

Achondroplasie

Description clinique de la maladie

L'achondroplasie (MIM# 100800) est l'ostéocondrodysplasie la plus fréquente et la plus connue.

Elle se caractérise cliniquement par une petite taille (nanisme rhizomélique assez sévère) associée à des déformations squelettiques modérées mais très caractéristiques : une hyperlordose, un *genu varum*, parfois un canal rachidien étroit responsable de complications neurologiques, une hydrocéphalie possible et des mains en trident. Les déformations faciales sont caractérisées par des bosses frontales, une hypoplasie de l'étage moyen et une racine du nez déprimée.

Les membres sont courts et le déficit de croissance prédomine sur les os longs proximaux, fémur et humérus. Enfin on note une limitation de l'extension et de la rotation des coudes, une hyperlaxité des autres articulations.

Le développement intellectuel est en revanche parfaitement normal.

Le traitement est symptomatique et le pronostic est essentiellement lié à l'atteinte vertébrale.

Épidémiologie et aspect génétique

L'achondroplasie est une affection génétique qui touche un enfant sur 25 000 naissances environ. Elle se transmet selon un mode autosomique dominant, c'est-à-dire qu'un enfant d'un parent atteint a un risque sur deux d'être atteint.

Cependant, 90 % des nouveaux cas naissent de parents sains (cas sporadiques) ; il s'agit d'une mutation *de novo*, dont la fréquence augmenterait avec l'âge paternel de conception.

Le gène responsable de la maladie est le gène *FGFR3* (*fibroblast-growth factor receptor 3*), localisé en 4p16.3 et qui s'étend sur 16,5 kb (19 exons). Ce gène code pour un récepteur de facteur de croissance fibroblastique exprimé dans le cartilage de croissance. Plus de 98 % des patients atteints d'achondroplasie ont une anomalie unique qui consiste en une substitution d'une glycine en arginine au codon 380 (domaine transmembranaire). Cette mutation est causée soit par une transition G>A, soit par une transversion G>C au nucléotide 1138. La pénétrance est complète, c'est-à-dire qu'une seule copie mutée du gène conduit à la maladie dans 100 % des cas. Cette anomalie unique est responsable de l'unicité du phénotype des hétérozygotes.

En revanche, l'atteinte à l'état homozygote est proche du nanisme thanatophore ; elle est létale en période périnatale.

Physiopathologie

La famille des récepteurs FGF (*fibroblast growth factor*) comprend 4 récepteurs (1–4) qui lient les facteurs de croissance fibroblastiques (FGF) avec différentes affinités. Ces FGF spécifiques sont au nombre de 18 et jouent un rôle important dans la différenciation de cellules mésenchymateuses et neuro-ectodermes. Les 4 récepteurs partagent une organisation commune comprenant 3 domaines extra-cellulaires *Ig-like*, un domaine hydrophobe transmembranaire et deux sous-domaines cytoplasmiques responsables de l'activité catalytique (tyrosine kinase).

La mutation G380R du gène *FGFR3* aurait pour conséquence d'activer ce récepteur, ce qui aurait des conséquences sur le signal de transduction initié par l'association du récepteur à son ligand FGF. *FGFR3* agissant comme régulateur négatif de la croissance osseuse, son activation excessive, comme observée dans l'achondroplasie, conduit au ralentissement de la croissance des os longs et des vertèbres.

D'autres pathologies sont issues de l'atteinte du gène *FGFR3* : ce sont l'hypochondroplasie, le nanisme thanatophore, le syndrome SADDAN (*severe achondroplasia development delay acanthosis nigricans*), la craniosynostose coronale de Muenke et le syndrome de Crouzon associé à un *acanthosis nigricans*.

Diagnostic et intérêts du génotypage

Le diagnostic est porté sans ambiguïté dès la naissance ; il est clinique et radiologique. Le diagnostic moléculaire est donc en principe sans intérêt à la naissance, si ce n'est de confirmation.

En revanche, l'étude moléculaire prend toute son importance en période prénatale, en cas de découverte fortuite d'un retard de croissance intra-utérin. Lorsqu'il est lié à une achondroplasie, ce retard de croissance prédomine sur les os longs ; supérieur à -2 DS, il apparaît tardivement après 24 semaines d'aménorrhées et est le plus souvent associé à un hydramnios.

La mesure de la longueur fémorale est fiabilisée par la mesure échographique du rapport de la longueur fémur/pied. L'échographie 3D peut étudier la dysmorphie faciale. En règle générale, la mesure du contenu utérin permet de mettre en évidence les anomalies radiologiques osseuses et de porter ainsi le diagnostic. La recherche des mutations responsables d'achondroplasie permet un diagnostic de certitude.

Cette recherche s'effectue donc le plus souvent à partir des cellules fœtales après amniocentèse par diverses méthodes de détection de mutations ponctuelles. Ce diagnostic peut être réalisé aujourd'hui en quelques heures par PCR en temps réel, ce qui est d'autant plus intéressant que la détection du retard de croissance est toujours tardive dans la grossesse ; de fait, le diagnostic moléculaire d'achondroplasie est toujours un diagnostic d'urgence. Il peut d'ailleurs être couplé avec celui d'hypochondroplasie dans le cadre d'un diagnostic différentiel.

En revanche, si l'un des membres du couple, ou les deux, sont atteints d'achondroplasie, le diagnostic

moléculaire prend tout son intérêt dans la mesure où un diagnostic prénatal précoce en cas de grossesse pourra être proposé. L'analyse est dans ce cas effectuée par analyse de l'ADN des villosités chorionales.

Hypochondroplasie



Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA.

Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56/2 : 368-373.

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 ; 21/2 : 23-39.