Surg* [Internet]. 23(3):296–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-3498\(37\)80097-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-3498(37)80097-7)
- [168]** Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: Interpretation in relation to indexes of height. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):364–71.

- [169]** Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11 2002; 246:1–190.
- [170]** Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000;314:1–27.
- [171]** Pauli, R. M. (1995). Osteochondrodysplasias with mild clinical manifestations: a guide for endocrinologists and others. *Growth Genet Hormones*, 11, 1-5.
- [172]** Pauli RM (2010) Achondroplasia. In Cassidy SB, Allanson JE: *Management of Genetic Syndromes*, 3rd ed. Wiley-Blackwell.
- [173]** Kleijer WJ, van der Sterre MLT, Garritsen VH, Raams A, Jaspers NGJ. Evolution of prenatal detection of neural tube defects in the pregnant population of the city of Barcelona from 1992 to 2006. *Prenat Diagn*. 2011;31(10):1184–8.
- [174]** Legeai-Mallet L, Benoist-Lasselin C, Munnich A, Bonaventure J. Overexpression of FGFR3, Stat1, Stat5 and p21Cip1 correlates with phenotypic severity and defective chondrocyte differentiation in FGFR3-related chondrodysplasias. *Bone*. 2004;34(1):26–36.
- [175]** Siebens AA, Hungerford DS, Kirby NA. Curves of the achondroplastic spine: a new hypothesis. *Johns Hopkins Med J* [Internet]. 1978;142(6):205—210. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/149212>
- [176]** Hamamci N, Hawran S, Biering-Sorensen F. Achondroplasia and spinal cord lesion. Three case reports. *Paraplegia*. 1993;31(6):375–9.
- [177]** R.E. P, G.H. SJ, G.B. U. Thoracolumbosacral laminectomy in achondroplasia: Long-term results in 22 patients. *Am J Med Genet*. 1987;28(2):433–44.
- [178]** ALLANSON, JUDITH E. MB ChB; HALL, JUDITH G. MD. Obstetric and Gynecologic Problems in Women With Chondrodystrophies. *Obstetrics & Gynecology* 67(1):p 74-78, January 1986.

- [179]** Berkowitz, I.D; Raja, S.N; Bender, K.S; Kopits S. Dwarfs: pathophysiology and anesthetic implications. *Anesthesiol* [Internet]. 1990;73(4):739–59. Available from: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=19422440>
- [180]** Todorov AB, Scott CI, Warren AE, Leeper JD. Developmental screening tests in achondroplastic children. *Am J Med Genet*. 1981;9(1):19–23.
- [181]** Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Renier D, Metzger J, Maroteaux P. Hydrocephalus and Achondroplasia. *Pediatr Neurosurg*. 1980;7(4):205–19.
- [182]** Yamada H, Nakamura S, Tajima M, Kageyama N. Neurological manifestations of pediatric achondroplasia. *J Neurosurg*. 1981;54(1):49–57.
- [183]** Macgillivray RC. and R. C. MACGILLIVRAY,M.B., F.R.F.P.S.,. 1926;
- [184]** Cohn S, Weinberg A. Identical hydrocephalic achondroplastic twins; Subsequent delivery of single sibling with same abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1956;72(6):1346–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(56\)90797-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(56)90797-9)
- [185]** John G. Rogers; Mary A. Perry; Leon A. Rosenberg. IQ Measurement in Children With Skeletal Dysplasia. *Pediatrics*. 1979;63(6):894–7.
- [186]** Priestley BL, Lorber J. Ventricular Size and Intelligence in Achondroplasia. *Eur J Pediatr Surg*. 1981;34(12):320–6.
- [187]** Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB. Living With Achondroplasia in an Average-Sized World : An Assessment of Quality of Life. 2003;458(April 2002):447–58.
- [188]** Glasgow JFT, Nevin NC, Thomas PS. *Archives of*. 1968;(April).
- [189]** Grigelionienc G, Laurencikas E, Ollars B, Hertel NT, Dumanski JP, Hagenas L. Asn540Lys mutation in fibroblast growth factor receptor 3 and phenotype in hypochondroplasia. 2000;1072–6.
- [190]** Korkmaz HA, Hazan F, Dizdarer C, Tükün A. Case Report (Asn540Lys) Mutation in FGFR3. 2012;4(4):220–2.

- [191]** Harold Chen, MD, FAAP F. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Furia NE, editor. 2006.
- [192]** Frydman M. The genetic entity of hypochondroplasia. 1974;223–9.
- [193]** Hall BD, Spranger J. Hypochondroplasia: Clinical and Radiological Aspects in 39 cases 1. 1979;95–100.
- [194]** Patton M, George S. LETTERS TO. 2015;(August):10–2.
- [195]** Lson NGH, Cremin BJ, Beighton P. The Radiographic Manifestations of. 1979;79–85.
- [196]** Maschio M Del, Weber G. Diagnosis of hypochondroplasia : the role of radiological interpretation. 2001;203–8.
- [197]** Surgery O. AND and by. 1981;
- [198]** Le N, Krahn M, Malzac P, Lacoste C, Fabre A, Pe C, et al. ` haut de ´ bit en Le se , age d ´ ADN a pratique clinique. 2017;1–11.
- [199]** Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, Canfield M, Hecht JT. Mortality in Babies with Achondroplasia : Revisited. 2014;(1):3–5.
- [200]** Hashmi SS, Hoover-fong CGJ, Yewande A, Richard A, Modaff P, Carney M, et al. Multicenter study of mortality in achondroplasia. 2018;(January):1–6.
- [201]** Fredwall SO, Maanum G, Johansen H, Snekkevik H, Savarirayan R, Lidal IB. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia : A scoping review. 2019;(March):1–19.
- [202]** Mahomed NN, Spellmann M, Goldberg MJ. Functional Health Status of Adults With Achondroplasia. 1998;35(202):30–5.
- [203]** Al K, Pathol S. Katzenstein AL, et al. (1995) Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. Am J Surg Pathol 19 :439 – 447. 2019;261–2.
- [204]** Article O. Clinical Pediatric C lin P ediatr E ndocrinol. 2022;

- [205]** Bober MB, Taylor M, Heinle R, Mackenzie W. Achondroplasia-Hypochondroplasia Complex and Abnormal Pulmonary Anatomy. 2012;
- [206]** Rius R, Alc MA, Spector E, Luis C. Further delineation of achondroplasia – hypochondroplasia complex with long-term survival. 2018;(February):1225–31.
- [207]** Young ID, Ruggins NR, Somers JM. Lethal skeletal dysplasia owing to double heterozygosity for achondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita. 1992;(April):831–3.
- [208]** Langer L, Schaefer GB, Wadsworth DT. Patient With Double Heterozygosity for Achondroplasia and Pseudoachondroplasia , With Comments on These Conditions and the Relationship Between Pseudoachondroplasia and Multiple Epiphyseal Dysplasia , Fairbank v p e. 1993;781.
- [209]** Ross JL, Bellus G, Scott CI, Abboudi J, Grigelioniene G, Zinn AR. Mesomelic and Rhizomelic Short Stature : The Phenotype of Combined Leri-Weill Dyschondrosteosis and Achondroplasia or Hypochondroplasia. 2003;65:61–5.
- [210]** Flynn MA, Pauli RM. Double Heterozygosity in Bone Growth Disorders : Four New Observations and Review. 2003;208:193–208.
- [211]** Patil SJ, Banerjee M, Phadke SR, Mittal B. Mutation Analysis in Indian Children with Achondroplasia – Utility of Molecular Diagnosis. 2009;76:147–9.
- [212]** Kirschner, Kristi L.; Ormond, Kelly E.; Gill CJ. The Impact of Genetic Technologies on Perceptions of Disability. Qual Manag Health Care. 2000;8(3):19–26.
- [213]** Shakespeare TOM. Choices and Rights : Eugenics , genetics and disability equality Choices and Rights : eugenics , genetics and disability equality. 2010;7599.
- [214]** Parens, E., & Asch A (Eds.). Prenatal testing and disability rights. Georgetown. 2000.
- [215]** Gooding HC, Boehm K, Thompson RE, Hadley D, Francomano CA, Biesecker BB. Issues surrounding prenatal genetic testing for achondroplasia. 2002;3(May):933–40.

- [216] Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB. Living with achondroplasia : attitudes toward population screening and correlation with quality of life. 2003;(June):1003–8.
- [217] Shiang R, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the Transmembrane Domain of FGFR3 Cause the Most Common Genetic Form of Dwarfism , Achondroplasia. 1994;79:335–42.
- [218] Genetics M. ERRORS IN THE PRENATAL DIAGNOSIS OF. 1996;1:525–30.
- [219] Gilligan LA. Fetal magnetic resonance imaging of skeletal dysplasias. 2019;
- [220] Lun FMF, Tsui NBY, Chan KCA, Leung TY, Lau TK, Charoenkwan P, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma. 2008;
- [221] Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, et al. Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum : Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis. 1998;768–75.
- [222] Cole TJ. New aids for the non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia : dysmorphic features , charts of fetal size and molecular confirmation using cell-free fetal DNA in maternal plasma. 2011;(November 2010):283–9.
- [223] Braude P, Pickering S, Flinter F, Ogilvie CM, House TG. PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS. 2002;3(December).
- [224] Pgd E, Steering C. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium : data collection III (May 2001). 2002;17(1):233–46.
- [225] Lyu Y, Li C, Zhou F, Li-Ling J, Tan J, Liu C. [Application of single sperm sequencing for preimplantation genetic testing of male patient with achondroplasia]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi [Internet]. 2020;37(9):929—933. Available from: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20190705-00338>

- [226] Altarescu G, Renbaum P, Brooks BP, Margalioth EJ, Chetrit A Ben, Munter G. Article Successful polar body-based preimplantation genetic diagnosis for achondroplasia. 2008;16(2):276–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60586-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60586-X)
- [227] Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple Effects of Growth Hormone in the Body : Is it Really the Hormone for Growth ? 2016;47–71.
- [228] Seino Y, Tokumaru H, Tanaka H. Growth Hormone Therapy in Achondroplasia (ACH). 1997;6(Suppl 10):99–104.
- [229] K H, T H, I M, Y Y, N N. Efficacy of growth hormone therapy for patients with skeletal dysplasia. 2003;307–10.
- [230] Miccoli M, Massart F. HOR MON E RE SE ARCH I N Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children : A Meta-Analysis. 2016;
- [231] Westwood M, Maqsood AR, Solomon M, Whatmore AJ, Davis JRE, Baxter RC, et al. The effect of different patterns of growth hormone administration on the IGF axis and somatic and skeletal growth of the dwarf rat. 2023;
- [232] Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. 2017;873–9.
- [233] Griffith SI, McCarthy JJ, Davidson RS. Comparison of the Complication Rates Between First and Second (Repeated) Lengthening in the Same Limb Segment. 2006;26(4):534–6.
- [234] Savarirayan R, Savarirayan R. Expert Opinion on Therapeutic Targets Emerging drug targets for achondroplasia Emerging drug targets for achondroplasia. Expert Opin Ther Targets [Internet]. 2022;26(5):389–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2077722>

- [235] Kanaka-gantenbein C. Present Status of the Use of Growth Hormone in Short Children with Bone Diseases (Diseases of the Skeleton). 2001;26:17–26.
- [236] Seino Y, Yamanaka Y, Shinohara M, Ikegami S, Koike M, Miyazawa M, et al. Growth Hormone Therapy in Achondroplasia. 2000;53(suppl 3):53–6.
- [237] Trotter TL, Hall JG. American academy of pediatrics. 2015;116(3).
- [238] Sun W, Zhang J-G, Qiu G-X, Li S-G. [Posterior osteotomy and decompression for spinal deformity in patients with achondroplasia]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2010;90(43):3068—3071. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/21211328>
- [239] Baca KE, Abdullah MA, Ting BL, Schkrohowsky JG, Hoernschemeyer DG, Carson BS, et al. Surgical Decompression for Lumbar Stenosis in Pediatric Achondroplasia. 2010;30(5):449–54.
- [240] Carmen Vleggeert-lankamp, m.D., ph.D., and WilCo peul, m.D. P. Surgical decompression of thoracic spinal stenosis in achondroplasia: indication and outcome. 2012;17(August):164–72.
- [241] Farmer KW, Brinkley MF, Skolasky RL, Sponseller PD, Ain MC. Lumbar Fusion in Achondroplasia Does Fusion to the Sacrum Affect Function ? 2009;29(5):476–80.
- [242] Material C, Population P, Tests D. Surgical treatment of lumbar stenosis in achondroplasia. 2002;96(Spine 3):292–7.
- [243] Wrobel W, Pach E, Ben-skowronek I. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia : A Review. 2021;
- [244] Donaldson J, Aftab S, Bradish C. ScienceDirect Achondroplasia and limb lengthening : Results in a UK cohort and review of the literature. *J Orthop* [Internet]. 2015;12(1):31–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jor.2015.01.001>
- [245] Aldegheri R, Dall’Oca C. Limb lengthening in short stature patients. *J Pediatr Orthop B* [Internet]. 2001;10(3):238—247. Available from: <https://doi.org/10.1097/00009957-200107000-00015>

- [246] Bridgman SA, Bennet GC, Evans GA, Stirling J. Leg lengthening. J R Coll Surg Edinb [Internet]. 1993;38(2):101—104. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/8478826>
- [247] Saleh M, Burton M. Leg lengthening: patient selection and management in achondroplasia. Orthop Clin North Am [Internet]. 1991;22(4):589—599. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1945337>
- [248] Schiedel F, Rödl R. Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. 2012;34(October 2011):982–7.
- [249] Paley D. Extensive Limb Lengthening for Achondroplasia and. 2021;(Figure 1).
- [250] HAS (Haute Autorité de Santé). vosoritide VOXZOGO 0,4 mg, 0,56 mg et 1,2 mg, solution pour injection Première évaluation. 2021;
- [251] Unger S, Bonafé L, Gouze E, Unger S. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. 2017;
- [252] Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Jr CIS, Wassman ER, et al. Computerized Tomography of the Foramen Magnum: Achondroplastic Values Compared to Normal Standards. 1985;360:355–60.
- [253] Mogayzel PJ, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL. leep-disordered breathing in children with achondroplasia. 1998;0–4.
- [254] Carlisle ES, Ting BL, Abdullah MA, Skolasky RL, Schkrohowsky JG, Yost MT, et al. Laminectomy in Patients With Achondroplasia. 2011;36(11):886–92.
- [255] Fragestellung H. Lebensqualität bei Kindern , Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Achondroplasie. 2014;1–6.

- [256] Sommer R, Blömeke J, Dabs M, Witt S, Quitmann J, Sommer R, et al. An ICF-CY-based approach to assessing self- and observer-reported functioning in young persons with achondroplasia – development of the pilot version of the Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES) Achondroplasia Personal Life Experience Scale (APLES). *Disabil Rehabil* [Internet]. 2016;0(0):000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09638288.2016.1226969>
- [257] Alade Y, Tunkel D, Schulze K, Mcgready J, Jallo G, Ain M, et al. Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients. 2013;000(1):237–43.
- [258] Dhiman N, Albaghdadi A, Zogg CK, Sharma M. Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasias. *Qual Life Res*. 2016;
- [259] Jennings SE, Ditro CP, Bober MB, Mackenzie WG, Rogers KJ, Conway L, et al. Prevalence of mental health conditions and pain in adults with skeletal dysplasia. *Qual Life Res* [Internet]. 2019;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02102-2>
- [260] Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. 2011;
- [261] White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho T, et al. Best Practices in the Evaluation and Treatment of Foramen Magnum Stenosis in Achondroplasia during Infancy. 2015;(September):42–51.
- [262] Esposito S, Principi N, Society E. Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.003>
- [263] Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA, Reader THE, Be W, To A. Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2013;14(4):250–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2013.02.009>
- [264] Mcgready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Weight for Age Charts for Children With Achondroplasia. 2007;2235:2227–35.

- [265]** Savarirayan R, Tunkel DE, Sterni LM, Bober MB, Cho TJ, Goldberg MJ, et al. Best practice guidelines in managing the craniofacial aspects of skeletal dysplasia. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2021;1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01678-8>
- [266]** Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, Gagnon L, Hackell JM, et al. Clinical Practice Guideline : Otitis Media with Effusion Executive Summary (Update). 2016;
- [267]** Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesity In Achondroplasia. 1988;602.
- [268]** Hoover-fong J, Yewande A, Michael A, Berkowitz I, Bober M, Carter E, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. 2019;(October):1–12.
- [269]** Fredwall SO, Linge J, Leinhard OD, Kjønnigsen L, Eggesbø HB, Weedon-fekjær H, et al. Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. Genet Med [Internet]. 2020;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-01024-6>
- [270]** Fredwall SO, Steen U, Vries O De, Rustad CF, Eggesbø HB, Weedon-fekjær H, et al. High prevalence of symptomatic spinal stenosis in Norwegian adults with achondroplasia : a population-based study. 2020;6:1–13.
- [271]** Orthopedics P. Spinal stenosis surgery in pediatric patients with achondroplasia. 2007;106:372–8.
- [272]** Shakespeare T, Thompson S, Wright M. Scandinavian Journal of Disability No laughing matter : medical and social experiences of restricted growth. (December 2014):37–41.
- [273]** Çetin T. Evaluation of Efficacy of Long-term Growth Hormone Therapy in Patients with Hypochondroplasia. 2018;10(4):373–6.
- [274]** Appan S, Laurent S, Chapman M, Hindmarsh PC, Brook CGD. Growth and Growth Hormone Therapy in Hypochondroplasia. 1990;796–803.

- [275] Ramaswami U, Hindmarsh PC, Brook CGD. Growth hormone therapy in hypochondroplasia. 1999;(5):116–7.
- [276] Lie CWH, Chow W. Limb lengthening in short-stature patients using monolateral and circular external fixators. 2009;15(4):280–4.
- [277] Yasui Natsuo MD; Kawabata, Hidehiko MD; Kojimoto, Haruo MD; Ohno, Hirohumi MD; Matsuda, Shigezo MD; Araki, Nobuhito MD; Shimomura, Yutaka MD; Ochi TM. Lengthening of the Lower Limbs in Patients With Achondroplasia and Hypochondroplasia. Clin Orthop Relat Res. 1997;
- [278] Baggiani A. Pharmacogenomics. 2015;16:1965–73.
- [279] Savarirayan R, Irving M, Thompson D, Amaka C, Connolly DJA, Raghavan A, et al. Rationale , design , and methods of a randomized , controlled , open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants , and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery. 2021;104(1):1–19.
- [280] Allen DB, Miller BS, Backeljauw F. Evolution and Future of Growth Plate Therapeutics. 2021;319–32.
- [281] Therapeutics QED, Hp A-, Legeai-mallet L, Therapeutics QED, Hp A-, Hp A-. Achondroplasie Un nouveau traitement découvert à l ' I nstitut Imagine et développé par QED Therapeutics entre en essai clinique chez un premier enfant achondroplase en France. 2021;
- [282] Access HMGA. HMG Advance Access published October 22, 2015 1. 2015;
- [283] Komla-ebri D, Biosse-duplan M, Legeai-mallet L, Komla-ebri D, Dambroise E, Kramer I, et al. FGFR3-related dwarfism in mouse model Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. 2016;126(5):1871–84.

- [284]** Duplan MB, Komla-ebri D, Heuze Y, Estibals V, Gaudas E, Kaci N, et al. Meckel ' s and condylar cartilages anomalies in achondroplasia result in defective development and growth of the mandible. 2016;25(14):2997–3010.
- [285]** Management S, Care S. Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview , Prevention , and Management Guidelines. 2021;316–26.
- [286]** Wendt DJ, Dvorak-ewell M, Bullens S, Lorget F, Bell SM, Peng J, et al. Neutral Endopeptidase-Resistant C-Type Natriuretic Peptide Variant Represents a New Therapeutic Approach for Treatment of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 – Related Dwarfism. 2015;(April):132–49.
- [287]** Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Daire VC, Ph D, Hanh K, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. 2019;25–35.
- [288]** Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-fong J, et al. Once-daily , subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised , double-blind , phase 3 ,. 2020;396.
- [289]** Savarirayan R, Baratela W, Butt T, Daire VC, Irving M, Miller BS, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health - related quality of life and expectations for long - term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2022;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02372-z>
- [290]** Breinholt VM, Rasmussen CE, Mygind PH, Kjelgaard-hansen M, Faltinger F, Bernhard A, et al. TransCon CNP , a Sustained-Release C-Type Natriuretic Peptide Prodrug , a Potentially Safe and Efficacious New Therapeutic Modality for the Treatment of Comorbidities Associated with Fibroblast Growth Factor Receptor 3 – Related Skeletal Dysplasias. 2019;(September):459–71.
- [291]** Dellugat P, Hartmann G, Garcia SS, Stavenhagen J, Santarelli L, Gouze E, et al. In vitro and in vivo characterization of Recifercept , a soluble fibroblast growth factor receptor 3 , as treatment for achondroplasia. 2020;380:1–15.

- [292]** Garcia S, Dirat B, Tognacci T, Rochet N, Mouska X, Bonnafous S, et al. Postnatal Soluble FGFR3 Therapy Rescues Achondroplasia Symptoms and Restores Bone Growth in Mice. 2013;5(203):1–11.
- [293]** Saint-laurent C, Garcia S, Sarrazy V, Dumas K, Authier F, Sore S, et al. Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. 2018;1–18.
- [294]** Matsushita M, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Kaneko H. Meclozine Facilitates Proliferation and Differentiation of Chondrocytes by Attenuating Abnormally Activated FGFR3 Signaling in Achondroplasia. 2013;8(12):1–9.
- [295]** Mutation G. Meclozine Promotes Longitudinal Skeletal Growth in Transgenic Mice with Achondroplasia Carrying a. 2015;156(February):548–54.
- [296]** Qing J, Du X, Chen Y, Chan P, Li H, Wu P, et al. Antibody-based targeting of FGFR3 in bladder carcinoma and t (4 ; 14) -positive multiple myeloma in mice. 2009;119(5):1216–29.
- [297]** Yin Y, Ren X, Smith C, Guo Q, Malabunga M, Guernah I, et al. Inhibition of fibroblast growth factor receptor 3-dependent lung adenocarcinoma with a human monoclonal antibody. 2016;3:563–71.
- [298]** Ornitz DM, Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. 2015;1463–86.
- [299]** Sarabipour S, Hristova K. activation. Nat Commun. 2016;1–12.
- [300]** Xie Y, Su N, Jin M, Qi H, Yang J, Li C, et al. Intermittent PTH (1-34) injection rescues the retarded skeletal development and postnatal lethality of mice mimicking human achondroplasia and thanatophoric dysplasia. 2012;21(18):3941–55.
- [301]** Ueda K, Yamanaka Y, Harada D, Yamagami E, Tanaka H, Seino Y. PTH has the potential to rescue disturbed bone growth in achondroplasia. 2007;41:13–8.

- [302]** Hirai T, Chagin AS, Kobayashi T, Mackem S, Kronenberg HM. protein receptor signaling is required for maintenance of the growth plate in postnatal life. 2010;(9):2–7.
- [303]** Stancu C, Sima A. Statins : mechanism of action and effects. 2001;5(4):378–87.
- [304]** Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, et al. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. Nature [Internet]. 2014;513(7519):507–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13775>
- [305]** Fafilek B, Hampl M, Ricankova N, Vesela I, Balek L, Bosakova K, et al. Statins do not inhibit the FGFR signaling in chondrocytes. Osteoarthr Cartil [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2017.05.014>
- [306]** Yamamoto N, Ryoo B, Keam B, Kudo M, Lin C, Kunieda F. A phase 1 study of oral ASP5878 , a selective small-molecule inhibitor of fibroblast growth factor receptors 1 – 4 , as a single dose and multiple doses in patients with solid malignancies. 2019;
- [307]** Ozaki T, Kawamoto T, Iimori Y, Takeshita N, Yamagishi Y. Evaluation of FGFR inhibitor ASP5878 as a drug candidate for achondroplasia. Sci Rep [Internet]. 2020;(0123456789):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77345-y>
- [308]** Nimjee SM, White RR, Becker RC, Sullenger BA. Aptamers as Therapeutics. 2017;
- [309]** Jin L, Nonaka Y, Miyakawa S, Fujiwara M, Nakamura Y. Dual Therapeutic Action of a Neutralizing Anti-FGF2 Aptamer in Bone Disease and Bone Cancer Pain. :1–13.
- [310]** TAKESHI KIMURA, MICHAELA BOSAKOVA. An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice. 2021;13(592).
- [311]** Gutiérrez-salmeán G, Ortiz-vilchis P, Maria C, Garduño-siciliano L, Chamorro-cevallos G, Meaney E, et al. Effects of (À) -epicatechin on a diet-induced rat model of cardiometabolic risk factors. Eur J Pharmacol [Internet]. 2014;728:24–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.01.053>

- [312] Xing J, Yu Z, Zhang X, Li W, Gao D, Wang J. International Immunopharmacology
Epicatechin alleviates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury
in mice by inhibiting the p38 MAPK signaling pathway. *Int Immunopharmacol*
[Internet]. 2019;66(September 2018):146–53. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.016>
- [313] Santos SDL, Palma-flores C, Zentella-dehesa A, Canto P. Nutrition , Metabolism &
Cardiovascular Diseases (À) -epicatechin inhibits development of dilated
cardiomyopathy in d sarcoglycan null mouse. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet].
2018;1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.06.019>
- [314] Hollman PCH. crossover study. 2016;1–18.
- [315] Martin L, Kaci N, Benoist-lasselín C, Mondoloni M, Decaudeville S, Estivals V, et
al. Theobroma cacao improves bone growth by modulating defective chondrogenesis in
a mouse model of achondroplasia. 2022;(February 2021).
- [316] Carl Dambkowski, MD, Benoit Demuynck, Engineer, Laurence Legeai-Mallet, PhD,
and Léa Loisy P, Background: Genetics & Development. 6(December 2022):459–
60.
- [317] Kimberly Boucher, Niti Dham, Roopa Kanakatti Shankar, Tara McCarthy, Nadia
Merchant, Anqing Zhang and AD. OR18-5 A Prospective Clinical Trial of
Vosoritide in Selected Genetic Causes of Short Stature. *J th Endocr Soc*. 2022;A618–
9.

WEBOGRAPHIE:

- [Achondroplasia and Pseudoachondroplasia | The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease | OMMBID | McGraw Hill Medical \(mhmedical.com\)](#)
- [Achondroplasia: another step forward in treatment | Institut Imagine](#)
- [Orphanet: Hypochondroplasie](#)
- [Orphanet: Achondroplasie](#)
- [Entry - #146000 - HYPOCHONDROPLASIA; HCH - OMIM](#)
- [Gene: FGFR3 \(ENSG00000068078\) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 108](#)
- [Le séquençage de l'ADN pour les nuls ! \(futura-sciences.com\)](#)
- [Vosoritide \(VOXZOGO\) : premier principe actif indiqué dans l'achondroplasie \(vidal.fr\)](#)
- [Haute Autorité de Santé - VOXZOGO \(vosoritide\) \(has-sante.fr\)](#)
- [Réciferccept sur Achondroplasie - Registre des essais cliniques - ICH GCP](#)
- [Épicatéchine : définition et explications – AquaPortail](#)
- [épicatéchine — Wiktionnaire \(wiktionary.org\)](#)
- [MAR-69975.pdf \(ilo.org\)](#)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 117

سنة : 2023

التشخيص الجزيئي لخلل التنسج الغضروفي غير المميت المرتبط بالطفرات الجينية لـ FGFR3 : سلسلة من 32 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة منى الخطيب

المزودة في 24 أكتوبر 1997

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الودانة؛ نقص التنسج الغضروفي؛ FGFR3؛ الطفرات؛
التشخيص الجزيئي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

عضو

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة إلهام رتي

أستاذة في علم الوراثة

السيدة نازك العلالي

أستاذة في طب الأشعة

السيدة أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال

السيد زوهير العلمي

أستاذ في جراحة الأطفال