



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

AGGRÉCANOPATHIES

Argumentaire du PNDS

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



Septembre 2025

Méthode d'élaboration du PNDP et stratégie de recherche documentaire

Le présent PNDP a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu de ce PNDP a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a ensuite été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaires.

Recherche documentaire

Sources d'information : bases de données bibliographiques automatisées : PubMed, Google Scholar.

Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 1976 et 2025 avec les mots clés suivants : ACAN AND diagnosis, AND treatment, AND management, AND follow up ; Aggrecanopathy ; Aggrecan-related bone disorders ; Spondyloepiphyseal dysplasia, kimberley type ; ACAN AND Short Stature ; ACAN AND GH ; ACAN AND Osteoarthritis ; ACAN AND Osteochondritis dissecans.

PMID	Auteurs	Année	Objectifs	Méthode	Résumé	Conclusion
ACAN et GH						
29264551	Tatsi et al.	2017	Étudier des variations pathogènes dans <i>ACAN</i> chez des enfants de deux familles présentant une petite taille non familiale et une petite taille sans maturation squelettique accélérée.	Les séquences exomiques de deux familles ont été analysées pour identifier des variations pathogènes dans <i>ACAN</i> . Les cas cliniques ont été documentés, y compris les antécédents familiaux, les radiographies de l'âge osseux, et les évaluations endocriniennes.	L'article explore les variations pathogènes hétérozygotes dans le gène <i>ACAN</i> , responsables de petites tailles isolées sans antécédents familiaux ni maturation squelettique accélérée. Deux cas d'enfants présentant des variations pathogènes <i>de novo</i> ou héréditaires ont été étudiés, démontrant que les variations pathogènes <i>ACAN</i> peuvent entraîner des variations significatives de croissance et de maturation osseuse. Ces découvertes élargissent le spectre phénotypique connu des variations pathogènes <i>ACAN</i> et suggèrent d'inclure ce dépistage dans l'évaluation des petites tailles idiopathiques.	Cet article souligne l'importance d'élargir les critères de diagnostic des variations pathogènes <i>ACAN</i> pour inclure les cas de petite taille non familiale et avec maturation squelettique retardée, apportant une nouvelle perspective sur la gestion des petites tailles idiopathiques.
27710243	Van der Steen et al.	2017	L'étude vise à déterminer la présence de variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) avec une maturation osseuse avancée (BA) et à évaluer la réponse au traitement par hormone de croissance (GH).	Parmi 290 enfants SGA traités par GH, 29 avec une BA avancée ont été sélectionnés pour un séquençage du gène <i>ACAN</i> . Les caractéristiques phénotypiques, y compris l'hypoplasie du milieu du visage, les problèmes articulaires et les gros orteils larges, ont été évaluées.	L'article explore les variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) avec une maturation osseuse avancée. Sur 29 enfants testés, 13,8% avaient des variations pathogènes <i>ACAN</i> , souvent associées à des caractéristiques comme l'hypoplasie du milieu du visage et les problèmes articulaires. Le traitement par hormone de croissance combiné avec des analogues de la gonadolibérine (GnRHa) a montré des bénéfices significatifs pour ces enfants. L'étude propose un score	L'étude propose un système de score clinique pour identifier les enfants les plus susceptibles d'avoir une variation pathogène <i>ACAN</i> . Les enfants SGA avec une petite taille persistante, une BA avancée et au moins deux des caractéristiques cliniques mentionnées devraient être envisagés pour un séquençage <i>ACAN</i> . Le traitement par GH combiné avec GnRHa semble bénéfique pour ces enfants.

					clinique pour identifier ceux qui devraient être testés pour des variations pathogènes <i>ACAN</i> .	
27870580	Gkourogianni et al.	2017	Caractériser le spectre phénotypique et la réponse aux thérapies de croissance chez les individus présentant des variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> .	Identification de 103 individus de 20 familles via séquençage exomique, séquençage de nouvelle génération ciblé et séquençage Sanger, avec collecte des données cliniques à partir des dossiers médicaux.	L'étude caractérise le spectre phénotypique et la réponse aux thérapies de croissance chez 103 individus de 20 familles avec des variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> . Les variations pathogènes entraînent une petite taille disproportionnée avec maturation osseuse avancée et souvent une arthrose précoce. Le traitement par hormone de croissance montre une augmentation modeste de la vitesse de croissance.	Les variations pathogènes hétérozygotes <i>ACAN</i> entraînent un spectre phénotypique allant de la petite taille proportionnée à une dysplasie squelettique légère avec une petite taille disproportionnée et une brachydactylie. Beaucoup de patients développent une arthrose précoce et une maladie dégénérative des disques intervertébraux.
28939912	Hauer et al.	2017	Établir la prévalence des variations pathogènes hétérozygotes dans le gène <i>ACAN</i> chez les patients atteints de petite taille idiopathique et élargir le spectre phénotypique.	Analyse génétique de 428 familles présentant une petite taille idiopathique à travers le séquençage exomique, le séquençage de nouvelle génération ciblé et le séquençage Sanger, avec une évaluation clinique détaillée.	L'étude a révélé que 1,4% des patients atteints de petite taille idiopathique présentaient des variations pathogènes hétérozygotes dans le gène <i>ACAN</i> , confirmant ainsi leur rôle majeur. Les patients avaient une taille moyenne de -3,2 SDS et certains ont montré une réponse modeste au traitement par hormone de croissance. Les résultats soulignent l'importance d'inclure <i>ACAN</i> dans l'évaluation génétique des petites tailles idiopathiques.	Les variations pathogènes hétérozygotes dans <i>ACAN</i> sont une cause fréquente de petite taille idiopathique, même en l'absence de signes caractéristiques de dysplasie squelettique. Ces résultats soulignent l'importance d'inclure <i>ACAN</i> dans l'évaluation génétique des patients atteints de petite taille idiopathique.
29769040	Xu et al.	2018	Identifier le variant génétique responsable de la petite taille sévère non syndromique et évaluer la réponse au traitement par hormone de croissance (GH) chez les enfants affectés dans	Séquençage exomique complet et confirmation par séquençage Sanger chez trois enfants atteints de petite taille idiopathique et leurs membres de famille. Analyse de la hauteur adulte et de la réponse au traitement par GH.	L'étude identifie une nouvelle variation pathogène du gène <i>ACAN</i> (p. Gln2364Pro) responsable de petite taille sévère sans malformations osseuses évidentes dans une grande famille chinoise. Les enfants porteurs de cette variation pathogène montrent une	Le variant <i>ACAN</i> identifié cause une petite taille sévère sans malformations osseuses évidentes et une réponse limitée au traitement par GH, soulignant la nécessité de développer de nouvelles

			une grande famille chinoise.		réponse limitée au traitement par hormone de croissance. Ces résultats soulignent la nécessité de développer de nouvelles stratégies de prise en charge pour ces patients.	stratégies de prise en charge pour ces patients.
31841439	Stavber et al.	2020	Évaluer la fréquence des variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez des individus atteints de petite taille idiopathique (ISS).	Étude de cohorte monocentrique incluant 51 patients avec ISS, dont 16 probands âgés de 3 à 18 ans et 15 membres de leur famille. Séquençage exomique et détection de variations du nombre de copies (CNV) ont été réalisés.	L'étude a révélé que 37,5 % des patients atteints de petite taille idiopathique de leur cohorte avaient des variants pathogènes du gène <i>ACAN</i> , incluant une délétion intragénique. Ces résultats soulignent l'importance d'un dépistage génétique ciblé pour <i>ACAN</i> chez ces patients.	Les variants pathogènes d' <i>ACAN</i> sont une cause fréquente de petite taille familiale idiopathique. Les critères de sélection spécifiques utilisés dans cette étude peuvent guider une approche personnalisée du dépistage génétique pour <i>ACAN</i> en pratique clinique.
33471655	Liang et al.	2020	Examiner la relation entre les variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> et la petite taille, et évaluer l'efficacité des thérapies de promotion de la croissance chez les patients atteints de cette condition.	Informations cliniques et échantillons sanguins collectés auprès de six probands et de leurs familles. Séquençage exomique complet pour détecter les variations pathogènes génétiques. Revue de la littérature et analyse statistique des cas signalés.	L'étude identifie six nouvelles variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> chez des patients chinois atteints de petite taille idiopathique et anomalies squelettiques non spécifiques. Les thérapies de promotion de la croissance, incluant l'hormone de croissance recombinante (rhGH) et les analogues de la gonadolibérine (GnRHa), ont montré une amélioration significative de la taille. Une évaluation génétique est recommandée pour diagnostiquer cette condition.	Les variations pathogènes hétérozygotes de <i>ACAN</i> sont associées à une petite taille avec des anomalies squelettiques non spécifiques. Les thérapies de promotion de la croissance peuvent être bénéfiques pour améliorer la taille adulte des patients affectés. Une évaluation génétique peut aider à diagnostiquer cette condition, même si les caractéristiques cliniques ne sont pas toujours évidentes.
34456977	Mancioppi et al.	2021	Identifier une nouvelle variation pathogène hétérozygote dans le gène <i>ACAN</i> chez une famille présentant une petite taille idiopathique, une ostéoarthrite précoce et une	Séquençage exomique et Sanger pour détecter les variations pathogènes chez deux sœurs caucasiennes et leur famille. Évaluation des caractéristiques phénotypiques, y compris les	L'étude identifie une nouvelle variation pathogène hétérozygote dans le gène <i>ACAN</i> (c.4390delG, p.Val1464Ter) chez une famille avec petite taille idiopathique et troubles articulaires précoces. Les patients montrent des caractéristiques telles que l'hypoplasie du milieu du visage	Les variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> doivent être envisagées dans le diagnostic différentiel des enfants présentant une petite taille autosomique dominante et des antécédents familiaux de maladies articulaires. Les

			ostéochondrite disséquante, et revoir les caractéristiques cliniques des patients atteints de variations pathogènes <i>ACAN</i> .	traits dysmorphiques et les troubles articulaires.	et la brachydactylie. Le traitement par hormone de croissance et analogues de la gonadolibérine a amélioré la taille des patients.	thérapies de croissance peuvent être bénéfiques pour améliorer la taille adulte des patients.
33606014	Lin et al.	2021	Déterminer la prévalence des variants pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez les enfants chinois présentant une petite taille et caractériser le spectre phénotypique et leur réponse aux thérapies par hormone de croissance.	Plus de 1000 patients non apparentés présentant une petite taille ont été évalués génétiquement par séquençage nouvelle génération.	L'étude révèle que les variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> sont une cause fréquente de petite taille idiopathique chez les enfants chinois, avec une prévalence de 1,2% dans la cohorte étudiée. Le traitement par hormone de croissance a montré une efficacité modérée pour améliorer la taille des patients atteints de ces variations pathogènes.	Les variations pathogènes <i>ACAN</i> sont une cause fréquente de petite taille idiopathique chez les enfants chinois, avec une efficacité modérée du traitement par hormone de croissance
34605228	Wei et al.	2021	Identifier de nouvelles variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> dans deux familles chinoises et examiner la corrélation génotype-phénotype chez les patients avec 74 variations pathogènes de <i>ACAN</i> .	Séquençage exomique complet des probands de deux familles, suivi de la validation par séquençage Sanger. Évaluation des manifestations cliniques associées aux variants <i>ACAN</i> .	L'étude identifie deux nouvelles variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> dans deux familles chinoises, associées à une petite taille et diverses anomalies squelettiques. Ces résultats soulignent l'importance de considérer les variants <i>ACAN</i> dans le diagnostic des enfants atteints de petite taille idiopathique.	Les variants du gène <i>ACAN</i> sont des facteurs génétiques importants pour la petite taille et devraient être considérés dans le diagnostic différentiel des enfants atteints de petite taille idiopathique.
34922359	Muthuvel et al.	2022	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la thérapie par hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) sur la croissance linéaire chez les enfants présentant une déficience en agrécane.	Étude prospective, ouverte et à bras unique menée auprès de 10 patients prépubères avec une variation pathogène hétérozygote confirmée dans le gène <i>ACAN</i> , traités par rhGH (50 µg/kg/jour) pendant 1 an. Les mesures principales incluaient la vitesse de croissance (HV) et le changement en score de déviation standard de la taille (HtSDS).	L'étude montre que le traitement par hormone de croissance recombinante (rhGH) améliore significativement la croissance linéaire chez les enfants présentant une déficience en agrécane, avec une augmentation notable de la vitesse de croissance et du score de déviation standard de la taille, sans effets indésirables notables.	Le traitement par rhGH améliore la croissance linéaire chez les patients avec une déficience en agrécane, sans avancée inappropriée de la maturation osseuse et sans effets indésirables notables.

35330881	Sun et al.	2022	Évaluer l'efficacité de la thérapie par hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) chez des enfants chinois présentant une petite taille familiale due à des variants hétérozygotes nouveaux dans le gène <i>ACAN</i> .	Séquençage de l'exome complet de 32 patients pour identifier des variants dans le gène <i>ACAN</i> , suivi d'un traitement par rhGH et d'un suivi clinique régulier.	L'étude montre que le traitement par hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) améliore significativement la croissance chez des enfants chinois avec des variants hétérozygotes nouveaux dans le gène <i>ACAN</i> . Sept nouveaux variants <i>ACAN</i> ont été identifiés, tous les patients ayant montré une amélioration de leur taille sans effets indésirables notables.	Le traitement par rhGH a amélioré la croissance chez les patients avec des variants <i>ACAN</i> , mais des études à plus long terme sont nécessaires pour évaluer les effets durables
34653508	Ahn et al.	2022	Étudier la distribution des variations pathogènes associées à la petite taille idiopathique (ISS) et à la déficience isolée en hormone de croissance (IGHD) chez les patients pédiatriques coréens.	Séquençage de nouvelle génération ciblant 96 gènes liés à la petite taille chez 144 patients diagnostiqués avec ISS ou IGHG.	Les variations pathogènes hétérozygotes dans le gène <i>ACAN</i> sont identifiées comme une cause majeure de petite taille idiopathique. Cette étude a identifié six nouvelles variations pathogènes dans des familles présentant une stature courte, avec des variants affectant principalement les domaines G1 et G3, associés à l'ostéoartrite précoce et aux anomalies squelettiques.	Les analyses génétiques par séquençage de nouvelle génération peuvent aider à identifier les causes sous-jacentes de la petite taille idiopathique et guider les décisions de traitement, même en l'absence de caractéristiques dysmorphiques évidentes.
36387899	Deng et al.	2022	Identifier une nouvelle variation du gène <i>ACAN</i> dans une famille coréenne présentant une petite taille et analyser ses effets fonctionnels.	Séquençage de nouvelle génération et validation par séquençage Sanger pour identifier les variations génétiques. Évaluation des caractéristiques cliniques et des effets fonctionnels de la variation pathogène identifiée.	L'étude identifie une nouvelle variation pathogène du gène <i>ACAN</i> dans une famille coréenne avec petite taille, montrant que cette variation pathogène affecte la prolifération des chondrocytes et la formation de la matrice extracellulaire. Cette découverte élargit le spectre des variations pathogènes <i>ACAN</i> connues et leurs effets phénotypiques.	Cette étude met en évidence une nouvelle variation du gène <i>ACAN</i> associée à une petite taille, élargissant le spectre des variations pathogènes connues et leurs effets phénotypiques.
35620465	Wu S et al.	2022	Déterminer la prévalence des variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez les enfants chinois atteints de petite taille et analyser la	Séquençage de nouvelle génération sur 442 enfants avec petite taille, suivi de l'analyse des variations <i>ACAN</i> et des manifestations cliniques, ainsi que de	L'étude identifie 17 variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez des enfants chinois atteints de petite taille, montrant que les variations tronquées sont associées à des phénotypes plus sévères. Le	Les variations pathogènes <i>ACAN</i> sont une cause fréquente de petite taille en Chine, avec une corrélation entre les variations tronquées et des phénotypes plus

			corrélation génotype-phénotype.	l'efficacité de la thérapie par hormone de croissance (GH).	traitement par hormone de croissance (GH) est efficace, en particulier lorsqu'il est administré tôt.	sévères. Le traitement par GH montre une efficacité, surtout s'il est administré tôt.
36597844	Wu H et al.	2023	Étudier l'association entre la diminution de l'expression d' <i>ACAN</i> et la voie de l'hormone de croissance (GH) ainsi que son impact sur la petite taille.	Analyse génétique de 35 enfants présentant une petite taille sévère et des tests de stimulation de GH, identification de variations pathogènes par séquençage de nouvelle génération, et analyses bio-informatiques pour explorer les interactions géniques. Silencing d' <i>ACAN</i> dans des cellules ATDC5 pour évaluer l'impact sur la prolifération cellulaire et la voie GH.	L'étude montre que les variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> sont associées à la petite taille en perturbant la voie de l'hormone de croissance (GH), influençant ainsi la prolifération des chondrocytes. Le traitement par hormone de croissance peut améliorer la taille, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser cette thérapie.	Les variations pathogènes d' <i>ACAN</i> sont fortement associées à la petite taille par l'intermédiaire de la voie GH. Le traitement par hormone de croissance peut être bénéfique, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement les mécanismes sous-jacents et optimiser les traitements.
37025453	Huang et al.	2023	Identifier une nouvelle variation pathogène hétérozygote du gène <i>ACAN</i> dans une famille chinoise présentant une petite taille et un âge osseux avancé.	Séquençage de l'exome complet et validation par séquençage Sanger chez les membres de la famille affectée. Évaluation clinique des patients, incluant la croissance, l'âge osseux et la réponse au traitement par hormone de croissance (GH).	L'étude identifie une nouvelle variation pathogène hétérozygote en décalage du cadre de lecture du gène <i>ACAN</i> dans une famille chinoise avec petite taille et âge osseux avancé. Cette variation pathogène, située dans le domaine G3 du gène, est confirmée comme pathogène et contribue au diagnostic génétique et au conseil pour les patients atteints.	Cette variation pathogène <i>ACAN</i> contribue au diagnostic génétique et au conseil des patients atteints de petite taille idiopathique et élargit le spectre des variations pathogènes connues du gène <i>ACAN</i> .
38613222	Tang et al.	2024	Caractériser le spectre phénotypique, le diagnostic et la réponse aux thérapies de promotion de la croissance chez les patients avec des variations du gène <i>ACAN</i> causant une petite taille familiale.	Étude de trois familles présentant des variations hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> . Analyse de la littérature pour résumer les variations génotypiques et phénotypiques et évaluer l'efficacité du traitement par hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) et/ou analogue de la gonadolibérine (GnRHa).	L'étude identifie trois nouvelles variations du gène <i>ACAN</i> chez des familles avec petite taille et révèle que les thérapies de croissance (rhGH et GnRHa) améliorent significativement la taille des enfants affectés. Les variations pathogènes <i>ACAN</i> sont une cause majeure de petite taille familiale, nécessitant un diagnostic génétique pour une prise en charge adaptée.	Les variations du gène <i>ACAN</i> sont une cause significative de petite taille familiale. Les thérapies de croissance comme rhGH et GnRHa peuvent améliorer la taille des enfants affectés. Le séquençage génétique est essentiel pour diagnostiquer ces variations et adapter la prise en charge clinique.

38232712	Renes et al.	2024	L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques phénotypiques et d'analyser les corrélations génotype-phénotype chez des enfants présentant une variante pathogène hétérozygote du gène <i>ACAN</i> , et d'évaluer leur réponse au traitement par l'hormone de croissance (GH) sur une durée de trois ans.	Inclusion de 36 enfants présentant une variation pathogène d' <i>ACAN</i> et ayant reçu au moins un an de traitement par GH, issus du registre national néerlandais de traitement par GH. Les analyses ont évalué la taille, l'âge osseux, les caractéristiques cliniques ainsi que la réponse au traitement avec ou sans traitements additionnels comme des analogues de la GnRH ou des inhibiteurs de l'aromatase.	L'étude a identifié 25 variantes différentes du gène <i>ACAN</i> chez 36 patients, montrant que les caractéristiques phénotypiques sont variables, avec des traits comme une petite taille disproportionnée et un âge osseux avancé. Après trois ans de traitement par GH, les enfants prépubères ont connu un gain modeste mais significatif en taille, tandis que les enfants pubères ont montré une stabilisation de leur croissance.	Le phénotype des individus porteurs de variantes pathogènes du gène <i>ACAN</i> est très hétérogène. Le traitement par GH offre un bénéfice modeste mais significatif, particulièrement chez les enfants prépubères, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour évaluer les effets à long terme, notamment sur la taille adulte.
Dysplasie spondyloépiméphysaire Aggrecan type						
19110214	Tompson et al.	2009	Identifier la variation pathogène causant une dysplasie squelettique récessive liée à l'agrécane (SEMD, type agrécane) dans une famille avec trois enfants affectés présentant une petite taille sévère.	Séquençage génomique et analyse de l'ADN complémentaire (cDNA) d'individus affectés pour identifier des variations pathogènes dans le gène <i>ACAN</i> . Études fonctionnelles sur des protéines exprimées pour évaluer les effets de la variation pathogène. Patient I : 66 cm (-16 DS) Patient II : 68 cm (-15,29 DS) Patient III: 71 cm (-14,86 DS)	L'étude identifie une variation pathogène homozygote dans le gène <i>ACAN</i> (p.D2267N) responsable d'une dysplasie squelettique récessive sévère, perturbant la structure et la fonction de l'agrécane. Cette variation pathogène affecte la liaison avec la tenascine-C, soulignant le rôle crucial de l'agrécane dans l'ossification endochondrale et la régulation de la taille.	La variation pathogène p.D2267N dans le gène <i>ACAN</i> est responsable d'une dysplasie squelettique récessive sévère, soulignant le rôle crucial du domaine lectine de type C dans l'ossification endochondrale et la régulation de la taille.
30124491	Fukuhara et al.	2019	Décrire un cas de dysplasie spondylo-épiméphysaire de type agrécane (SEMD- <i>ACAN</i>) avec un phénotype plus léger que celui initialement rapporté.	Étude clinique et génétique d'un patient de 45 ans présentant une petite taille et des caractéristiques squelettiques atypiques. Séquençage exomique complet pour identifier les variations pathogènes dans le gène <i>ACAN</i> .	L'étude rapporte un cas de dysplasie spondylo-épiméphysaire de type agrécane (SEMD- <i>ACAN</i>) avec un phénotype plus léger que précédemment décrit, lié à des variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> . Le patient présente une petite taille avec des anomalies squelettiques, mais sans les	Ce rapport élargit le spectre phénotypique de SEMD- <i>ACAN</i> , montrant que des variations pathogènes hétérozygotes peuvent entraîner des formes plus légères de la maladie.

				Patient rapporté : 118,3 cm (-8,1 DS)	dysmorphies faciales sévères observées dans d'autres cas.	
Dysplasie spondylo-épiphysaire Kimberley type						
1978986	Anderson et al.	1990	Examiner une forme légère de dysplasie spondyloépiphysaire autosomique dominante dans une famille sud-africaine et déterminer son lien potentiel avec les défauts du collagène de type II (COL2A1).	Analyse génétique de 11 membres de la famille sur quatre générations, utilisant des polymorphismes de longueur de fragments de restriction (RFLP) pour étudier le lien avec le gène COL2A1.	Cette étude examine une forme légère de dysplasie spondyloépiphysaire autosomique dominante dans une famille sud-africaine, concluant que cette variation n'est pas liée aux défauts du collagène de type II (COL2A1). Les résultats soulignent l'hétérogénéité des désordres SED et la nécessité de recherches supplémentaires pour identifier d'autres loci génétiques responsables.	Cette étude souligne l'hétérogénéité des désordres SED et indique que la forme de SED étudiée dans cette famille sud-africaine n'est pas liée à des défauts du gène COL2A1. La recherche se poursuit pour identifier d'autres loci génétiques potentiellement responsables de cette condition.
7920633	Watanabe et al.	1994	Identifier le gène humain du protéoglycane agrécane (AGC1) et une variation pathogène associée à une forme de dysplasie spondylo-épiphysaire.	Clonage du gène AGC1, analyse de séquences d'ADN, et recherche de variations pathogènes dans les familles affectées par la dysplasie spondylo-épiphysaire.	Le gène humain de l'agrécan (AGC1/ACAN) a été identifié, et une variation pathogène spécifique associée à une forme de dysplasie spondylo-épiphysaire a été découverte. Cette variation pathogène fournit des informations essentielles sur la base génétique de cette condition.	Le gène AGC1/ACAN a été identifié, et une variation pathogène spécifique a été trouvée dans une famille avec dysplasie spondylo-épiphysaire, fournissant des informations cruciales pour comprendre la base génétique de cette condition.
12205105	Eyre et al.	2002	Identifier le locus génétique responsable d'une forme de dysplasie spondylo-épiphysaire (SED) autosomique dominante dans une famille sud-africaine, et déterminer si le gène de l'aggrécane (AGC1) est impliqué.	Étude génétique de 14 membres de la famille SED-K, comprenant neuf sujets affectés. Un génotypage utilisant des marqueurs microsatellites a été effectué, suivi d'une analyse de liaison multipoint pour localiser le gène responsable. Le gène AGC1 a été examiné pour d'éventuelles variations	L'étude a identifié un locus sur le chromosome 15q26.1 responsable d'une forme de dysplasie spondylo-épiphysaire (SED) autosomique dominante, excluant le gène de l'agrécan (AGC1/ACAN) comme candidat. La recherche se poursuit pour identifier d'autres gènes responsables de cette condition.	Le locus de la SED-K a été localisé sur le bras long du chromosome 15 entre les marqueurs D15S979 et D15S1004, excluant le gène AGC1/ACAN comme candidat. AGC1 est situé proximement à D15S979, confirmant qu'il n'est pas impliqué dans cette forme de SED. Ces résultats nécessitent

				pathogènes à l'aide d'analyses de polymorphismes de répétition en tandem (VNTR) et de polymorphismes de conformation de simple brin (SSCP).		des recherches supplémentaires pour identifier d'autres gènes potentiellement responsables.
16080123	Gleghorn et al.	2005	Identifier la variation pathogène génétique causant une forme de dysplasie spondylo-épiphysaire (SED) associée à une arthrose sévère et prématurée dans une famille sud-africaine, en ciblant le gène de l'agrécane (<i>AGC1</i>).	Analyse génétique des membres de la famille affectée, incluant séquençage direct du gène <i>AGC1</i> et étude des polymorphismes de répétition en tandem variable (VNTR) dans l'exon 12, afin d'identifier toute variation pathogène potentielle.	Une variation pathogène dans la région VNTR du gène <i>AGC1/ACAN</i> a été identifiée comme cause d'une forme de dysplasie spondylo-épiphysaire avec arthrose prématurée sévère dans une famille sud-africaine. Cette découverte est la première à lier une variation pathogène de l' <i>AGC1/ACAN</i> à une dysplasie spondylo-épiphysaire humaine.	Une insertion d'une base dans la région VNTR de l'exon 12 du gène <i>AGC1/ACAN</i> a été identifiée, entraînant un décalage du cadre de lecture et une terminaison prématurée de la protéine. Cette variation pathogène est la première découverte d'une variation pathogène de <i>AGC1/ACAN</i> causant une dysplasie spondylo-épiphysaire chez l'homme.
38494255	Ahmed et al.	2024	Identifier une nouvelle variation hétérozygote du gène <i>ACAN</i> chez un patient égyptien présentant une dysplasie spondylo-épimétaphysaire (SEMD) non classifiée.	Séquençage de l'exome entier pour analyser les variations pathogènes génétiques chez un patient présentant des caractéristiques cliniques et radiologiques de SEMD. Patient rapporté : 101 cm (-5.02 DS)	Une nouvelle variation hétérozygote dans le gène <i>ACAN</i> a été identifiée chez un patient égyptien avec une dysplasie spondylo-épimétaphysaire, élargissant le spectre des troubles osseux liés à l'agrécane. Le phénotype est plus sévère que les cas précédemment rapportés.	Une nouvelle variation hétérozygote de novo (c.7378G>A; p.Gly2460Arg) dans le gène <i>ACAN</i> a été identifiée, associée à un phénotype intermédiaire entre la dysplasie spondylo-épiphysaire de type Kimberley (SEDK) et les dysplasies spondylo-épimétaphysaire agrécane (SEMDAG). Cette découverte élargit le spectre phénotypique des troubles osseux liés à l'agrécane.
Ostéocondrite Disséquante						
1015263	Lindèn et al.	1976	Étudier l'incidence de l'ostéocondrite	Analyse de tous les cas diagnostiqués	L'ostéocondrite disséquante des condyles fémoraux est deux fois plus	L'ostéocondrite disséquante est deux fois plus fréquente

			disséquante dans les condyles du fémur dans une population définie.	d'ostéochondrite disséquante dans les condyles fémoraux chez les patients de moins de 50 ans à Malmö, Suède, de 1965 à 1974, utilisant des radiographies et des données opératoires.	fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec une incidence maximale entre 10 et 20 ans. L'augmentation des diagnostics chez les hommes ces dernières années est probablement liée à une augmentation des activités sportives.	chez les hommes que chez les femmes, avec une incidence maximale entre 10 et 20 ans. L'incidence a légèrement augmenté chez les hommes au cours des dernières années, probablement due à une augmentation des activités sportives.
532581	Auld et al.	1979	Décrire l'occurrence de l'ostéochondrite disséquante (O.D.) et du syndrome du canal carpien dans une famille de petite taille comprenant une mère, un fils et une fille.	Étude clinique de trois membres d'une famille, avec des examens radiographiques, des analyses biochimiques, et des études chromosomiques pour diagnostiquer l'O.D. et le syndrome du canal carpien.	Une famille de petite taille comprenant une mère, un fils et une fille présente des cas d'ostéochondrite disséquante (O.D.) au coude et aux genoux, ainsi que des cas de syndrome du canal carpien. Cette co-occurrence suggère une susceptibilité génétique commune à ces conditions.	Les trois membres de la famille présentaient des cas d'O.D. au coude et certains aux genoux, ainsi que des cas de syndrome du canal carpien chez la mère et ses frères et sœurs. Cela suggère une possible susceptibilité génétique commune à ces conditions.
7331787	Andrew et al.	1981	Étudier la présence d'ostéochondrite disséquante (O.D.) et de nanisme dans une famille de quatre générations présentant ces affections.	Analyse clinique et radiographique de 12 membres de la famille, couvrant quatre générations, pour évaluer les anomalies osseuses et autres conditions associées comme la scoliose idiopathique.	Cette étude examine une famille de quatre générations présentant des cas d'ostéochondrite disséquante (O.D.) principalement aux genoux et aux coudes, ainsi que du nanisme et des anomalies mineures du développement osseux. La transmission semble être autosomique dominante, avec certains membres également atteints de scoliose idiopathique.	Douze membres de cette famille de petite taille sont atteints d'O.D. affectant principalement les genoux et les coudes, avec des anomalies mineures du développement osseux. La scoliose idiopathique est également présente chez certains membres sans O.D., suggérant une transmission autosomique dominante pour ces conditions.
20137779	Stattin et al.	2010	Identifier la variation pathogène génétique responsable de l'ostéochondrite disséquante familiale autosomique dominante et étudier son impact sur les interactions de la matrice extracellulaire.	Étude d'une famille suédoise de cinq générations avec 15 individus affectés. Analyse de liaison génomique, séquençage du gène <i>ACAN</i> , et études fonctionnelles de la protéine mutée pour déterminer les interactions	Une variation pathogène faux-sens dans le domaine lectine C-type du gène <i>ACAN</i> provoque une perte d'interaction avec certaines protéines de la matrice extracellulaire, menant à l'ostéochondrite disséquante familiale autosomique dominante. Cette découverte fournit un	Une variation pathogène faux-sens (c.6907G>A) dans le domaine lectine C-type du gène <i>ACAN</i> a été identifiée, entraînant une perte d'interaction avec les protéines fibuline-1, fibuline-2 et tenascine-R. Cette variation pathogène

				avec les composants de la matrice extracellulaire.	mécanisme moléculaire pour l'étiologie de cette maladie.	provoque des perturbations de la matrice extracellulaire, menant à l'ostéochondrite disséquante familiale.
24762113	Nilsson et al.	2014	Identifier les causes génétiques sous-jacentes de la petite taille avec une maturation osseuse avancée et une cessation précoce de la croissance.	Séquençage de l'exome entier pour étudier trois familles présentant une petite taille autosomique dominante, une maturation osseuse avancée et une cessation précoce de la croissance.	Des variations pathogènes hétérozygotes dans le gène <i>ACAN</i> ont été identifiées comme cause de la petite taille autosomique dominante avec maturation osseuse avancée et cessation précoce de la croissance. Cette découverte fournit une nouvelle étiologie moléculaire pour ce phénotype rare.	Des variations pathogènes hétérozygotes dans le gène <i>ACAN</i> ont été identifiées, causant une dysplasie squelettique légère caractérisée par une petite taille avec une maturation osseuse accélérée. Ces variations pathogènes représentent une nouvelle étiologie moléculaire pour les enfants présentant une petite taille avec une maturation squelettique avancée.
25741789	Quintos et al.	2015	Rapporter une nouvelle variation pathogène de décalage de cadre dans le gène <i>ACAN</i> chez une famille avec une petite taille autosomique dominante, une maturation osseuse avancée et une cessation prématurée de la croissance.	Séquençage de l'exome entier pour identifier les variants génétiques chez un garçon de 5 ans et demi et sa famille, en se concentrant sur le gène <i>ACAN</i> .	Une nouvelle variation pathogène hétérozygote de décalage de cadre dans le gène <i>ACAN</i> a été identifiée comme cause de la petite taille autosomique dominante, de la maturation osseuse avancée et de la cessation prématurée de la croissance dans une famille. Cette découverte souligne l'importance de séquencer <i>ACAN</i> chez les patients présentant ces symptômes.	Une nouvelle variation pathogène hétérozygote de décalage de cadre (p.Gly1797Glyfs*52) dans le gène <i>ACAN</i> a été identifiée, entraînant une perte de fonction de la protéine et confirmant l'importance de séquencer <i>ACAN</i> chez les patients présentant cette constellation de symptômes.
27870580	Gkourogianni et al.	2017	Caractériser le spectre phénotypique et la réponse aux thérapies de croissance chez les individus présentant des variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> .	Identification de 103 individus de 20 familles via séquençage exomique, séquençage de nouvelle génération ciblé et séquençage Sanger, avec collecte des données cliniques à partir des dossiers médicaux.	L'étude caractérise le spectre phénotypique et la réponse aux thérapies de croissance chez 103 individus de 20 familles avec des variations pathogènes hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> . Les variations pathogènes entraînent une petite taille disproportionnée avec maturation osseuse avancée et	Les variations pathogènes hétérozygotes <i>ACAN</i> entraînent un spectre phénotypique allant de la petite taille proportionnée à une dysplasie squelettique légère avec une petite taille disproportionnée et une brachydactylie. Beaucoup de

					souvent une arthrose précoce. Le traitement par hormone de croissance montre une augmentation modeste de la vitesse de croissance.	patients développent une arthrose précoce et une maladie dégénérative des disques intervertébraux.
27710243	Van der Steen et al.	2017	L'étude vise à déterminer la présence de variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) avec une maturation osseuse avancée (BA) et à évaluer la réponse au traitement par hormone de croissance (GH).	Parmi 290 enfants SGA traités par GH, 29 avec une BA avancée ont été sélectionnés pour un séquençage du gène <i>ACAN</i> . Les caractéristiques phénotypiques, y compris l'hypoplasie du milieu du visage, les problèmes articulaires et les gros orteils larges, ont été évaluées.	L'article explore les variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) avec une maturation osseuse avancée. Sur 29 enfants testés, 13,8% avaient des variations pathogènes <i>ACAN</i> , souvent associées à des caractéristiques comme l'hypoplasie du milieu du visage et les problèmes articulaires. Le traitement par hormone de croissance combiné avec des analogues de la gonadolibérine (GnRHa) a montré des bénéfices significatifs pour ces enfants. L'étude propose un score clinique pour identifier ceux qui devraient être testés pour des variations pathogènes <i>ACAN</i> .	L'étude propose un système de score clinique pour identifier les enfants les plus susceptibles d'avoir une variation pathogène <i>ACAN</i> . Les enfants SGA avec une petite taille persistante, une BA avancée et au moins deux des caractéristiques cliniques mentionnées devraient être envisagés pour un séquençage <i>ACAN</i> . Le traitement par GH combiné avec GnRHa semble bénéfique pour ces enfants.
28331218	Dateki et al.	2017	Identifier une nouvelle variation pathogène hétérozygote du gène <i>ACAN</i> chez une famille japonaise présentant une petite taille idiopathique, une maturation osseuse accélérée et des hernies discales lombaires précoces.	Séquençage de l'exome entier pour détecter les variations pathogènes génétiques chez les membres affectés de la famille, suivi de la confirmation par séquençage Sanger.	Une nouvelle variation pathogène de décalage de cadre dans le gène <i>ACAN</i> a été identifiée dans une famille japonaise, causant une petite taille avec maturation osseuse accélérée et des hernies discales multiples précoces. Cette variation pathogène provoque une haploinsuffisance d'agrecane, élargissant le spectre des troubles osseux liés à <i>ACAN</i> .	Une nouvelle variation pathogène de décalage de cadre dans le gène <i>ACAN</i> (c.1744delT; p.Phe582fs*69) a été identifiée, causant une haploinsuffisance d'agrecane et associée à une petite taille avec maturation osseuse accélérée et à des hernies discales multiples précoces.
34894100	Denis et al.	2021	Les traitements chirurgicaux visent à réparer les lésions	La microfracture stimule la réparation du cartilage, les greffes ostéochondrales	Les traitements chirurgicaux pour les aggréganopathies incluent la microfracture, les greffes	Les interventions chirurgicales personnalisées, réalisées par une équipe

			cartilagineuses et à améliorer la fonction articulaire chez les patients atteints d'aggrécopathie.	traitent les lésions complexes, et l'arthroscopie enlève les corps flottants et décompresse l'articulation.	ostéochondrales et l'arthroscopie, visant à réparer les lésions cartilagineuses et à améliorer la fonction articulaire.	multidisciplinaire, optimisent les résultats et améliorent la qualité de vie des patients.
35338222	Stattin et al.	2022	Identifier et de caractériser de nouvelles variations missense du gène <i>ACAN</i> liées à l'ostéochondrite disséquante familiale (fOCD) et d'examiner leur impact sur la fonction de la protéine aggrécane dans le cartilage.	L'étude a utilisé des analyses génétiques pour identifier des variations du gène <i>ACAN</i> chez des patients atteints de fOCD, suivies d'analyses fonctionnelles de protéines recombinantes pour évaluer la sécrétion et les interactions de ces variations d'aggrécane. Les techniques incluent le séquençage d'ADN, l'expression de protéines recombinantes dans des cellules humaines, et des tests de liaison des protéines par résonance plasmonique de surface.	Cette étude identifie de nouvelles variations du gène <i>ACAN</i> liées à l'ostéochondrite disséquante familiale, montrant qu'elles affectent la sécrétion et les interactions de la protéine aggrécane dans le cartilage. Ces découvertes renforcent l'association entre les variations pathogènes <i>ACAN</i> et la pathologie de la fOCD.	Les nouvelles variations missense du gène <i>ACAN</i> identifiées dans cette étude sont situées dans le domaine globulaire C-terminal de l'aggrécane et affectent la sécrétion de la protéine ainsi que ses interactions avec les composants de la matrice extracellulaire du cartilage. Ces résultats renforcent l'association entre les variations pathogènes <i>ACAN</i> et la fOCD, suggérant que ces variations altèrent la structure et la fonction de l'aggrécane, contribuant ainsi à la pathologie de la maladie.
36950254	Ochoa et al.	2023	Décrire l'évolution clinique d'un garçon présentant une ostéochondrite disséquante sévère (OCD) et une petite taille, associées à une nouvelle variation pathogène du gène <i>ACAN</i> . L'étude met en avant une approche multidisciplinaire combinant des interventions médicales, chirurgicales et de réhabilitation pour restaurer la santé et la fonction physique du patient.	L'étude utilise une approche multidisciplinaire incluant le traitement par bisphosphonates, une intervention chirurgicale et une réhabilitation intensive. Les investigations ont impliqué des examens cliniques, des analyses génétiques (séquençage complet de l'exome), des imageries par résonance magnétique (IRM), et des biopsies trans-iliaques pour évaluer la densité et la structure osseuse.	Une approche multidisciplinaire incluant des traitements médicaux, chirurgicaux et de réhabilitation a permis de restaurer la santé et la fonction physique d'un garçon avec une ostéochondrite disséquante sévère et une nouvelle variation du gène <i>ACAN</i> . Le traitement par bisphosphonates et la réhabilitation aquatique ont joué un rôle clé dans l'amélioration clinique.	La combinaison de thérapies incluant les bisphosphonates intraveineux, les interventions chirurgicales et la réhabilitation aquatique a permis une amélioration significative de la densité minérale osseuse, une réduction de la douleur et une restauration de la fonction physique du patient. La découverte d'une variation pathogène du gène <i>ACAN</i> a été cruciale pour le diagnostic précis et l'orientation du traitement.

Petite taille idiopathique						
28396070	Xuyun et al.	2017	Évaluer la fréquence des variations du gène <i>ACAN</i> parmi une cohorte de 218 enfants chinois présentant une petite taille non syndromique.	218 patients chinois présentant une petite taille non syndromique ont été sélectionnés, exclus ceux avec des malformations ou troubles systémiques. Les analyses génétiques ont été effectuées en utilisant le séquençage de nouvelle génération et confirmées par séquençage Sanger	Cette étude a identifié trois nouvelles variations pathogènes du gène <i>ACAN</i> chez des patients chinois présentant une petite taille non syndromique. Les résultats suggèrent que les variations pathogènes <i>ACAN</i> sont une cause relativement courante de petite taille familiale sévère.	Trois nouvelles variations tronquantes du gène <i>ACAN</i> ont été identifiées, associées à une petite taille sévère dans les familles étudiées. La prévalence des variations pathogènes <i>ACAN</i> dans cette cohorte est estimée à 1,4 %, atteignant jusqu'à 7,0 % dans les familles avec des parents également affectés par une petite taille sévère.
28334714	Andrade et al.	2017	Examiner comment les nouveaux diagnostics génétiques de petite taille idiopathique fournissent des informations sur la régulation locale de la croissance chez les enfants.	Revue des méthodes génétiques modernes, telles que le séquençage du génome et les approches bio-informatiques, pour identifier les défauts génétiques dans les familles atteintes de petite taille monogénique.	Les diagnostics génétiques récents de la petite taille idiopathique ont révélé la complexité génétique de la régulation de la croissance chez les enfants, impliquant de nombreux gènes et voies de signalisation. Ces découvertes permettent de mieux comprendre et de traiter les troubles de croissance.	Les nouvelles avancées en matière de séquençage génomique ont permis de mieux comprendre la complexité génétique de la petite taille, révélant que la chondrogenèse de la plaque de croissance et donc la croissance linéaire sont régulées par de nombreux gènes impliqués dans divers processus de signalisation et fonctions cellulaires. Les variations pathogènes dans les mêmes gènes peuvent entraîner un large spectre phénotypique en fonction de la sévérité et du mode d'hérédité de la variation pathogène.
29464738	Montané et al.	2017	Étudier les variations hétérozygotes du gène <i>aggrecan (ACAN)</i> associées à la petite taille et à la brachydactylie, en	Étude clinique et génétique de 16 probands avec des variants hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> , en utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS) et	Les variants hétérozygotes du gène <i>ACAN</i> sont liés à une petite taille et à la brachydactylie, ainsi qu'à une maturation osseuse avancée et des anomalies squelettiques mineures.	Les variants hétérozygotes d' <i>ACAN</i> sont associés à une petite taille, une maturation osseuse avancée et des anomalies squelettiques

			décrivant 16 probands et en passant en revue la littérature existante.	en analysant les caractéristiques cliniques et radiologiques.	Cette étude souligne l'importance de considérer <i>ACAN</i> dans les diagnostics de petite taille idiopathique avec anomalies squelettiques.	mineures, notamment la brachydactylie. Cette étude confirme <i>qu'ACAN</i> doit être considéré comme un gène candidat dans les diagnostics de petite taille idiopathique avec anomalies squelettiques.
28768959	Hattori et al.	2017	Identifier les variations génétiques associées à la petite taille idiopathique (ISS) chez 86 patients japonais en utilisant le séquençage de nouvelle génération. Les chercheurs ont ciblé les gènes associés à la dysplasie squelettique et aux anomalies de l'axe GH-IGF1.	ADN génomique a été extrait des leucocytes périphériques de 86 enfants japonais atteints d'ISS. Le séquençage de nouvelle génération a été réalisé pour les régions codantes et les frontières exon-intron de 10 gènes liés à la croissance, sans anomalies <i>SHOX</i> . Les variantes identifiées ont été analysées par des outils <i>in silico</i> et confirmées par séquençage Sanger.	Identification de 18 variants rares chez 19 patients, dont quatre variantes probablement pathogènes dans le gène <i>ACAN</i> . Les autres variantes concernaient <i>FGFR3</i> , <i>GHRHR</i> , <i>GHR</i> , <i>STAT5B</i> , et <i>IGFALS</i> . Contrairement aux cas précédemment rapportés, les patients avec des variations <i>ACAN</i> présentaient une petite taille sans caractéristiques squelettiques spécifiques. Les résultats suggèrent que les variations <i>ACAN</i> peuvent être associées à ISS sans caractéristiques squelettiques distinctives et que les variations dans les gènes de l'axe GH-IGF1 jouent un rôle limité dans l'étiologie de l'ISS.	Les variations du gène <i>ACAN</i> peuvent être à l'origine de la petite taille idiopathique sans caractéristiques squelettiques spécifiques et peuvent être associées à une apparition de novo ou à une faible pénétrance. Les variations dans les gènes <i>FGFR3</i> , <i>NPR2</i> , et de l'axe GH-IGF1 jouent un rôle limité dans l'étiologie de l'ISS. L'étude met en évidence l'importance du séquençage génétique pour le diagnostic de l'ISS et la compréhension de ses causes génétiques.
29787394	Hee Jee et al.	2018	L'article vise à présenter les avancées récentes dans l'identification des causes génétiques du retard de croissance, en mettant en avant les nouvelles approches génomiques.	Etudes de séquençage de l'exome et du génome entier, ainsi que sur des études d'association à l'échelle du génome, pour identifier des variants génétiques impliqués dans la petite taille.	Des variations pathogènes dans <i>SHOX</i> , <i>PAPPA2</i> , <i>ACAN</i> , <i>NPPC</i> , <i>NPR2</i> , <i>PTPN11</i> , <i>FBN1</i> , <i>IHH</i> et <i>BMP2</i> sont associées aux formes isolées de petite taille, tandis que des variants dans <i>BRCA1</i> , <i>DONSON</i> , <i>AMMECR1</i> , <i>NFIX</i> , <i>SLC25A24</i> et <i>FN1</i> sont impliqués dans des syndromes avec retard de croissance.	L'amélioration du diagnostic génétique des troubles de la croissance permet une meilleure prise en charge clinique et pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées.
30602027	Freire et al.	2019	Réaliser une investigation génétique sur des enfants nés petits pour leur âge gestationnel	Sélection de 55 patients nés SGA avec une stature courte persistante, sans cause identifiée. Le séquençage de	L'étude a investigué les causes génétiques de la stature courte isolée chez des enfants nés petits pour leur âge gestationnel (SGA). Sur	Les approches génomiques ont permis d'identifier des variants génétiques pathogènes ou probablement

			(SGA) avec une stature courte isolée, en utilisant le séquençage d'exome ou de panel de gènes ciblés pour identifier les variantes génétiques cliniquement significatives associées à des troubles de croissance.	l'exome (16 patients) ou de panels de gènes ciblés (39 patients) a été effectué sur l'ADN génomique isolé des leucocytes sanguins. Les variantes génétiques identifiées ont été analysées pour leur pathogénicité en utilisant des bases de données publiques et internes, suivies d'une validation par séquençage Sanger.	55 patients analysés, des variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été identifiés chez 8 patients (15%). Ces variants étaient dans des gènes associés au développement des plaques de croissance, comme <i>IHH</i> , <i>NPR2</i> , <i>SHOX</i> , et <i>ACAN</i> , et à la voie RAS/MAPK, comme <i>PTPN11</i> et <i>NF1</i> . La plupart des variants étaient héréditaires, indiquant des formes légères de dysplasies squelettiques comme causes potentielles de troubles de croissance dans cette population.	pathogènes chez 15% des patients nés SGA avec une stature courte persistante. Ces résultats suggèrent que des formes légères de dysplasies squelettiques pourraient être une cause sous-jacente des troubles de croissance dans cette population. L'utilisation de séquençage génétique multiple pourrait être incorporée dans l'investigation clinique des enfants nés SGA pour améliorer le diagnostic, le suivi et les décisions thérapeutiques.
33298914	Uchida et al.	2020	L'étude visait à rapporter une nouvelle variation du gène <i>ACAN</i> dans une famille présentant une petite taille autosomique dominante et une maladie des disques intervertébraux.	L'analyse génétique a été réalisée sur une famille japonaise avec trois générations touchées par la petite taille et des maladies des disques intervertébraux. L'ADN génomique a été extrait de leucocytes périphériques, et les exons codants du gène <i>ACAN</i> ont été séquencés. Une variation hétérozygote c.4634delT a été identifiée chez la probande, sa mère et sa grand-mère maternelle.	L'étude a identifié une nouvelle variation hétérozygote c.4634delT du gène <i>ACAN</i> dans une famille japonaise présentant une petite taille autosomique dominante et une maladie des disques intervertébraux. Cette variation entraîne un arrêt prématuré de la traduction et une haploinsuffisance du gène <i>ACAN</i> .	Cette étude rapporte des cas de variations pathogène du gène <i>ACAN</i> associées à une petite taille autosomique dominante et à des maladies des disques intervertébraux.
37019085	Toni et al.	2022	Identifier les causes génétiques du retard de croissance persistant chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA-SS).	Étude sur 176 enfants SGA-SS utilisant des tests génétiques ciblés (caryotype, FISH, MLPA, séquençage Sanger) suivis de séquençage de l'exome pour les cas non diagnostiqués.	Une cause génétique a été trouvée chez 42 % des enfants, incluant des variations dans <i>LHX4</i> , <i>OTX2</i> , <i>PROKR2</i> , <i>PTCH1</i> , <i>POU1F1</i> , <i>GHSR</i> , <i>IGFALS</i> , <i>IGF1R</i> , <i>STAT3</i> , <i>HMG2A2</i> (axe GH-IGF-1), <i>TRHR</i> , <i>THRA</i> (axe thyroïdien), <i>ACAN</i> , collagènes, <i>FLNB</i> , <i>MATN3</i> (matrice cartilagineuse), <i>FGFR3</i> , <i>FGFR2</i> , <i>NPR2</i> (régulation paracrine	La forte prévalence de variations dans les voies du cartilage de croissance, l'axe GH-IGF-1 et les mécanismes intracellulaires met en lumière la complexité du SGA-SS et souligne l'importance du diagnostic génétique pour une meilleure

					des chondrocytes), <i>CDC42</i> , <i>KMT2D</i> , <i>LMNA</i> , <i>NSD1</i> , <i>PTPN11</i> , <i>SRCAP</i> , <i>SON</i> , <i>SOS1</i> , <i>SOX9</i> , <i>TLK2</i> (processus intracellulaires), ainsi que des altérations de <i>SHOX</i> et des syndromes d'empreinte génomique comme le syndrome de Silver-Russell (SRS, 11p15, UPD7).	prise en charge thérapeutique.
36655465	Turkyilmaz et al.	2022	Identifier les causes génétiques du retard de croissance et proposer une approche diagnostique basée sur les avancées en génétique moléculaire.	Analyse de plus de 600 variants génétiques impliqués dans la croissance, en utilisant des techniques comme le séquençage de l'exome, les études d'association à l'échelle du génome (GWAS), et les tests génétiques ciblés.	Plusieurs variations rares influencent la croissance, notamment dans les gènes <i>GH1</i> , <i>GHRHR</i> , <i>SOX2</i> , <i>SOX3</i> , <i>LHX3</i> , <i>IGF1</i> , <i>IGF1R</i> , <i>FGFR3</i> , <i>PTHLH</i> , <i>SHOX</i> , <i>COL2A1</i> , <i>ACAN</i> , <i>FBN1</i> , <i>NPR2</i> , et des anomalies épigénétiques comme celles du syndrome de Silver-Russell (11p15, UPD7). Ces variations affectent différentes voies : signalisation GH-IGF1, paracrine, matrice extracellulaire du cartilage, transcription cellulaire et réparation de l'ADN.	L'identification des causes génétiques du retard de croissance permet une prise en charge plus personnalisée et ouvre la voie à des traitements ciblés adaptés aux variations spécifiques.
37870530	Willems et al.	2022	Étudier les causes génétiques du retard de croissance isolé (idiopathique) et réévaluer la pertinence du terme "taille idiopathique".	Utilisation des analyses génétiques avancées (panels de gènes, séquençage de l'exome et du génome) pour identifier des variants impliqués dans la croissance osseuse.	De nombreux cas de "taille idiopathique" sont en réalité liés à des variations dans <i>SHOX</i> , <i>NPR2</i> , <i>NPPC</i> , <i>ACAN</i> , <i>IHH</i> , <i>FGFR3</i> , affectant la plaque de croissance et le processus d'ossification endochondrale. L'étude suggère que ces formes isolées de petite taille sont souvent des manifestations atténuées de maladies génétiques connues.	L'amélioration du diagnostic moléculaire permet d'affiner la prise en charge des enfants avec retard statural et ouvre la voie à des traitements ciblés comme le vosoritide pour les variations de <i>FGFR3</i> ou d'autres modulateurs de signalisation osseuse.
38461804	Kim et al.	2024	Utiliser le séquençage de nouvelle génération (NGS) pour identifier les causes génétiques de la petite taille chez 37 patients et décrire leurs phénotypes ainsi que	Étude des dossiers médicaux de 50 patients ayant subi des tests génétiques par NGS pour suspicion de petite taille génétique entre juin 2019 et décembre 2022, en excluant les cas dus à des facteurs non génétiques ou des anomalies chromosomiques courantes.	Les analyses génétiques ont confirmé des diagnostics cliniques et moléculaires chez 15 des 37 patients (40,5 % de taux de diagnostic), identifiant 15 variants pathogènes/probablement pathogènes dans 13 gènes (dont <i>ACAN</i> , <i>ANKRD11</i> , <i>ARID1B</i>). L'évaluation génétique par NGS peut	Le séquençage de nouvelle génération a permis d'identifier des causes génétiques de petite taille chez 40,5 % des patients étudiés, mettant en évidence 15 variants pathogènes dans 13 gènes. Cette approche est utile pour diagnostiquer et

			divers spectres génétiques.	Des tests génétiques ciblés ou un séquençage de l'exome entier (WES) ont été administrés en fonction des phénotypes des patients.	être utile chez les patients présentant une petite taille génétique suspectée avec hétérogénéité clinique et génétique.	comprendre la petite taille d'origine génétique chez les enfants.
35434101	Yin et al.	2024	Décrire une nouvelle variation pathogène dans le gène de l'aggrécan (ACAN) associée à la petite taille, et passer en revue la littérature sur les variations pathogènes d'ACAN liées à cette condition.	Étude de cas d'un patient de 2 ans avec une petite taille et une accélération de l'âge osseux, incluant le séquençage de l'exome entier pour identifier la variation pathogène génétique et l'analyse des antécédents familiaux.	Une nouvelle variation pathogène hétérozygote c.871C>T (p.Gln291*) dans le gène ACAN est associée à la petite taille et à une maturation osseuse avancée, élargissant le spectre des variations pathogènes d'ACAN liées à cette condition. Cette découverte souligne l'importance du séquençage génétique dans le diagnostic de la petite taille idiopathique.	Une nouvelle variation pathogène hétérozygote c.871C>T (p.Gln291*) dans le gène ACAN a été identifiée comme responsable de la petite taille dans une famille, élargissant le spectre des variations pathogènes d'ACAN associées à cette condition.
Essais cliniques						
PMC9625806	Dauber et al.	2022	Évaluer la sécurité et l'efficacité du vosoritide, un analogue du peptide natriurétique de type C (CNP), chez les enfants présentant diverses variations pathogènes génétiques causant une petite taille.	Étude de phase II avec 35 enfants prépubères âgés de 3 à 11 ans pour les garçons et 3 à 10 ans pour les filles, ayant une variation pathogène génétique documentée dans l'une des six catégories (hypochondroplasie, Rasopathies, déficience en agrécane, variations pathogènes hétérozygotes de <i>NPR2</i> , déficience en CNP et déficience en <i>SHOX</i>). Les sujets reçoivent quotidiennement du vosoritide par injection sous-cutanée (15 mcg/kg/jour) pendant 12 mois.	Le vosoritide a montré une augmentation significative de la croissance chez les enfants avec des variations pathogènes génétiques causant une petite taille, sans événements indésirables graves. Cette étude suggère son potentiel comme thérapie de précision pour diverses conditions génétiques liées à la croissance. Il n'y a pas les résultats concernant spécifiquement les patients ACAN.	Le vosoritide a montré une augmentation significative de la vitesse de croissance annuelle (AGV) chez les enfants traités, avec des résultats prometteurs pour diverses conditions génétiques sans événements indésirables graves liés au traitement. Cette étude suggère que le vosoritide pourrait être une thérapie de précision efficace pour améliorer la croissance dans plusieurs conditions génétiques affectant la voie ERK1/2-MAPK.

Divers / Fondamental						
10626307	Kawaguchi et al.	1999	Analyser si le polymorphisme du gène de l'agrecane est lié à la dégénérescence des disques lombaires chez de jeunes femmes.	Étude cas-témoins utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et un test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour examiner le polymorphisme du gène de l'agrecane chez 64 jeunes femmes, avec ou sans problèmes de dos.	Les femmes avec des allèles courts du polymorphisme VNTR du gène de l'agrecane présentent une dégénérescence discale lombaire multi segmentaire et sévère. Cette étude suggère que ces allèles courts augmentent le risque de dégénérescence discale précoce.	Les femmes avec des allèles plus courts de répétitions en tandem variables (VNTR) du gène de l'agrecane présentent une dégénérescence discale multi segmentaire et sévère, suggérant un risque accru de dégénérescence discale précoce associée à ces allèles.
11942407	Kiani et al.	2002	Examiner la structure et la fonction de l'agrecane, un protéoglycane majeur du cartilage articulaire, et son rôle dans les maladies articulaires dégénératives.	Revue des recherches actuelles sur la structure modulaire de l'agrecane, ses interactions avec d'autres molécules de la matrice extracellulaire, et son implication dans la morphogenèse chondrosquelettique et les propriétés biomécaniques du cartilage.	L'agrecane est essentiel pour la stabilité et les propriétés biomécaniques du cartilage articulaire. Cette revue examine sa structure modulaire et ses interactions clés, fournissant des bases pour traiter les maladies articulaires dégénératives.	L'agrecane joue un rôle crucial dans la stabilisation de la matrice extracellulaire du cartilage et la formation d'un gel hydraté résistant à la pression. Comprendre sa structure et ses fonctions aide à développer des stratégies pour modifier l'histoire naturelle des maladies articulaires dégénératives.
14722076	Day et al.	2004	Étudier comment l'épissage alternatif dans le domaine G3 de l'agrecane influence les interactions de liaison avec tenascin-C et d'autres protéines de la matrice extracellulaire.	Production de protéines recombinantes correspondant aux variations d'épissage du domaine G3 de l'agrecane et évaluation de leurs interactions de liaison avec des ligands tels que tenascin-C, tenascin-R, fibulin-1, et fibulin-2, à l'aide de techniques de	L'épissage alternatif dans le domaine G3 de l'agrecane module les interactions de liaison avec les protéines de la matrice extracellulaire, influençant potentiellement l'assemblage et l'organisation des tissus. Cette modulation pourrait jouer un rôle clé dans la régulation des propriétés biomécaniques du cartilage.	Les variations d'épissage du domaine G3 de l'agrecane montrent des affinités différentes pour les ligands de la matrice extracellulaire, suggérant que l'épissage alternatif pourrait être un mécanisme de modulation des interactions de la matrice

				biochimie et d'analyse de surface plasmon résonance.		extracellulaire et de l'assemblage des tissus.
17952705	Cavanagh et al.	2007	Identifier les variations pathogènes génétiques responsables du nanisme bulldog chez les bovins Dexter et développer un test ADN pour prévenir la naissance de veaux affectés.	Analyse génétique comprenant la cartographie par homozygotie, le séquençage du gène <i>ACAN</i> et l'analyse de la dégradation médiée par les variations pathogènes non-sens de l'ARNm (NMD) chez les bovins affectés et porteurs.	Deux variations pathogènes dans le gène <i>ACAN</i> sont responsables du nanisme bulldog chez les bovins Dexter, et des tests ADN permettent d'identifier les porteurs pour prévenir la naissance de veaux affectés.	Deux variations pathogènes dans le gène <i>ACAN</i> (une insertion de 4 bp et une transition) causent le nanisme bulldog chez les bovins Dexter. Les tests ADN peuvent désormais identifier les porteurs et prévenir la reproduction de veaux affectés.
17938173	Ilic et al.	2007	Comprendre la contribution relative de la perte d'agrécan et de sa protéolyse dans le cartilage des souris déficientes en ADAMTS-4 et/ou ADAMTS-5.	Étude sur des explants de cartilage de souris déficientes en ADAMTS-4, ADAMTS-5 et les deux, cultivées avec ou sans interleukine-1 β (IL-1 β) ou acide rétinoïque, en analysant la perte et la fragmentation de l'agrécan radiomarké.	La perte d'agrécan dans le cartilage des souris est principalement due à l'ADAMTS-5, mais en son absence, des mécanismes non-protéolytiques compensent. L'acide rétinoïque stimule cette perte accrue d'agrécan intact.	La perte d'agrécan dans le cartilage est principalement due à l'activité de l'ADAMTS-5. En absence de cette activité, des mécanismes non-protéolytiques compensent pour maintenir l'homéostasie du cartilage, bien que l'acide rétinoïque stimule une perte accrue d'agrécan intact.
19268444	Domowicz et al.	2009	Étudier le rôle de l'agrécan dans la morphogénèse de la plaque de croissance et comprendre son impact sur le développement des os longs chez les embryons de poulet et de souris.	Analyse des embryons de poulet nanométriques (nm) déficients en agrécan, utilisant des techniques de coloration histologique, d'hybridation in situ, de western blot, et d'immunocytochimie pour examiner les modèles d'expression génique et les	L'absence d'aggrecan perturbe les voies de signalisation IHH, FGF, et BMP, entraînant une maturation prématurée des chondrocytes et des anomalies squelettiques. L'aggrecan est crucial pour la régulation de la morphogénèse osseuse et la coordination des signaux cellulaires dans la plaque de croissance.	L'absence d'agrécan altère les voies de signalisation IHH, FGF, et BMP dès le début de la formation de la plaque de croissance, induisant une maturation prématurée des chondrocytes hypertrophiques et des anomalies squelettiques sévères. Ces résultats soulignent l'importance de l'aggrecan dans la régulation

				interactions de la matrice extracellulaire (ECM).		de la morphogenèse osseuse et la coordination des voies de signalisation cellulaires.
27353333	Gibson et al.	2016	Examiner le spectre phénotypique des maladies squelettiques humaines causées par des variations pathogènes dans le gène de l'agrécan (<i>ACAN</i>), connues sous le nom d'aggrécopathies, et discuter des mécanismes potentiels de la maladie.	Revue de la littérature sur les variations pathogènes de l' <i>ACAN</i> , leur présentation clinique et leurs mécanismes de maladie potentiels, incluant des études sur des modèles animaux et humains.	Les variations pathogènes dans le gène <i>ACAN</i> causent divers troubles squelettiques non létaux, y compris des dysplasies et des syndromes de petite taille, via des mécanismes de haploinsuffisance et dominants-négatifs. Comprendre ces variations pathogènes offre des opportunités pour des thérapies ciblées.	Les variations pathogènes de l' <i>ACAN</i> entraînent un large éventail de dysplasies squelettiques non létales, y compris des syndromes de petite taille idiopathique et des maladies dégénératives articulaires. Ces variations pathogènes agissent probablement via des mécanismes de haploinsuffisance et de variations pathogènes dominantes-négatives, offrant des perspectives pour le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.
31747937	Florio et al.	2019	L'étude présente un cas d'un enfant avec une nouvelle variante missense du gène <i>ACAN</i> , se manifestant par une arthrite sévère mimant une arthrite septique.	Un garçon de 14 ans présentant une inflammation sévère du coude a été évalué. Après des tests initiaux normaux et un manque d'amélioration avec les AINS, des examens approfondis ont été réalisés, révélant une variante missense c.6970T>C du gène <i>ACAN</i> . Des analyses familiales ont également détecté cette variation chez sa mère et ses deux frères.	Un garçon de 14 ans avec une nouvelle variante missense du gène <i>ACAN</i> a présenté une arthrite sévère du coude. Après des tests et traitements initiaux infructueux, une évaluation génétique a révélé une variation c.6970T>C du gène <i>ACAN</i> . Cette variation a également été trouvée chez sa mère et ses deux frères, tous présentant une petite taille et une brachydactylie.	Cette étude montre que les aggrécopathies doivent être envisagées chez les enfants présentant une petite taille familiale, une faible poussée de croissance et des épisodes récurrents d'inflammation articulaire.
32846772	Wang et al.	2020	Examiner les données cliniques et génétiques	Une fille de 5 ans et 4 mois, née à terme avec une petite	Cette étude de cas décrit une enfant avec une petite taille et une puberté	Description d'une variation du gène <i>ACAN</i> causant petite

			d'une enfant présentant une petite taille et une puberté précoce centrale (PPC) pour établir la relation entre le phénotype clinique et la variation du gène Aggrecan (ACAN).	taille et une PPC, a été étudiée. Le séquençage génétique a identifié une variation hétérozygote c.2164C>G dans l'exon 11 du gène ACAN, héritée de son père. Elle a été traitée avec des hormones de croissance pendant 6 mois, suivies d'une thérapie combinée avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) après l'apparition de la puberté précoce.	précoce centrale due à une variation ACAN. Le traitement combiné par hormone de croissance et GnRH a amélioré la taille et stabilisé l'âge osseux. Les variations ACAN sont souvent associées à des cas de petite taille idiopathique, souvent hérités familialement. Il est important de considérer les variations ACAN chez les enfants SGA sans rattrapage de croissance significatif et ayant des antécédents familiaux.	taille et une puberté précoce centrale. Le traitement combiné par hormone de croissance et GnRH est efficace pour améliorer la taille des enfants. L'identification précoce des variations ACAN est cruciale pour le diagnostic et la gestion des enfants SGA avec une petite taille persistante, surtout en présence d'antécédents familiaux.
34187405	Toscano et al.	2021	Décrire un cas de diagnostic prénatal d'une nouvelle variation pathogène du gène ACAN, se manifestant par un raccourcissement isolé des os longs du fœtus au deuxième trimestre de la grossesse.	Une femme de 41 ans enceinte a subi une échographie à 21 semaines de gestation, révélant un retard de croissance des os longs. Une amniocentèse suivie d'une CGH-array et d'un séquençage d'exome ont identifié une nouvelle variation pathogène c.2677delG dans le gène ACAN.	Cette étude de cas rapporte le premier diagnostic prénatal d'une dysplasie squelettique associée à une variation pathogène du gène ACAN. La variation c.2677delG entraîne une variation de la protéine p.Gly893AspfsTer52. L'échographie a révélé un retard de croissance avec un raccourcissement des os rhizoméliques du fœtus. La variation étant <i>de novo</i> , une interruption volontaire de grossesse a été décidée à 25 semaines de gestation.	Une femme de 41 ans enceinte a subi une échographie à 21 semaines de gestation, révélant un retard de croissance des os longs. Une amniocentèse suivie d'une CGH-array et d'un exome ont identifié une nouvelle variation pathogène c.2677delG dans le gène ACAN.
Article(s) en cours de soumission						
	Trigui et al.	2024	Explorer et étendre le spectre moléculaire des aggrécánopathies chez 25 patients présentant une petite taille et leurs familles. Etablir une corrélation entre le génotype et le phénotype afin de mieux comprendre l'impact de ces variations.	L'étude a utilisé un panel NGS couvrant 82 gènes associés à des MOC et/ou à la petite taille. Cette analyse a été réalisée sur un échantillon de 388 patients français ayant consulté pour un retard de croissance. Les exons codants des gènes ont été capturés et analysés, puis les variants génétiques ont été identifiés	L'analyse génétique a révélé que 120 probands portaient des variations liées à diverses maladies osseuses. Parmi eux, 25 présentaient des variantes pathogènes du gène ACAN, dont 19 nouvelles. La plupart des patients portaient des variantes hétérozygotes, avec un large spectre de manifestations cliniques, même au sein d'une même famille. Une variante homozygote rare a été	Les résultats élargissent le nombre de variantes pathogènes du gène ACAN associées à des phénotypes variés. Ils révèlent que les aggrécánopathies sont fréquentes chez les patients atteints de petite taille idiopathique, même sans dysplasie squelettique évidente. Bien que les formes

				et classés selon leur pathogénicité. Une analyse de corrélation génotype-phénotype a été réalisée sur 25 patients porteurs de variants <i>ACAN</i> pathogènes ou probablement pathogènes, avec des études familiales menées dans 18 familles.	trouvée dans un cas. Cette étude souligne l'importance d'intégrer des approches génomiques pour identifier les causes génétiques de la petite taille idiopathique, souvent sans signes évidents de dysplasie squelettique.	hétérozygotes soient les plus fréquentes, les formes homozygotes sont associées à des phénotypes plus sévères. Les résultats mettent en avant l'importance de l'évaluation génétique dans les cas de petite taille d'origine inconnue afin d'améliorer le diagnostic et les soins aux patients.
--	--	--	--	---	--	---