



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

ACHONDROPLASIE

Argumentaire

Centre de référence des maladies rares (CRMR)
des Maladies Osseuses Constitutionnelles



Avril 2025

Argumentaire

Epidémiologie	Sources	Commentaires
Epidémiologie	Foreman et al. 2020 . Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. <i>Am J Med Genet</i> . 2020;182A:2297–2316.	Méta-analyse basée sur 55 articles éligibles publiés entre 1950 et 2019 sur PubMed, Embase, Scielo, and Google Scholar. La prévalence de l'achondroplasie est estimée à 4.6 pour 100 000 naissances avec une variabilité selon la localisation géographique (prévalence plus importante en Afrique du nord et Moyen-Orient).
Epidémiologie	Coi et al. 2019 . Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. <i>Am J Med Genet A</i> . 179(9):1791-1798.	Les auteurs présentent la plus grande étude épidémiologique européenne réalisée à l'aide de données fournies par le réseau européen de surveillance des anomalies congénitales (EUROCAT). Tous les cas d'achondroplasie notifiés dans 28 registres EUROCAT (1991-2015) ont été inclus. La population de l'étude comprenait 434 cas d'achondroplasie avec une prévalence de 3,72 pour 100 000 naissances. Il y a eu 350 naissances vivantes, 82 interruptions de grossesse après le diagnostic prénatal et deux décès fœtaux (soit 80,6% nés vivant). Le taux de dépistage prénatal était significativement plus élevé ces dernières années (71% en 2011-2015 contre 36% en 1991-1995). Environ 20% des cas étaient familiaux. Après ajustement sur l'âge maternel, les pères de plus de 34 ans avaient un risque significativement plus élevé d'avoir des enfants atteints d'achondroplasie de novo que les pères plus jeunes. La prévalence était stable dans le temps, mais des différences régionales ont été observées.
Epidémiologie	Al Salloum A et al. 2015 . Prevalence of selected congenital anomalies in Saudi children: a community-based study. <i>Ann Saudi Med</i> . 35(2):107-10.	Etude transversale réalisée en Arabie Saoudite étudiant la prévalence de plusieurs pathologies congénitales. La prévalence de l'ACH dans cette population a été retrouvée à 0.7 per 10 000.
Epidémiologie	Stevenson D et al. 2012 . Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. <i>Am J Med Genet</i> . 158A(5):1046-54.	La prévalence des dysplasies squelettiques et les caractéristiques / résultats épidémiologiques ont été évalués dans l'état de l'Utah (USA). La prévalence globale des dysplasies squelettiques était de 3,0 pour 10 000 naissances et de 20,0 pour 10 000 mort-nés. Les groupes de diagnostic les plus courants étaient l'ostéogenèse imparfaite (IO; n = 40; 0,79 pour 10 000), la dysplasie thanatophorique (n = 22; 0,43 pour 10 000), l'achondroplasie (n = 18; 0,35 pour 10 000) et la dysplasie cleidocrânienne (n = 6 0,12 par 10 000).
Epidémiologie	Barbosa-Buck et al. 2012 . Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. <i>Am J Med Genet A</i> . 58A(5):1038-45.	Des cas d'ostéochondrodysplasies (OCD) ont été détectés à partir de 1 544 496 naissances et examinés dans 132 hôpitaux d'Amérique latine entre 2000 et 2007. Une OCD a été diagnostiquée chez 492 nouveau-nés, ce qui a entraîné une prévalence sur 3,2 pour 10,000. Une létalité périnatale (mortalité et décès néonatal précoce) est survenue dans 50% des cas.

		Le diagnostic échographique prénatal a été posé dans 73% des cas. La prévalence des principaux types de OCD était la suivante : OI-0,74 (0,61-0,89); dysplasie thanatophorique 0,47 (0,36-0,59); et achondroplasie-0,44 (0,33-0,55). Les taux d'âge, de parité et de consanguinité des parents étaient plus élevés chez les patients que chez les témoins ($p < 0,001$).
Epidémiologie	Moffitt et al. 2011 . Descriptive epidemiology of selected heritable birth defects in Texas. <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.</i> 91(12):990.	Le registre des anomalies congénitales au Texas a été utilisé pour identifier les enfants ou les fœtus présentant des anomalies congénitales héréditaires et pour effectuer une analyse épidémiologique de six différents troubles héréditaires. Les personnes caucasiennes non hispaniques présentaient des taux plus élevés d'achondroplasie et d'ostéogenèse imparfaite que les autres groupes raciaux / ethniques. Le taux de prévalence de l'achondroplasie à la naissance a diminué de 1999 à 2006.
Epidémiologie	Waller et al. 2008 . The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. <i>Am J Med Genet A.</i> 146A(18):2385-9.	Cette étude a comparé les données de sept programmes de surveillance des anomalies congénitales basés sur la population aux États-Unis. La prévalence de l'achondroplasie variait de 0,36 à 0,60 pour 10 000 naissances vivantes. Au Texas, les pères âgés de plus de 25 ans présentaient une augmentation significative du taux d'achondroplasie de novo parmi leur progéniture par rapport aux pères plus jeunes.
Epidémiologie	Stoll et al. 1989 . Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. <i>Clin Genet.</i> 35(2):88-92.	Étude établissant les taux de prévalence à la naissance des dysplasies squelettiques diagnostiquées pendant la période périnatale ou pendant la grossesse. À l'aide d'un registre d'anomalies congénitales basé sur la population, un taux de prévalence de 3,22 0/000 a été observé. Les types les plus fréquents de dysplasie squelettique sont l'achondroplasie et l'ostéogenèse imparfaite (0,64 0/000, 1/15 000 naissances), la dysplasie thanatophore et l'achondrogénèse (0,28 0/000).
Epidémiologie	Orioli IM et al. 1986 . The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. <i>J Med Genet.</i> 23(4):328-32.	Étude visant à établir les taux de prévalence à la naissance des dysplasies squelettiques identifiables au cours de la période périnatale, à partir de la base de données de l'étude concertée latino-américaine sur les malformations congénitales (ECLAMC), pour les années 1978 à 1983, sur 349 470 naissances (nés vivants et morts-nés), un taux de prévalence brut de 2,3 / 10 000 a été observé. Les types les plus fréquents de dysplasie squelettique sont l'achondroplasie, avec un taux de prévalence compris entre 0,5 et 1,5 / 10 000 naissances, le groupe dysatrophies thanatophorique / achondrogénèse (0,2 et 0,5 / 10 000 naissances) et l'ostéogenèse imparfaite (0,4 / 10 000 naissances). Le taux de mutation de l'achondroplasie autosomique dominante a été estimé entre 1,72 et 5,57 x 10⁻⁵ par gamète et par génération.

Aspects génétiques	Sources	Commentaires
Génétique	Haseqawa et al. 2016 . A novel mutation p.Ser348Cys in FGFR3 causes achondroplasia. <i>Am J Med Genet A</i> . 170A(5):1370-2.	Cas rapporté d'un enfant de 11 mois, ayant un phénotype d'ACH, avec identification d'une nouvelle mutation du gène FGFR3, p.Ser348Cys. Un certain nombre de mutations différentes de FGFR3 peuvent provoquer une achondroplasie ; par conséquent, si la mutation classique p.Gly380Arg n'est pas retrouvée, une analyse des autres mutations décrites au niveau de FGFR3 (voire la séquence élargie du gène) est indiquée chez les patients atteints d'achondroplasie.
Génétique	Taqaki et al. 2015 . A novel mutation Ser344Cys in FGFR3 causes achondroplasia with severe platyspondyly. <i>Am J Med Genet A</i> . 167A(11):2851-4.	Cas d'un garçon âgé de 4 ans, né de parents en bonne santé non consanguins, présentant une platyspondylie sévère et une évolution clinique bénigne mais caractéristique d'achondroplasie révélant une nouvelle mutation (p.Ser344Cys) dans FGFR3.
Génétique	He L et al. 2012 . Effect of the G375C and G346E achondroplasia mutations on FGFR3 activation. <i>PLoS One</i> . 7(4).	Les deux mutations de FGFR3, G380R et G375C sont responsables de phénotype d'achondroplasie (la mutation G380R représentant 98% des cas d'achondroplasie). Cette étude examine l'effet de la mutation G375C sur la phosphorylation et la tendance à la réticulation « cross-linking » la dimérisation du récepteur du FGFR3 complet dans les cellules HEK 293. Les auteurs estiment que les mutations n'augmentent pas la dimérisation du récepteur FGFR3, contrairement aux hypothèses antérieures selon lesquelles les mutations de l'achondroplasie stabilisent les dimères du FGFR3. Au lieu de cela, l'efficacité de la phosphorylation au sein des dimères de FGFR3 libres est augmentée, et cette augmentation est probablement une des causes sous-jacentes de la pathogenèse dans l'achondroplasie. La mutation G346E a également été étudiée- la mutation n'a pas augmenté la phosphorylation de FGFR3 (contredisant ainsi l'attente selon laquelle G346E est une mutation de gain de fonction) ni diminué la dimérisation du récepteur FGFR3. Conformément à d'autres études qui ont montré une corrélation entre le niveau de phosphorylation de FGFR3 et la gravité de la perturbation de l'ossification endochondrale dans les dysplasies squelettiques humaines, les données des auteurs sont cohérentes avec l'idée que la gravité du phénotype est directement liée au degré de phosphorylation RTK.

Génétique	Friez et al. 2008 . Novel FGFR3 mutations in exon 7 and implications for expanded screening of achondroplasia and hypochondroplasia: a response to Heuertz et al. <i>Eur J Hum Genet</i> . 16(3):277-8.	Les auteurs recommandent le dépistage systématique de l'exon 7 chez les nouveau-nés et les patients suspects d'ACH avant la naissance, en particulier chez les cas diagnostiqués avant la naissance mais après 26 semaines de grossesse, car il est peu probable que la dysplasie thanatophorique n'ait été détectée au cours du dépistage par échographie de routine au deuxième trimestre, ou ne donne que des signes discrets au troisième trimestre. En accord avec la publication de Heuertz et al (2006), que les hotspots de FGFR3 doivent être testés en premier, mais qu'ensuite l'étude d'exons supplémentaires, en particulier l'exon 7, sont appropriés.
Génétique	Heuertz et al. 2006 . Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia. <i>Eur J Hum Genet</i> . 14 (12), 1240-7.	Série cas de 75 patients, dont 10 cas familiaux et 65 formes sporadiques ont été cliniquement diagnostiqués comme ayant HCH ou ACH sur la base d'un examen clinique et radiologique. Une analyse génétique a été effectuée chez ces patients pour déterminer si la fréquence des mutations chez les patients atteints de HCH était le résultat d'un dépistage incomplet des mutations ou d'une hétérogénéité génétique. 18 exons du gène FGFR3 ont été entièrement séquencés dans une cohorte de 25 patients HCH et un patient ACH chez lesquels des mutations communes avaient été exclues. 7 nouvelles mutations FGFR3 faux-sens ont été identifiées, une provoquant ACH et 6 entraînant HCH. 6 de ces substitutions étaient situées dans la région extracellulaire et quatre d'entre elles créant des résidus de cystéine supplémentaires, étaient associées à des phénotypes sévères. Aucune mutation n'a été détectée chez 19 patients HCH diagnostiqués cliniquement. Cette étude indique que les mutations en dehors des domaines TM et TK1 et la création de résidus de cystéine dans la région extracellulaire peuvent également produire de l'ACH et du HCH sévère, démontrant que le spectre des mutations FGFR3 provoquant le nanisme des membres courts est plus large que ce qui était initialement reconnu et souligne la nécessité d'un screening complet du gène FGFR3 chez les patients présentant des caractéristiques radiographiques ACH / HCH évidentes. Les auteurs recommandent analyser d'abord les hotspots du FGFR3 et, en cas de résultats négatifs, procéder au séquençage d'exons entiers.
Génétique	Rousseau et al. 1994 . Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. <i>Nature</i> . 1994 Sep 15;371(6494):252-4.	Découverte de la localisation du gène FGFR3 sur le chromosome 4p16.3.
Génétique	Shiang et al. 1994 . Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. <i>Cell</i> . 1994 Jul 29;78(2):335-42.	Substitution d'un résidu arginine par une glycine à la position 380 de la protéine mature, qui se trouve dans le domaine transmembranaire du FGFR3.
Age paternel	Arnheim et al. 2016 . Germline Stem Cell Competition, Mutation Hot Spots, Genetic Disorders, and Older Fathers. <i>Annu Rev Genomics Hum Genet</i> . 31;17:219-43.	Revue : Certaines mutations humaines de novo se produisent à des fréquences dépassant de loin le taux de mutation moyen du génome, par exemple les mutations ACH. Ces mutations sont récurrentes, procurent un gain de

		fonction, sont d'origine paternelle, autosomiques dominantes et sont plus susceptibles d'être transmises avec l'âge du père. (Acronyme RAMP- Recurrent, Autosomal dominant, Male-biased, and Paternal age effect) Un effet sélectif des cellules de la lignée germinale portant certaines mutations peut expliquer ce biais de mutation masculine et l'effet de l'âge paternel caractéristiques des mutations RAMP. Selon les auteurs, cet effet sélectif au niveau de la survie de cellule de la lignée germinale est probablement le résultat d'un changement subtil du comportement des cellules souches spermatogoniales à renouvellement automatique dû à la mutation RAMP plutôt qu'à l'initiation d'un processus oncogénique.
Age paternel	Shinde et al. 2013 . New evidence for positive selection helps explain the paternal age effect observed in achondroplasia. <i>Hum Mol Genet.</i> 15;22(20):4117-26.	Il existe certaines mutations de cellules de la lignée germinale, de novo, associées à des troubles génétiques dont les taux de mutation par génération sont supérieurs à la moyenne des événements mutationnels du génome. De plus, ces mutations particulières se produisent exclusivement dans la lignée germinale masculine et sont associées au fait que les hommes plus âgés ont une probabilité plus élevée d'avoir un enfant atteint de certaines pathologies que les plus jeunes, (connue sous le nom d'effet de l'âge paternel, PAE). L'exemple classique d'un PAE est l'achondroplasie. Les fréquences de certaines mutations dans le tissu testiculaire d'un homme non atteint âgé de 80 ans ont été mesurées. Les auteurs ont observé que la plupart des mutations sont regroupées en quelques fragments, 95% de toutes les mutations se produisant dans 27% du testicule total. Ils ont rejeté le modèle proposant un taux de mutation élevé par division cellulaire sur ce site de nucléotide c.1138G> A de FGFR3 et ont déterminé que la distribution des mutations observées correspondait à un modèle de sélection de lignée germinale, dans lequel les cellules souches spermatogoniales mutantes présentent un avantage en termes de prolifération par rapport aux cellules non mutées. Les résultats montrent que les PAE peuvent s'expliquer principalement par ce mécanisme sélectif.
Age paternel	Dakouane Giudicelli et al. 2008 . Increased achondroplasia mutation frequency with advanced age and evidence for G1138A mosaicism in human testis biopsies. <i>Fertil Steril.</i> 89(6):1651-6.	Pour évaluer l'influence du vieillissement sur le taux de mutation dans l'achondroplasie au niveau de la lignée germinale masculine, une quantification en temps réel par réaction en chaîne de la polymérase de la mutation G1138A dans les biopsies du sperme et du testicule a été réalisée. Le taux de mutation G1138A ne varie pas de manière significative avec l'âge dans le sperme, alors que dans les biopsies testiculaires, il augmente nettement après l'âge de 70 ans. De plus, et pour la première fois, une mosaïque de cette mutation a été détectée dans les testicules de trois sujets âgés de plus de 80 ans.

Imagerie anténatale	Sources	Commentaires
---------------------	---------	--------------

Echographie anténatale	Khalil et al. 2016 . Widening of the femoral diaphysis-metaphysis angle at 20-24 weeks: a marker for the detection of achondroplasia prior to the onset of skeletal shortening. <i>Am J Obstet Gynaecol</i> . 214(2):291-292	Etude cas-control : fœtus ACH (n = 4) confirmé au troisième trimestre ou après la naissance et un groupe de fœtus normaux (n = 164). L'angle diaphysaire-métaphysaire fémoral (DMA) peut être mesuré avec précision par échographie. Au troisième trimestre, l'angle était en moyenne 36% plus large chez les patients atteints d'achondroplasie que chez le fœtus normal, mesurant > 130 degrés dans 83% des cas. Comparée à d'autres caractéristiques échographiques prénatales, autres que le raccourcissement des os longs, telles la macrocéphalie et la formation de bosses frontales, un DMA fémoral élargi était le résultat le plus cohérent et le plus précoce : le DMA fémoral est plus large que la normale chez les fœtus atteints d'achondroplasie entre 20 et 23 semaines de gestation. Un DMA fémoral élargi représente un marqueur potentiel de dépistage de l'achondroplasie au deuxième trimestre après le raccourcissement des os longs.
Echographie anténatale	Pugash et al. 2014 . Prenatal ultrasound and MRI findings of temporal and occipital lobe dysplasia in a twin with achondroplasia. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> . 44(3):365-8	Report d'un cas : un cas de jumeaux discordant pour l'ACH, dans lequel les résultats de l'échographie prénatale étaient caractéristiques d'ACH pour la jumelle B à 28 semaines de gestation. L'IRM fœtale à 32 + 5 semaines de gestation a montré des anomalies du lobe temporal typiques de l'hypochondroplasie chez jumelle B, malgré un diagnostic clinique et génétique post-partum avéré d'ACH pour cette jumelle. Échographie à 24 + 4 semaines : BIP au 99ème centile. ventriculomégalie unilatérale légère (10–11 mm) et asymétrie subtile du sulci calcarin et des lobes temporal et occipital. Échographie à 28 semaines : polyhydramnios modéré, macrocéphalie et front proéminent. La biométrie des fémurs et des humérus était inférieure au 1er centile et une sulcation anormale asymétrique, impliquant à la fois les lobes temporal et occipital, avec une configuration anormale de la forme calcarienne. Échographie à 31 + 5 semaines : polyhydramnios modéré, macrocéphalie, bosses frontales et biométrie fémorale et humérale en dessous du 1er centile.
Echographie anténatale	Hatzaki et al. 2011 . FGFR3 related skeletal dysplasias diagnosed prenatally by ultrasonography and molecular analysis: presentation of 17 cases. <i>Am J Med Genet A</i> . 155A(10):2426-35.	Série : 17 cas prénatals de dysplasies squelettiques liées au <i>FGFR3</i> et prouvées de manière moléculaire, suspectées initialement par des anomalies à l'échographie. Une analyse échographie effectuée à la 18e semaine de gestation peut indiquer parfois une diminution du développement du fémur (longueur du fémur (FL) <5e centile), alors que l'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic se situe toujours autour de la 26e semaine. L'utilité d'autres paramètres et ratios biométriques est discutée au cours des deuxième et troisième trimestres (longueur de pied, BPD, biparietal diameter HC, head circumference FL / pied et FL / AC abdominal circumference). Ces signes d'échographie proposés doivent être faciles à détecter régulièrement et avoir une reproductibilité élevée entre opérateurs.

Echographie anténatale	Chitty et al. 2011 . 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. <i>Ultrasound Obstet Gynaecol.</i> 37(3):283-9.	Série : 26 fœtus présentant un diagnostic confirmé d'ACH ont été étudiés par échographie. Les tailles fœtales ont montré que la longueur du fémur était généralement égale ou inférieure au 3ème centile après 25 semaines de gestation et toujours inférieure au 3ème centile après 30 semaines. Le périmètre crânien était supérieur au 50ème centile, augmentant ensuite au-dessus du 95ème centile par rapport à la normale pour la majorité des fœtus. La circonférence abdominale était également augmentée mais dans une moindre mesure. Les caractéristiques échographiques communément rapportées étaient l'angle diaphyso-métaphysaire proximal du fémur, les bosses frontales, les doigts courts, le petit thorax et le polyhydramnios.
Echographie anténatale	Boulet et al. 2009 . Prenatal diagnosis of achondroplasia: new specific signs. <i>Prenat Diagn.</i> 29(7):697-702.	Série : 5 cas de fœtus chez lesquels le diagnostic de ACH a été confirmé après la naissance, ont tous, à l'échographie, un aspect de la métaphyse fémorale proximale) très arrondie, radiotransparent, avec un angle de connexion à la diaphyse plus large que prévu. Le signe de « l'arceau à collet » (collar hoop sign : connexion anormale à la diaphyse avec croissance relative du périoste) était évident sur 4 des fœtus. Au cours de la même période, les métaphyses fémorales proximales semblaient normales chez 653 fœtus en bonne santé, ce qui suggère une haute spécificité de ces deux nouveaux signes. Les auteurs concluent qu'il est recommandé de procéder à un examen métaphysique si la longueur du fémur fœtal est inférieure au cinquième centile, l'aspect normal pouvant exclure l'achondroplasie.
Echographie anténatale	Parilla et al. 2003 . Antenatal detection of skeletal dysplasias. <i>J Ultrasound Med.</i> 22(3):255-8.	Série : 37 cas de dysplasie squelettique ont été diagnostiqués par voie anténatale sur une période de 8 ans, l'âge gestationnel moyen au moment du diagnostic était de 22,7 semaines. 21 cas ont été diagnostiqués avant 24 semaines. Le diagnostic prénatal était correct dans 20 (65%) des 31 cas. Il y avait 2 diagnostics faux positifs. La capacité de prédire la létalité était de 100% : il n'y a pas eu de résultats faussement positifs concernant la létalité. Les prédicteurs les plus courants de dysplasie squelettique létale comprenaient un raccourcissement précoce et sévère des os longs, un rapport longueur / circonférence abdominale du fémur inférieur à 0,16, un thorax hypoplasique et certaines autres caractéristiques distinctives.
Echographie anténatale	Modaff et al. 1996 . Errors in the prenatal diagnosis of children with achondroplasia. <i>Prenat Diagn.</i> 16:525-30.	Rapport de cas : 37 cas consécutifs de nourrissons atteints d'ACH où l'échographie a été réalisée avant la naissance. Il est reconnu que le diagnostic prénatal anatomique de l'achondroplasie est difficile en prénatal. L'échographie entraîne souvent des diagnostics non réalisés (faux négatifs) et des diagnostics erronés (faux positifs).

Diagnostic prénatal	Sources	Commentaires
Test génétique prénatal	Chen et al. 2017 . A novel non-invasive detection method for the FGFR3 gene mutation in maternal plasma for a fetal	L'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (cffDNA) peut être utilisé pour le diagnostic prénatal non invasif précoce (NIPD) de l'achondroplasie.

	achondroplasia diagnosis based on signal amplification by hemin-MOFs/PtNPs. <i>Biosens Bioelectron.</i> 15;91:892-899.	Une sonde spécifique ADN électrochimique, par cette méthode non invasive, pour détection ultra-sensible de la mutation FGFR3, permet la détection ultrasensible de l'anomalie de FGFR3. Les auteurs proposent que ce biocapteur ultrasensible soit utilisée pour le diagnostic prénatal non invasif précoce de l'achondroplasie.
Test génétique prénatal	Orhant et al. 2016 . Droplet digital PCR combined with minisequencing, a new approach to analyze fetal DNA from maternal blood: application to the non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia. <i>Prenat Diagn.</i> 36(5):397-406.	26 échantillons de plasma de femmes porteuses de fœtus présentant une suspicion à l'imagerie d'achondroplasie ont été collectés pour déterminer si le fœtus était porteur de la mutation génétique de novo mal-sens au nucléotide 1138 du gène FGFR3 impliqué dans > 99% des cas d'achondroplasie, à l'aide d'une nouvelle méthode : droplet digital PCR associée au mini sequencing. Conclusion : cette double technique a permis de diagnostiquer 5 fœtus affectés dans le sang maternel. La sensibilité et la spécificité du test étaient de 100%.
Test génétique prénatal	Chitty et al. 2015 . Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. <i>Prenat Diagn.</i> 35(7):656-62.	L'analyse de l'ADN libre circulant à l'aide d'une PCR et d'une enzyme de restriction digérée (PCR-RED) a été comparée à une nouvelle analyse NGS (next generation sequencing) dans les grossesses à risque d'achondroplasie et de dysplasie thanatophorique. La PCR-RED a été réalisée dans 72 cas et était positive dans 88,6% des cas, non concluante dans 7% des cas avec un faux négatif. Le NGS a été réalisée dans 47 cas et était positif dans 96,2% des cas, sans résultats non concluants. Les deux approches ont été utilisées en combiné dans 27 cas ; le NGS a permis de donner un résultat correct (ACH positif) dans les 2 cas qui étaient non concluant avec PCR-RED. Le NGS sur ADN libre circulant dans le sang maternel permet un diagnostic prénatal non invasif des mutations de novo et des mutations héréditaires paternelles. Il est plus sensible que PCR-RED qui est idéal pour le dépistage d'ACH si la mère est porteuse ou si nécessité de rechercher plusieurs mutations pathogènes potentielles.
Test génétique prénatal	Chitty et al. 2011 . 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. <i>Ultrasound Obstet Gynaecol.</i> 37(3):283-9.	Les données sur 26 fœtus présentant un diagnostic confirmé d'achondroplasie, grâce au diagnostic moléculaire sur ADN fœtal libre circulant, ont été examinées. Ces 26 cas ont été également étudiés en imagerie prénatale, à la recherche, en rétrospectif, des caractéristiques échographiques ACH. Une dysplasie squelettique a été suspectée dans 16 cas sur les données de l'imagerie prénatale, avec un diagnostic prénatal définitif d'ACH établi dans 14 cas par test non-invasif sur DNA circulant. Dans 7 cas, le diagnostic a été confirmé à la suite de tests invasifs avec une analyse moléculaire, montrant la mutation spécifique du gène FGFR3; Dans 5 cas, le diagnostic reposait uniquement sur les résultats de l'échographie.

		Dans deux cas le diagnostic a été porté uniquement par le diagnostic non-invasif par analyse de l'ADN fœtal acellulaire. L'examen des dossiers de l'unité de génétique moléculaire a révélé 6 cas où du sang maternel avait été envoyé pour une analyse d'ADN fœtal circulant pour dépister les mutations dans le gène FGFR3 après l'identification des membres courts à l'échographie entre 29 et 35 semaines de gestation. Dans 4 cas, la mutation c.1138G> A a été identifiée et le diagnostic d'achondroplasie a été confirmé radiologiquement après la naissance. Aucune mutation n'a été identifiée dans les 2 cas restants, qui ont tous deux été livrés prématurément en raison d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU).
Test génétique prénatal	Lim et al. 2011 . Non-invasive prenatal detection of achondroplasia using circulating fetal DNA in maternal plasma. <i>J Assist Reprod Genet.</i> 28(2):167-72.	Le plasma maternel a été obtenu à 27 semaines d'âge gestationnel chez des femmes portant un fœtus achondroplasie ou un fœtus normal. Une méthode quantitative de réaction en chaîne par polymérase fluorescente (QF-PCR) appropriée pour la détection de la mutation FGFR3 (G1138A) responsable d'achondroplasie a été utilisée. Les molécules d'ADN circulants confirmant le diagnostic d'achondroplasie à des taux de 2% ou moins a été détecté de manière fiable par PCR-QF. Chez les femmes portant un fœtus normal, l'analyse de l'ADN-CF (circulating fœtal DNA) n'a montré qu'un seul pic de l'allèle G de type sauvage. Chez les femmes portant un fœtus porteur d'achondroplasie, une analyse de l'ADN de CF a montré les deux pics d'allèle G de type sauvage et d'allèle de type A mutant et a donc détecté avec précision l'achondroplasie fœtale.
Test génétique prénatal	Altarescu et al. 2008 . Successful polar body-based preimplantation genetic diagnosis for achondroplasia. <i>Reprod Biomed Online.</i> 16(2):276-82.	Une femme atteinte d'ACH a été traitée par stimulation et une ponction ovarienne selon un protocole de routine. Les premier et deuxième corps polaires (PB) ont été utilisés pour le diagnostic génétique préimplantatoire. Après analyse des PB après la récupération des ovocytes, deux embryons contenant l'allèle FGFR3 de type sauvage ont été transférés. Cela a conduit à une grossesse sans complications et à un accouchement par césarienne à la 38e semaine d'un garçon en bonne santé, porteur de l'allèle maternel de type sauvage FGFR3.

Aspects neurochirurgicaux	Sources	Commentaires
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	Pauli et al. 2019 . Achondroplasia: a comprehensive clinical review. <i>Orphanet J. Rare Dis.</i> 2019 Jan 3;14(1):1.	La plupart des personnes atteintes de ACH présentent une macrocéphalie avec ventriculomégalie et hydrocéphalie externe. Il est essentiel de faire la distinction entre une macrocéphalie « normale » avec de grands ventricules sous une pression normale et un excès de liquide péricérébral, en général bien tolérée, et une hydrocéphalie cliniquement significative et active, complication très rare dans l'achondroplasie.

		Dans les cas exceptionnels qui nécessitent une intervention, le traitement standard est une dérivation ventriculopéritonéale.
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	Rekate et al. 2019 . Pathogenesis of hydrocephalus in achondroplastic dwarfs: a review and presentation of a case followed for 22 years. <i>Childs Nerv Syst.</i> 35(8):1295-1301.	Les macrocrânies et les ventricules élargis ne présentant pas de conséquence fonctionnelle chez les enfants atteints de ACH mais doivent faire l'objet d'une surveillance initiale de la progression. Si l'hydrocéphalie progresse ou si des symptômes d'hypertension intra crânienne (HTIC) se produisent, une troisième ventriculostomie par endoscopie peut être tentée. Si un shunt est nécessaire, il doit avoir une pression d'ouverture élevée et un dispositif pour retarder le siphonage. En cas de blocage récurrent du cathéter ventriculaire, il peut être nécessaire de créer une communication entre les ventricules et l'espace sous-arachnoïdien cortical.
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	Ohya et al. 2016 . Acute obstructive hydrocephalus complicating decompression surgery of the craniovertebral junction. <i>Asian J Neurosurg.</i> 11(3):311-2.	Complication rare après une opération de décompression de la charnière : rapport de cas d'une femme de 52 ans atteinte d'une achondroplasie avec compression de la moelle épinière au niveau de la jonction cranio-vertébrale ayant développé une hydrocéphalie obstructive aiguë après une opération de décompression (résection de l'arc postérieur C1).
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	Bosemani et al. 2015 . Achondroplasia in children: correlation of ventriculomegaly, size of foramen magnum and jugular foramina, and emissary vein enlargement. <i>Childs Nerv Syst.</i> 31(1):129-33.	Une étude utilisant l'IRM pour examiner la taille du foramen magnum et des foramens jugulaires, la dilatation ventriculaire et l'élargissement des veines émissaires chez 16 patients d'achondroplasie et 16 témoins appariés, suggère que la variation de la dilatation ventriculaire peut être liée à une relation interdépendante non quantifiable d'élargissement des veines émissaires, de rétrécissement de différents canaux veineux et de compression du foramen magnum.
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	Swift et al. 2012 . Endoscopic third ventriculostomy in hydrocephalus associated with achondroplasia. <i>J Neurosurg Pediatr.</i> 9 :73-81.	Une ventriculostomie du V3 a été réalisée avec succès chez 3 enfants atteints d'achondroplasie. L'IRM pré-opératoire a révélé une hydrocéphalie progressive selon un schéma « triventriculaire » avec un petit quatrième ventricule et un aqueduc ouvert. Tous les patients avaient subi une décompression sous-occipitale pour sténose du foramen magnum avant le traitement de l'hydrocéphalie. La phlébographie rétrograde préopératoire a révélé des gradients de pression variables à travers le foramen jugulaire. Il est postulé que l'augmentation de la pression veineuse intracrânienne résultant d'une sténose du foramen jugulaire peut conduire à un engorgement veineux disproportionné du cervelet et à un certain degré d'hydrocéphalie obstructive pouvant faire l'objet d'une telle ventriculostomie par endoscopie.
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	Rekate et al. 2006 . Severe intracranial hypertension in slit ventricle syndrome managed using a cisterna magna-ventricle-peritoneum shunt. <i>J Neurosurg.</i> 104(4):240-4.	Étude de 10 patients (dont 3 ACH) non candidats au shunt LP ont été traités avec des shunts cisterna-magna-ventricule-péritoine pour une ICP élevée et des ventricules qui ne se sont pas agrandis en cas d'échec du shunt. Tous les patients se sont améliorés après l'intervention sans complications durables.
Hydrocéphalie/ventriculomégalie	Horton et al. 1978 . Standard growth curves for achondroplasia. <i>J Pediatr.</i> 93 :435-8.	Tous les enfants atteints d'achondroplasie devraient avoir des mesures du périmètre crânien (PC) à chaque contact médical, avec surveillance conforme

		aux normes spécifiques du PC de l'achondroplasie, jusqu'au moins à 5 ou 6 ans.
Symptômes neurologiques	Doherty et al. 2017 . Neurological symptoms, evaluation and treatment in Danish patients with achondroplasia and hypochondroplasia. <i>J Rare Dis Res Treat</i> . 2(4): 25-32.	Prévalence des symptômes neurologiques et des types de complications dans une cohorte de 48 patients pédiatriques et adultes (âge moyen 9.5 ans) danois présentant une achondroplasie confirmée. La sténose du foramen magnum était présente dans 54,2% des cas et l'hydrocéphalie chez 18,7% des patients atteints d'achondroplasie (10,4% d'entre eux étaient traités par un shunt). Les symptômes les plus fréquents chez ces patients étaient les maux de tête et les nausées. Le plus grand nombre de patients ACH ont signalé des douleurs au dos, au cou et aux membres inférieurs et ont présenté une apnée du sommeil (respectivement 43,8%, 56,3% et 50%). 7 des 30 patients ACH souffrant de douleur présentaient une sténose dans le bas du dos (23,3%, les symptômes ont été signalés chez des patients âgés de 3 à 48 ans). 5 patients ACH ont subi une laminectomie (10,4%, âge 19) L'âge médian de la laminectomie était de 19 ans et était compris entre 12 et 51 ans. 5 patients ACH ont signalé des symptômes de paresthésie (10,4%) et 3 ont été clarifiés par un examen IRM dont 2 ont subi une procédure de décompression (médian âgé 2 ans) 2 patients ACH avaient des lésions neurologiques permanentes telles que paralysie et incontinence (4,2%). L'un des deux patients a commencé à présenter ses symptômes à l'âge de 34 ans et l'autre avait souffert d'incontinence urinaire et fécale au cours des 15 années de sa vie. Une IRM cérébrale a été réalisée chez 30 patients ACH, dont 26 ont été diagnostiqués avec une sténose du canal rachidien. L'importance et les conséquences de cette sténose n'est pas quantifiée. Les auteurs recommandent d'inscrire les patients ACH dans une consultation de dysplasie squelettique ayant une expertise en neurologie pédiatrique deux fois par an de la naissance jusqu'à l'âge de cinq ans, puis une fois par an jusqu'à l'âge de 15 ans et une fois à l'âge de 30 ans. Un contrôle clinique supplémentaire doit avoir lieu si indiqué par les symptômes. De plus, les IRM cérébrales, y compris le niveau du foramen magnum, devraient être effectués au minimum à l'âge de 1, 3, 7, 15 et 30 ans, ce dernier incluant l'imagerie par IRM de toute la colonne vertébrale. En présence de tout signe de symptômes neurologiques, des contrôles et des analyses supplémentaires doivent être effectués.
Foramen magnum	Zhang et al. 2023 . Unravelling the pathogenesis of foramen magnum stenosis in patients with severe achondroplasia: a CT-based comparison with age-matched controls and FGFR3 craniosynostosis syndromes. <i>Child's Nervous System</i> (2023) 39:3491–3499.	Etude basée sur 23 patients achondroplasies et 23 contrôles : comparaison des scanners évaluant le foramen magnum selon le score AFMS. Les patients avec un score AFMS 3 ou 4 ont un forame magnum de diamètre significativement réduit (3.4 fois) par rapport aux contrôles et autres FGFR-pathies.
Foramen magnum	Irving et al. 2023 . European Achondroplasia Forum guiding principles for the detection and management of foramen magnum stenosis. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2023 Jul 27;18(1)219.	L'EAF a érigé 6 principes de détection et management de la compression cervicale :

		1. Détection clinique tous les 3-4 mois jusqu'à 1 an, puis tous les 3-6 mois jusqu'à 3 ans, puis en fonction de l'état clinique. 2. 1^{ère} IRM à 3-6 mois de vie, puis en fonction de l'état clinique. 3. Avis neurochirurgical dès la détection des 1ers signes de compression. 4. L'indication de décompression de la charnière est posée sur un faisceau d'arguments cliniques, neurologiques et d'imagerie, dans un centre spécialisé dans la PEC de l'achondroplasie. 5. La prise de décision chirurgicale est basée sur la base d'un avis multidisciplinaire après information de la famille. 6. PEC individuelle au cas par cas par l'équipe multidisciplinaire lors de la découverte tardive d'une sténose chez un grand enfant ou à l'âge adulte.
Foramen magnum	Cabet et al. 2022 . New insights in craniovertebral junction MR changes leading to stenosis in children with achondroplasia. <i>Child's Nervous System</i> (2022) 38:1137–1145.	Etude rétrospective contrôlée évaluant la charnière cervico-occipitale sur les IRM de 21 patients achondroplasies, entre 2008 et 2020. 52% présentaient une sténose de la charnière (tous avant l'âge de 2 ans).
Foramen magnum	Legare et al. 2021 . Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): 60-year experience in cervicomedullary decompression in achondroplasia from four skeletal dysplasia centers. <i>J Neurosurg Pediatr</i> 2021 Jun4:1-7.	1374 patients achondroplasies inclus dans le registre d'histoire naturelle CLARITY, issus de 4 centres aux Etats-Unis, entre 1957 et 2017 (données REDcap). 20% des patients ont été opérés d'une décompression de la charnière (âge 1.3 ans pr les hommes, 1.1 ans pr les femmes), dont 10% de reprise chirurgicale. Meilleure surveillance et identification des troubles avec la généralisation des IRM et PSG.
Foramen magnum score	Cheung et al. 2021 . Achondroplasia Foramen Magnum Score: screening infants for stenosis. <i>Arch Dis Child</i> . 2021 Feb ;106(2):180-184.	36 enfants (1-5 ans) inclus entre 2016 et 2019 : âge moyen de 7 mois lors de la 1^{ère} IRM. Définition du Achondroplasia Foramen Magnum Score (AFMS 0--1-2-3-4) AFMS0 : charnière normale. AFMS1 : sténose avec LCR autour de la moëlle en coupes sagittales ou T2 AFMS2 : sténose avec perte de signal du LCR, sans remodelage de la moëlle AFMS3 : compressions sans changement de signal AFMS4 : compression avec signal en HyperT2
Foramen magnum	White et al. 2016 . Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? <i>Am J Med Genet A</i> 170A(1):32-41.	Les auteurs n'ont trouvé aucune corrélation statistiquement significative entre les apnées centrales du sommeil et les anomalies IRM suggérant une sténose du foramen magnum. La compression du cordon médullaire, associée soit à une anomalie du signal en T2, soit à des signes cliniques de clonus, était le facteur prédictif de nécessité de décompression chirurgicale ultérieure.
Compression	Sanders et al. 2019 . Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine? <i>Genetics in Medicine</i> . Vol 21, pp 459–463.	49 enfants ACH étudiés. Les auteurs concluent que l'examen physique et les polysomnographies sont de mauvais prédicteurs de la présence d'une compression du cordon médullaire ou de la nécessité d'une intervention chirurgicale, et que tous les enfants atteints d'achondroplasie devraient subir

		une IRM de la jonction crânio-cervicale au cours des six premiers mois de leur vie.
Compression	Fornarino et al. 2017 . Early impairment of somatosensory evoked potentials in very young children with achondroplasia with foramen magnum stenosis. <i>Dev Med Child Neurol</i> . 59(2):192-198.	Electrophysiologie : chez les enfants atteints d'achondroplasie, la composante corticale des PTN-SEP (nerf tibial postérieur) est plus sensible que la composante corticale et le temps de conduction central des MN-SEP (nerf médian) dans la détection de la compression de la moelle épinière cervicale au début de l'âge pédiatrique. Intérêt de la technique.
Compression	Shimony et al. 2015 . Surgical treatment for cervicomedullary compression among infants with achondroplasia. <i>Childs Nerv Syst</i> . 31(5):743-50.	10 enfants présentant une ACH et des symptômes neurologiques ont subi une ouverture précoce du foramen magnum (âgés de 4 à 23 mois au moment de la chirurgie) avec une large laminectomie C1 avec un soulagement postopératoire des symptômes respiratoires et une amélioration de l'état neurologique.
Hydrocéphalie	Campbell et al. 2023 . Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): 60-year experience with hydrocephalus in achondroplasia from four skeletal dysplasia centers. <i>J Neurosurg Pediatr</i> . 2023 Sep 15;32(6):649-56.	1374 patients achondroplasies inclus dans le registre d'histoire naturelle CLARITY, issus de 4 centres aux Etats-Unis, entre 1957 et 2017 (données REDcap). 9% des patients avaient eu un traitement chirurgical d'hydrocéphalie à 14 mois en moyenne (seulement 2.9% sur la dernière décade). Chez les enfants nés après 1990, la ventriculostomie endoscopique était le traitement le plus fréquent (38%).
Examens neuroradiologiques	Wright et al. 2023 . Recommendations for neuroradiological examinations in children living with achondroplasia: a European Society of Pediatric Radiology and European Society of Neuroradiology opinion paper. <i>Pediatr Radiol</i> . 2023 Nov;53(12):2323-2344.	Revue de la littérature sur l'imagerie neuroradiologique des enfants achondroplasies : importance de protocoles standardisés internationaux. L'IRM cérébrale avec charnière et médullaire est indiquée dans les 6 premiers mois de vie, puis en fonction de la clinique. Le TDM rachis est réservé aux indications d'évaluations pré ou post opératoires. Le TDM cérébral n'est pas indiqué en routine.
Niveau d'atteinte thoracolombaire	Vleggeert-Lankamp et al. 2012 . Surgical decompression of thoracic spinal stenosis in achondroplasia: indication and outcome. <i>J Neurosurg Spine</i> . 17(2):164-72.	Etude de 20 patients ACH (moyenne de 51,2 ans) présentant une détérioration de la marche, des douleurs, des spasmes, des crampes et une incontinence. L'IRM, chez tous, a montré une compression de la moelle épinière (niveau rachis thoracique moyen et inférieur). La chirurgie de décompression a entraîné une légère amélioration à toutes les échelles de classement (l'échelle de l'association orthopédique japonaise, l'échelle de Nurick, l'échelle de la myélopathie européenne, l'échelle de la myélopathie de Cooper pour les membres inférieurs et les critères de Odom avant et après la chirurgie ont été comparés). L'angle kyphotique thoraco-lombaire moyen était de 20 °, et aucune corrélation n'a été établie entre cet angle et les résultats après la chirurgie. Aucune augmentation postopératoire de cet angle n'a été rapportée. Il n'y avait pas non plus de corrélation entre la taille du canal rachidien et les résultats.
Niveau d'atteinte thoracolombaire	Modi et al. 2011 . Magnetic resonance imaging study determining cord level and occupancy at thoracolumbar	Étude prospective visant à déterminer le niveau d'atteinte médullaire et la présentation en imagerie de la jonction dorso-lombaire chez des patients

	junction in achondroplasia - A prospective study. <i>Indian J Orthop.</i> 45(1):63-8.	achondroplasiques symptomatiques ou asymptomatiques par rapport à la population normale par IRM. Les résultats ont montré que le niveau d'atteinte éventuel de la moelle épinière était plus élevé dans l'achondroplasie que dans la non achondroplasie ($P = 0,003$); cependant, aucune différence de niveau du cordon entre les groupes symptomatique et asymptomatique ($p = 0,568$). Les patients atteints d'achondroplasie ont un niveau d'implication au niveau du cordon relativement plus élevé que les patients autres que la nonachondroplasie, ce qui peut produire des symptômes neurologiques probablement dus à un effet d'étirement. Plutôt que d'être attribuables au canal rachidien étroit, les symptômes de la sténose spinale semblent se produire en raison d'un processus dégénératif et de l'augmentation de la cyphose par TL. Les auteurs soulignent que, bien que les patients achondroplasiques ne présentent pas de symptômes lors de la présentation, ceux-ci peuvent apparaître avec l'âge et / ou une déformation kyphotique croissante.
Niveau d'atteinte thoracolombaire	Baca et al. 2010 . Surgical decompression for lumbar stenosis in pediatric achondroplasia. <i>J Pediatr Orthop.</i> 30(5):449-54.	Étude rétrospective pour évaluer l'efficacité de la décompression lombaire avec et sans instrumentation en relation avec la chirurgie de révision, chez les enfants achondroplastiques de 18 ans et moins atteints de sténose lombaire. Ceux sans instrumentation initiale étaient 3,5 fois plus susceptibles de nécessiter une révision. Les auteurs concluent que la décompression chirurgicale avec instrumentation réduit considérablement les symptômes de la sténose lombaire et la probabilité d'une reprise chirurgicale chez les enfants atteints d'achondroplasie.
Niveau d'atteinte thoracolombaire	Modi et al. 2008 . Lumbar nerve root occupancy in the foramen in achondroplasia: a morphometric analysis. <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 466(4):907-13.	Une analyse morphométrique des racines nerveuses lombaires et du foramen intervertébral chez 17 patients atteints d'achondroplasie (8 symptomatiques, 9 asymptomatiques) et une comparaison des données avec celle de 20 patients asymptomatiques sans achondroplasie présentant avec lombalgie sans symptômes neurologiques. Le pourcentage d'atteinte des racines nerveuses dans le foramen chez les patients ACH était similaire ou inférieur à celui des patients non ACH. Cela impliquerait que la taille des racines nerveuses lombaires chez les patients atteints d'achondroplasie était plus petite que celle de la population normale et qu'il n'existait donc pas de compression efficace de la racine nerveuse. Les symptômes de sténose lombaire dans l'achondroplasie peuvent être dus au canal central secondaire à une discopathie dégénérative plutôt qu'à une véritable sténose foraminée.
Craniosynostose	Morice et al. 2023 . Craniofacial growth and function in achondroplasia : a multimodal 3D study on 15 patients <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2023 Apr 18;18(1):88.	Phénotypes craniofaciaux plus sévères à un âge plus avancé, avec une rétrusion maxillomandibulaire plus importante, et corrélation anatomo-fonctionnelle significative entre la sévérité des caractéristiques craniofaciales de la face médiane et de la mandibule et le syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Craniosynostose	Accogli et al. 2015 . Association of achondroplasia with sagittal synostosis and scaphocephaly in two patients, an underestimated condition? <i>Am J Med Genet A</i> . 167A(3):646-52.	Rapport de deux enfants présentant une combinaison inhabituelle d'achondroplasie génétiquement confirmée et de synostose sagittale et scaphocéphalie traitées chirurgicalement. Or, les mutations de <i>FGFR3</i> affectent non seulement l'ossification endochondrale mais également l'ossification membraneuse. Scaphocephaly et autres craniosynostoses associées à l'achondroplasie peuvent être sous reconnues.
Craniosynostose	Albino et al. 2015 . Achondroplasia and multiple-suture craniosynostosis. <i>J Craniofac Surg</i> . 26(1):222-5.	Rapport d'un cas d'un garçon ACH + craniosynostose. La craniosynostose est une découverte rare chez les patients atteints d'achondroplasie. L'incidence globale de la craniosynostose est de 1: 2 000 à 1: 2 500. Les formes syndromiques de craniosynostose sont fréquemment identifiées sur le plan moléculaire, alors que les cas non syndromiques le sont rarement. Les mutations des récepteurs FGFR1–3 sont responsables de la plupart des syndromes de craniosynostose. Près de 25% de toutes les mutations identifiées qui causent la craniosynostose implique le gène FGFR3. Les auteurs décrivent le cas d'un garçon présentant une achondroplasie génétiquement confirmée qui présentait également une synostose coronale bilatérale et une sténose sévère du foramen magnum nécessitant une chirurgie crânienne poussée en raison de la progression démontrée de la craniosynostose. Il est noté un saignement peropératoire massif, principalement pendant la craniotomie, mais avec une bonne récupération finale.
Craniosynostose	Georgoulis et al. 2011 . Achondroplasia with synostosis of multiple sutures. <i>Am J Med Genet A</i> . 155A(8):1969-71.	Les auteurs décrivent le cas d'une enfant de 6 mois présentant la mutation la plus fréquente de l'achondroplasie (FGFR3 Gly380Arg, 1138G> A), dont l'imagerie a révélé une craniosynostose complexe, par fermeture prématurée de plusieurs sutures : fermeture complète des sutures frontale et lambdoïde et fermeture partielle de la suture coronale. Un traitement chirurgical pour cette synostose à suture multiple a été réalisé, en particulier pour la plagiocéphalie postérieure.
Craniosynostose	Karadimas et al. 2006 . Prenatal diagnosis of achondroplasia presenting with multiple-suture synostosis : a novel association. <i>Prenat Diag</i> . 26(3):258-61.	Rapport : cas atypique d'un fœtus présentant un phénotype combiné d'achondroplasie et de craniosynostose multiple. Les résultats échographiques à 32 semaines de gestation démontraient le diagnostic d'achondroplasie, associé à une synostose à sutures multiples. La mutation de l'achondroplasie G380R dans <i>FGFR3</i> la plus courante a été détectée. Les auteurs recommandent de prendre en compte la mutation de l'achondroplasie la plus commune lors des tests ADN prénataux dans les cas où l'achondroplasie et la synostose à sutures multiples étaient échographiques.

Craniosynostose	Reardon et al. 2000 . Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management. New York: Oxford. <i>J Med Genet</i> . 2000 Sep;37(9):727.	Revue : La dysplasie thanatophorique est la maladie la plus fréquente associée aux mutations de <i>FGFR3</i> avec craniosynostose : le type 1 est associé à la craniosynostose dans 27% des cas (le crâne en trèfle ne représentant que 3% de celles-ci) et le type 2 à la craniosynostose dans 93% des cas (le crâne de trèfle représentant 53% de ceux-ci).
Instabilité de la charnière	Yecies et al. 2018 . Safety of Dynamic Magnetic Resonance Imaging of the Cervical Spine in Children Performed without Neurosurgical Supervision. <i>World Neurosurgery</i> Volume 116, August 2018, Pages e1188-e1193.	L'IRM dynamique est un outil sûr pour évaluer le rachis cervical et la jonction cervico-médullaire en population pédiatrique. Deux nouveau-nés présentant d'importantes malformations congénitales de la colonne cervicale ont été autorisés à être positionnés pour des interventions cardiaques sur la base de l'IRM en flexion-extension.

Troubles rachidiens pédiatriques (cyphose, scoliose)	Sources	Commentaires
Cyphose thoraco-lombaire	Huet et al. 2020 . Lumbar spinal stenosis and disc alterations affect the upper lumbar spine in adults with achondroplasia <i>Sci Rep</i> . 2020 Mar 13;10:4699.	Etude portant sur 18 adultes achondroplases : la dégénérescence discale touche la partie supérieure de la colonne lombaire (L2-L3).
Cyphose thoraco-lombaire	Ahmed et al. 2019 . The natural history of thoracolumbar kyphosis in achondroplasia. <i>Eur Spine J</i> . 28 (11) : 2602-2607.	3 cas d'enfants atteints d'achondroplasie, âgé entre 2 et 5 ans, avec degré variables de cyphose thoraco-lombaire et revue de la littérature. Les approches disponibles pour les interventions chirurgicales sont les suivantes : postérieur, autonome et combiné. Les objectifs thérapeutiques sont : la décompression neurologique, la correction de la déformation, la prévention de la ré-déformation ultérieure et de l'atteinte des niveaux adjacents. Dans les rares cas de cyphose thoraco-lombaire symptomatique basse (<30 °), une décompression postérieure (laminectomie ou foraminotomies multiples) avec fusion instrumentée est une option. La présentation classique de ce groupe de patients est due au rétrécissement du canal foraminal. Dans les angles kyphotiques supérieurs à 30 ° ou compromettant la moelle épinière, la vertébrotomie antérieure et la fusion postérieure instrumentée sont obligatoires. La compression médullaire avec atteinte de la queue de cheval est considérée comme une urgence chirurgicale nécessitant une intervention chirurgicale urgente. Celles-ci se produisent généralement avec une déformation angulaire fixe. Chez les patients asymptomatiques sans déformation de la colonne vertébrale ni déficit neurologique invalidant, une approche prudente avec un suivi clinique et radiologique annuel peut être appropriée. Une colonne vertébrale entière debout et des radiographies latérales sont systématiquement

		effectuée pour évaluer l'équilibre sagittal de la colonne vertébrale ainsi que la cyphose thoraco-lombaire. <i>Généralement, les options de traitement pour traiter la déformation de TLK dépendent de la flexibilité ainsi que de l'âge. Les diagnostics précoces doivent être traités de manière conservatrice, puis suivis d'un suivi en série et d'une évaluation des courbes. Si cette ligne de traitement échoue, alors la chirurgie sera une option. Chez les adultes ou les cas non diagnostiqués avec une déformation fixe, le traitement conservateur n'a aucun rôle. La progression de la difformité et les altérations neurologiques sont les facteurs à prendre en compte pour la prise de décision.</i>
Cyphose thoraco-lombaire	Margalit et al. 2018 . Walking Out of the Curve: Thoracolumbar Kyphosis in Achondroplasia. <i>J Pediatr Orthop</i> . 38(10):491-497.	Chez les patients présentant une achondroplasie, la TLK se résorbe à l'âge de la marche chez 15% des patients et après un an de marche chez 58% des patients. Un traitement plus précoce par un corset (bracing) pourrait ralentir la progression de la TLK chez les patients atteints d'achondroplasie et de retard moteur du développement. Les patients présentant des courbes cyphotiques comprises entre 20 et 40 degrés doivent être surveillés pour rechercher une aggravation ou des symptômes de compression de la moelle épinière.
Cyphose thoraco-lombaire	Khan et al. 2016 . Prevalence of Scoliosis and Thoracolumbar Kyphosis in Patients With Achondroplasia. <i>Spine Deform</i> . 4(2):145-148.	Étude rétrospective de 326 patients atteints d'achondroplasie. 176 hommes et 150 femmes d'un âge moyen de 18 ans. La scoliose a été observée dans 60% des cas (18% dans la tranche d'âge 0-2 ; 36% 3-12 ; 16% 13-19 ; 13% 20-40 et 17% >40 ans). Une cyphose thoraco-lombaire a été observée chez 79% des patients, 52% présentant une courbure modérée à grave.
Cyphose thoraco-lombaire	Karikari et al. 2012 . Sagittal spinopelvic parameters in children with achondroplasia: identification of 2 distinct groups. <i>J Neurosurg Spine</i> . 17(1):57-60.	Etude rétrospective de 40 enfants atteints d'achondroplasie (tranche d'âge 1 mois-10 ans ; âge moyen 2.6). Des phénotypes spinopelviques sagittaux ont été étudiés. La lordose lombaire (LL), la cyphose thoracique (ST), la cyphose thoraco-lombaire (TLK), la pente sacrée (SS), l'inclinaison du bassin (PT) et l'incidence pelvienne (IP). Cette étude a montré que les paramètres spinopelviques dans l'achondroplasie sont potentiellement contradictoire. Par exemple, le groupe PT négatif avait une posture relativement lordotique, tandis que le groupe PT positif avait une cyphose nette avec une TLK accrue. Il est apparu que le groupe PT négatif présentait de nombreuses caractéristiques compatibles avec une posture plus équilibrée.
Cyphose thoraco-lombaire	Borkhuu et al. 2009 . Factors related to progression of thoracolumbar kyphosis in children with achondroplasia: a retrospective cohort study of forty-eight children treated in a comprehensive orthopaedic centre. <i>Spine</i> . 34(16):1699-705.	Cohorte rétrospective pour évaluer la prévalence, l'âge de survenue et les facteurs prédisposant à la progression de la cyphose thoraco-lombaire (TLK). Les enregistrements de 48 des 103 enfants atteints d'achondroplasie observés entre 1997 et 2005 ont été examinés. Le retard moteur développemental (DMD) et d'autres prédictors potentiels de la TLK ont été évalués. Les radiographies latérales ont été examinées pour déterminer l'ampleur de la

		TLK, la cyphose thoracique, la lordose lombaire, La perte de hauteur du mur vertébral antérieur (troubles de la croissance antérieur de la vertébral La DMD était associée de manière significative à la progression de la TLK et à d'autres paramètres radiologiques, à savoir une TLK initiale supérieure à 25 degrés, un pourcentage de calage vertébral apical pour la hauteur de la vertèbre et une translation vertébrale apicale.
--	--	---

Aspects anthropologiques (croissance, corpulence)	Sources	Commentaires
Vitesse de croissance	Del Pino et al. 2019 . Height growth velocity during infancy and childhood in achondroplasia. <i>Am J Med Genet A</i> . 179(6):1001-1009.	Étude composée de 84 enfants, 41 filles et 43 garçons. Les données de croissance ont été recueillies de la naissance jusqu'au milieu de l'enfance. Des changements de couloirs de croissance ont été observés entre la naissance et 5 ans : après une période postnatale de croissance rapide, existe une phase d'infléchissement (moyenne de 15,5 cm / an et de 9,5 cm / an à 6 mois et à 1 an). La vitesse de croissance est ensuite stable à la fin des années préscolaires, en moyenne de 4,3 cm / an.
Raccourcissement rhizomélisque	Shelmerdine S et al. 2016 . Achondroplasia: Really rhizomelic? <i>Am J Med Genet</i> . 170(8):2039-43.	Des longueurs diaphysaires humérales, radiales, fémorales et tibiales ont été enregistrées lors de 22 enquêtes squelettiques sur des enfants atteints d'achondroplasie et comparées à 150 sujets témoins normaux, du même âge. Les rapports de longueur moyens des membres supérieurs étaient statistiquement plus élevés dans le groupe achondroplasie par rapport aux témoins normaux ; Les rapports de longueur des membres inférieurs n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Les auteurs ont conclu que les enfants présentant une achondroplasie présentaient un raccourcissement rhizomélisque statistiquement significatif au niveau des membres supérieurs, mais pas au niveau des membres inférieurs au moment du diagnostic, par rapport aux témoins normaux. Le terme "raccourcissement rhizomélisque" en relation avec l'achondroplasie devrait être réservé lors de la description des proportions du membre supérieur.
Références de croissance	Del Pino et al. 2011 . Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. <i>Eur J Pediatr</i> . 170(4):453-9.	Les pays ont besoin de références nationales pour l'évaluation de la croissance clinique de leur population locale sur la base de caractéristiques ethnographiques.
IMC et achondroplasie	Hoover-Fong et al. 2008 . Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. <i>Am J Clin Nutr</i> . 88(2):364-71.	Étude observationnelle longitudinale des mesures anthropométriques de 280 enfants atteints d'achondroplasie de la naissance à 16 ans. Comparé à l'IMC des pairs de taille moyenne, l'IMC chez les enfants atteints d'achondroplasie est plus élevé à la naissance, marque une forte augmentation pendant la petite enfance et un nadir tardif entre 1 et 2 ans. Il reste nettement supérieur jusqu'à 16 ans dans les deux sexes. Les aspects

		des courbes de croissance de taille et de poids chez les enfants achondroplases sont assez homogènes sans les pics classiques pendant la petite enfance ou péri pubertaire (croissance linéaire).
Caractéristiques anthropométriques	Ozono et al. 2024 . Promising horizons in achondroplasia along with the development of new drugs. <i>Endocr J</i> . 2024 Jul 12;71(7):643-650.	Taille adulte des patients atteints d'ACH : entre 126,7 et 135,2 cm pour les hommes et 119,9 et 125,5 cm pour les femmes.
Caractéristiques anthropométriques	Merker et al. 2018 . Development of body proportions in achondroplasia: Sitting height, leg length, arm span, and foot length. <i>Am J Med Genet A</i> . 176(9):1819-1829.	Les membres dans l'achondroplasie sont plus courts à l'âge de 2 ans que dans la population générale et cet écart augmente avec l'âge. À l'âge adulte, les membres inférieurs sont presque 50% plus courts que dans la population générale ; les membres supérieurs sont plus courts d'environ 35%. Comme la hauteur du tronc n'est que légèrement affectée, la taille en position assise reste préservée. La longueur du pied n'est pas aussi affectée que celle des membres.
Caractéristiques anthropométriques	Merker et al. 2018 . Growth in achondroplasia: development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. <i>Am J Med Genet</i> . 2018;176(8):1723–34.	Etude longitudinale portant sur 466 enfants achondroplases (Suède, Allemagne) : le déficit en taille était surtout marqué les 2 premières années de vie. La taille adulte était de 132 cm chez les garçons et de 124 cm chez les filles.
Caractéristiques anthropométriques	Tofts et al. 2017 . Growth charts for Australian children with achondroplasia. <i>Am J Med Genet A</i> . 2017;173(8):2189–200.	Etude portant sur 138 enfants achondroplases australiens (69 filles, 69 garçons) mesurés entre 1970 et 2015. Pour les filles, à la naissance : le poids de était de 3 kg (2,5-3,5 kg), la taille de 48 cm (44-50 cm) et le périmètre crânien de 37,5 cm (36-39 cm); la taille adulte de 125 cm (116-132 cm), le poids de 42 kg (34-54 kg) et le périmètre crânien de 58 cm (55,5-60,5 cm). Pour les garçons, à la naissance, le poids était de 3,5 kg (3-4 kg), la taille de 49 cm (46-52 cm) et le périmètre crânien de 38,5 cm (36-41 cm ; la taille adulte de 134 cm (125-141 cm), le poids de 41 kg (24,5-57 kg) et le périmètre crânien de 61 cm (58-64 cm).
Courbes pondérales adaptées	Hunter AG et al. 1996 . Standard weight for height curves in achondroplasia. <i>Am J Med Genet</i> . 62(3):255-61.	Les auteurs insistent sur l'importance de développer et d'utiliser des courbes pondérales spécifique chez les hommes et les femmes atteints d'achondroplasie étant donné la prévalence accrue de l'obésité dans cette population et la petite taille disproportionnée.
Courbes de périmètre thoracique	Hunter AG et al. 1996 . Standard curves of chest circumference in achondroplasia and the relationship of chest circumference to respiratory problems. <i>Am J Med Genet</i> . 62(1):91-7.	L'importance d'utiliser les courbes de périmètre thoracique (PT) dans l'achondroplasie, de la naissance à l'âge adulte. Le rapport de ces courbes avec la taille permettrait d'examiner l'association éventuelle entre ce PT et les symptômes respiratoires chez les enfants atteints de ACH.
Vitamine D	Pechabrier et al. 2022 . Survey on vitamin D supplementation in children in France : Evaluation of real-life practices following the new 2022 French recommendations. <i>Arch Pediatr</i> . 2025 Jan;32(1):4-11.	966 médecins dont 87% de pédiatres et 13% de médecins généralistes ont répondu à un questionnaire de 33 items. Evaluation des pratiques en situation réelle, conformément aux nouvelles recommandations de 2022 pour la supplémentation en vitamine D dans la population pédiatrique française

Adiposité	Saint-Laurent et al. 2018 . Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. <i>PLoS One</i> . 2018 Apr 13;13(4):e0195876.	Les patients ACH développent une obésité atypique avec une obésité abdominale préférentielle. Le sFGFR3 semble être un traitement prometteur avec un rôle sur la biologie à différents niveaux, la croissance osseuse mais aussi sur l'obésité viscérale atypique et certaines dérégulations métaboliques.
-----------	--	--

Troubles respiratoires et du sommeil	Sources	Commentaires
Voies aériennes, SAS	Booth et al. 2020 . Management of obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: Outcomes of surgical interventions. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 2020 Nov 138:110332.	Étude rétrospective des PSG avant et après chirurgie de 22 enfants achondroplases (âge moyen 12 mois) : IAH médian 14.25. Adénoamygdalectomie dans 15 cas, chirurgie multi-sites dans 9 cas. IAH a diminué significativement dans 16 cas (diminution la plus importante pour les cas les plus sévères), avec résolution complète du SAS dans 4 cas. Dans 6 cas, l'IAH a augmenté. La PEC du SAS est difficile, la chirurgie peut permettre une amélioration, mais il existe un risque de SAS résiduel en post-opératoire.
Voies aériennes, SAS	Pauli et al. 2019 . Achondroplasia : a comprehensive clinical review. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2019 Jan 3;14(1):1.	Revue : L'apnée du sommeil non traitée, chez les enfants ACH, peut entraîner des conséquences négatives sur les apprentissages et le comportement des enfants. Étant donné que des pulses de sécrétion d'hormone de croissance (GH) se produisent pendant le sommeil, les perturbations du sommeil peuvent affecter négativement la croissance, indépendamment de l'anomalie endochondrale.
Voies aériennes, SAS	Tenconi et al. 2017 . Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. <i>Am J Med Genet</i> . 2017;173:868–878.	Les enfants atteints d'achondroplasie devraient bénéficier d'une évaluation ORL et P(S)G systématique jusqu'à l'âge de 8 ans au moins. L'adéno-amygdalectomie montre une amélioration du sd obstructif. La correction du SAOS devrait être vérifiée par P(S)G après la chirurgie quand cela est possible.
Voies aériennes, SAS	Afsharpaiman et al. 2013 . Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. <i>Paed Resp Rev</i> . 14(4):250-5	Revue de la littérature sur le dysfonctionnement respiratoire : Le trouble respiratoire le plus fréquent chez les enfants atteints de ACH est le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ; estimation : 10% des patients à l'âge de 4 ans et plus de 16% des patients sous ACH dans l'ensemble).
Voies aériennes, SAS	Afsharpaiman et al. 2013 . Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. <i>Pediatr Resp Rev</i> . (4):250-5.	Revue : La CPAP est efficace en tant que deuxième étape (après la chirurgie ORL) chez les adultes et les enfants atteints de ACH et de SAOS ; elle constitue le pilier du traitement, d'autant plus si elle est accompagnée d'une perte de poids.
Voies aériennes, SAS	Ednick et al. 2009 . Sleep-Related Respiratory Abnormalities and Arousal Pattern in Achondroplasia during Early Infancy. <i>J Pediatr</i> 2009 Oct;155(4):510-5.	Les patients achondroplases présentent fréquemment des troubles respiratoires du sommeil pendant la petite enfance, ms ceux-ci n'entraînent pas de changements significatifs dans l'architecture du sommeil, probablement en raison d'une réponse d'éveil retardé. Rôle crucial de la détection précoce des anomalies respiratoires et neurologiques afin d'éviter de graves complications chez les nourrissons.

Voies aériennes, SAS	Sudaran et al. 2005 . Surgery for obstructive sleep apnea. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 19;(4):CD001004.	Revue : il est possible que des traitements supplémentaires tels qu'une uvulopharyngopalatoplastie et une trachéotomie temporaire soient nécessaires chez l'enfant ACH ; il existe des cas où est discutée une correction chirurgicale de l'hypoplasie de la région médio-faciale.
Voies aériennes, SAS	Sisk et al. 1999 . Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: surgical and anesthetic considerations. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 120(2):248-54.	Revue rétrospective de 95 enfants atteints d'achondroplasie. Recherche d'un syndrome d'apnée du sommeil (SAOS) : L'évaluation devrait inclure une évaluation clinique de la gravité de l'hypoplasie de la face moyenne, du degré d'hypertrophie des amygdales et de la perméabilité des fosses nasales. La polysomnographie est la première étude paraclinique complémentaire le SAOS chez l'enfant achondroplase. L'amygdalectomie et l'adénoïdectomie combinées semblent améliorer l'enfant significativement en cas de SAOS ; les polysomnographies de contrôle devraient être réalisées quelques semaines après la chirurgie.
Voies aériennes, SAS	Hunter et al. 1998 . Medical complications of achondroplasia: a multi centre patient review. <i>J Med Genet</i> . 35(9):705-12. Mogayzel et al. 1998 . Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. <i>J Paediatr</i> . 132(4):667-71.	Revue générale. Les problèmes des voies respiratoires supérieures sont exacerbés par un dysfonctionnement moteur des voies aériennes supérieures provoqué par une sténose du foramen jugulaire et / ou une sténose du canal hypoglosse ainsi que par l'obésité.
Voies aériennes, SAS	Patton et al. 1997 . <i>Nasopharyngoscopy Prim Care</i> . 24(2):359-74.	Revue sur nasopharyngoscopie : Une évaluation orolaryngologique, y compris une rhinopharyngoscopie, peut être nécessaire en cas de symptômes graves mais n'est pas d'indication systématique dans l'ACH.
Voies aériennes, SAS	Silverberg et al. 1997 . Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. <i>Am J Hypertens</i> . 10(12 Pt 1):1319-25.	Revue générale : Le SAOS chronique non traité entraîne des désaturations récurrentes et prolongées, infracliniques, peut entraîner une hypertension pulmonaire et éventuellement un cœur pulmonaire. Peut contribuer cliniquement au risque d'hypertension artérielle.
Maladie pulmonaire restrictive	Pauli et al. 2019 . Achondroplasia : a comprehensive clinical review. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2019 Jan 3;14(1):1.	Les faibles saturations en oxygène, en ligne de base et / ou par épisodes de désaturations fréquentes, même non accompagnées d'événements respiratoires enregistrables refléteront probablement une maladie pulmonaire restrictive à long terme Des mesures de la circonférence du thorax et des oxymétries ponctuelles peuvent être utiles. Un pneumologue pédiatrique doit être impliqué en cas de maladie pulmonaire restrictive. Pour certains, une oxygénothérapie prudente transitoire peut être indiquée ou une trachéostomie discutée dans les cas graves.
Maladie pulmonaire restrictive	Mogayzel et al. 1998 . Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. <i>J Pediatr</i> . 132(4):667-71.	Etude prospective de 88 enfants atteints de syndrome d'achondroplasie de moins de 14 ans, utilisant un protocole incluant la polysomnographie pendant la nuit. Une hypoxémie chronique peut entraîner une altération de la croissance, et rarement une insuffisance respiratoire d'origine cardiopulmonaire, si elle n'est pas traitée.

Maladie pulmonaire restrictive	Tasker et al. 1998 . Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. <i>Arch Dis Child</i> . 79(2):99-108.	Dans une étude de la fonction pulmonaire chez 10 nourrissons atteints d'ACH, la plupart de ces enfants étaient tachypneiques avec des volumes courants normaux. Les enfants présentant des symptômes modérés à sévères avaient des volumes pulmonaires accrus avec une compliance réduite, ce qui suggère que la pathologie chez ces enfants est une obstruction des voies respiratoires plutôt qu'une anomalie pulmonaire inhérente.
Maladie pulmonaire restrictive	Stokes et al. 1983 . Respiratory complications of achondroplasia. <i>J Pediatr</i> . 102(4):534-41.	Etude de 9 patients atteints d'achondroplasie, observés au cours d'une période de 3 ans, ont développé des complications respiratoires importantes. La petite taille du thorax, associée à une légère déformation et à une compliance accrue de la cage thoracique, peut entraîner une réduction des volumes pulmonaires effectifs (mesurée en fonction de la taille en position assise)
Les troubles respiratoires du sommeil	Zaffanello et al. 2017 . Sleep disordered breathing in children with achondroplasia. <i>World Journal of Pediatrics</i> . 13(1):8-14.	Revue de la littérature scientifique sur les enquêtes polysomnographiques évaluant la gravité des troubles respiratoires pendant le sommeil. Les troubles respiratoires du sommeil sont bien documentés chez les enfants ACH, en raison d'une hypoplasie faciale, d'une dysplasie crâniofaciale et d'une sténose cervicale avec possible compression du cordon médullaire associée à une sténose du foramen magnum. La myélopathie secondaire à la compression peut provoquer une hypoventilation qui s'aggrave pendant le sommeil en raison du dysfonctionnement des centres respiratoires médullaires hauts.
Les troubles respiratoires du sommeil	Tasker et al. 1998 . Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. <i>Arch Dis Child</i> . 79(2):99-108.	17 nourrissons (14 garçons et 3 filles) présentant des symptômes respiratoires apparaissant avant l'âge d'un an ont fait l'objet d'études cliniques, avec analyse du sommeil et de la fonction pulmonaire. Trois groupes distincts ont été identifiés. Le groupe 1 (n = 6) était le moins symptomatique et ne présentait que des apnées obstructives du sommeil (SAOS). Le groupe 2 (n = 6) avait des apnées obstructives du sommeil (SAOS) d'étiologie musculaire (hypotonie et étroitesse) et, sur le plan neurologique, une hydrocéphalie et/ou un petit foramen magnum étaient fréquents. Le groupe 3 (n = 5), le groupe le plus sévèrement touché, était constitué des enfants ayant développé un cœur pulmonaire chronique et parmi eux trois décès sont survenus à la suite d'une défaillance cardiorespiratoire terminale. Tous les cinq avaient un SAOS, un petit foramen magnum étroit et un reflux gastro-oesophagien sévère ou modérément sévère. Initialement, les études de la fonction pulmonaire n'ont révélé aucun signe de restriction des volumes pulmonaires normalisés en fonction du poids. Cependant, avec la croissance, ces enfants avaient une fonction aggravée, une résistance accrue des voies respiratoires et une réduction importante de la compliance respiratoire. Ces groupes semblent être des phénotypes distincts avec des étiologies anatomiques distinctes :

		- un SAOS par conjonction d'une hypertrophie amygdalienne et d'un certain degré d'hypoplasie mi-faciale (groupe 1) ; - un SAOS accompagné d'une hydrocéphalie progressive résultant d'une sténose foramen jugulaire (groupe 2) ; - un SAOS, mais sans hydrocéphalie, résultant d'une sténose du canal hypoglossal, avec ou sans compression du foramen magnum, et sans sténose du foramen jugulaire (groupe 3).
--	--	---

Aspects ORL et audition	Sources	Commentaires
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Tunkel et al. 2012 . Hearing loss in skeletal dysplasia patients. <i>Am J Med Genet A</i> . 158A(7):1551-5.	Dans une étude portant sur le dépistage auditif chez 110 patients atteints de dysplasie squelettique, dont 73 ont ACH, 55,1% des adultes et 25% des enfants atteints de ACH ont échoué au dépistage. (Défaut défini comme audition > 35 dB à une ou plusieurs fréquences ou par "échec" sur les émissions otoacoustiques).
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Tunkel et al. 2011 . Hearing screening in children with skeletal dysplasia. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 137(12):1236-9.	Dans une étude où la tympanotomie était pratiquée chez 44 enfants atteints d'ACH, 14 avaient un tympanogramme normal, 11 un tympanogramme bilatéral anormal et 8 un tympanogramme unilatéral anormal. Pour les enfants sans tubes de tympanotomie en état de fonctionnement, le risque de perte auditive était 9,5 fois plus élevé en cas de tympanométrie anormale. Une tympanométrie anormale est fortement associée à la présence d'une perte auditive, comme on pouvait s'y attendre chez les enfants présentant un dysfonctionnement de la trompe d'eustache.
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Pannier et al. 2009 . Activating FGFR3 Y367C mutation causes hearing loss and inner ear defect in a mouse model of chondrodysplasia. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2009 Feb;1792(2):140-7. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.11.010.	Etude du rôle de la variation Y367C de FGFR3 sur la fonction auditive, l'oreille moyenne et l'oreille interne de souris hétérozygotes. La perte auditive dans le groupe modèle de souris FGFR3 Y367C/+ démontre son rôle crucial dans le développement de l'oreille interne.
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Horton et al. 2007 . Achondroplasia. <i>Lancet</i> 2007. Jul 14;370(9582):162-172.	Environ 25% des enfants achondroplasies présentent des otites séreuses chroniques, avec comme conséquences des retards de langage, en rapport avec l'ypoacousie et l'hypoplasie du maxillaire. Intérêt d'une évaluation ORL pour discuter de l'adénoïdectomie, et pose d'aérateurs trans-tympaniques. Jusqu'à 40% des adultes peuvent garder des troubles de l'audition.
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Collins and Choi. 2007 . Otolaryngologic manifestations of achondroplasia. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 133:237-244.	Bilan rétrospectif de 22 patients atteints d'achondroplasie, traités de 1994 à 2005, en mettant l'accent sur les diagnostics d'otolaryngologic. Une perte auditive conductrice a été détectée chez les 7 patients ayant un audiogramme, y compris dans 13 (68%) des 19 audiogrammes. Cela s'est résolu après des myringotomies bilatérales avec mise en place du tube dans 4 oreilles sur 6. Dans une oreille, la perte auditive conductrice s'est normalisée après la réalisation d'un deuxième audiogramme postopératoire, alors qu'une seule oreille avait une perte auditive conductrice à la suite de myringotomies bilatérales avec pose de tube pour laquelle aucune normalisation n'était

		documentée. Une perte auditive neurosensorielle n'a été identifiée que chez 1 patient.
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Berkowitz et al. 1991 . Middle ear disease in childhood achondroplasia. <i>Ear Nose Throat J.</i> 70(5):305-8.	Les nombres élevés d'otite moyenne dans l'ACH sont considérés comme secondaires à la morphologie de la trompe d'Eustache, courte et large, ainsi qu'au trouble de l'écoulement nasal et à la morphologie de l'os temporal.
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Cobb et al. 1988 . CT of the temporal bone in achondroplasia. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 9:1195–1199.	La perte auditive chez ACH peut être conductrice (le plus souvent observée), mixte ou neurosensorielle, présentant de l'enfance à l'âge adulte. Dans l'ACH, une otite moyenne persistante et/ou des anomalies ossiculaires peuvent entraîner une perte de l'ouïe conductrice, car les osselets de l'oreille moyenne subissent une ossification endochondrale.
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Stura et al. 1988 . Evaluation of hearing in achondroplastic patients. <i>Basic Life Sci.</i> 48:183–186.	Une perte auditive neurosensorielle peut également survenir à la suite d'otites moyennes ou persistantes ou d'anomalies cochléaires. Les auteurs ont constaté une perte auditive chez 55,5% des 18 patients atteints de ACH âgé moins de 21.
Dysfonctionnement de l'oreille moyenne, perte auditive	Glass et al. 1981 . Audiological findings of patients with achondroplasia. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 3:129–135.	Les auteurs ont signalé une perte auditive supérieure à 20 dB chez 60,7% des 29 patients atteints de ACH, âgé moins de 20 ans.
Évaluation et gestion	Pauli et al. 2019 . Achondroplasia : a comprehensive clinical review. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019 Jan 3;14(1):1.	En raison du chondrocrâne due à l'anomalie endochondrale, il existe un risque accru de déhiscence du bulbe jugulaire dans l'oreille moyenne, ce qui peut occasionnellement causer une perte auditive unilatérale persistante et / ou des saignements inattendus dus à la myringotomie s'ils n'étaient pas reconnus avant la chirurgie. La sensibilisation des parents et des écoles à la perte auditive chez les enfants ACH et à l'utilisation de l'amplification de l'environnement est recommandée.
Évaluation et gestion	Jung et al. 2013 . Bilateral Ossiculoplasty in 1 Case of Achondroplasia. <i>J Audiol Otol.</i> Volume 17(3).	Un cas d'une patiente de 12 ans atteinte de ACH souffrant d'une perte auditive mixte persistante, une otite moyenne séromuqueuse récurrente malgré des poses bilatérales de tubes de tympanotomie. Elle a subi une ossiculoplastie bilatérale visant à corriger sa perte auditive conductive, avec bénéfice démontré.
Évaluation et gestion	Tunkel et al. 2012 . Hearing loss in skeletal dysplasia patients. <i>Am J Med Genet A.</i> 158A(7):1551-5.	L'évaluation formelle de l'acuité auditive et la tympanométrie devraient être réalisées avant l'âge de 1 an. Cela devrait être répété au moins une fois par an jusqu'à ce que l'enfant atteigne l'âge scolaire.
Évaluation et gestion	Trotter et al. 2005 . Health supervision for children with achondroplasia. <i>Pediatrics.</i> 116(3):771-83.	Le traitement médical du dysfonctionnement de l'oreille moyenne est généralement inefficace. Par conséquent, la mise en place d'un tube transtympanique d'égalisation de pression est appropriée en cas de dysfonctionnement de l'oreille moyenne. Ces tubes sont généralement nécessaires jusqu'à ce que l'enfant atteigne l'âge de 7 à 8 ans.

Développement neuromoteur et cognition	Sources	Commentaires
--	---------	--------------

Études neuropsychologiques	Galasso et al. 2019 . Cognitive phenotype and language skills in children with achondroplasia. <i>Minerva Pediatr.</i> 71(4):343-348.	17 enfants italiens (moyenne d'âge : 5 ans et 8 mois) achondroplases ont eu une évaluation neuropsychologique en fonction de leur âge, comprenant les domaines suivants : intelligence, langage, habiletés visuelles et spatiales, mémoire, résultats scolaires, comportement. La plupart des patients ACH ont un décalage dans le développement de la parole. L'évaluation cognitive a révélé des capacités dans les valeurs normales. Tous les enfants ACH ont reçu un diagnostic de trouble variable du langage (« trouble de la parole » dans le groupe d'âge préscolaire, « trouble du langage » avec altération de l'expression et de la compréhension verbales chez les enfants d'âge scolaire.)
Études neuropsychologiques	Wiqq et al. 2016 . The neuropsychological function of children with achondroplasia. <i>A J Med Genet.</i> 170(11):2882-2888.	14 enfants âgés de 6 à 15 ans, achondroplases, ont eu une évaluation neuropsychologique complète et normalisée. En moyenne, tout en restant généralement dans les limites de la normale, des scores significativement inférieurs par rapport aux moyennes normalisées ont été identifiés sur les éléments suivants : QI complet, QI verbal, mémoire de travail, calcul, attention, fonctionnement exécutif et comportement comportemental. Des niveaux cliniquement significatifs de décalage ont été identifiés sur les mesures de : arithmétique, attention et fonctionnement exécutif. Ceci suggère la nécessité d'une évaluation neuropsychologique individuelle et du suivi des enfants atteints d'achondroplasie. La corrélation avec l'histoire médicale et l'éventuel trouble de l'audition n'est pas citée. Le bénéfice d'accompagnement éducatif ciblé doit être étudié.
Décalages de développement	Romeo et al. 2024 . Ligamentous laxity in children with achondroplasia : Prevalence, joint involvement, and implications for early intervention strategies. <i>Eur J Med Genet.</i> 2024 Apr;68:104930	Hypermobilité du genou chez 67% des 33 enfants achondroplases étudiés (Beighton score). La laxité ligamentaire peut affecter le développement psychomoteur, bien que son rôle soit encore débattu : retard de la marche et des troubles de la coordination, stratégies motrices compensatoires pour l'acquisition des transitions posturales.
Décalages de développement	Ireland et al. 2013 . The effect of height, weight and head circumference on gross motor development in achondroplasia. <i>J Pediatr Child Health.</i> 49(2):122-7.	Les données concernant les principales étapes motrices jusqu'à 5 ans étaient corrélées à la taille, au poids et au tour de tête à la naissance et à 12 mois chez 48 enfants atteints d'achondroplasie. Bien qu'en tant que groupe, les enfants atteints d'achondroplasie présentaient un décalage de la motricité globale, les différences de taille, de poids ou de circonférence de la tête au sein du groupe ne semblaient pas influencer le timing de la motricité globale avant 5 ans. La seule exception consistait en une transition en position assise, qui semble susceptible de se produire plus tôt si l'enfant est grand et plus lourd à 12 mois, et plus tard si l'enfant a une disproportion significative entre son corps et sa tête.
Décalages de développement	Ireland et al. 2012 . Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. <i>Dev Med Child Neurol.</i> 54(6):532-7.	Étude prospective dans laquelle les auteurs ont demandé à 48 familles d'Australie et de Nouvelle-Zélande de faire rapport tous les trois mois sur l'atteinte de 41 étapes par leur enfant.

		Conformément aux résultats de recherches antérieures, les enfants atteints d'achondroplasie dans cette étude ont montré un décalage dans le développement des compétences motrices et ambulatoires générales. Les jeunes enfants atteints d'achondroplasie présentent un certain nombre de stratégies de mouvement uniques qui semblent compenser les changements biomécaniques. Bien que des décalages aient été constatés dans le développement d'éléments utiles pour les scores de communication ultérieurs, ils ont été moins nombreux à présenter des différences dans le développement des compétences de communication précoce, de la motricité fine et de l'alimentation.
Décalages de développement	Ireland PJ et al. 2010 . Developmental milestones in infants and young Australasian children with achondroplasia. <i>J Dev Behav Pediatr</i> . 31(1):41-7.	Étude rétrospective visant à quantifier les données de développement neuro-moteur. 20 familles d'enfants atteints d'achondroplasie en Australie et en Nouvelle-Zélande ont été invitées à documenter l'âge d'acquisition pour 41 étapes majeures de la motricité fine, de la motricité fine ainsi que de la communication et de l'alimentation. Des décalages modérés ont été signalés pour l'ensemble des capacités motrices, de communication et d'alimentation, mais n'ont pas été observés lors du développement de la motricité fine.

Signes et complications chez l'adulte	Sources	Commentaires
Impact sur la qualité de vie	Maghnie et al. 2023 . Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2023 Mar 15;18(1)56.	Étude rétrospective sur 186 patients répartis dans 6 pays européens (âge moyen 21.7 ans). Impact sur échelle de qualité de vie par rapport à la population non achondroplase, en particulier sur l'activité physique, mobilité, douleur. Nécessité de soins spécifiques tout au long de la vie.
Impact sur la qualité de vie	Yonko et al. 2021 . Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. <i>Am J Med Genet</i> . 2021 Mar;185(3)695-701.	Étude des SF-36 Health scores de 25 adultes. Impact sur le bien-être physique et mental, avec 56% de pathologies psychiatriques rapportés dans cette cohorte.
Complications chez les adultes	Pauli et al. 2007 . The natural histories of bone dysplasias in adults--vignettes, fables and just-so stories. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i> . 145C(3):309-21.	Données publiées très limitées sur le suivi et les complications des adultes atteints d'achondroplasie. Des preuves anecdotiques et des vignettes de complications neurologiques à l'âge adulte telles que la sténose spinale lombo-sacrée et la claudication vertébrale intermittente ainsi que la persistance et l'aggravation de la cyphose dorso-lombaire Activités de la vie quotidienne et, en particulier, problèmes de mobilité nécessitant dans certains cas l'utilisation d'un fauteuil roulant et des ajustements à apporter à la maison et sur le lieu de travail. Complications liées à l'apnée obstructive du sommeil et aux troubles respiratoires du sommeil. Complications liées aux obstacles sociaux rencontrés par la communauté des adultes achondroplasie.

Mortalité	Hashmi et al. 2018 . Multicenter study of mortality in achondroplasia. <i>Am J Med Genet A</i> . 2018 Nov;176(11):2359-2364.	Etude rétrospective des causes de décès sur 855 patients achondroplases depuis 1975, répartis en 6 groupes d'âge. Les causes de décès chez ces patients ont évolué au cours des 30 dernières années, avec une diminution de la mort subite et des décès dus à la pneumonie ou à l'hydrocéphalie, mais une augmentation des décès cardiovasculaires, cérébrovasculaires et accidentels (mortalité due aux accidents de la route chez les achondroplases piétons).
Mortalité	Simmons et al. 2014 . Mortality in babies with achondroplasia: revisited. <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol</i> . 100(4):247-9.	Étude rétrospective visant à déterminer si les indices de mortalité ont changé au cours des dernières décennies aux États-Unis dans l'ACH, par comparaison d'une étude épidémiologique réalisée entre 1975 avec celui de 2005. 106 enfants nés de façon consécutive avec une achondroplasie ont été identifiés. Parmi eux 4 décès ont été rapportés, tous survenant au cours de la première année de vie. Le taux de mortalité dans la cohorte de cette étude était de 41,4 pour 1000 naissances vivantes, par comparaison, 77,6 pour 1000 naissances vivantes en 1987 et 16,03 pour 1000 naissances vivantes l'étude en 1975. Lorsque les 2 taux de mortalité ont été normalisés à la population américaine de 1975 pour une comparaison non biaisée, le SMR pour la présente étude (2,58) était près de la moitié du SMR (4,84) pour l'étude précédente. A noté, le taux de mortalité infantile dans cette cohorte était près de 6 fois plus élevé que la mortalité infantile dans la population générale en 2005 ; ce qui suggère que bien que la survie se soit probablement améliorée pour les enfants nés avec une achondroplasie, cette amélioration n'a pas été au même rythme que l'amélioration de la survie dans la population générale. Les enfants atteints d'achondroplasie présentent un risque de décès beaucoup plus élevé que la population en général.
Mortalité	Wynn et al. 2007 . Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. <i>Am J Med Genet A</i> . 143A(21):2502-11.	Étude rétrospective examinant les caractéristiques de la mortalité dans une population d'ACH par rapport aux données de mortalité d'une étude rétrospective réalisée en 1987. Les résultats ont montré que la mortalité globale et la mortalité par âge dans toutes les tranches d'âge restaient significativement augmentées sur la période étudiée : les taux de décès étaient similaires au cours des 42 années de suivi, ce qui suggère que des taux de mortalité plus élevés pourraient être toujours observés dans la population ACH contemporaine. Les décès accidentels, notamment neurologiques et liés aux maladies cardiaques sont augmentés chez les adultes ACH dans cette étude. La mortalité liée aux maladies cardiaques, entre 25 et 35 ans, était ainsi plus de 10 fois supérieure à celle de la population générale. La survie globale et l'espérance de vie moyenne de cette population d'ACH seraient réduites de 10 ans.
Mortalité	Hecht et al. 1987 . Mortality in achondroplasia. <i>Am J Hum Genet</i> . 41(3):454-64.	Etude rétrospectif : Les ratios de mortalité standardisés (RSM) ont été déterminés pour une cohorte historique d'individus achondroplases.

		La mortalité a augmenté à tous les âges, avec un SMR global de 2,27. La mort subite a été responsable de l'excès de décès chez les moins de 4 ans et la compression du tronc cérébral a été identifiée comme étant la cause de la moitié de ces décès. Les causes touchant le système nerveux central et les voies respiratoires n'ont pas augmenté de manière significative, mais représentent la moitié des décès chez les 5-24 ans. Les RSM n'ont pas augmenté de façon significative chez les personnes de plus de 34 ans. Cependant, les décès attribués à des causes cardiovasculaires ont augmenté dans le groupe d'âge des 25-54 ans, représentant 10 décès sur 17. Cette étude suggère que les anomalies osseuses associées à l'achondroplasie - c'est-à-dire le foramen magnum et la sténose du canal rachidien - pourraient avoir un effet significatif sur la mortalité à tous les âges, mais particulièrement chez les petits enfants.
--	--	--

Grossesse chez une femme ACH	Sources	Commentaires
Suivi de grossesse recommandations	Savarirayan et al. 2018 . Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia. <i>Am Journal Obs and Gynae</i> . 219 (6) 545–562.	Revue : Pour les femmes enceintes atteintes de dysplasie squelettique, il est recommandé de procéder à une évaluation médicale avant la conception afin d'organiser et optimiser la sécurité pendant la grossesse, ainsi que les options d'accouchement et d'anesthésie. Le conseil génétique avant la conception est lié à l'établissement du diagnostic correct de la patiente. La confirmation du diagnostic est donc essentielle. Les résultats des tests génomiques prénatals doivent être interprétés par des experts et mis en corrélation avec les données cliniques et radiologiques. La gestion de l'accouchement doit être discutée au début de la grossesse, y compris le lieu, le mode d'accouchement, l'anesthésie et le traitement péri-natal. Les femmes présentant un tronc court doivent être identifiées tôt, en raison du risque plus élevé de complications cardio-pulmonaires, de complications maternelles et d'accouchement prématuré pendant la grossesse. Une grossesse pour laquelle on soupçonne une dysplasie squelettique doit être référée à des centres appropriés dotés d'une expertise en échographie de haut niveau et d'une expertise diagnostique.
Suivi de grossesse recommandations	Melekoglu et al. 2017 . Successful obstetric and anaesthetic management of a pregnant woman with achondroplasia. <i>BMJ Case Rep</i> . 25;2017.	Revue : Les femmes atteintes d'ACH doivent être suivies tout au long de la grossesse avec des visites obstétricales fréquentes. Les auteurs recommandent la réalisation des tests de diagnostic prénatal invasifs pendant la période prénatale en raison du risque accru de complications obstétricales telles que les accouchements dystociques et/ ou prématurés et de permettre le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies fœtales. Le conseil prénatal, l'évaluation complète des risques potentiels et le traitement obstétrical et périopératoire doivent être supervisés par une

		équipe multidisciplinaire comprenant un obstétricien, un anesthésiste, un inhalothérapeute, un cardiologue et un néonatalogiste.
Mode d'Accouchement	Lattanzi et al. 1982 . Achondroplasia and pregnancy. <i>J Reprod Med</i> . 27(6):363-6.	Revue : dans cette revue, toutes les femmes atteintes d'ACH doivent subir une césarienne électorale en raison du rétrécissement uniforme du pelvis et de la disproportion céphalopelvienne avec position haute du fœtus. Ceci devrait être planifié avant début de travail.
Anesthésie Obstétricale	Pauli et al. 2019 . Achondroplasia : a comprehensive clinical review. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2019 Jan 3;14(1):1.	Revue : Pour cet auteur, l'anesthésie pour la césarienne reste à la fois controversée et difficile.
Anesthésie obstétricale	Prise en charge des maladies rares en anesthésie et analgésie obstétricales, Fuzier, Chassard, Mercier Elsevier, 2015 .	Prise en charge anesthésiologique pour l'accouchement doit être préférentiellement une ALR (avec éventuel échoguidage) mais certaines complications neurologiques et orthopédiques feront choisir l'AG.
Anesthésie Obstétricale	Dubiel et al. 2014 . Achondroplasia : anaesthetic challenges for caesarean section. <i>Int J Obstet Anesth</i> . 23(3):274-8.	Revue : aucun consensus sur le choix de l'anesthésie qui peut être générale, rachidienne ou épidurale. Pratiquement aucune donnée permettant de poser la décision. Les problèmes d'anesthésie liés aux caractéristiques staturale, respiratoire, et neurologique dans l'ACH rendent difficile la prise de décision sur le type d'anesthésie.
Anesthésie Obstétricale	Ando et al. 2014 . Anesthetic management for caesarean delivery in a parturient with achondroplasia <i>Masui</i> . 63(6):686-8. Cevik et al. 2010 . Anesthetic management of achondroplastic dwarf undergoing cesarean section--a case report. <i>Middle East J. Anaesthesiol.</i> ;20(6):907-10	Revue : Les anomalies de croissance osseuse entraîne des anomalies craniofaciales et vertébrales caractéristiques chez les patients atteints de ACH, ce qui complique les options d'anesthésie et pose des problèmes.
Anesthésie Obstétricale	Huang et al. 2008 . Anesthesia for cesarean delivery in an achondroplastic dwarf: a case report <i>AANA.J</i> . 6(6):435-6.	Report de cas : possible extension du cou limitée, sténose du foramen magnum, disproportion entre la langue et la cavité buccale, grande mandibule et instabilité atlanto-axiale pouvant aggraver les difficultés de gestion des voies respiratoires lors des anesthésies pour césarienne. Une cyphose sévère, une scoliose, une sténose de la colonne vertébrale et une diffusion imprévisible des anesthésiques locaux dans l'espace épidural et l'espace sous-arachnoïdien conduisent à une réticence à administrer une anesthésie locale chez les patients sous ACH.
Complications potentielles liée à ACH et grossesse	Pauli et al. 2019 . Achondroplasia : a comprehensive clinical review. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2019 Jan 3;14(1):1. Tyson et al. 1970 . Obstetric and gynecologic considerations of dwarfism. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 108(5):688-704.	Revue : La plupart des femmes atteintes d'ACH ont une taille de tronc presque normale, ce qui est probablement la raison pour laquelle la plupart peuvent mener une grossesse à terme. Les complications liées à la grossesse sont rares. Les plus graves, semblant se majorer pendant la grossesse, sont la claudication des membres inférieurs liée aux radiculalgies par canal lombaire étroit, et rarement une insuffisance respiratoire. Le risque cardiorespiratoire est accru chez les patients de très petite taille présentant un tronc plus court,

		chez celles présentant une déformation de la colonne vertébrale et chez ceux ayant déjà eu des complications de type syndrome d'apnée du sommeil.
Complications potentielles liée à ACH et grossesse	Vivanti et al. 2016 . Abnormal pelvic morphology and high cervical length are responsible for high-risk pregnancies in women displaying achondroplasia. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 11(1):166.	Une première évaluation échographique des femmes atteintes d'ACH peut mesurer la longueur cervicale, inhabituellement longue dans cette pathologie, et pouvant entraîner une dystocie due à une disproportion céphalopelvienne. Cela pourrait également compliquer la maturation cervicale avant l'extraction fœtale.
Complications potentielles liée à ACH et grossesse	Ghumman et al. 2005 . Pregnancy in an achondroplastic dwarf: a case report. <i>J Indian Med Assoc</i> . 103(10):536, 538.	Report de plusieurs cas : chez les femmes enceintes atteintes de ACH, des problèmes tels que prééclampsie, polyhydramnios, troubles respiratoires, bassin étroit nécessitant une césarienne plus basse, accouchement prématuré et fœtale ont été rapportés. Notamment, le risque accru de mortalité néonatale est dû à l'hydrocéphalie et à l'étroitesse de la cage thoracique.

Données de vie réelle et qualité de vie	Sources	Commentaires
Qualité de vie	Witt et al. 2019 . Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 9;14(1):194.	Série : étude transversale allemande : 47 enfants atteints d'achondroplasie et 73 parents d'une organisation allemande de patients de petite taille ont participé à la conférence. Les auteurs évalué la qualité de vie des enfants à l'aide du rapport générique Peds QL 4.0™ et des rapports des parents. La qualité de vie des parents a été évaluée à l'aide du questionnaire abrégé de 8 réponses. Les enfants atteints d'achondroplasie présentaient des scores de qualité de vie significativement inférieurs à ceux d'une population de référence en bonne santé, à la fois du rapport sur l'enfant et du parent ($p = \leq 0,01$), à l'exception du rapport sur le domaine émotionnel de l'enfant. Les parents ont signalé un état psychologique en plus grande difficulté par rapport à celle d'une population de référence allemande, mais aucun problème de santé physique. La qualité de vie des parents était un facteur important de prédiction de la qualité de vie des enfants déclarés par les mêmes parents, mais pas de la qualité de la vie des enfants déclarés par eux-mêmes.
Qualité de vie	Matsushita et al. 2019 . Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. <i>Calcif Tissue Int</i> . 104(4):364-372.	Série : Étude de 184 patients ACH pour déterminer si la taille finale influait sur la qualité de vie (QVLS) et quels types d'interventions médicales étaient associés positivement ou négativement à la qualité de vie. Le résumé de la composante physique (PCS) était significativement inférieur aux valeurs standard pour chaque âge, en particulier chez les personnes âgées, tandis que le résumé de la composante mentale (MCS) était similaire aux valeurs standard. Le résumé du rôle / de la composante sociale n'a été détérioré que chez les personnes âgées. La PCS était améliorée chez les patients dont la taille était égale ou supérieure à 140 cm ($p < 0,001$). Les PCS et

		MCS étaient fortement associés aux antécédents médicaux des chirurgies de la colonne vertébrale ($p < 0,001$ et $p = 0,028$, respectivement).
Qualité de vie	Dhiman et al. 2017 . Factors associated with health-related quality of life (HRQOL) in adults with short stature skeletal dysplasias. <i>Qual Life Res.</i> 26(5):1337-1348.	Série : Les personnes (> 18 ans) de Little People of America ont été invitées à remplir un sondage en ligne évaluant la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Les PCS (résumé de la composante du retentissement physique) et médianes étaient inférieures à la moyenne nationale de 50 ($p < 0,001$). La progression de l'âge était associée à une baisse significative de la PCS. La prévalence de la douleur était élevée (79,4%) ; cependant, seulement 5,9% ont consulté un spécialiste de la douleur. Les facteurs significatifs d'une PCS inférieure comprenaient l'âge > 40 ans ($p = 0,020$), la dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale (SED) ou la dysplasie diastrophique par rapport à l'achondroplasie. Pour le MCS (Mental Component Summary), les facteurs importants étaient le manque de soutien social ($p = 0,002$) et le fait d'être traité différemment / de se sentir stigmatisé par les prestataires de soins de santé ($p = 0,022$).
Qualité de vie	Sommer et al. 2017 . 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). <i>Disabil Rehabil.</i> 39(24):2499-2503.	Un nouvel instrument, « l'échelle d'expérience de vie personnelle achondroplasique » (APLES), destiné à évaluer le fardeau de la maladie et le fonctionnement du point de vue du patient des enfants et adolescents atteints d'achondroplasie, a été mis au point dans sa version pilote en se basant sur la « classification internationale de fonctionnement, d'invalidité et de la santé (ICF-CY : Children & Youth version). Il a été mis au point à la suite d'entretiens avec des groupes de discussion, qui sont une méthode efficace pour susciter des expériences, des croyances, des points de vue, des compréhensions, des perceptions, des impressions, des besoins et des préoccupations ainsi que des attitudes.
Qualité de vie	Rohenkohl et al. 2015 . Living with achondroplasia- how do young persons with disproportional short stature rate their quality of life and which factors are associated with quality of life ? <i>Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.</i> 43(6):433-41.	Une étude évaluant la qualité de vie (QV) chez 89 patients de petite taille, âgés de 8 à 28 ans. La qualité de vie, les points positifs, la dynamique et les difficultés des jeunes patients atteints d'achondroplasie ne différaient pas sensiblement d'un échantillon de personnes choisies comme population contrôle. Cependant, les participants ont signalé davantage de problèmes de comportement et de limitations de leur qualité de vie physique et sociale que les patients avec un autre diagnostic de petite taille. Les points positifs et les difficultés, les convictions liées à la taille et le soutien social étaient fortement corrélés à la qualité de vie. Des caractéristiques telles que la taille semblent moins importantes pour la qualité de vie perçue par soi-même que les points positifs ainsi que les difficultés et les facteurs psychosociaux protecteurs.
Self help	Rohenkohl et al. 2016 . Evaluation of a Self-Help Supported Counseling Concept for Children and Adolescents with Disproportional Short Stature. <i>Clin Pediatr.</i> 228(1):17-23.	Série : les données de qualité de vie de 58 enfants / adolescents (8-17 ans) présentant un diagnostic d'achondroplasie ont été collectées à 2 points de mesure au cours d'une année à l'aide du questionnaire QoLISSY (rapport auto / parental).

		Les résultats montrent une augmentation plus importante de la qualité de vie dans le groupe d'intervention active par rapport à un groupe de contrôle passif ($p = 0,005$). L'augmentation de la qualité de vie auto déclarée par les patients atteints était significativement plus élevée que dans le rapport parent ($p = 0,048$). Il est conclu que les patients atteints d'achondroplasie bénéficient d'un concept d'éducation et d'accompagnement par auto valorisation.
Self help	Nishimura et al. 2014 . Psychosocial profiles of children with achondroplasia in terms of their short stature-related stress: a nationwide survey in Japan. <i>J Clin Nurs</i> . 23(21-22):3045-56.	Série : étude évaluant les profils psychosociaux et les processus d'adaptation chez les enfants atteints d'achondroplasie. Bien que les enfants atteints d'achondroplasie aient connu plus de facteurs de stress liés à la petite taille, il n'y avait aucune preuve de mauvaise adaptation psychosociale. Cette découverte suggère que le processus d'adaptation ainsi que des ressources d'adaptation telles que l'auto-efficacité pourraient être des cibles importantes pour favoriser l'adaptation psychologique chez les enfants atteints d'achondroplasie.
Douleur, exercice, fonctionnement	Alade et al. 2013 . Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients. <i>Clin Genet</i> . 84(3):237-43.	Série : Une large enquête transversale en ligne auprès de 361 personnes présentant une stature courte (> 10 ans) décrivait la prévalence de la douleur, ses caractéristiques et la relation entre douleur et fonction. La prévalence de la douleur chronique par selon ce questionnaire rapide était de 70,3%. Les femmes ont signalé plus de douleur que les hommes (73% vs 63% $p = 0,04$). Le score de gravité de la douleur (moyenne de la douleur actuelle, maximale, minimale et moyenne) était en moyenne de $3,3 \pm 2/10$ tandis que le score d'interférence de la douleur (avec les activités quotidiennes) était en moyenne de $3,4 \pm 2,7$ sur cette échelle de 10 points. Selon l'échelle sur Bleck, 20,5% avaient une capacité fonctionnelle faible ou nulle. L'augmentation de l'âge et la diminution de l'ambulation prédit de manière indépendante la douleur chronique.
Douleur, exercice, fonctionnement	Ain et al. 2010 . Progression of low back and lower extremity pain in a cohort of patients with achondroplasia. <i>J Neurosurg Spine</i> . 13(3):335-40.	Etude : la gravité de la douleur, la répartition corporelle de la douleur, l'incapacité fonctionnelle, la détresse psychologique, les symptômes physiques autres que la douleur et l'utilisation des soins de santé ont été évalués chez 181 personnes atteintes d'achondroplasie. Les douleurs au bas du dos et / ou aux membres inférieurs lors de la visite initiale et d'un suivi d'un an au moyen de questionnaires d'autoévaluation ont également été étudiés. Lors du suivi, la gravité des douleurs au dos était inchangée. Les patients ont signalé une progression significative de la douleur du dos vers les membres inférieurs et une augmentation significative de l'intensité globale de la douleur des membres inférieurs. Il y a également eu une augmentation significative de l'utilisation des soins de santé dans l'ensemble avec l'âge. Comparés aux patients souffrant uniquement de douleurs dorsales, les patients souffrant de douleurs dorsales et proximales ou distales des jambes avaient une auto-évaluation de la gravité de la douleur plus élevée ; incapacité fonctionnelle plus élevée; et plus de symptômes de dysfonctionnement de l'intestin et de la

		vessie, des troubles du sommeil, un engourdissement des extrémités et des difficultés psychologique.
Douleur, exercice, fonctionnement	Farmer et al. 2009 . Lumbar fusion in achondroplasia: does fusion to the sacrum affect function? <i>J Pediatr Orthop</i> .29(5):476-80.	Étude visant à déterminer l'effet fonctionnel de la fusion lombaire sur le sacrum chez 66 patients atteints d'achondroplasie. Sur les 35 qui ont retourné les questionnaires, 13 avaient des fusions au sacrum et 22 ne l'avaient pas. Il y avait une tendance à plus de douleur dans le groupe « sacrum fusionné » (P = 0,1). Il n'existait aucune différence statistiquement significative entre les difficultés liées aux activités, mais une tendance à des difficultés accrues en matière d'hygiène aux toilettes dans le groupe présentant une fusion avec le sacrum.
Douleur, exercice, fonctionnement	Takken et al. 2007 . Cardiopulmonary exercise capacity, muscle strength, and physical activity in children and adolescents with achondroplasia. <i>J Pediatr</i> . 150(1):26-30.	Une étude dans laquelle la réponse à l'exercice et à la force musculaire chez les enfants atteints d'achondroplasie a été comparée à celle de pairs en bonne santé Les patients (7,8 garçons et 10 filles, d'âge moyen, 11,8 ans) atteints d'achondroplasie ont effectué un test d'effort maximal sur tapis roulant. La capacité d'exercice cardiopulmonaire et la force musculaire chez les enfants atteints d'achondroplasie ont été réduites par rapport aux valeurs de référence. Un niveau d'activité physique réduit et des altérations de la capacité fonctionnelle ont également été observés dans le groupe achondroplasie.
Histoire naturelle	Cole et al. 2021 . Pubertal growth in height, sitting height and leg length in achondroplasia. <i>Ann Hum Biol</i> . 2021 Feb;48(1):8-14.	Étude anthropométrique sur 160 patients âgés de 7 à 20 ans : pic de vitesse de croissance à 13,3 ans chez les garçons, et 11,3 ans chez les filles (4,3cm/an et 4,4 cm/an). Pas de pic pour les membres inférieurs.
Histoire naturelle	Hoover-Fong et al. 2021 . Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. <i>Genet Med</i> . 2021 Aug;23(8):1498-1505.	1374 patients achondroplasies inclus dans le registre d'histoire naturelle CLARITY, issus de 4 centres aux Etats-Unis, entre 1957 et 2017 (données REDcap). 48,8% de femmes, âge moyen 15,4 ans. 20 décès dont 6 de cause inconnue. 496 patients toujours en cours de suivi dans ces 4 centres. 76% présentaient une mutation <i>FGFR3</i> de novo, 13,9% l'avaient hérité, 10,1% inconnu (analyse <i>FGFR3</i> depuis 1994). 12,7% nés prématurément avant le terme de 37 SA. Poids de naissance et PC significativement plus importants que la population classique. 6,3% d'enfants adoptés dans la cohorte. 1,2% ont eu une chirurgie orthopédique d'allongement (contre 60% au Japon), 0,1% ont été traités par GH, 0,8% ont participé à des essais cliniques (thérapeutiques innovantes). Seuls 12,2% n'ont jamais été opérés. Découverte de SAS modéré à sévère chez 38,4%.

Histoire naturelle	Okenfuss et al. 2020 . Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. <i>Am J Med Genet A</i> . 2020 Nov;182(11):2540-2551.	Étude rétrospective sur 114 patients en Californie sur 20 ans (3 décès au cours du suivi) : 83% avaient eu une imagerie neuroradiologique (IRM ou TDM), montrant 45,7% de sténose du foramen magnum (seulement 6,3% avaient une indication opératoire, âge moyen 6,7 ans). 69% avaient un SAOS.
Impact	Hoover-Fong et al. 2021 . Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. <i>Bone</i> . 2021 May;146:115872.	Revue de la littérature sur l'impact de l'achondroplasie : - Qualité de vie chez les adultes : meilleur SF 36 scores quand la taille est > 140 cm. Impact sur l'estime de soi, impact sur la santé mentale par rapport à la population classique. Rôle de la douleur lombaire chronique. - Qualité de vie chez les adolescents/enfants : SF 36 scores bien plus bas dans cette population (bien que le SF 36 ne soit pas validé chez les mineurs), idem QoLISSY. Amélioration du QoLISSY après un événement social, programme d'éducation thérapeutique. Besoin d'assistance et indépendance différée pour ces enfants (WeeFIM II) concernant la toilette, l'hygiène intime, habillage. Indice de mobilité fonctionnelle proportionnelle à la taille des membres. - aspects neurochirurgicaux : le scoring AFMS est indispensable pr orienter la PEC des sténoses. - PC : atteinte de 90% du PC définitif à l'âge de 2 ans pour 90% des enfants achondroplases (plus d'un an plus tôt que la population classique). - Cyphose thoracolombaire et hyperlordose : 15% des adolescents gardent une cyphose thoracolombaire angulaire, augmentant le risque de sténose médullaire. 80% des enfants et 90% des adultes ont une hyperlordose lombaire. - Sténose médullaire : 20% à 20 ans, 80% à 60 ans. - Troubles respiratoires du sommeil : > 50% des enfants ont un SAOS. - Genu varum : apparait dès l'âge de 3 ans, touche 93% des adultes. 17% sont opérés. - Croissance, Harmonie des membres/proportion du corps : membres inférieurs environ 50% plus courts, et membres supérieurs 35% plus courts que la population classique. Moins de différence sur la taille assise. Début de puberté féminine légèrement plus tardive (13,3 ans vs 12,8 ans). - Mortalité : surrisque lié aux sténoses cervicomédullaires chez les < 4 ans, surrisque cardiovasculaire chez les 25-54 ans, pas de surrisque retrouvé de développement de cancer. - Aspects métaboliques : le surpoids et l'obésité influencent la survenue de SAS, sténose et malformations des membres. BMI et périmètre abdominal augmentent avec l'âge. Cercle vicieux : manque de mobilité, prise de poids, douleur chronique.
Comorbidités	Pimenta et al. 2023 . Higher rates of non-skeletal complications and greater healthcare needs in achondroplasia compared to the general UK population:	Etude rétrospective basée sur le registre britannique « Clinical Practice Research Database » (CPRD) évaluant les complications de 514 enfants achondroplases versus 2052 contrôles. Les complications squelettiques et non

	a matched cohort study using the CPRD database. <i>Orphanet J Rare Dis</i> (2023) 18:211.	squelettiques surviennent aux âges < 11 ans ou > 60 ans, nécessitant plus de soins chez le médecin généraliste et de nombreux médecins spécialistes par rapport à la population contrôle. Importance d'un parcours de soins coordonné et multidisciplinaire dans l'achondroplasie.
Comorbidités	Stender et al. 2022 . Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. <i>Bone</i> . 2022 Sep;162:116472.	Revue de la littérature sur 73 études rétrospectives portant sur les comorbidités : Chez l'enfant : cyphose, manifestations neurologiques, SAS, genu varum, surdité, douleurs. Chez l'adolescent : manifestations neurologiques, douleur des bras-jambes-cou. Chez l'adulte : douleur, facteurs de risque cardiovasculaires, surpoids, obésité.
Croissance	Hoover-Fong et al. 2021 . Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study—a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2021 Dec 23;16(1):522.	1374 patients achondroplases inclus dans le registre d'histoire naturelle CLARITY, issus de 4 centres aux Etats-Unis, entre 1957 et 2017 (données REDcap). Taille moyenne à 5 ans : 85-87 cm chez les filles, 86-88 cm chez les garçons. Taille moyenne à 10 ans : 104-106 cm chez les filles, 105-108 cm chez les garçons. A 15 ans, la taille des filles achondroplases en Argentine est plus faible de 3 cm qu'en Europe, �tats Unis et Australie (116 vs 119-121 cm). Poids moyen à 5 ans : 14-16 kg chez les filles, 15-16 kg chez les garçons. Poids moyen à 10 ans : 24-26 kg chez les filles, 24-26 kg chez les garçons. A 15 ans et 17 ans, le poids des filles achondroplases aux Etats-Unis est plus élevé qu'en Europe et Australie (43 kg vs 36-40 kg et 47 kg vs 41-44 kg).
Croissance	Neumeyer et al. 2021 . Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. <i>Am J Genet Med A</i> . 2021 Feb;185(2):401-412.	Présentation de courbes de croissance construites à partir de données européennes pour aider au suivi clinique des enfants achondroplases. Exemples d'application en routine.
Qualité de vie	Murton et al. 2023 . Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. <i>Adv Ther</i> 2023 Sep;40(9):3639-3680.	Revue de la littérature (59 études incluses) sur le poids de l'achondroplasie sur la qualité de vie, impact économique : impact sur le bien être mental, coût lié aux hospitalisations ;
Qualité de vie	Constantinides et al. 2022 . Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. <i>Disabil Rehabil</i> . 2022 Oct;44(21):6166-6178.	Revue de la littérature (23 études incluses utilisant les échelles de qualité de vie PedsQL, SF36, QoLISSY) : tous les scores sont plus faibles que dans la population classique. La disproportionnalité de la petite taille a un impact important dans les limitations.
Qualité de vie parents	Pfeiffer et al. 2021 . Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. <i>Qual Lif Res</i> . 2021 Jan;30(1):203-215.	Etude du bien être parental de 36 parents d'enfants achondroplases sur 4 domaines : responsabilité en tant qu'aidant principal, bien être émotionnel, famille, travail. Importance de la prise en compte du bien être parental en même temps que la prise en charge médicale de l'enfant.

Qualité de vie enfants	Pfeiffer et al. 2021 . Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. <i>Am J Med Genet A</i> . 2021 Jan;185(1):33-45.	Évaluation du bien-être des enfants achondroplasies à travers des évaluations d'activités de la vie quotidienne : mobilité, dimension émotionnelle et sociale, besoin d'assistance. Nécessité d'aide principalement pour atteindre des objets en hauteur, toilette. Les enfants se sentent différents, parfois frustrés, impact social lié à la limite de la pratique sportive et le regard de l'autre.
------------------------	--	---

Revue générale et guides de suivi	Sources	Commentaires
Consensus	Savarirayan et al. 2022 . International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. <i>Nat Rev Endocrinol</i> . 2022 Mar;18(3):173-189.	Consensus élaboré par 55 experts issus de 16 pays sur les items suivants : - diagnostic, conseil génétique, projet de grossesse, - management multidisciplinaire au long cours, - particularités chez l'enfant, - sténose du foramen magnum, - croissance et développement, - particularités à l'adolescence, - particularités à l'âge adulte, - en fonction des besoins : moelle, genu varum, sommeil, ORL, maxillo-facial, anesthésie, douleur, poids, soutien psychosocial.
Consensus européen	Cormier-Daire et al. 2021 . The first European consensus on principles of management for achondroplasia. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2021 Jul 31;16(1):333.	Principes de management de l'achondroplasie développés par le EAF (European Achondroplasia Forum) : - Nécessité d'une PEC en équipe multi disciplinaire expérimentée, au long cours. Surveillance rapprochée les 2 premières années de vie. - Dès que le diagnostic d'achondroplasie est suspecté en pré ou post natal, la famille doit être reçue rapidement par un clinicien expérimenté dans la PEC et le suivi des enfants achondroplasies. - Les décisions doivent être discutées en équipe multidisciplinaire en impliquant le patient et sa famille. - La priorité doit être donnée à l'autonomisation, l'identification des problèmes, soutenir les familles et encourager un mode de vie sain. - Accès aux traitements adaptés et innovants quand ils sont disponibles. - Proposition de conseil génétique et éducation lors d'un projet de grossesse, consultation de transition lors du passage à l'âge adulte.
Professionnels impliqués - Guidelines	Ireland PJ et al. 2012 . Medical management of children with achondroplasia: evaluation of an Australasian cohort aged 0-5 years. <i>J Paediatr Child Health</i> . 48(5):443-9.	Données sur l'utilisation des services médicaux et thérapeutiques pour les enfants atteints d'achondroplasie via un questionnaire, sur la base des recommandations des directives pour la supervision de la santé (Heath Supervision Guidelines publié par l'American Academy of Pediatrics en 1995) L'accès aux généticiens cliniciens et aux pédiatres au cours de la première année est élevé, comme le recommandent les directives de l'American Academy of Pediatrics de 2005. L'utilisation de l'IRM / CT craniocervicale, des études de polysomnographie et de la révision formelle de la parole semble faible, reflétant davantage l'accent mis sur la surveillance clinique de la

		compression de la moelle cervicale et des troubles respiratoires du sommeil, ainsi que les difficultés d'accès aux services de polysomnographie et d'orthophonie. Les taux d'insertion des tubes transtympaniques (16% à l'âge de 3-4 ans) amygdaléctomie / adénoïdectomie (12% à l'âge de 3-4 ans) et de décompression cervico-médullaire (0 à l'âge de 3-4 ans, mais 7.5% à l'âge de 0-1 ans) sont similaires aux résultats rapportés précédemment. Plus de la moitié des enfants ont eu accès à des services de physiothérapie et / ou d'ergothérapie.
Revue générale	Savarirayan et al. 2022 . 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. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2022 Jun 13;17(1):224.	Opinion de 14 experts sur l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé des personnes achondroplasies (HRQoL) et l'impact du vosoritide sur le long terme : plus le traitement est débuté précocément, plus les effets seront positifs sur la cyphose, sténose du foramen magnum et médullaire, SAS.
Revue générale	Pereira E. 2019 . Achondroplasia. <i>Pediatr Rev.</i> 40(6):316-318.	Un aperçu général de l'achondroplasie, de la présentation clinique et de la prise en charge.
Revue générale	Fredwall et al. 2019 . Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. <i>Clin Genet.</i>	Propositions de stratégie de suivi et prise en charge des personnes ayant une achondroplasie.
Revue générale	Pauli et al. 2019 . Achondroplasia : a comprehensive clinical review. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019 Jan 3;14(1):1.	Présentation très complète de l'ACH, et de son histoire naturelle, des complications possibles et des stratégies de suivi et prise en charge des personnes ayant une achondroplasie.
Revue générale	Sabir and Cole. 2019 . The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 14 (1), 300.	Une revue de littérature rétrospective couvrant les maladies osseuses rares, y compris la présentation d'ACH et avec une attention particulière sur les dernières nouvelles thérapies dans les études cliniques pour l'achondroplasie.
Revue générale	Legeai-Mallet et al. 2017 . Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. <i>Dev Dyn.</i> 246(4):291-309.	Les auteurs discutent des mécanismes moléculaires qui régulent le développement des chondrocytes au niveau de la plaque de croissance, pathogénèse de l'Ach et des approches thérapeutiques en cours d'évaluation pour améliorer la croissance endochondrale chez les personnes atteintes d'Ach et d'affections du spectre FGFR3.
Revue générale	Bouali et al. 2015 . Achondroplasia : Current Options and Future Perspective. <i>Pediatr Endocrinol Rev.</i> 12(4):388-95.	Plusieurs traitements de l'ACH sont présentés, allant de l'allongement chirurgical des membres au traitement par l'hormone de croissance recombinante (rhGH), en passant par les traitements innovants et notamment, le type Natriuretic Peptide C (CNP). Une étude comparative des bénéfices/ complications et des inconvénients de ces différentes stratégies sont discutés.
Revue générale	Ireland et al. 2014 . Optimal management of complications associated with achondroplasia. <i>Appl Clin Genet.</i> 24;7:117-25.	Cette revue reprend la littérature générale et les résultats des recherches sur les aspects fonctionnels et médicaux des personnes atteintes d'achondroplasie et présente un modèle imagé de l'achondroplasie basé sur la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF).

Revue générale	Wright et al. 2012 . Clinical management of achondroplasia. <i>Arch Dis Child</i> . 97(2):129-34.	Propositions de stratégie de suivi et prise en charge des personnes ayant une achondroplasie.
----------------	--	---

Thérapeutiques innovantes	Sources	Commentaires
Physiopathologie	Ornitz et al. 2017. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. <i>Dev Dyn</i>. 246(4):291-309. Narayana J, Horton WA. 2015. FGFR3 biology and skeletal disease. <i>Connect Tissue Res</i>. 56(6):427-33.	FGFR3 est l'un des 4 récepteurs de haute affinité pour les ligands canoniques du FGF. Il agit dans de nombreux tissus et joue un rôle particulier dans le développement du squelette, en particulier la croissance osseuse post-embryonnaire, où il inhibe la prolifération et la différenciation des chondrocytes. Les mutations de gain de fonction provoquent les formes de chondrodysplasie les plus courantes chez l'homme. Déclenchée par la liaison du ligand ou, dans certains cas, spontanément par la mutation elle-même, l'activation de FGFR3 implique la dimérisation des monomères du récepteur, la phosphorylation de résidus de tyrosine spécifiques dans le domaine kinase du récepteur et dans le substrat FRS2, facteur de récepteur du fibroblaste 2. Les molécules de signalisation recrutées par cette phosphorylation, protéines SMAD / MAP kinase, propagent les signaux à travers des cascades successives, elles-mêmes répondant à différents systèmes de modulation. L'analyse des conséquences des mutations de <i>FGFR3</i> a révélé une signalisation accrue grâce à une combinaison de mécanismes comprenant la stabilisation du récepteur, une dimérisation accrue et une activité augmentée de la tyrosine kinase. Paradoxalement, cette augmentation de la signalisation FGFR3 inhibe profondément la prolifération et la maturation des chondrocytes sur plaque de croissance, ce qui entraîne une diminution de la taille de la plaque de croissance, une réduction du volume de l'os trabéculaire et une réduction de la croissance de l'os.
Cibles thérapeutiques	Klaq et al. 2016 . Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. <i>Hum Mol Genet</i> . 15;25(R1):R2-8.	Plusieurs approches visant à réduire la signalisation de la voie FGFR3 en bloquant l'activation du récepteur ou en inhibant les signaux en aval sont proposées. 5 études précliniques sur la souris sont prometteuses. - Deux thérapies candidates ciblent le domaine extracellulaire de FGFR3. Le premier est un récepteur-leurre qui entre en compétition pour activer les ligands. Le second est un peptide de blocage synthétique qui empêche les ligands de se lier et d'activer le FGFR3. Deux médicaments bien établis, les statines et la méclozine, améliorent la croissance des souris ACH. - Le traitement candidat le plus avancé utilise un analogue du peptide natriurétique de type C (CNP), qui antagonise la voie des SMAD et MAP kinase en aval du récepteur FGFR3 et peut également agir indépendamment dans la plaque de croissance. Seul l'analogue CNP a atteint les phases d'essais cliniques en 2019. (Les résultats préliminaires des études de phase 2 montrent

		une augmentation substantielle du taux de croissance des enfants ACH après six mois de traitement sans effets indésirables graves). Les principales avancées de la thérapie génique comprennent l'émergence du virus recombinant adénovirus comme vecteur de choix, l'ingénierie de la capsid en vue de cibler des vecteurs sur des tissus spécifiques et la mise au point de méthodes permettant de diriger les vecteurs vers les chondrocytes articulaires.
TransCon CNP	Breinholt et al. 2019 . 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. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 370(3):459-471.	TransCon CNP est un peptide natriurétique de type C (CNP-38) conjugué par un agent de liaison clivable à une molécule porteuse de polyéthylène glycol, conçu pour fournir des taux systémiques prolongés de CNP, permettant une seule administration sous-cutanée hebdomadaire. Chez les souris et les singes cynomolgus, une exposition prolongée au CNP via TransCon CNP était plus efficace pour stimuler la croissance osseuse qu'une exposition intermittente au CNP. Le TransCon CNP a été bien toléré, sans aucun effet cardiovasculaire indésirable à des niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition thérapeutique clinique attendue. Les données précliniques montrent que TransCon CNP pourrait être un médicament efficace et bien toléré qui fournit des concentrations soutenues de CNP permettant une dose unique par semaine, tout en évitant des concentrations systémiques élevées en bolus de CNP pouvant induire des effets secondaires cardiovasculaires.
CNP	Savarinayan et al. 2019 . C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. <i>N Engl J Med.</i> 381(1):25-35.	Une étude multinationale de phase 2 sur la détermination de la posologie optimale, et le profil d'innocuité / effets secondaires de l'administration sous-cutanée une fois par jour de vosoritide (un analogue biologique du CNP) chez 35 enfants (âgés de 5 à 14 ans) achondroplasie. Des effets indésirables sont survenus chez 35 patients sur 35 (100%) et des effets indésirables graves chez 4 patients sur 11 (11%). Le traitement a été interrompu chez 6 patients. Au cours des six premiers mois de traitement, une augmentation de la vitesse de croissance annualisée liée à la dose de 15,0 µg par kilogramme a été observée avec le vosoritide, et une augmentation soutenue de la vitesse de croissance annualisée a été observée aux doses de 15,0 et 30,0 µg/kg jusqu'à 42 mois. Parmi les patients ayant reçu la dose de 15,0 µg/kg, la vitesse de croissance annuelle moyenne était de 5,51 cm par an, calculée entre 30 et 42 mois. Ce changement représente une augmentation annuelle de 1,46 cm par rapport le baseline. Parmi les patients qui ont reçu la dose de 30,0 µg/kg, la vitesse de croissance annuelle moyenne était de 5,60 cm par an, calculée entre 18 et 30 mois. Ce changement représente une augmentation annuelle de 1,10 cm par rapport le baseline.
CNP	Sabir et al. 2019 . The evolving therapeutic landscape of genetic skeletal disorders. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 14 (1), 300.	Revue générale autour des agents pharmacologiques : Vosoritide (un analogue biologique du CNP) Certains patients avec ACH ont des niveaux élevés de CNP suggérant que la résistance naturelle peut être un problème.

		De plus, les injections quotidiennes sous-cutanées ne sont pas idéales. La courte durée de vie du Vosoritide conduit à des ratios pic / creux élevés avec une hypotension observée chez certains patients coïncidant avec des concentrations sanguines maximales indiquant une relation causale. TA-46 un piège à ligand recombinant FGFR3; une forme soluble de FGFR3 humain), était initialement développé par Therachon AG. Pfizer a récemment acquis Therachon, donc TA-46 sera connu sous le nom de Recifercept. TA-46 se lie aux ligands naturels de FGFR3, empêchant les ligands de se lier au récepteur FGFR3 / suractivant les voies STAT1 et MAPK. Ainsi, le TA-46 est effectivement un récepteur leurre ou un « piège à ligands ». TA-46 normalise ainsi la signalisation FGFR3 hyperactive à un niveau plus racine. TA-46 a reçu la désignation de médicament orphelin par l'EMA (Agence médicale européenne) et la FDA (agence américaine de la Food and Drug Administration) en 2018 et les études de phase 1 ont été achevées et les études de phase 2 sont prévues pour la fin de 2019. Études de sFGFR3 (FGFR3 soluble protéine) dans les modèles de souris ACH ont démontré le sauvetage des symptômes avec des souris traitées présentant des proportions corporelles similaires à leurs homologues de type sauvage en bonne santé, ce qui est une nette amélioration de l'augmentation de la longueur naso-anale montrée par CNP. L'objectif est que le TA-46 agisse non seulement pour augmenter la croissance verticale mais aussi pour l'épaisseur osseuse. Cela pourrait potentiellement signifier une augmentation de la largeur du foramen vertébral, diminuant ainsi la morbidité significative causée par la sténose spinale. Infigratinib, un TKI (inhibiteur de la tyrosine kinase) pan-FGFR (1 à 3), plus sélectif du FGF3 que les autres FGFR, qui a déjà montré une activité clinique significative chez les patients atteints de cholangiocarcinome, a été développé par QED Tx pharmaceutiques. L'infigratinib bloque l'activité de la tyrosine kinase principalement du récepteur MAPK (mais également des voies STAT et SOX9) de manière intracellulaire et donc de la signalisation en aval. Il contrecarre donc l'hyperactivité du FGFR3. Les essais de phase 1 dans les modèles de souris ACH ont montré des améliorations dans les squelettes axial et appendiculaire, ainsi que la correction des anomalies du foramen magnum et des défauts du disque vertébral, agissant non seulement par la voie MAPK, mais aussi par STAT et SOX9. La croissance osseuse a été signalée comme 2 à 3 fois supérieure à celle du BMN-111 et aucun autre effet secondaire brut n'a été observé, probablement car l'Infigratinib est sélectif des ITG du FGFR3 par rapport au FGFR1 / 2.
CNP	Legeai-Mallet et al. 2016 . C-Type Natriuretic Peptide Analog as Therapy for Achondroplasia. <i>Endocr Dev.</i> 30:98-105.	CNP (ou BMN111) est l'une des stratégies les plus prometteuses à ce jour. BMN111 agit comme un régulateur clé de la croissance osseuse longitudinale

		en régulant négativement la voie des SMAD/ MAPK, qui est activée à la suite d'une mutation de gain de fonction du FGFR3. Des études précliniques ont montré que le traitement par BMN111 entraînait une amélioration importante des paramètres squelettiques chez le modèle murin Fgfr3Y367C / + modèle reproduisant le phénotype humain ACH.
CNP	Lorget et al. 2012. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. <i>Am J Hum Genet</i>. 91(6):1108-14.	Dans les chondrocytes de plaque de croissance humaine ACH traités par CNP, les auteurs ont démontré une diminution de la phosphorylation des kinases 1 et 2 régulées par le signal extracellulaire, confirmant que cet analogue du CNP inhibe l'activation de MAPK médiée par le facteur de croissance des fibroblastes. Ils ont également constaté que chez des souris Fgfr3 (Y367C / +), le traitement avec cet analogue du CNP entraînait une récupération significative de la croissance osseuse. Les auteurs ont observé une augmentation de la longueur des squelettes axiaux et appendiculaires et une amélioration des caractéristiques cliniques liées à la pathologie ACH, notamment un aplatissement du crâne, une réduction de la morsure croisée, un redressement des tibias et des fémurs et une correction du défaut du plateau de croissance.
Meclozine	Matsushita et al. 2015. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the FGFR3 gene. <i>Endocrinology</i>. 156(2):548-54.	La méclozine, médicament antihistaminique, inhibe la signalisation FGFR3 élevée dans les cellules chondrocytaires. Les effets de la méclozine sur des modèles murins ACH portant le transgène Fgfr3 (ach) hétérozygote ont été étudiés. Chez la souris Fgfr3 (ach), la méclozine a considérablement augmenté la longueur corporelle après 2 semaines d'administration. À la maturité squelettique, les longueurs des segments osseux comprenant le crâne, le radius, l'ulna, le fémur, le tibia et les vertèbres étaient significativement plus longs chez les souris Fgfr3 (ach) traitées à la méclozine que chez les souris Fgfr3 (ach) non traitées.
Meclozine	Matsushita et al. 2013. Meclozine Facilitates Proliferation and Differentiation of Chondrocytes by Attenuating Abnormally Activated FGFR3 Signaling in Achondroplasia. <i>PLoS One</i>. 8(12):e81569.	Expériences menées sur des cellules chondrocytaires de chondrosarcome de rat (RCS) exprimant des taux élevés de FGFR3. Les auteurs ont découvert que la méclozine facilite la prolifération des chondrocytes et atténue la perte de matrice extracellulaire dans les cellules de chondrosarcome de rat (RCS) traitées au FGF2 ; La méclozine régule à la baisse la phosphorylation de ERK mais pas de MEK dans les cellules RCS traitées avec FGF2. De même, la méclozine augmente la prolifération de cellules RCS exprimant des mutants constitutivement actifs de MEK et de RAF mais pas de ERK, ce qui suggère que la méclozine régule à la baisse le signal de FGFR3 en atténuant éventuellement la phosphorylation de ERK. Les auteurs ont constaté que la méclozine était aussi efficace que le CNP pour atténuer la signalisation anormale du FGFR3.

Statines	Bush et al. 2015 . A new prescription for growth? Statins, cholesterol and cartilage homeostasis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i> .23(4):503-6.	Les statines pourraient améliorer la chondrogenèse dans un modèle murin in vivo d'ACH. Le traitement par les statines, et donc l'inhibition de la synthèse du cholestérol, augmente la croissance osseuse en réduisant les niveaux de protéine FGFR3 constitutivement active via la destruction du protéasome8. Bien que le traitement par statines ait amélioré le « nanisme » chez des modèles murins FGFR3 ACH, l'administration du médicament n'a pas affecté le développement osseux chez les témoins. Ces résultats mettent en évidence une interaction complexe entre la signalisation du cholestérol et le développement du cartilage et suggèrent que les statines jouent un rôle dans la régulation de l'abondance des protéines aberrantes, du moins dans le cas du FGFR3 mutant.
Statines	Yamashita et al. 2014 . Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. <i>Nature</i> . 513(7519):507-11.	Les auteurs ont constaté que les statines pouvaient corriger le cartilage dégradé sur deux modèles de cellules cartilagineuses modifiées par la technique iPSC ACH. De même, le traitement des modèles murins ACH avec de la statine a permis une récupération significative de la croissance osseuse. Ces résultats suggèrent que les statines pourraient représenter un traitement médical pour les enfants atteints de ACH.
FGFR3 soluble	Garcia et al. 2013 . Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. <i>Sci Transl Med</i> . 5(203):203ra124.	Les auteurs ont mis au point une forme soluble de FGFR3 humain (sFGFR3), qui joue le rôle de récepteur-leurre et empêche le FGF de se lier au FGFR3 mutant. Le sFGFR3 a été injecté par voie sous-cutanée à des souris Fgfr3 (ach /+) nouveau-nés : deux fois par semaine pendant toute la période de croissance, pendant 3 semaines. La maturation efficace des chondrocytes de la plaque de croissance a été restaurée dans les os de souris traitées, avec une augmentation dépendante de la dose de la croissance du squelette chez les souris Fgfr3 (ach /+). Cela s'est traduit à terme par une taille normale et une diminution significative de la mortalité et des complications associées, sans aucun signe de toxicité.
Infigratinib	Savarirayan et al. 2024 . Oral Infigratinib Therapy in Children with Achondroplasia. <i>N Engl J Med</i> . 2024 Nov 18.	Etude de phase 2 portant sur 72 enfants ACH âgés de 3 à 11 ans, répartis en 5 cohortes : Cohorte 1 : 0,016 mg/kg Cohorte 2 : 0,032 mg/kg Cohorte 3 : 0,064 mg/kg Cohorte 4 : 0. 128 mg/kg Cohorte 5 : 0,25 mg/kg pendant 6 mois, puis 12 mois au cours desquels la dose des cohortes 1 et 2 pouvait être augmentée aux mois 6 et 12. Cohorte 5 : augmentation de la vélocité de croissance annuelle, qui a persisté pendant toute la durée de l'étude, avec un changement moyen par rapport à la ligne de base à 18 mois de 2,50 cm par an [IC 1,22 à 3,79] (p=0,001). Le

		changement moyen par rapport à la ligne de base du z score était de 0,54 [IC 0,35 à 0,72] par rapport à une population de référence ACH non traitée à 18 mois ; le changement moyen par rapport à la ligne de base du rapport entre les segments supérieur et inférieur du corps était de -0,12 [IC à 95 %, -0,18 à -0,06].
Clinical Trials	Aldhouse et al. 2022 . Key measurement concepts and appropriate clinical outcome assessments in pediatric achondroplasia clinical trials. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2022 May 7;17(1):182.	Evaluation de la fonction physique, du bien-être social et émotionnel au sein d'une population pédiatrique achondroplase. 48 entretiens qualitatifs d'une durée maximale de 90 minutes ont été menés aux États-Unis avec des enfants/adolescents atteints d'achondroplasie et/ou leurs soignants. Les éléments les plus importants pour les enfants et les adolescents restent la douleur, les difficultés liées à la fonction physique/aux capacités motrices et les difficultés liées aux activités de la vie quotidienne : impact à mesurer dans le cadre des essais cliniques pour les traitements de l'achondroplasie.