

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs)

**Chondrodysplasies ponctuées :
déficit de la biosynthèse du cholestérol et déficit en
arylsulfatase E.**

Novembre 2022

**Centre de Référence des Anomalies du développement et syndromes
malformatifs**

Synthèse à destination du médecin traitant

Les chondrodysplasies ponctuées (CDP) sont un groupe de pathologies définies par la présence de calcifications ectopiques, prenant l'aspect de pointillés, localisées ou généralisées, des cartilages (cartilage de croissance, des voies aériennes, ...). L'incidence a été évaluée à 1/110.000 à la naissance.

La CDP est observée en anténatal (échographie, scanner) ou en post-natal sur les radiographies réalisées lors des premiers mois de vie, régressant et disparaissant vers l'âge de 2 - 3 ans.

Elles peuvent être d'origine génétiques, secondaires à une pathologie maternelle ou à une exposition à des tératogènes.

Parmi les causes génétiques, certaines CDP sont liées à un déficit en arylsulfatase E :

- ChondroDysplasie Ponctuée liée à l'X de type 1 (CDPX1).
ou à un déficit de la biosynthèse du cholestérol (DBC) :
- Syndrome de Conradi-Hünemann ou ChondroDysplasie Ponctuée liée à l'X de type 2 (CDPX2)
- Syndrome MEND (Male EBP disorder with Neurological Defects),
- Syndrome CHILD (Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform naevus and Limb Defects),
- Dysplasie squelettique létale type Greenberg (HEM/ Hydrops-Ectopic calcification-Moth eaten).

Les CDP partagent des caractéristiques phénotypiques communes incluant des caractéristiques cliniques (hypoplasie naso-maxillaire, petite taille) et des anomalies radiographiques (CDP des cartilages épiphysaires, du rachis, des voies aériennes, ...),

Une combinaison variable d'autres anomalies peut s'associer, en fonction du cadre syndromique spécifique, incluant des malformations congénitales (ophtalmologiques, vertébrales, cardiaques...), une atteinte dermatologique (ichtyose, hamartomes), de possibles complications (troubles respiratoires, instabilité et/ou sténose de la charnière crâniovertébrale, scoliose...) et, pour certaines pathologies, un trouble du neurodéveloppement.

Certaines caractéristiques clinico-radiologiques permettent d'évoquer les différentes étiologies possibles.

La présence d'une hypoplasie des phalanges distales (brachytéléphalangie) est en faveur d'un groupe de causes spécifiques non génétiques (CDP secondaires à une exposition anténatale à des tératogènes comme la warfarine ou la phénitoïne, carence maternelle en vitamine K/hyperemèse gravidique au 1er trimestre, maladie autoimmune maternelle) ou génétiques (troubles du métabolisme de la vitamine K ou, chez un garçon, **un déficit en arylsulphatase E**).

L'association, chez une fille, d'une CDP avec une anomalie réductionnelle asymétrique ou unilatérale des membres est très évocatrice d'une **anomalie de la biosynthèse du cholestérol**. Plus en détail, le syndrome CDPX2 décrite chez la fille (généralement léthal chez le garçon) associe CDP, rhizomélie, anomalies oculaires (cataracte, microphthalmie), ichtyose et érythrodermie congénitale caractérisée généralement par une amélioration progressive.

Une CDP chez une fille associée à une atteinte squelettique réductionnelle unilatérale avec un naevus ichtyosiforme homolatéral persistant oriente plutôt vers un syndrome CHILD.

Deux autres déficits de la biosynthèse du cholestérol s'associent à une CDP, en l'absence d'asymétrie corporelle.

- Le syndrome MEND est caractérisé par l'existence d'anomalies du développement multiples et un trouble du neurodéveloppement incluant entre autres des malformations cérébrales et squelettiques telles qu'une syndactylie II-III des orteils.

- La dysplasie squelettique de Greenberg est une affection létale dont les principales caractéristiques sont un *hydrops fetalis*, un nanisme micromélique très sévère et une désorganisation très prononcée de la calcification des os et des cartilages.

Dans le diagnostic différentiel des CDP, il faut prendre en considération d'autres étiologies possibles responsables de ponctuations épiphysaires, comme les anomalies chromosomiques, d'autres maladies métaboliques (maladies péroxysomales ; maladies de surcharge lysosomale), l'exposition prénatale à l'alcool.

Dans ce PNDS, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux démarches diagnostiques, à la prise en charge multidisciplinaire et la surveillance des CDP dues aux déficits de la biosynthèse du cholestérol et au déficit en arylsulfatase E, qui partagent plusieurs éléments en commun. Dans le cadre du diagnostic différentiel, nous allons proposer un **arbre décisionnel diagnostique** prenant en compte l'ensemble des autres étiologies rapportée de CDP.

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire.

Le rôle du médecin traitant/généraliste est :

- d'assurer la confirmation du diagnostic par un centre de référence ou de compétences (en lien avec le réseau maladies osseuses constitutionnelles)
- d'assurer le suivi médical et, si besoin, ré-adresser le patient vers un centre de référence ou de compétences (en lien avec le réseau maladies osseuses constitutionnelles)
- de veiller à ce que le suivi soit réalisé par une équipe experte
- d'assurer la détection des complications de la maladie en coordination avec les équipes Référentes

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site Orphanet

(<https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR>)

Informations utiles

Filières de santé maladies rares

- **Filière AnDDI-Rares** : « ANomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle, de causes RARES » : <http://anddi-rares.org/annuaire/centres-dereference-et-de-competence.html>
- **Filière OSCAR** : « Maladies rares de l'OS, du calcium et du CARtilage » : <https://www.filiere-oscar.fr/>
- **Filière FIMARAD** : « Filière des MALadies RAres Dermatologiques », pour le Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC) de l'APHP : <https://fimarad.org/>

Site Orphanet « Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins » :

<http://www.orpha.net>

Associations de patients

Il n'existe pas à ce jour d'association spécifique pour les CDP. Les familles peuvent se rapprocher d'associations de patients présentant des signes squelettiques proches (petite taille, dysplasies squelettiques)

- Association des Personnes de Petite Taille : <https://appt.asso.fr/>
- Association « Un défi de taille » : <https://www.undefidetaille.org>