



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

AGGRÉCANOPATHIES

Texte du PNDS

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



Septembre 2025

<u>Objectifs</u>	p4
<u>Liste des abréviations</u>	p5
<u>Tables des matières</u>	
I. Introduction	p7
1/ Physiopathologie	
2/ Différentes présentations en lien avec une variation pathogène du gène <i>ACAN</i>	
3/ Étiologies	
4/ Données incidence / prévalence	
5/ Diagnostics différentiels	
II. Diagnostic et évaluation initiale	p18
1/ Éléments faisant suspecter le diagnostic	
2/ Confirmation du diagnostic	
3/ Évaluation de la sévérité de la maladie	
4/ Évaluation du pronostic	
5/ Annonce diagnostique	
6/ Conseil génétique	
III. Prise en charge médicale et paramédicale	p26
1/ Objectifs	
2/ Professionnels impliqué(e)s	
3/ Interventions médicales	
4/ Prise en charge paramédicale	
5/ Transition enfant-adulte	
6/ Prise en charge sociale	
7/ Éducation thérapeutique	
8/ Associations de patients	
IV. Suivi	p41
1/ Suivi clinique	
2/ Suivi radiologique	
3/ Suivi paramédical	
4/ Conseil génétique et éducation du patient	
5/ Calendrier de suivi	
V. Situations particulières	p45
1/ Grossesse	
2/ Diagnostic prénatal et préimplantatoire	
3/ Voyages	
4/ Autres situations	
5/ Carte d'urgence	
VI. Bibliographie	p47
VII. Liste des participants	p52
VIII. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	p54
IX. Annexes	p55

Annexe A : Évaluation de la douleur

Annexe B : Bilan des limitations d'amplitudes articulaires

Annexe C : Tableau phénotypes

Annexe D : Corrélations génotype/phénotype

Annexe E : GH et *ACAN* / littérature

Objectifs

Le Protocole National de Diagnostic et de Soin (PNDS) pour les aggréganopathies liées aux variants pathogènes du gène *ACAN* est conçu pour fournir aux professionnels de santé un guide exhaustif visant à l'amélioration et l'harmonisation de la prise en charge et du suivi des patients atteints de ces troubles génétiques rares à travers la France.

Ce document sert de référence pour optimiser le diagnostic, le traitement, et l'accompagnement des patients, en facilitant un parcours de soins coordonné et de haute qualité.

Objectifs clés du PNDS :

- **Harmonisation des soins** : assurer une prise en charge et un suivi cohérent et de qualité pour tous les patients sur le territoire national.
- **Guidance pour les professionnels de santé** : fournir un cadre de référence pour le diagnostic et la gestion thérapeutique, soutenant le médecin traitant en concertation avec des spécialistes.
- **Optimisation thérapeutique** : proposer les modalités de traitements les plus adaptées, y compris l'utilisation de spécialités pharmaceutiques hors autorisation de mise sur le marché lorsque nécessaire.
- **Parcours de soins idéal** : définir un itinéraire de soins intégré, impliquant la coordination entre le médecin traitant, les spécialistes, le médecin conseil, et le patient.

Bien que ce PNDS ait pour objectif d'établir un cadre général, il reconnaît la nécessité d'une prise en charge médicale personnalisée, adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient. Ce document a été élaboré comme un outil de réflexion, sans prétendre prendre en compte tous les cas spécifiques, les comorbidités ou les problèmes potentiels. Il ne remplace ni le jugement clinique, ni la responsabilité individuelle du médecin envers son patient. Le médecin traitant et les spécialistes sont invités à discuter et à collaborer afin d'élaborer un régime de soins approprié, en accord avec le patient et le médecin conseil.

L'objectif principal de ce PNDS est d'établir un haut niveau de soins, en s'assurant que chaque patient souffrant d'une aggréganopathie reçoive un traitement optimal, basé sur les dernières connaissances médicales et une approche multidisciplinaire. Ce protocole vise à améliorer l'état de santé des patients en fournissant des directives précises, tout en contribuant à une meilleure compréhension des aggréganopathies et de leur prise en charge au sein de la communauté médicale.

Liste des abréviations

AAH : Allocation aux Adultes Handicapés

AEEH : Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé

AESH : Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AJPP : Allocation Journalière de Présence Parentale

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APA : Activité Physique Adaptée

APADHE : Accompagnement Pédagogique À Domicile à l'Hôpital ou à l'École

APPT : Association des Personnes de Petite Taille

CAF : Caisse d'Allocations Familiales

CLD : Domaine de Lecture de type C

CMI : Carte Mobilité Inclusion

CNSA : Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

CRM : Centre de Référence des Maladies Rares

DPN : Diagnostic Prénatal

DPI : Diagnostic PréImplantatoire

DS : Déviation Standard

DSEK : Dysplasie Spondylo-Épiphyse de type Kimberley

EA : Entreprises Adaptées

EREA : Établissements Régionaux d'Enseignement Adapté

ESS : Équipe de suivi de la scolarisation

ETP : Éducation thérapeutique du patient

EVA : Échelle Visuelle Analogique

EVS : Échelle Verbale Simple

FAM : Foyer d'Accueil Médicalisé

FIV : Fécondation In Vitro

GAG : GlycosAminoGlycane

GH : « *Growth Hormone* » ; hormone de croissance

HAS : Haute Autorité de Santé

IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

IGD : « *InterGlobular Domain* » ; domaine interglobulaire

IGF-1 : « *Insulin Growth Factor 1* » ; facteur de croissance analogue à l'insuline 1

IGFALS : « *Insulin-like Growth Factor-Binding Protein, Acid-Labile Subunit* » ; protéine de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline, sous-unité acide-labile

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MOC : Maladie Osseuse Constitutionnelle

MPR : Médecin de rééducation fonctionnelle

NPR2 : « *Natriuretic Peptide Receptor 2* » ; récepteur 2 des peptides natriurétiques

NGS : « *Next Generation Sequencing* » ; séquençage de nouvelle génération

OCD : Ostéochondrite Disséquante

OSCAR (Filière) : filière maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PedsQL : « *Pediatric Quality of Life Inventory* » ; inventaire de la qualité de vie en pédiatrie

PCH : Prestation de Compensation du Handicap

PMID : « *PubMed Identifier* » ; identifiant PubMed

PPS : Projet Personnalisé de Soin

PRP : Plasma Riche en Plaquettes

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

RSDAE : Restriction Substantielle et Durable pour l'Accès à l'Emploi

SAVS : Services d'Accompagnement à la Vie Sociale

SED : « *Spondyloepiphyseal Dysplasia* » ; dysplasie spondyloépiphysaire

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TCP : Taille Cible Parentale

TENS : « *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* » ; stimulation nerveuse électrique transcutanée

I. Introduction

1/ Physiopathologie :

L'aggrécane, protéine codée par le gène *ACAN* est un protéoglycane clé de la matrice extracellulaire. Elle est présente au sein des plaques de croissance et du cartilage articulaire, où elle joue un rôle primordial dans le maintien de la structure de gel hydraté essentielle à la résistance mécanique et à l'élasticité du cartilage. En outre, elle est essentielle au développement de la morphogenèse osseuse et à l'ossification des chondrocytes en particulier.

Le gène *ACAN* est situé sur le chromosome 15 (15q26.1) et comporte 19 exons. La protéine aggrécane se compose d'un domaine d'attachement des glycosaminoglycanes (GAG) situé au centre, de trois domaines globulaires (G1, G2 et G3) et d'un domaine interglobulaire (IGD). Le domaine G3 est considéré comme le plus important car il est constitué de deux répétitions de type facteur de croissance épidermique, suivi d'un domaine de lectine de type C (CLD) et d'une protéine répétitive de régulation du complément.^(6,7)

Les variations pathogènes du gène *ACAN* sont associées à un large éventail de manifestations cliniques, notamment un retard statural isolé ou associé à une avance de la maturation osseuse, des ostéochondrites, des anomalies articulaires précoces et des anomalies osseuses telles que la dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrécane, la dysplasie spondylo-épiphysaire de type Kimberley et l'ostéochondrite disséquante familiale.⁽⁴⁾ (Cf. annexe C)

2/ Différentes présentations en lien avec une variation pathogène du gène *ACAN* ^{(4):}

a. Petite taille isolée

La petite taille se caractérise par une taille inférieure à -2 déviations standards (DS), inférieure au troisième percentile des individus du même âge, du même sexe selon les courbes de référence de la population française ou la présence d'une différence de -1.5 DS par rapport à la taille cible parentale.⁽⁸⁾

La petite taille est dite « idiopathique » ou « isolée » lorsque l'ensemble des explorations à visée étiologique est normal en l'état actuel des connaissances. Cependant, ces dernières années, grâce aux explorations génétiques approfondies, des variants de gènes ayant un impact direct ou indirect sur les chondrocytes de la plaque de croissance et la chondrogenèse de la plaque de croissance ont été mis en évidence. Ainsi, des variations pathogènes sont retrouvées principalement dans *SHOX* et *NPR2*, chez 2 à 4 % et 2 % des patients atteints de petite taille « isolée », respectivement. Plus récemment, de 2017 à 2024, plusieurs études évaluant des petites tailles idiopathiques ont permis d'identifier grâce au séquençage haut débit, des anomalies dans *ACAN* chez 1,1 % à 1,4 % des patients, révélant son implication fréquente chez ce type de patients.⁽⁹⁻¹⁴⁾

b. Syndrome de petite taille – maturation osseuse avancée – arthrose précoce (MIM #165800)

⁽⁴⁾

Il s'agit d'une dysplasie osseuse rare et primaire caractérisée par une petite taille proportionnelle, un arrêt précoce de la croissance osseuse, une maturation accélérée du squelette, la présence variable de dysplasie articulaire, et une évaluation endocrinienne normale.⁽¹⁵⁾

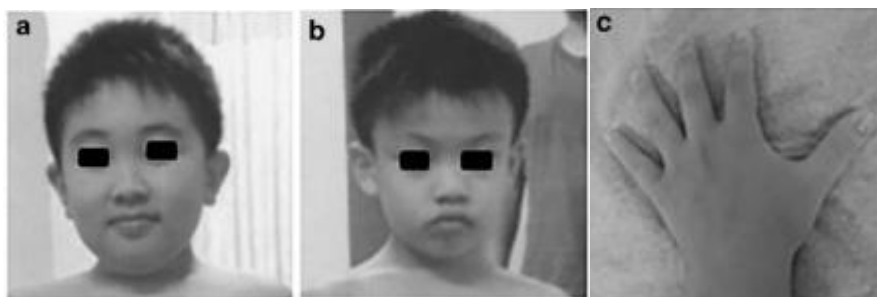
Les patients peuvent présenter des particularités morphologiques variables, telles qu'une macrocéphalie légère à modérée (généralement inférieure à +3 DS), des bosses frontales proéminentes, une hypoplasie de la partie médiane du visage, une arrête nasale aplatie, une brachydactylie, des pouces larges et une hyperlordose.

La transmission suit un modèle autosomique dominant. L'étude de Gkourogianni et al.⁽¹⁵⁾ a mis en évidence une co-segrégation systématique des variations du gène *ACAN* avec le phénotype au sein de plusieurs familles, confirmant une hétérogénéité phénotypique importante et l'absence de corrélation stricte entre le type de mutation et la sévérité de la destruction articulaire.

Les enfants atteints présentent une accélération de l'âge osseux (médiane de +1,3 ans, allant jusqu'à +3,7 ans), ce qui entraîne une fermeture précoce des cartilages de croissance et un arrêt prématuré de la croissance. La destruction articulaire précoce et la dégénérescence discale intervertébrale sont fréquemment rapportées, notamment chez les adultes.⁽¹⁵⁾

L'absence de corrélation stricte entre génotype et phénotype explique la variabilité clinique. On retrouve en revanche certaines tendances avec des variations tronquantes associées à une petite taille plus sévère, tandis que certaines mutations faux-sens (notamment dans le domaine G3 de l'aggrécane) semblent prédisposer davantage aux complications articulaires.^(14,16,17)

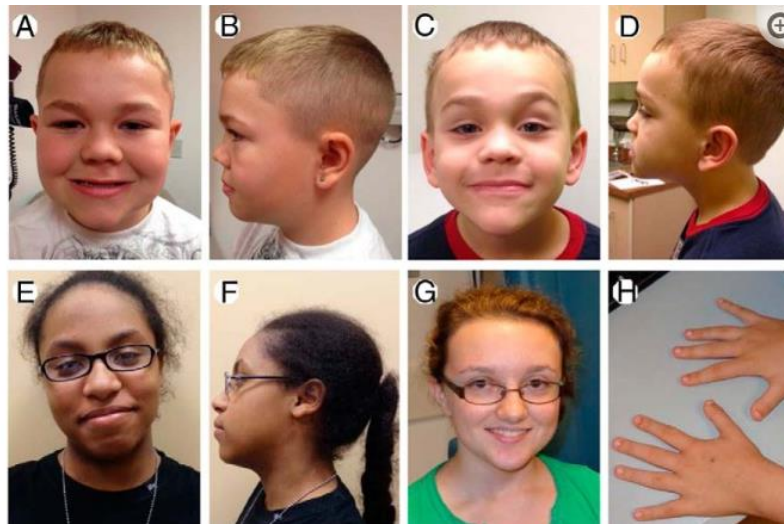
La transmission suit un modèle autosomique dominant.



S Dateki et al. (PMID: 28331218)⁽¹⁸⁾



J Quintos et al. (PMID: 25741789)⁽¹⁹⁾



O Nilsson et al. (PMID: 24762113)⁽²⁰⁾

c. Ostéochondrite disséquante familiale

L'ostéochondrite disséquante (OCD) familiale est une pathologie qui affecte principalement les articulations. Son atteinte est caractérisée par des douleurs et blocages articulaires en lien avec la séparation d'un fragment de cartilage et ou d'os sous-chondral de la surface articulaire. Cette disjonction peut entraîner la création de fragments non attachés à l'intérieur de l'articulation, ce qui provoque une gêne voire des blocages, une inflammation et une susceptibilité accrue à la dégradation articulaire prématurée.^(16,21,22)

Selon Pareek et al.⁽²³⁾, l'incidence de l'OCD dans la population générale est estimée à 6 cas pour 100 000 personnes par an. Le genou est le site le plus commun pour les lésions, avec environ deux tiers des lésions se produisant dans le condyle fémoral médial et un tiers dans le condyle fémoral latéral.

Les études récentes ont confirmé que des variations pathogènes hétérozygotes dominantes du gène *ACAN* sont impliquées dans certaines formes familiales d'OCD. L'aggrécane, protéine codée par *ACAN*, est un composant essentiel du cartilage articulaire, jouant un rôle majeur dans la résistance mécanique et l'hydratation de la matrice extracellulaire. Les variations pathogènes d'*ACAN*, en particulier celles situées dans le domaine G3 (C-type Lectin domain), altèrent la stabilité et l'intégrité du cartilage, entraînant une fragilité accrue et favorisant la survenue précoce de lésions ostéochondrales.⁽¹⁶⁾

Les travaux de Stattin et al. (2022)⁽²⁴⁾ et Tang et al. (2024)⁽¹⁴⁾ ont montré que 38 % des variations identifiées dans *ACAN* sont associées à des cas familiaux d'OCD, renforçant l'hypothèse d'un rôle clé de cette protéine dans le développement et le maintien du cartilage articulaire.⁽²⁵⁾

Les variations pathogènes d'*ACAN* entraînent une réduction de la sécrétion de l'aggrécane, diminuant la capacité du cartilage à résister aux contraintes mécaniques⁽²⁶⁾. Elles altèrent l'interaction entre l'aggrécane et la matrice extracellulaire, particulièrement dans le domaine G3, ce qui affecte la stabilité de l'interface cartilage-os sous-chondral et contribue au détachement de fragments ostéochondraux. Les patients atteints présentent un risque accru d'anomalies articulaires précoces, souvent diagnostiquée avant l'âge adulte.⁽¹⁶⁾

La compréhension du rôle précis des variations pathogènes du gène *ACAN* dans l'ostéochondrite disséquante familiale est encore imparfaite, mais cette association souligne l'importance de ce gène dans le maintien de

la santé articulaire et ouvre des pistes prometteuses pour la recherche de traitements potentiels et de mesures préventives pour cette affection.



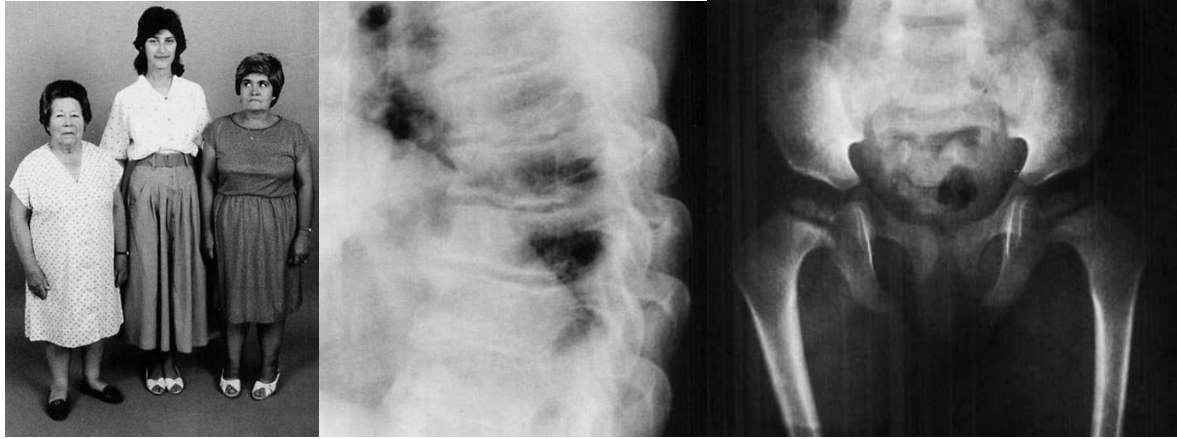
E-L Stattin et al. (PMID : 3533822)⁽²⁴⁾

d. Dysplasie spondylo-épiphysaire type Kimberley (MIM #608361) ⁽⁴⁾

La dysplasie spondylo-épiphysaire de type Kimberley (DSEK) se caractérise par la présence d'une petite taille harmonieuse, ainsi que par l'apparition précoce d'une dégradation des articulations. Il s'agit d'une maladie génétique qui affecte les principales articulations chargées de supporter le poids du corps. La dysplasie articulaire progressive sévère peut rendre nécessaire un remplacement articulaire à l'âge adulte.^(27–30)

Cette pathologie est causée par des variations hétérozygotes dans l'exon 12 du gène *ACAN*, affectant le domaine G3 de l'aggrécane, essentiel à la stabilité du cartilage. Le mode de transmission est autosomique dominant, avec une grande variabilité phénotypique, certaines variations étant associées à une dysplasie articulaire sévère nécessitant une chirurgie précoce, tandis que d'autres entraînent une atteinte plus modérée.⁽¹⁴⁾

L'absence de corrélation stricte entre génotype et phénotype souligne la nécessité d'une prise en charge individualisée, impliquant un suivi orthopédique, rhumatologique et génétique pour limiter les complications articulaires et préserver la qualité de vie des patients.⁽³⁰⁾



J Anderson et al. (PMID: 1978986)⁽²⁷⁾

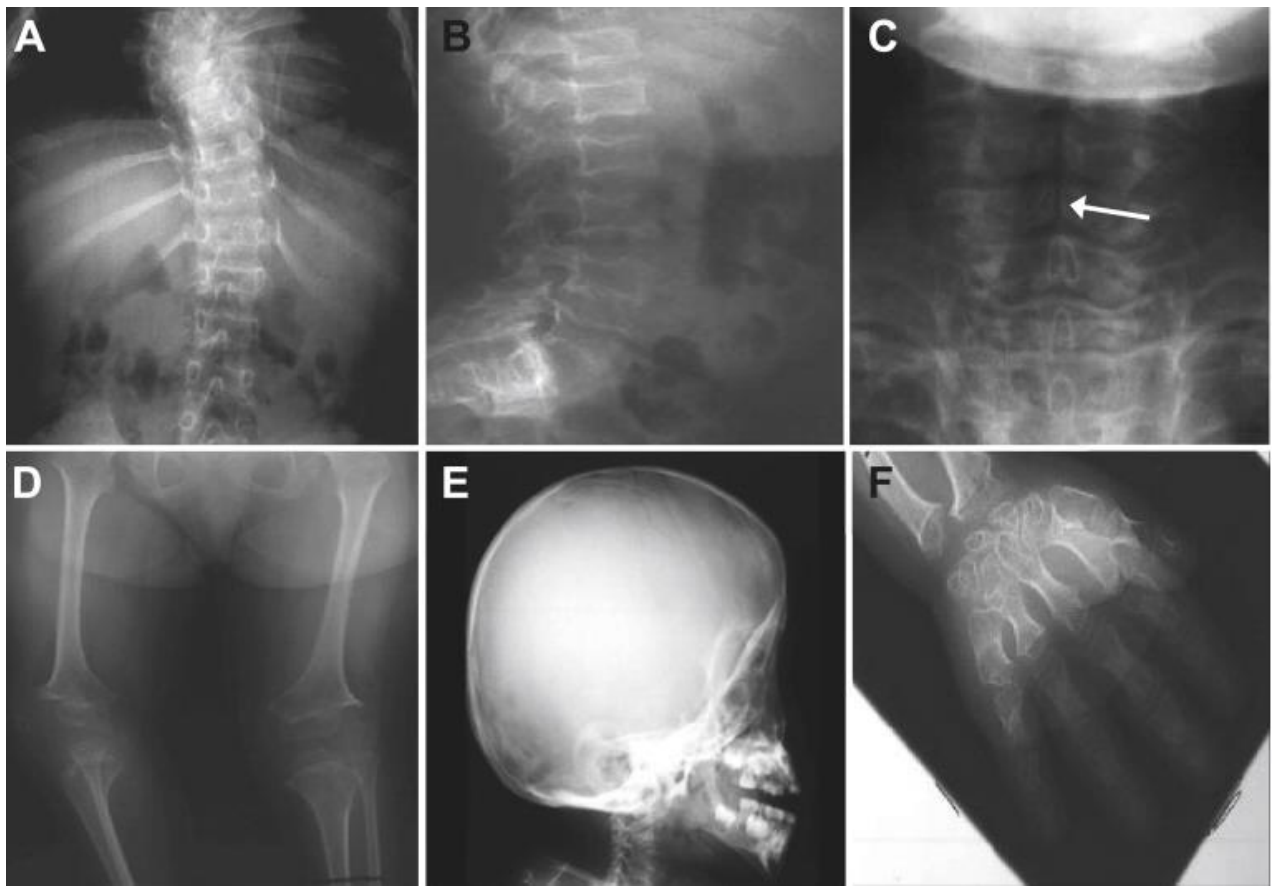
e. Dysplasie spondylo-épimétaphysaire type aggrecane (MIM #612813)⁽⁴⁾

La dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrecane est un type de dysplasie squelettique récemment identifié. Elle se caractérise par un nanisme sévère, avec une taille inférieure à -8 DS. Elle se traduit également par un cou court, une cage thoracique élargie et une légère hyperlordose lombaire. En outre, il existe des anomalies faciales notables. Les signes de cette maladie sont la macrocéphalie, une hypoplasie médio-faciale sévère et des anomalies radiographiques, à savoir des épiphyses irrégulières et des métaphyses plus grandes, principalement observées au niveau des genoux. L'étiologie de cette maladie autosomique récessive est attribuée à une variation pathogène biallélique particulière survenant dans le domaine G3 de la protéine aggrecane.^(31,32)

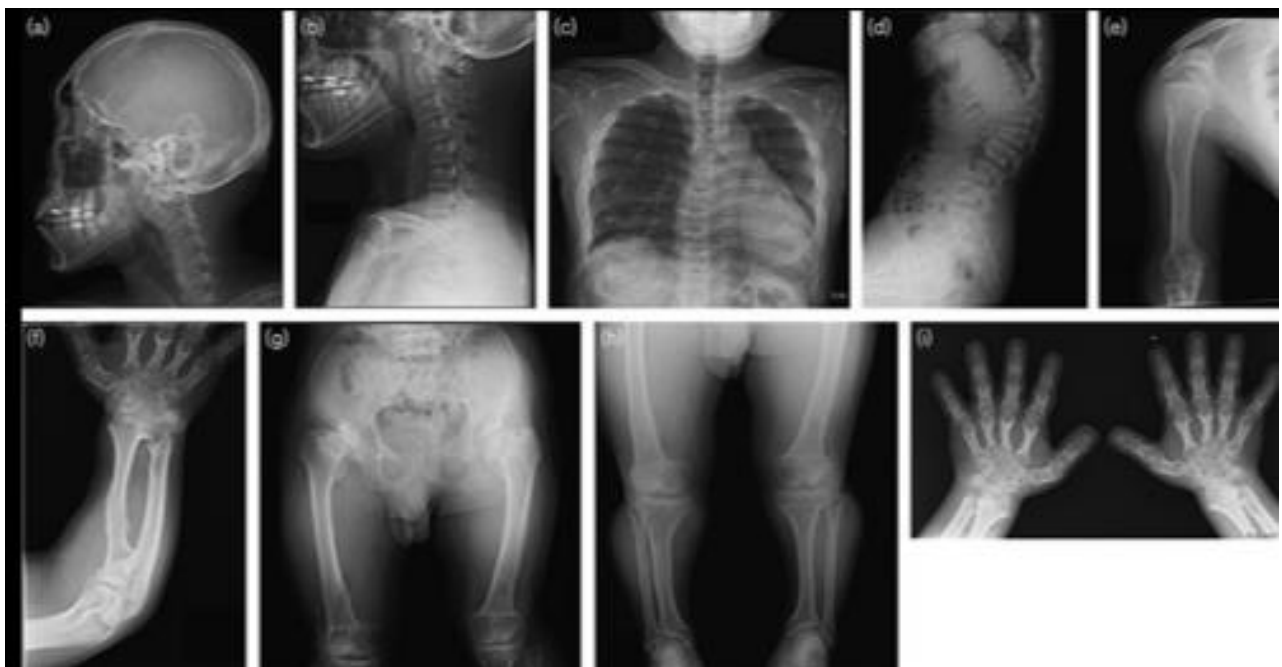
La transmission est différente des autres formes d'aggrecanopathies car elle suit un modèle autosomique récessif. Les porteurs hétérozygotes peuvent présenter un phénotype caractérisé par une petite taille légère et proportionnée, comparable à l'ostéochondrite disséquante familiale ou à la dysplasie spondylo-épiphysaire de type Kimberley. Très peu de cas ont été décrits dans la littérature en pathologie humaine (deux familles), mais les atteintes homozygotes du gène *ACAN* sont bien connues en pathologie vétérinaire depuis le dix-neuvième siècle comme responsable de nanisme très sévère (chondrodysplasie des vaches : « bulldog calf » ; chez les chevaux : « nanisme *ACAN* »).⁽³³⁾



S Thompson et al. (PMID: 19110214)⁽³¹⁾



S Thompson et al. (PMID: 19110214)⁽³¹⁾



Y Fukuhara et al. (PMID : 30124491)⁽³²⁾

3/ Étiologie :

Le mécanisme pathogénique sous-jacent à ces pathologies est principalement attribué à l'haploinsuffisance d'ACAN. Cet état résulte de la perte de fonction ou de l'altération d'une seule des deux copies du gène ACAN (sauf la dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrécane où il existe une altération biallélique, sur chacune des deux copies d'ACAN), entraînant une réduction significative de la production d'aggrécane. Une telle diminution dans les niveaux d'aggrécane altère la structure et la fonction normales du cartilage, ce qui est critique pour le développement osseux et la croissance longitudinale.

Les impacts de l'haploinsuffisance d'ACAN incluent :

- (i) **La dégradation précoce du cartilage.** La diminution de l'aggrécane dans le cartilage contribue également à la dégradation précoce de celui-ci. Sa diminution affecte notamment la résistance des disques intervertébraux et des articulations, cela pouvant conduire à des discopathies et de l'usure articulaire précoce.^(6,7)
- (ii) **Perturbation du développement osseux.** La fonction altérée du cartilage impacte négativement le développement normal des os et des articulations, entraînant dysplasies et anomalies de croissance, allant de formes spécifiques de nanisme à des atteintes plus modérées avec anomalies de la maturation osseuse.^(13,29,32)
- (iii) **Maturation osseuse avancée et arrêt prématuré de la croissance.** Les individus présentant une haploinsuffisance d'ACAN peuvent présenter une maturation osseuse avancée, conduisant à une fusion épiphysaire précoce et donc une taille réduite à l'âge adulte, en particulier avec réduction de la croissance pubertaire.^(13,14,16,17)
- (iv) **Une expressivité variable.** La variabilité du phénotype observée chez les patients porteurs de variation pathogènes d'ACAN suggère que d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux peuvent influencer la sévérité des symptômes et le degré de l'atteinte.^(26,34,35)

La compréhension approfondie du mécanisme pathogénique lié à l'haploinsuffisance d'ACAN souligne l'importance de l'aggrécane dans le développement et l'homéostasie du cartilage et du tissu osseux. Elle offre également des pistes pour le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques ciblant les voies moléculaires affectées par les variations pathogènes d'ACAN, avec l'espoir d'améliorer les résultats cliniques pour les patients affectés par ces troubles du développement osseux et cartilagineux.

4/ Données incidence / prévalence :

Jusqu'à présent, il n'existe aucune donnée spécifique et précise d'incidences et/ou de prévalence mais on retrouve que :

- (i) La dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrécane est exceptionnelle, rapportée uniquement chez 4 patients issus de deux familles non apparentées depuis sa description en 2009 par Thompson et al.⁽³¹⁾
- (ii) La prévalence de variations pathogènes d'ACAN au sein des petites tailles idiopathiques serait d'1,4%.^(11,14,36,37) L'utilisation récente des techniques de séquençage à haut débit, telles que l'analyse de l'exome ou du génome entier, dans l'exploration des petites tailles idiopathiques, suggère que cette prévalence pourrait être réévaluée et précisée au cours des prochaines années.
- (iii) Pour les autres présentations, il n'y a pas de données précises d'incidences ou de prévalence.

5/ Diagnostics différentiels :

Les aggrécанopathies, en tant que groupe de troubles rares du spectre des chondrodysplasies, présentent un défi diagnostique considérable en raison de leur chevauchement clinique avec d'autres pathologies osseuses et cartilagineuses. Pour affiner le diagnostic et éviter les erreurs, une attention particulière doit être accordée aux entités suivantes dans le cadre du diagnostic différentiel. Il s'agit d'une liste non exhaustive.

- **Dysplasies osseuses avec anomalies clinico-radiologiques généralement marquées :**

Dysplasies spondylo-épiphysaires :

Les dysplasies spondylo-épiphysaires, telles que la dysplasie spondylo-épiphysaire congénitale (SEDC) et la dysplasie spondylo-épiphysaire tardive (SED tarda), doivent être considérées. Elles partagent avec les aggrécанopathies des caractéristiques cliniques communes, notamment des anomalies vertébrales et épiphysaires, une taille réduite et des problèmes articulaires^(32,38,39). Cependant, elles se distinguent par la précocité et la sévérité des manifestations. La SEDC se manifeste dès la naissance par une petite taille proportionnée avec un tronc court, une platyspondylie marquée, des anomalies vertébrales sévères et une atteinte thoracique fréquente. La SED tarda apparaît plus tardivement, souvent à l'adolescence, avec un retard statural modéré et des douleurs articulaires progressives. En comparaison, les aggrécанopathies présentent une atteinte plus hétérogène avec des anomalies métaphysaires associées, un élargissement irrégulier des métaphyses et une variabilité de la sévérité staturale. L'atteinte vertébrale y est généralement moins marquée et la présence de particularités faciale peut être plus fréquente dans certaines formes. L'évolution articulaire est souvent plus précoce et plus sévère dans les dysplasies spondylo-épiphysaires, entraînant un risque accru de complications orthopédiques.

Dysplasies métaphysaires :

Les dysplasies métaphysaires, y compris la dysplasie métaphysaire de Schmid, présentent des anomalies similaires au niveau des os longs et des troubles de croissance. Toutefois, les anomalies métaphysaires sont plus marquées dans ces pathologies comparées aux aggrécанopathies. Un examen radiologique minutieux permet généralement de différencier ces entités.⁽³⁹⁻⁴¹⁾

Autres :

Les ostéochondrodysplasies, telles que la dysplasie diastrophique et la pseudoachondroplasie, doivent être considérées dans le diagnostic différentiel.

Ces pathologies présentent des anomalies articulaires et osseuses similaires, mais avec des caractéristiques cliniques et radiologiques spécifiques qui permettent de les distinguer des aggrécанopathies. Une analyse génétique ciblée peut confirmer le diagnostic.

- **Dysplasies osseuses avec anomalies clinico-radiologiques parfois minimales ou absentes / petites tailles « idiopathiques » :**

Hypochondroplasie :

Les caractéristiques cliniques et radiologiques, telles que les modifications spécifiques des os longs et du crâne, permettent généralement de différencier cette pathologie liée à des variations pathogènes du gène *FGFR3* des aggréganopathies.

Pathologies liées au gène *SHOX* :

Le gène *SHOX* joue un rôle crucial dans la croissance et le développement osseux. Les variations pathogènes ou délétions de ce gène sont fréquemment associées à une petite taille isolée. Elles peuvent également être impliquées dans des syndromes spécifiques tels que le syndrome de Léri-Weill. Par ailleurs, une haploinsuffisance du gène *SHOX* est souvent observée dans le syndrome de Turner, en raison de la monosomie partielle ou complète du chromosome X. Les tests génétiques ciblés ou incluant le gène *SHOX* sont donc essentiels dans l'évaluation des petites tailles idiopathiques.^(14,42,43)

Pathologies liées à l'axe CNP / *NPR2* (Natriuretic Peptide Receptor 2) :

Le gène *NPR2* code un récepteur impliqué dans la signalisation de peptides natriurétiques, qui jouent un rôle dans la croissance osseuse. Les variations pathogènes de *NPR2* sont associées à une petite taille idiopathique isolée sans autres anomalies cliniques significatives.^(14,44)

- **Anomalies de l'axe GH-IGF1 :**

La petite taille, dans ces pathologies, n'est pas idiopathique mais est liée à des anomalies hormonales spécifiques, notamment au niveau de l'axe GH-IGF1. Un bilan hormonal de base permet généralement d'exclure rapidement ces diagnostics.

Pathologies liées au gène *IGF1* (Insulin-like Growth Factor 1) :

Le gène *IGF1* code l'Insulin-like Growth Factor 1, une hormone clé pour la croissance fœtale, postnatale et le développement cérébral. Le déficit en IGF-1, causé par des mutations homozygotes pathogènes du gène *IGF1* (12q22-q24.1), est une condition extrêmement rare. Historiquement, seuls quelques cas ont été rapportés, caractérisés par un retard de croissance sévère, souvent associé à une surdité neurosensorielle, un trouble du développement moteur et/ou intellectuel, une microcéphalie et parfois des anomalies métaboliques comme une résistance à l'insuline. Toutefois, des cas récents montrent une variabilité phénotypique plus large, avec certains patients présentant une croissance réduite sans atteinte auditive ou cognitive majeure⁽⁴⁵⁾. Cette distinction clinique permet généralement de différencier les déficits en IGF-1 des aggréganopathies, qui affectent principalement le squelette avec des anomalies vertébrales, épiphysaires et métaphysaires sans atteinte neurosensorielle significative.⁽⁴⁶⁾

Pathologies liées au gène *IGF1R* (Insulin Like Growth Factor I Receptor)^(41,47,48) :

Les variations pathogènes dans ce gène peuvent conduire à un retard de croissance par résistance au facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1). Ce diagnostic se distingue facilement des aggréganopathies devant les autres signes fréquemment retrouvés : tel qu'un trouble du développement intellectuel de degré variable, une microcéphalie, et à des particularités morphologiques évocatrices (racine et pointe du nez larges, philtrum lisse, lèvre supérieure mince et lèvre inférieure proéminente, doigts courts, clinodactylie, mamelons écartés et pectus excavatum).

Le dosage d'IGF-1, parfois anormalement élevé, peut être utile pour le diagnostic mais les taux circulants d'IGF-1 peuvent varier dans le temps chez un même patient et être diminués dans les cas de malnutrition.

Pathologies liées au gène *IGFALS* (Insulin-like Growth Factor-Binding Protein, Acid-Labile Subunit)⁽⁴⁹⁾ :

Le gène *IGFALS* code une protéine qui stabilise le complexe IGF1/IGFBP3 dans la circulation sanguine. Les variations pathogènes dans le gène *IGFALS* peuvent provoquer une diminution des niveaux circulants d'IGF1, entraînant une croissance réduite. Les tests génétiques peuvent être indiqués chez les patients avec des niveaux bas d'IGF1 et d'IGFBP3.

Pathologies liées au gène *GHR* (*Growth Hormone Receptor*)^(50,51) :

Le gène *GHR* code le récepteur de l'hormone de croissance, qui est essentiel à la transmission du signal de cette hormone dans les cellules cibles. Les mutations pathogènes bialléliques du gène *GHR* entraînent une insensibilité sévère à l'hormone de croissance, responsable du syndrome de Laron. Les patients atteints présentent une petite taille sévère malgré des niveaux normaux ou élevés d'hormone de croissance, ainsi que de faibles taux d'IGF-1.

Les variants hétérozygotes, notamment *de novo* et affectant des domaines clés du récepteur comme le domaine intracellulaire, peuvent provoquer une petite taille modérée, souvent sans autres symptômes cliniques importants. Ce phénomène a été documenté par Giannakopoulos et al. ⁽⁵¹⁾ qui ont décrit un variant *de novo* hétérozygote affectant l'épissage du *GHR* et causant un retard de croissance léger.

- **Anomalies articulaires :**

Arthropathies inflammatoires et dégénératives :

Les rhumatismes inflammatoires chroniques à début juvénile peuvent présenter des symptômes similaires tels que douleurs et limitations articulaires. Cependant, ces pathologies sont généralement associées à un syndrome inflammatoire, des épanchements articulaires inflammatoires, et l'absence de retard statural important et l'absence de signes radiologiques de dysplasie qui permettent de les différencier.

II. Diagnostic et évaluation initiale

1/ Éléments faisant suspecter le diagnostic :

Les éléments qui peuvent faire suspecter le diagnostic d'un trouble lié aux variations pathogènes du gène *ACAN* incluent un ensemble de caractéristiques anamnestiques, cliniques et radiologiques.

La suspicion clinique peut être élevée dans les contextes suivants :

Histoire familiale : présence de membres de la famille affectés suggérant une transmission génétique autosomique dominante, en particulier dans les cas de petite taille, de dysplasies squelettiques ou de problèmes articulaires précoces.

- Caractéristiques cliniques

Petite taille : une anomalie de la croissance staturale est définie par une taille à -2 DS selon les courbes de référence, un éloignement de la cible génétique de plus de 1,5 DS ou un ralentissement significatif de la vitesse de croissance.

Selon les données de la littérature, environ 92 % des patients présentant une variation pathogène hétérozygote de l'*ACAN* ont une taille inférieure à -2 DS. La taille des enfants décrite varie de -5,5 DS à +1,1

DS, et celle des adultes de -6,5 DS à -0,9 DS⁽¹⁴⁾. Des différences significatives de taille entre des membres de même famille ont également été décrites ce qui témoigne d'une expressivité variable.

Les petites tailles dues aux variants *ACAN* sont rarement décrites comme isolées. Elles sont fréquemment associées à une maturation osseuse avancée qui peut conduire à un arrêt prématuré de la croissance.^(13,14,16,17)

L'absence de pic de croissance pubertaire est également évocateur.^(15,20)

Les études soulignent l'importance de considérer les variations pathogènes d'*ACAN* dans le cadre d'un diagnostic génétique chez les patients présentant une petite taille « isolée », même en l'absence de caractéristiques typiques de dysplasie squelettique.^(14,15,24,38) Ces mutations représentent la troisième cause monogénique la plus fréquente après les anomalies du gène *SHOX* (2 à 15 %) et celles du gène *NPR2* (1,8 à 13,6 %). La prévalence des mutations *ACAN* est estimée entre 1 et 5 % dans les petites tailles idiopathiques, mais peut atteindre 14,3 % en cas de maturation osseuse avancée et jusqu'à 37,5 % en cas d'antécédents familiaux de petite taille.^(43,55)

Comme dans de nombreuses autres pathologies osseuses, un surpoids ou une obésité sont fréquemment retrouvés.⁽⁵²⁾

Maturation osseuse avancée : une avance significative de la maturation osseuse par rapport à l'âge chronologique (souvent décrite comme « avance de l'âge osseux ») identifiée lors d'une évaluation radiologique. Cette caractéristique bien qu'évocatrice n'est pas systématiquement retrouvée, et n'est pas spécifique des aggréganopathies.^(19,42,53)

Ostéochondrite disséquante : la majorité des lésions d'ostéochondrite disséquante guérissent spontanément chez les enfants dont les plaques de croissance sont ouvertes. Si l'ostéochondrite disséquante ne guérit pas, un fragment ostéochondral peut se détacher de la surface articulaire et entraîner la formation d'un corps mobile dans l'espace articulaire, ce qui peut entraîner une dégradation articulaire. Les patients atteints présentent généralement des douleurs liées à l'activité, des symptômes de blocage mécanique, et une raideur de l'articulation. Dans les aggréganopathies, les lésions d'OCD sont généralement plus précoces que dans les formes idiopathiques, avec des atteintes pouvant être multiples et non exclusivement limitées aux genoux.^(14,15,24,25,38,54,55)

Dégradation articulaire précoce : elle est généralement rapportée dans les aggréganopathies. Il s'agit de la deuxième manifestation clinique la plus fréquemment rapportée. Pour la majorité des patients décrits, la dégradation articulaire a commencé dès la fin de l'adolescence.

L'articulation la plus souvent touchée est le genou, mais les coudes, la colonne vertébrale, les chevilles, les hanches et les mains peuvent également l'être. La relation entre génotype et le phénotype spécifique de la destruction articulaire n'est pas clairement établie, certaines tendances ont été observées en fonction du type de variation et d'autres facteurs modulateurs.^(9,10,24,29,56)

- Caractéristiques Radiologiques ^(14,15,24,38,54,57)

Anomalies des plaques de croissance : modifications radiologiques des épiphyses et/ou des métaphyses, incluant irrégularités ou fermeture prématurée.

Anomalies du cartilage : signes d'altération de la structure normale du cartilage articulaire, tels qu'une diminution de l'espace articulaire ou des signes d'ostéochondrite disséquante.

Dysplasies spondylo-épimétaphysaire ou spondylo-épiphysaire : modifications spécifiques des vertèbres (platyspondylie) ou des os longs pouvant suggérer une des dysplasies associées aux variations pathogènes d'ACAN.

- Éléments Additionnels

L'absence de pic de croissance pubertaire : l'absence de pic de croissance pubertaire constitue un indicateur pertinent pour suspecter une Maladie Osseuse Constitutionnelle (MOC), parmi lesquelles figurent les aggréganopathies. ^(15,20)

Réponse limitée au traitement par hormone de croissance : chez les enfants présentant une petite taille, une réponse suboptimale ou limitée au traitement par hormone de croissance peut évoquer une cause génétique sous-jacente, telle qu'une variation pathogène d'ACAN. Toutefois, cette corrélation reste relative car nous disposons de très peu de données du traitement par hormone de croissance chez ces patients ; une réponse limitée ne constitue pas un critère diagnostique absolu. Son interprétation doit s'inscrire dans une évaluation globale, intégrant le contexte clinique, radiologique et génétique. ^(14,15,38,54)

Les explorations endocrinologiques (axe somatotrope, axe thyroïdienne, métabolisme phosphocalciques) : elles sont normales chez les patients ayant une variation pathogène d'ACAN. ^(15,38,54)

2/ Confirmation du diagnostic :

Elle repose sur l'identification des variations pathogènes du gène ACAN. Les approches suivantes sont utilisées :

Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) : Le séquençage ciblé du gène ACAN ou un panel de gènes associés aux troubles de la croissance ou aux pathologies osseuses constitutionnelles peut identifier une variation pathogène ou probablement pathogène spécifique. Cette méthode est particulièrement utile pour les cas où la présentation clinique et radiologique suggère fortement une variation pathogène d'ACAN ou l'un de ses diagnostics différentiels.

Séquençage d'Exome ou du Génome entier : Ces approches peuvent être envisagées en cas d'échec des méthodes ciblées, permettant la détection de variations pathogènes dans ACAN ou l'identification de variation pathogène dans d'autres gènes pouvant contribuer au phénotype.

En parallèle des analyses génétiques, une évaluation phénotypique détaillée est réalisée pour confirmer l'association entre les variations pathogènes détectées et les manifestations cliniques observées :

- Réévaluation clinique et radiologique :

Clinique : confirmation des signes cliniques de troubles liés à ACAN, tels que la petite taille, la maturation osseuse avancée, et d'autres anomalies squelettiques ou articulaires.

Radiologique : Un bilan avec des radiographies standard permet de mieux caractériser les anomalies spécifiques des os et du cartilage.

L'aspect des métaphyses et des épiphyses est mieux analysé par les radiographies standard que par les radiographies EOS. Les radiographies standard doivent donc être privilégiées pour le premier bilan radiologique.

- Consultation avec un généticien :

Une consultation de génétique médicale est recommandée pour discuter des implications des résultats génétiques, y compris le risque de récurrence pour les membres de la famille et les options de conseil génétique.

Critères de Confirmation du Diagnostic

Le diagnostic de trouble lié à *ACAN* est confirmé lorsqu'une variation pathogène (Classe V) ou probablement pathogène (Classe IV) dans *ACAN* est identifiée. La variation pathogène doit être cohérente avec le mode de transmission observé (le plus souvent autosomique dominant pour les haploinsuffisances).

Bien que la gravité des manifestations cliniques diffère entre les formes dominantes et récessives, il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype stricte. Plusieurs études confirment l'absence de corrélation stricte entre le type de variation *ACAN* et la sévérité du phénotype clinique (cf. annexe D).

Toutefois, certaines tendances ont été observées en fonction du type de variation :

- **Les variations tronquantes (nonsense, frameshift, splicing)** sont généralement associées à une petite taille plus marquée, un arrêt précoce de la croissance et une destruction articulaire invalidante dès l'adolescence ou le début de l'âge adulte.⁽³⁴⁾
- **Les variations faux-sens** présentent une hétérogénéité phénotypique importante, certaines entraînant une atteinte articulaire précoce, tandis que d'autres sont associées à une petite taille modérée sans complications articulaires majeures.⁽¹⁵⁾
- **Les variations affectant le domaine G3 (C-type Lectin domain)** semblent être davantage corrélées à des complications articulaires sévères, notamment aux dégénérescences discales précoces et à une dégradation articulaire sévère avant 40 ans.⁽³⁵⁾

3/ Évaluation de la sévérité de la maladie :

L'évaluation de la sévérité des troubles liés aux variations pathogènes du gène *ACAN* est cruciale pour orienter la prise en charge thérapeutique et anticiper l'évolution clinique. Cette évaluation implique une analyse multidimensionnelle, intégrant des critères cliniques, radiologiques, et fonctionnels.^(14,15,24,38,54)

(i) Critères cliniques / fonctionnels :

Croissance staturopondérale : la mesure de la taille, la vitesse de croissance, et la comparaison avec les courbes de croissance standardisées pour l'âge et le sexe ([courbes CRESS/INSERM 2018](#)) fournissent une indication initiale de l'impact de la variation pathogène *ACAN* sur le développement statural. La sévérité est souvent évaluée par le degré de déviation par rapport à la norme (exprimée en DS). La croissance pondérale

avec le calcul de l'indice de masse corporel et le stade de développement pubertaire (Tanner) doivent également être évalués.

Manifestations musculosquelettiques : la présence et l'intensité des douleurs articulaires, les limitations de mobilité ainsi que les destructions articulaires constituent des critères majeurs d'évaluation. Outre les lésions articulaires proprement dites, il est essentiel de considérer également les anomalies d'alignement, telles que les défauts d'axe chez l'adulte, notamment le genu valgum ou varum. De plus, les rachialgies associées à des discopathies doivent faire l'objet d'une évaluation spécifique.

L'évaluation doit inclure spécifiquement les limitations d'amplitudes articulaires, mesurées par les échelles d'évaluation de la douleur (disponibles en [annexes A et B](#)), afin d'apprécier précisément l'impact fonctionnel des atteintes musculosquelettiques. Enfin, l'évaluation fonctionnelle globale doit prendre en compte la capacité du patient à accomplir les activités de la vie quotidienne.

Maturation osseuse : un âge osseux avancé par rapport à l'âge chronologique peut indiquer une sévérité accrue, notamment en termes de risques de fusion épiphysaire précoce et d'arrêt prématuré de la croissance.

Impact sur la qualité de vie : des questionnaires standardisés évaluant l'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne, la douleur, la fatigue, et l'état psychologique fournissent des indications sur la sévérité globale de l'impact de la maladie sur le patient. Plusieurs échelles peuvent être utilisées en fonction des préférences de service, à ce jour aucune échelle spécifique n'a été validée pour les aggréganopathies.

On peut par exemple utiliser pour les enfants la PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*). Cette échelle évalue la qualité de vie à travers des domaines physiques, émotionnels, sociaux et scolaires. (Source : [PedsQL TM \(Pediatric Quality of Life Inventory TM\)](#)).^(31,32)

Chez l'adulte, on peut éventuellement proposer des échelles tels que l'EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Ce questionnaire mesure cinq dimensions de la qualité de vie : la mobilité, le soin personnel, les activités courantes, la douleur/inconfort, et l'anxiété/dépression. Il permet également d'évaluer la qualité de vie globale à l'aide d'une échelle visuelle analogique. (Source : [EQ - 5D \(sante.gouv.fr\)](#)).

L'intégration des données cliniques, radiologiques, et fonctionnelles permet de graduer la sévérité des troubles liés à ACAN. Cette gradation peut être classifiée comme légère, modérée, ou sévère, selon l'impact sur la stature, la fonction articulaire, et la qualité de vie.

Légère : implications minimales sur la croissance et la fonction articulaire, sans limitation significative des activités quotidiennes.

Modérée : réduction notable de la taille par rapport aux normes, avec des douleurs articulaires et une limitation fonctionnelle modérées.

Sévère : atteinte significative de la stature, douleurs articulaires sévères, limitations fonctionnelles importantes, et impact majeur sur la qualité de vie.

L'évaluation précise de la sévérité est essentielle pour élaborer un plan de prise en charge personnalisée, incluant des interventions thérapeutiques spécifiques, des stratégies de réadaptation, et un suivi régulier adapté aux besoins individuels de chaque patient.

(ii) Critères Radiologiques^(15,24,38,54,55):

Évaluation des anomalies osseuses et articulaires : des radiographies détaillées permettent de quantifier les anomalies structurales, telles que les dysplasies spondylo-épimétaphysaires, les irrégularités des plaques de croissance, et les signes précoces de destruction articulaire.

Le bilan doit inclure une radiographie standard :

- du rachis thoraco-lombaire de profil
- des mains et des pieds de face
- d'un membre supérieur entier de face (droite ou gauche)
- des membres inférieurs debout de face incluant le bassin, ou bassin de face + deux genoux de face
- une évaluation de la maturation osseuse

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) : l'IRM peut révéler des détails sur l'état du cartilage articulaire et la présence de lésions ostéocondrales, offrant une perspective sur la sévérité des atteintes articulaires. Concernant le rachis, une IRM cervicale et dorsolombaire peut également se discuter afin d'évaluer d'éventuelles discopathies dégénératives ou une usure prématurée des structures cartilagineuses rachidienne, en particulier en cas de rachialgies persistantes ou de signes neurologiques.

En pratique, l'IRM peut être utile au moment du diagnostic ainsi qu'en cas de survenue d'un événement clinique le justifiant. Cet examen n'est pas recommandé à titre systématique, d'autant que sa réalisation et son interprétation peuvent être difficiles chez le petit enfant.

4/ Évaluation du pronostic :

L'évaluation du pronostic des troubles liés aux variations pathogènes du gène *ACAN* est complexe, compte tenu de la diversité des manifestations cliniques et de l'impact variable des variations pathogènes sur les individus. Les éléments clés pour l'évaluation du pronostic incluent la spécificité de la variation pathogène *ACAN*, la présence et le degré de comorbidités associées, ainsi que la réponse aux traitements disponibles, notamment la thérapie par hormone de croissance.^(14,15,24,38,54)

(i) Impact des variations pathogènes *ACAN* sur le pronostic : ^(14,15,24,38,54)

Variabilité phénotypique : la diversité des variations pathogènes dans le gène *ACAN* peut entraîner un large éventail de manifestations, de la petite taille isolée à des formes plus sévères de dysplasie squelettique. La spécificité de la variation pathogène peut donc influencer de manière significative le pronostic.

Complications associées : la présence d'ostéochondrite disséquante, de dégradation articulaire précoce, et d'autres troubles musculosquelettiques peut compliquer la gestion de la pathologie et influencer le pronostic à long terme.

Réponse au traitement : la réponse à la thérapie par hormone de croissance, bien que variable, a été rapportée comme bénéfique dans certains cas.

(ii) Facteurs influençant le pronostic : (14,15,24,38,54)

Détection précoce et intervention : l'identification précoce des variations pathogènes d'ACAN et l'initiation des interventions appropriées peuvent améliorer le pronostic en maximisant le potentiel de croissance et en minimisant l'impact des comorbidités.

Gestion des comorbidités : une approche multidisciplinaire pour gérer les comorbidités associées aux variations pathogènes d'ACAN est essentielle pour améliorer le bien-être global du patient et optimiser le pronostic.

Suivi régulier : le suivi régulier par une équipe de soins spécialisée permet une évaluation continue de la progression de la maladie, de la réponse au traitement, et de l'apparition de nouvelles comorbidités, contribuant à une prise en charge adaptée et à une amélioration du pronostic.

5/ Annonce diagnostique :

L'annonce du diagnostic lié à une variation pathogène du gène ACAN doit respecter les mêmes principes et se dérouler dans les mêmes pathologies que celle de toute maladie rare. La filière AnDDI-Rares met à disposition un protocole détaillé pour aider le médecin dans l'accompagnement d'un patient nouvellement diagnostiqué que vous pourrez trouver sur son site internet ([Protocole d'annonce \(anddi- rares.org\)](https://www.anddi- rares.org)).⁽⁵⁸⁾

Le diagnostic est généralement communiqué par le médecin ayant prescrit l'analyse génétique. Il est essentiel que cette annonce soit faite par un médecin expérimenté et bien informé sur la maladie.

L'annonce doit se faire dans un environnement calme, un bureau fermé, sans risque d'interruption. Le médecin doit être attentif et disposer d'un temps suffisant pour informer et répondre aux questions du patient. L'annonce ne doit pas être faite dans l'urgence ; les soirs ou veilles de week-end doivent être évités. Le médecin doit évaluer l'opportunité de l'annonce dans certaines situations délicates, telles qu'une grossesse, un drame familial récent ou un conflit familial en cours. Si nécessaire, l'annonce peut être reportée, car elle n'est pas urgente. La présence d'un psychologue pour une consultation en binôme est recommandée.

Lors d'une annonce d'une aggréganopathie chez un enfant, il est souhaitable que les deux parents soient présents. La présence de l'enfant est également conseillée lorsque les conditions le permettent, en tenant compte de son âge, de son degré de maturité et du contexte émotionnel, afin de préserver au mieux son bien-être psychologique. La consultation doit se conclure par la mise en place d'un suivi adapté. Il faut prescrire des examens complémentaires pour un premier bilan et proposer des suivis spécialisés en fonction de la présentation clinique. Le patient doit être orienté vers les intervenants appropriés et recevoir les coordonnées du Centre de Référence ou Centre de Compétence Maladies Osseuses Constitutionnelles le plus proche de son domicile. Ce protocole vise à assurer une annonce structurée et adaptée, garantissant un accompagnement optimal du patient et de sa famille.

6/ Conseil Génétique

Il n'existe pas de corrélations génotypes-phénotypes stricte (cf. annexe D). Les aggréganopathies sont des maladies à transmission autosomique dominante, sauf pour une forme : la dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrégane, qui est autosomique récessive.

Concernant les formes de type autosomique dominant, une personne atteinte a une probabilité de 50 % de transmettre sa variation pathogène à sa descendance, quel que soit le sexe de l'enfant à naître. Aucun cas de récurrence dans une fratrie avec des parents indemnes n'a été décrit à ce jour, bien qu'il existe un risque théorique de mosaïque germinale chez l'un des parents, théoriquement inférieur à 1%. En raison d'une pénétrance incomplète et d'une expressivité variable (y compris intrafamiliale), une enquête familiale étendue est recommandée après l'identification d'une personne malade, car la maladie est souvent sous-diagnostiquée et potentiellement héritée d'un parent.

Pour la dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrécane, la transmission est autosomique récessive, ce qui signifie que les deux sexes sont atteints avec la même probabilité et qu'il est nécessaire de présenter des variations pathogènes sur les deux copies du gène *ACAN* pour présenter la maladie. Habituellement chaque parent d'un enfant atteint est porteur d'une variation pathogène à l'état hétérozygote (une copie) et peut lui-même présenter une petite taille modérée. Le couple parental a donc une probabilité de 25% de donner naissance à un enfant atteint de dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrécane, une probabilité de 50% de donner naissance à un enfant porteur de la variation à l'état hétérozygote susceptible de présenter une petite taille modérée et une probabilité de 25% de donner naissance à un enfant non porteur, indemne de la pathologie. Une personne présentant elle-même une dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrécane, transmet dans tous les cas une copie altérée d'*ACAN*. Tous ses enfants seront donc porteurs à l'état hétérozygote d'une variation pathogène d'*ACAN* et donc susceptibles de présenter une petite taille modérée. Le risque pour cette personne de donner naissance à un enfant présentant lui-même une dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrécane est habituellement très faible, en dehors d'une union entre apparentés. ^(31,32)

En fonction de la sévérité, une demande de diagnostic prénatal ou de diagnostic préimplantatoire émise par la famille peut être discutée au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal.

III. Prise en charge médicale et paramédicale

1/ Objectifs :

La prise en charge thérapeutique des individus affectés par des variations pathogènes du gène *ACAN* nécessite une approche multidisciplinaire, ciblant non seulement les aspects de croissance, mais également les diverses comorbidités associées à ces variations pathogènes. Les objectifs de la prise en charge mise en place autour d'un patient atteint sont :

- **Optimiser la croissance et prévenir la surcharge pondérale** en assurant un suivi régulier de l'évolution staturale et en encourageant une alimentation équilibrée pour limiter l'impact sur le squelette et la mobilité. Bien que hors AMM pour cette indication, le traitement par GH peut être envisagé au cas par cas, seul ou en association avec un analogue de la GnRH pour ralentir la maturation osseuse et prolonger la croissance.
- **Prévenir l'apparition de douleurs et de gênes fonctionnelles**, grâce à une surveillance régulière des articulations et du rachis, associée à des soins orthopédiques, des infiltrations si nécessaires et une rééducation adaptée.

- **Améliorer la mobilité et réduire les limitations fonctionnelles**, en intégrant un suivi kinésithérapique, l'utilisation d'orthèses et des activités physiques adaptées pour préserver l'autonomie et prévenir l'aggravation des troubles musculosquelettiques.
- **Anticiper et traiter précocement les complications**, en surveillant les atteintes articulaires (dégradation articulaire précoce, ostéochondrite disséquante), les troubles orthopédiques (genu valgum, scoliose) et les déséquilibres métaboliques (surcharge pondérale).
- **Limiter l'impact socioprofessionnel de la maladie**, en facilitant l'adaptation scolaire et professionnelle, avec des aménagements spécifiques pour garantir un accès équitable aux études et au monde du travail.
- **Prendre en charge l'impact psychologique**, en accompagnant le patient et sa famille face aux défis liés à la petite taille et aux éventuelles limitations fonctionnelles, par un soutien psychologique et des groupes de parole si nécessaire.
- **Accompagner le patient et sa famille dans toutes les dimensions du parcours médical, socio-éducatif, et professionnel ultérieur.**

2/ Professionnels impliqués :

Pédiatre/Médecin généraliste : la prise en charge est principalement assurée par le médecin généraliste et le pédiatre, qui guident le patient vers les professionnels appropriés.

Généticien(ne) : le généticien peut contribuer au suivi classique en affinant et en coordonnant la prise en charge par les différents professionnels impliqués, et en étudiant la nécessité de nouvelles investigations supplémentaires.

Pédiatre endocrinologue : le rôle du pédiatre endocrinologue consiste à étudier la croissance staturale de l'enfant et à déterminer si un traitement par hormone de croissance peut être proposé ou non. Il a aussi la possibilité de faire lui-même le diagnostic.

Rhumatologue : le rhumatologue pédiatre ou adulte est impliqué en cas de douleurs chroniques et de troubles fonctionnels. Il a également la possibilité de faire lui-même le diagnostic et est en première ligne dans la prise en charge médicale des complications telles que les lésions articulaires et rachidiennes.

Algologue : le médecin algologue joue un rôle clé dans la prise en charge en proposant des stratégies personnalisées pour la gestion de la douleur chronique articulaire et musculosquelettique, contribuant ainsi significativement à l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Orthopédiste : une première évaluation est demandée au chirurgien orthopédiste pédiatrique ou adulte au moment du diagnostic. Il peut suivre le patient pendant une période prolongée en fonction des atteintes et de leurs répercussions fonctionnelles, notamment dans les formes avec une dégradation articulaire précoce et celle avec une ostéochondrite disséquante. Il a également la possibilité de faire lui-même le diagnostic, notamment dans les formes frustes de l'adulte.

Médecin de rééducation fonctionnelle (MPR) : elle/il évalue les limitations fonctionnelles en particulier en cas de petite taille significative. Il coordonne la mise en place d'aides techniques et l'adaptation de l'environnement pour favoriser l'autonomie du patient, tout en optimisant la prise en charge rééducative pour limiter les douleurs et les complications musculosquelettiques.

Médecin scolaire : le médecin scolaire veille à ce que l'enfant soit bien intégré malgré sa prise en charge médicale et ses comorbidités. Il peut parfois signaler une suspicion diagnostique après un examen approfondi. Il est responsable de la coordination de la mise en œuvre d'un accompagnement scolaire spécifique ou d'une adaptation de la scolarisation.

Psychologue : le psychologue joue un rôle à toutes les étapes de la prise en charge : avant, pendant, ou après l'annonce du diagnostic, il peut soutenir le patient et sa famille dans leur appréhension de la maladie. Pendant le développement de l'enfant, il contribue à l'évaluation et à la prise en charge de la composante émotionnelle associée au vécu et aux manifestations (esthétiques, fonctionnelles) de la maladie. Il a également une fonction essentielle dans l'accompagnement des douleurs chroniques

Kinésithérapeute : le kinésithérapeute a la capacité d'aider le patient à gérer ses douleurs et ses difficultés fonctionnelles.

Ergothérapeute : l'intervention de l'ergothérapeute auprès du patient consiste à mettre en œuvre des mesures compensatoires afin d'améliorer son autonomie dans les activités quotidiennes.

Psychomotricien(ne) : la/le psychomotricien(ne) intervient auprès du patient pour renforcer la coordination motrice, l'équilibre et la perception corporelle, et contribue ainsi au développement harmonieux des fonctions psychomotrices de l'enfant.

Enseignant APA : il adapte et supervise des programmes d'exercices physiques pour améliorer la mobilité et l'autonomie du patient, en coordination avec les autres professionnels de santé.

IDE : elle/il peut intervenir dans le suivi régulier des patients en apportant un soutien dans la gestion des soins quotidiens, l'éducation thérapeutique, ainsi que dans l'administration de traitements spécifiques, notamment en lien avec la gestion de la douleur ou la croissance (GH). Il/elle joue également un rôle de coordination et d'accompagnement du patient et de sa famille

3/ Interventions médicales :

Certaines spécialités pharmaceutiques du PNDS pour enfants sont utilisées hors des indications prévues par l'AMM. La prescription hors AMM est autorisée en l'absence d'alternative appropriée, sous certaines pathologies d'information et de documentation. L'ANSM peut établir une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) basée sur le PNDS. L'assurance maladie peut rembourser ces prescriptions de manière dérogatoire après avis de l'HAS.

1. Traitements symptomatiques des douleurs et déformations :

(i) Rééducation fonctionnelle et MPR :

La prise en charge symptomatique des douleurs et des déformations articulaires repose avant tout sur une stratégie de rééducation fonctionnelle coordonnée par une équipe MPR spécialisée dans les MOC. Cette approche constitue le socle de la stratégie thérapeutique dans les aggréganopathies et doit être initiée précocement, idéalement dès le diagnostic posé.

L'objectif est de maintenir les amplitudes articulaires, préserver la fonction motrice, limiter les déformations évolutives et prévenir les complications telles que l'enraidissement articulaire, les troubles posturaux ou les

déséquilibres. Cette prise en charge vise également à soulager les douleurs mécaniques, à soutenir l'autonomie fonctionnelle et à favoriser la participation aux activités de la vie quotidienne.

Le programme de rééducation est individualisé selon l'âge du patient, son profil clinique, ses limitations fonctionnelles et le contexte articulaire. Il inclut notamment des mobilisations passives et actives progressives, des exercices de renforcement musculaire doux, une rééducation posturale et proprioceptive, ainsi qu'un accompagnement à l'activité physique adaptée, lorsque possible, par un professionnel formé. L'indication d'orthèses fonctionnelles (de repos, de posture ou de soutien) peut s'avérer nécessaire et doit être réévaluée régulièrement. La rééducation doit être poursuivie même en dehors des phases douloureuses ou évolutives afin de maintenir les acquis et éviter les régressions.

Le médecin de MPR assure également un rôle essentiel dans la coordination des prises en charge paramédicales, en lien étroit avec les kinésithérapeutes, ergothérapeutes et intervenants APA.

(ii) Traitements antalgiques :

Dans le cadre des aggréganopathies, les approches décrites ci-dessous reposent principalement sur des données empiriques, faute de littérature scientifique précise sur ce sujet.

Dans la gestion de la douleur articulaire, il est essentiel de commencer par les traitements les plus sûrs et les mieux tolérés, notamment les analgésiques non opioïdes, avant de passer à des options plus invasives ou puissantes. Le paracétamol est recommandé en première ligne pour soulager les douleurs légères à modérées. Il est souvent privilégié en raison de son profil d'effets secondaires favorable, notamment par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Bien que le paracétamol puisse être moins efficace que les AINS pour certaines douleurs articulaires, il reste une option précieuse en raison de sa sécurité.

Si la douleur persiste malgré le traitement par paracétamol ou en cas de contre-indication aux AINS, le néfopam peut constituer une alternative chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans. Cet antalgique non opioïde, agissant au niveau central, permet d'éviter les effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux des AINS. Toutefois, une surveillance étroite est requise en raison d'effets indésirables potentiels tels que nausées, vertiges ou tachycardie, notamment chez les patients sensibles.

Les AINS topiques, tels que le diclofénac ou l'ibuprofène, sont particulièrement indiqués pour les douleurs articulaires localisées, réduisant efficacement douleur et inflammation avec un risque moindre d'effets secondaires systémiques comparés aux AINS oraux.

Ces traitements sont soutenus par une solide base de preuves cliniques, bien qu'une surveillance des effets secondaires soit nécessaire, surtout en cas d'utilisation prolongée. Ils peuvent être utilisés hors AMM chez l'enfant.

En cas d'échec du paracétamol, des AINS per os ou topiques ou du néfopam, ou en présence de contre-indications à ces médicaments, les traitements injectables intra-articulaire peuvent être envisagés. Parmi ceux-ci, les injections de corticostéroïdes sont couramment utilisées pour réduire l'inflammation et offrir un soulagement rapide, bien que cet effet soit généralement temporaire, durant quelques semaines seulement. Ces injections sont bien documentées et largement utilisées dans d'autres pathologies articulaires. Leur indication doit être évaluée au cas par cas par un rhumatologue ou autre médecin habitué à pratiquer ces

injections. Leur utilisation répétée peut entraîner des effets secondaires, notamment une dégradation du cartilage.

L'acide hyaluronique est une autre option injectable, en intra-articulaire qui vise à améliorer la viscosité du liquide synovial et à réduire la friction entre les surfaces articulaires. Cependant, les études sur son efficacité montrent des résultats variables, et son utilisation est parfois controversée. Bien que certaines données suggèrent une amélioration modeste de la douleur et de la fonction chez les patients atteints d'une destruction articulaire modérée, des méta-analyses récentes remettent en question son bénéfice clinique par rapport au placebo(59). Son utilisation peut donc être en partie empirique. De plus, ce produit n'est pas remboursé.

Enfin, les analgésiques opioïdes faibles ou forts peuvent être utilisés dans les cas de douleur sévère qui ne répond pas aux traitements précédents. Cependant, leur utilisation est généralement restreinte en raison des risques de dépendance et d'effets secondaires, tels que la sédation, la constipation, et le risque de surdosage. Les opioïdes doivent donc être prescrits avec prudence et généralement pour une durée limitée, en tenant compte du profil de chaque patient, et en réévaluant régulièrement leur bénéfice, les effets secondaires et le risque de trouble de l'usage.

(iii) Concernant l'OCD :

Dans l'OCD, une seule observation rapportée chez un enfant décrit l'utilisation hors AMM de bisphosphonates (pamidronate ou zoledronate administrés par voie intraveineuse), en raison de leur puissant effet anti-résorptif qui inhibe l'activité des ostéoclastes et réduit ainsi le turnover osseux. Les bisphosphonates pourraient contribuer au renforcement de la structure osseuse, à la stabilisation des lésions d'ostéochondrite disséquante et à la prévention des fractures de stress sous-chondrales. ⁽²⁵⁾

(iv) Autres approches non médicamenteuses complémentaires :

D'autres interventions non médicamenteuses peuvent être proposées en complément de la prise en charge en MPR afin d'améliorer le confort, la qualité de vie et la gestion de la douleur. Bien que l'utilisation de ces techniques dans la prise en charge des aggréganopathies soit encore peu documentée, elles peuvent néanmoins offrir un soulagement complémentaire aux patients.

Il est essentiel que ces interventions soient coordonnées par un professionnel ayant une bonne connaissance des maladies osseuses constitutionnelles et travaillant en étroite collaboration avec une filière de maladies rares.

La Stimulation Nerveuse Électrique Transcutanée (TENS) : est utilisée pour soulager les douleurs musculosquelettiques, en envoyant des impulsions électriques à travers la peau pour inhiber les signaux de douleur et libérer des endorphines. Bien que son efficacité spécifique dans les aggréganopathies soit peu documentée, elle peut être envisagée comme complément dans la gestion de la douleur.

Éducation thérapeutique du patient (ETP) : elle permet d'aider les patients à mieux comprendre leur maladie, leurs symptômes, et les stratégies de gestion, ce qui améliore l'adhésion aux traitements et réduit l'anxiété liée à la douleur chronique.

Gestion autonome (self-management) : la gestion autonome encourage les patients à prendre en charge leur douleur au quotidien, en adaptant leurs activités et en développant des stratégies personnelles pour mieux gérer les poussées douloureuses.

Activité Physique Adaptée (APA) : l'APA aide à maintenir la mobilité articulaire et à réduire la douleur en proposant des exercices adaptés aux besoins spécifiques du patient, tout en améliorant le bien-être mental.

Orthèses articulaires : les orthèses soutiennent les articulations, réduisent la douleur et améliorent la fonction, en étant adaptées régulièrement pour répondre aux besoins changeants du patient.

Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) : la TCC aide à modifier les pensées négatives liées à la douleur, en développant des stratégies d'adaptation pour réduire l'impact émotionnel et améliorer la participation aux activités quotidiennes.

Balnéothérapie : la balnéothérapie utilise les propriétés de l'eau chaude pour détendre les muscles et réduire la douleur articulaire, offrant un soulagement doux et apaisant, particulièrement pour les douleurs chroniques.

Méditation et relaxation : la méditation et la relaxation, comme la pleine conscience, aident à réduire le stress et l'anxiété, améliorant ainsi la gestion de la douleur et la qualité du sommeil.

Mobilisation : la mobilisation articulaire, réalisée par des professionnels, améliore la mobilité et réduit la douleur par des mouvements passifs et actifs des articulations, prévenant les contractures.

2. Traitements chirurgicaux :

Les traitements chirurgicaux pour les aggréganopathies, notamment en cas d'ostéochondrite disséquante (OCD), incluent plusieurs approches en fonction de la sévérité et de la localisation des lésions.

La microperforation est une technique couramment utilisée pour stimuler la réparation du cartilage en perforant la lésion afin de promouvoir la vascularisation et l'infiltration de cellules réparatrices. Cette méthode est souvent privilégiée pour les lésions stables ou de grande taille après l'échec des traitements conservateurs. Dans les cas plus complexes, une fixation du fragment ou une autogreffe ostéochondrale peut être nécessaire, surtout si la colonne latérale est impliquée. L'arthroscopie est également utilisée pour l'excision des corps flottants et la décompression articulaire⁽²⁵⁾

Il n'existe pas, à ce jour, de prise en charge chirurgicale spécifique validée pour les patients porteurs d'une variation pathogène *ACAN*, mais ces différentes techniques ont déjà été proposées dans certains cas⁽²⁵⁾. Dans tous les cas, une orientation vers un centre expert des MOC est indispensable pour une évaluation multidisciplinaire et une décision thérapeutique adaptée.

Chez l'adulte présentant une atteinte articulaire évoluée, notamment en cas de dysplasie articulaire sévère du genou ou de la hanche, le recours à une prothèse articulaire peut être envisagé. Cette option doit être discutée au cas par cas, en lien avec une équipe chirurgicale spécialisée, en tenant compte de l'âge, du niveau fonctionnel, et des autres atteintes squelettiques associées.

Par ailleurs, aucun cas d'allongement des membres n'a été rapporté à ce jour chez des patients atteints d'aggréganopathie. En cas de demande, cette intervention doit faire l'objet d'une discussion collégiale et multidisciplinaire dans un centre expert des MOC.

3. Thérapie par hormone de croissance :

La thérapie par hormone de croissance (GH) recombinante a été explorée comme une option de traitement pour les individus présentant des retards de taille en lien avec des variations pathogènes du gène *ACAN*. Bien que cette indication ne soit pas reconnue en France et que son utilisation demeure hors AMM, certaines données suggèrent une efficacité qui pourrait être comparable à celle observée dans d'autres maladies osseuses, telles que les déficits en *SHOX* ou l'hypochondroplasie. Cependant, ces résultats restent préliminaires et font actuellement l'objet d'évaluations plus approfondies.

Mécanisme d'Action :

L'hormone de croissance stimule la croissance osseuse en agissant directement sur les plaques de croissance des os longs et indirectement en favorisant la production d'IGF-1, qui joue un rôle clé dans la croissance osseuse et le métabolisme. Chez les patients avec des variations pathogènes d'*ACAN*, où le développement et la fonction des plaques de croissance peuvent être compromis, la GH peut aider à maximiser le potentiel de croissance restant.

Données d'efficacité

Amélioration de la taille finale : des études ont montré que la thérapie par GH peut contribuer à une amélioration significative de la vitesse de croissance chez certains patients avec des variations pathogènes d'*ACAN*, bien que la réponse soit très variable d'un individu à l'autre. L'ensemble des données publiées suggère une efficacité modérée du traitement par GH ; il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfice risque avant de débiter un traitement par GH. L'ensemble de ces études évalue l'efficacité à court ou moyen terme qui peut sembler être encourageante, mais il n'existe pas de données comparant la taille finale des patients traités à celle de patients non traités, car il n'y a pas d'étude d'histoire naturelle décrite pour ces patients, notamment ceux présentant une petite taille isolée.

Dans le cadre de ce PNDS, une revue de la littérature des cas publiés entre 2017 et 2024 a été réalisée (disponible en [annexe E](#)), incluant 152 patients présentant une variation pathogène du gène *ACAN* traités par hormone de croissance (GH)^(9–12,14,15,34–36,53,54,57,60–65). Les principales analyses montrent un gain moyen de taille de 0,6 DS après traitement, avec une efficacité particulièrement marquée chez les patients ayant débuté le traitement à un jeune âge. Les méthodes statistiques incluaient un test t apparié pour comparer les tailles avant et après traitement, ainsi que des corrélations de Spearman pour évaluer les relations entre l'âge, la durée du traitement et le gain de taille, et un test de Mann-Whitney pour examiner les différences entre les sexes. Ces résultats soulignent l'importance d'un traitement précoce, bien que des limites telles que la nature rétrospective de l'étude et la variabilité individuelle des réponses aient été identifiées.

Facteurs influant sur la réponse au traitement : l'âge au début du traitement, la posologie de GH, et la durée du traitement peuvent influencer les résultats en termes de gain de taille. L'ajout d'un traitement par la aGnRH ne semble pas améliorer les résultats par rapport au traitement par la GH seule. Il ne semble pas avoir d'influence net des facteurs tels que le sexe, le type de traitement, ni le type de variation pathogène.

Considérations pratiques

Évaluation préalable : avant de commencer la thérapie par GH, une évaluation complète par une équipe de spécialistes est nécessaire pour s'assurer que le patient est un candidat approprié. Cela inclut une évaluation de la croissance, des tests hormonaux, et une analyse génétique. Du fait de quelques observations chez des patients en situation d'obésité (Syndrome de Prader-Willi) ou de dysplasie épiphysaire d'épiphysiolyse ou

d'aggravation de l'atteinte articulaire sous GH, sans causalité démontrée, il est donc important d'évaluer soigneusement les avantages et les risques d'un traitement par la GH, notamment dans les familles où une OD est déjà connue

Surveillance pendant le traitement : une surveillance étroite est cruciale pour ajuster le dosage de GH au besoin et pour surveiller les effets secondaires potentiels. L'évaluation pubertaire doit être réalisée. La freination de la pubertaire peut se discuter lorsque la taille au démarrage de celle-ci laisse entrevoir un mauvais pronostic de taille finale.

Approche multidisciplinaire : la prise en charge des patients avec des variations pathogènes d'ACAN sous thérapie par GH nécessite souvent une approche multidisciplinaire, incluant des spécialistes en endocrinologie pédiatrique, génétique médicale, et orthopédie, entre autres. Comme il s'agit d'un traitement hors AMM, il doit être réalisé par un pédiatre endocrinologue expérimenté dans les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) et dans le cadre du réseau du Centre de Référence des Maladies Rares (CRMR).

4. Gestion des comorbidités :

Il n'y a pas habituellement d'atteinte neurosensorielle associée aux aggrécopathies y compris pour la forme récessive (Dysplasie spondylo-épimétaphysaire type aggrécane). Il n'y a donc pas d'atteinte neuro-développementale, de surdité ou d'atteinte ophtalmologique à dépister spécifiquement pour ce type de pathologie.

5. Essai thérapeutique :

Le vosoritide, un analogue du peptide natriurétique de type C, se fixe à son récepteur sur les chondrocytes, favorisant leur prolifération et leur différenciation en inhibant la voie ERK1/2-MAPK. Ce traitement est déjà approuvé pour stimuler la croissance linéaire chez les enfants atteints d'achondroplasie.

Une étude interventionnelle de phase III est actuellement en cours à l'Hôpital pour enfants de Washington (États-Unis) pour évaluer son efficacité chez des patients présentant une petite taille liée à une aggrécopathie. La phase de recrutement est terminée.^(66,67)

4/ Prise en charge paramédicale :

Kinésithérapie : la kinésithérapie joue un rôle crucial dans la gestion des troubles liés aux variations pathogènes d'ACAN, en aidant à maintenir et à améliorer la mobilité articulaire, éviter l'enraidissement, à réduire la douleur, renforcer globalement la musculature et à prévenir l'aggravation des symptômes musculosquelettiques. La rééducation précoce et régulière aide à réduire les rétractions articulaires et à améliorer les capacités fonctionnelles (entraînement à l'effort et à l'endurance en fonction des capacités du patient).

Ergothérapie : l'ergothérapie peut aider les patients à adapter leur environnement pour gérer les limitations fonctionnelles liées à leur pathologie, améliorant ainsi leur qualité de vie. Les adaptations suggérées par l'ergothérapeute peuvent consister à fabriquer des orthèses, à installer des aides techniques, ou à aménager le domicile. Il est souhaitable d'effectuer une évaluation standardisée afin de prendre en considération les problèmes du patient et ses avancées. Des visites sur place, notamment au domicile du patient, à l'école ou sur son lieu de travail, peuvent également s'avérer nécessaires pour adapter au mieux les aides techniques à ses besoins spécifiques du quotidien.

Activité Physique Adaptée (APA) : l'exercice physique a des effets positifs sur la santé physique et mentale. Si besoin est, il est possible de proposer une prise en charge en Activité Physique Adaptée (APA). Elle offre la possibilité d'évaluer et d'adapter individuellement l'activité physique en fonction des capacités motrices du patient et de ses envies. Il est pour cela important de considérer le mouvement sous toutes ses formes, en prenant en compte les contraintes articulaires et la douleur. Dans les zones géographiques peu desservies, il est important d'encourager la pratique d'activités physiques ou sportives accessibles localement. Aucune activité sportive ne doit être systématiquement proscrite, car chaque pratique peut être adaptée selon les capacités et besoins spécifiques de chaque patient.

Psychomotricité : la/le psychomotricien(ne) joue un rôle clé dans la prise en charge d'un patient en aidant à améliorer la coordination motrice, l'équilibre et la posture, ce qui peut être affecté par les anomalies osseuses. En outre, il contribue au bien-être psychologique du patient en utilisant des approches thérapeutiques pour renforcer l'estime de soi et favoriser une meilleure intégration corporelle.

Suivi nutritionnel : un suivi nutritionnel peut être important, surtout chez les enfants, pour s'assurer que le régime alimentaire soutient une croissance optimale et le bien-être général. L'obésité est susceptible d'aggraver les atteintes articulaires et doit donc être prévenue ou traitée.

Soutien psychologique : la prise en charge des aspects psychosociaux est essentielle, compte tenu de l'impact potentiel des troubles liés aux variations pathogènes d'ACAN sur l'estime de soi et le bien-être émotionnel. Dans le contexte d'une aggréganopathie, il est possible que le patient nécessite de l'assistance pour s'accepter tel qu'il est en raison notamment de l'anomalie osseuse, parfois de la petite taille, ce qui peut causer un préjudice esthétique qui peut être mal vécu. Le soutien psychologique peut inclure des séances de thérapie individuelle ou familiale.

5/ Transition Enfant-Adulte :

La transition vers l'âge adulte requiert une approche multidisciplinaire pour assurer une continuité optimale des soins. Cette phase critique doit inclure impérativement une planification anticipée, débutant idéalement dès l'adolescence, afin de préparer le patient et sa famille aux changements dans la prise en charge médicale.

Une évaluation régulière des besoins spécifiques du patient, notamment en matière de gestion de la douleur, de la mobilité et des complications musculosquelettiques, est essentielle. L'implication des services de soins adultes spécialisés et la coordination entre les équipes pédiatriques et adultes sont primordiales pour faciliter une transition en douceur et maintenir la qualité de vie du patient.

6/ Prise en charge sociale :

(i) Assistance médicale et sociale :

Il est essentiel d'avoir la collaboration d'une assistante sociale, spécialisée dans le domaine médico-social, afin de constituer le dossier patient, de le compléter et de faire reconnaître ses droits. La MDPH ou les associations de malades sont disponibles pour assister dans la constitution du dossier si nécessaire.

(ii) Aides et prestations sociales – MDPH – CAF :

Il est important de préparer tout dossier pour demander de l'aide financière en amont, car cela prendra du temps pour regrouper tous les éléments. Les demandes sont adaptées aux manifestations présentes chez le patient, le plus souvent absentes chez ceux présentant une petite taille isolée, et *a contrario* indispensables chez ceux présentant une dysplasie spondylo-épimétaphysaire de type aggrégane.

Il faut renouveler les demandes 6 mois avant la fin de l'aide en cours ou en cas d'aggravation ou de modification de la situation de rééducation pour éviter toute perte de droits. En cas de refus d'un recours gracieux ou contentieux, il est également possible de faire appel à une conciliation.

Les dossiers de demande sont accompagnés d'un certificat médical établi par le médecin traitant ou le médecin référent.

Jusqu'à 20 ans la personne ou les parents ont la possibilité de solliciter la Maison Départementale des Personnes handicapées (MDPH) pour obtenir :

- l'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH) et ses compléments, ainsi que la Prestation de Compensation du Handicap (PCH).
- et/ou l'Allocation de Présence Parentale Journalière (AJPP) à la Caisse d'Allocations Familiales (CAF).
- Le cumul de l'AJPP avec l'AEEH de base est possible, mais pas avec le complément d'AEEH.

Il est également envisageable d'acquérir une carte de mobilité inclusion auprès de la MDPH, qui en propose trois types :

- Priorité
- Stationnement
- Invalidité : à partir de 80%, il est possible d'inclure d'autres termes tel que « besoin d'accompagnement ». La famille devra choisir entre le complément AEEH et la PCH Aide humaine. Quel que soit le choix effectué, la famille peut solliciter l'aide pour l'aménagement du logement, du véhicule, ou encore les frais supplémentaires liés au transport qui peuvent être cumulés avec l'AEEH. La MDPH reçoit également les demandes d'orientation et d'adaptation scolaire et les demandes d'orientation vers les structures médico-sociales.

Au-delà de 20 ans, l'accès aux aides sociales dépend de l'évolution des besoins et de la reconnaissance du handicap. Les demandes doivent être anticipées pour éviter toute interruption des prestations. En cas d'aggravation de l'état de santé ou de modifications des besoins en rééducation, une réévaluation des droits est possible.

L'orientation professionnelle devient un enjeu majeur. Selon le niveau d'autonomie, les patients peuvent être accompagnés vers un emploi adapté ou bénéficier d'une reconnaissance du handicap facilitant les aménagements nécessaires. Un suivi avec un service social peut être utile pour naviguer entre les différentes options disponibles.

En cas de difficulté d'accès aux aides, des recours sont envisageables, et un soutien juridique ou associatif peut aider à faire valoir les droits des patients.

(iii) Scolarisation et emploi

Scolarisation :

La prise en compte des certificats médicaux détaillant les besoins spécifiques de l'enfant en milieu scolaire peut être complétée par un Projet d'Accueil Individualisé (PAI). Ce projet permet de prévoir diverses adaptations facilitant la vie quotidienne de l'élève.⁽⁶⁸⁾

On peut citer certains aménagements pratiques :

Accès et Mobilier scolaire : assurer une bonne installation de l'enfant tout au long de la journée scolaire avec une table et une chaise adaptée à sa taille. Si nécessaire, un tabouret peut être utilisé en classe comme repose-pieds. Garantir l'accès à l'ascenseur et aux salles de classe, ainsi que l'utilisation d'un casier pour réduire le poids du cartable.

Accessibilité : garantir une accessibilité optimale à toutes les installations. Mettre à disposition un tabouret ou marchepied dans les endroits non aménagés (toilettes, bibliothèque, etc.), installer des porte-manteaux à hauteur accessible et, si possible, prévoir une estrade ou un banc stable au tableau, utilisable par tous les enfants.

Cantine : vérifier l'accessibilité de l'enfant à la nourriture et la possibilité de porter un plateau en cas de self-service.

Activités sportives : il n'y a pas de contre-indication formelle, mais il est recommandé d'éviter les sports impliquant des sauts répétés (comme le trampoline) et les roulades pour prévenir les chutes sur le cou. Les sports violents, de contact, où la petite taille peut être un handicap majeur doivent également être évités.

L'intégration aux activités sportives doit être adaptée en ajustant les exigences aux capacités et à la fatigabilité de l'enfant (temps d'endurance, distance de course, hauteur du panier de basket, longueur des sauts et des lancers, etc.).

L'évaluation (notation) en éducation physique et sportive (EPS) doit également tenir compte des limitations physiques de l'enfant et être adaptée en conséquence, afin de ne pas le pénaliser.

Système de doubles livres : prévoir un jeu de manuels à l'école et un autre à la maison pour éviter un cartable trop lourd.

Déplacements : lors des sorties scolaires, respecter le rythme de marche de l'enfant et éviter les déplacements trop longs. En raison de la longueur des membres, l'effort fourni par l'enfant est multiplié par deux.

Des aménagements des contrôles et des examens peuvent également être envisagés, notamment par la demande de tiers temps, particulièrement en cas de difficultés prolongées à l'écriture.

Si des aides matérielles ou humaines, comme les Accompagnants des Élèves en Situation de Handicap (AESH), ou des services de transport (par exemple, un trajet en taxi aller-retour quotidien) s'avèrent nécessaires, une demande doit être déposée auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). L'enseignant référent de la MDPH organise une réunion de l'Équipe de Suivi et de Scolarisation (ESS), à l'issue de laquelle un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) est élaboré. Ce projet peut inclure des ajustements du temps passé en classe ou l'intégration de l'enfant dans un établissement spécialisé, tel qu'un centre de rééducation ou un Établissement Régional d'Enseignement Adapté (EREA).

En cas d'absences prolongées ou répétées, un dispositif d'enseignement à domicile peut être mis en place via l'Accompagnement Pédagogique à Domicile, à l'Hôpital ou à l'École (APADHE). Si la fréquentation régulière d'un établissement scolaire est impossible, le Centre National d'Enseignement à Distance (CNED) offre la possibilité de suivre les cours à distance.

Emploi / Vie professionnelle :

Comme pour la scolarité, l'intégration dans le milieu professionnel se fait généralement en milieu ordinaire. Cependant, des aménagements spécifiques peuvent être proposés dans le lieu de travail.

Si cela s'avère nécessaire, il est important de préparer les demandes d'orientation à la MDPH ainsi que la demande de reconnaissance de qualité de travailleur handicapé (RQTH) 6 à 12 mois à l'avance. Si le handicap empêche la personne de trouver un emploi à temps plein, elle doit envisager de demander l'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH). Selon la situation, le taux d'invalidité peut dépasser 80 %, ou l'article 821-2 peut être utilisé si le taux est compris entre 50 et 80 % avec une Restriction Substantielle et Durable pour l'Accès à l'Emploi (RSDAE).

(iv) Lieu de vie

Pendant l'enfance, le lieu de vie des personnes présentant une aggréganopathie est généralement le domicile parental. À l'âge adulte, elles montrent une autonomie suffisante pour vivre de manière indépendante et peuvent gérer leur quotidien sans assistance institutionnelle, grâce à des aménagements mineurs de leur environnement de vie pour garantir confort et sécurité.

7/ Éducation thérapeutique :

Elle fait intégralement partie de la prise en charge. L'éducation thérapeutique permet de s'assurer que le patient et ses proches ont bien compris la pathologie et adhèrent à la prise en charge et au suivi. En devenant acteur de sa prise en charge, le patient (et sa famille) peuvent acquérir une meilleure compréhension de sa maladie et ainsi mieux gérer son suivi au long cours. Il est essentiel que le patient puisse identifier les signes d'aggravation clinique qui nécessiteraient une consultation en urgence.

8/ Associations de patients :

Il est essentiel que le médecin propose systématiquement l'utilisation des associations de patients. La décision d'y recourir est laissée au patient ou à sa famille. En favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients, et les professionnels de santé, les associations contribuent à une meilleure prise en charge. Elles encouragent les échanges entre les familles atteintes d'une maladie commune. Elles offrent un

soutien et un réconfort, les informant en leur communiquant des informations sur la maladie, sur l'accès au réseau de soins et aux services sociaux, et les accompagnent afin de les éviter de se retrouver seuls.

Il n'existe pas à ce jour d'association spécifique des aggréganopathies française ou internationale, mais les patients et leurs proches ont la possibilité de se rapprocher de diverses associations qui partagent des enjeux similaires ainsi que de créer des conversations sur des forums dédiés aux maladies rares :

- [Le Forum maladies rares - Page d'accueil \(maladiesraresinfo.org\)](https://maladiesraresinfo.org/)⁽⁶⁹⁾

- [Association des Personnes de Petite Taille | APPT](https://www.appt.fr/)⁽²⁾

- [Dysplasies Spondylo-Épi-Métaphysaires \(https://www.undefidetaille.org/\)](https://www.undefidetaille.org/)⁽³⁾

IV. Suivi

Le suivi des patients présentant des variations pathogènes d'ACAN est essentiel pour surveiller l'évolution de la maladie, l'efficacité des interventions thérapeutiques, et pour détecter précocement les comorbidités associées. Voici les composantes clés de cette étape :

1/ Suivi clinique :

Chez l'enfant / l'adolescent :

Évaluations de croissance régulières : il est recommandé de mesurer la vitesse de croissance et de surveiller le développement staturo-pondéral des patients à intervalles réguliers, idéalement tous les 3 à 4 mois, pour dépister un retard statural et évaluer l'efficacité des traitements en cours (si patient traité par GH) et pour ajuster les stratégies thérapeutiques au besoin.

Suivi endocrinologique : si un traitement par hormone de croissance est utilisé, la surveillance du traitement par GH sera évaluée par le spécialiste.

Évaluation ostéo-articulaire : en raison du risque accru de complications musculosquelettiques, comme l'ostéochondrite disséquante et la dégradation articulaire précoce, un suivi ostéo-articulaire est recommandé pour détecter et traiter ces pathologies dès leur apparition, au minimum annuel.

Examen neurologique systématique : il vise à dépister des signes évocateurs d'une atteinte médullaire (ex. : syndrome pyramidal, déficit moteur ou sensitif), en particulier au niveau de la charnière cervico-occipitale. Tout signe d'appel doit conduire à une exploration neuroradiologique.

Évaluation respiratoire : l'atteinte respiratoire dans les aggréganopathies n'est pas systématique mais peut survenir de manière indirecte, notamment dans les formes sévères. Elle est généralement liée à des déformations rachidiennes (cyphose, scoliose), une hypoplasie thoracique ou un tronc court pouvant entraîner un trouble ventilatoire restrictif. Une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est à envisager en cas de plainte clinique, de déformation thoracique importante ou dans les formes dysplasiques marquées. La réalisation d'une polysomnographie peut être utile si des apnées du sommeil sont suspectées, notamment en cas de surpoids associé. Aucune surveillance respiratoire systématique n'est recommandée, mais une vigilance clinique est de mise.

Chez l'adulte :

Le suivi se concentre sur les lésions articulaires et rachidiennes avec une surveillance des douleurs, des limitations fonctionnelles et des signes de décompensation. Une évaluation régulière par un chirurgien orthopédiste ou neurochirurgien est indiquée en cas de symptômes ou d'aggravation.

2/ Suivi radiologique :

Radiographies : des radiographies des mains et des poignets peuvent être effectuées tous les 2 ans (annuelle lors de la puberté) pour évaluer la maturation osseuse, surveiller la fermeture des plaques de croissance, et ajuster le traitement en conséquence.

En cas de troubles de la statique, une imagerie EOS du rachis ou des membres inférieurs peut être réalisée au cours du suivi/

IRM : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être indiquée pour évaluer de manière plus détaillée l'état du cartilage articulaire et détecter les anomalies précoces non visibles sur les radiographies. Concernant le rachis, une IRM cervicale et dorsolombaire peut être envisagée dans le cadre du suivi, notamment en cas de rachialgies persistantes, de suspicion de discopathies ou de signes neurologiques. En pratique au moment du diagnostic et si un événement clinique le justifie, cet examen n'est pas recommandé dans le cadre d'un suivi systématique.

3/ Suivi paramédical :

Réévaluations kinésithérapeutiques : des évaluations périodiques avec un kinésithérapeute peuvent aider à adapter les programmes de rééducation en fonction de l'évolution de la pathologie du patient, avec un accent particulier sur le maintien de la mobilité articulaire et la prévention de la douleur.

Soutien nutritionnel et psychologique : un suivi régulier avec un nutritionniste peut s'assurer que le régime alimentaire soutient une croissance optimale et la santé générale, tandis que le soutien psychologique peut aider à gérer l'impact émotionnel de la maladie sur le patient et sa famille.

Ergothérapie : des bilans réguliers permettent d'ajuster les aides techniques et les stratégies compensatoires pour maximiser l'autonomie du patient. Cela est particulièrement pertinent en cas de brachydactylies, qui peuvent limiter la préhension fine ou certaines activités de la vie quotidienne.

APA : des séances adaptées sont ajustées pour maintenir ou améliorer la mobilité et la force en fonction de l'évolution du patient.

4/ Conseil génétique et éducation du patient :

Conseils génétiques : une ou plusieurs consultations de conseil génétique peuvent être utiles pour informer les patients et leurs familles sur les aspects héréditaires de la maladie, le risque de transmission, et discuter des options de planification familiale.

Éducation du patient et de la famille : fournir des informations actualisées sur la maladie, les options de traitement disponibles, et les stratégies de gestion de la maladie au quotidien peut aider les patients et leurs familles à mieux gérer les défis liés aux variations pathogènes d'ACAN.

Le suivi des patients avec des variations pathogènes d'ACAN devrait être personnalisé et adapté aux besoins individuels, en tenant compte de l'évolution de la maladie, de la réponse au traitement, et de l'apparition de nouvelles comorbidités. Une approche de suivi intégrée et multidisciplinaire est essentielle pour assurer une prise en charge optimale de ces patients.

5 / Calendrier de suivi :

	Naissance -Puberté	Puberté	Adulte	Grossesse
Pédiatre - Médecin généraliste	Fréquences de suivi : identique à la population générale			Selon l'existence de besoins spécifiques
	Surveillance staturopondérale	Surveillance staturopondérale Puberté : âge et déroulement	Surveillance pondérale	
Généticien	Tous les 2-3 ans	Tous les 3 ans	Tous les 5 ans	En pré conceptionnel si projet de grossesse
Algologue Ou Structure Douleur Chronique (SDC)	Selon le(s) besoin(s)			
Pédiatre endocrinologue	Si anomalie de la croissance staturale, ralentissement de la vitesse de croissance et/ou taille < - 2 DS et/ou taille à -1,5 DS de la ciblé génétique) Consultation systématique à 2 ans, 6 ans et au moment de la prépuberté Si mise en place d'un traitement par GH consultation de suivi tous les 3-4 mois		Selon l'existence de besoins spécifiques	
Rhumatologue / orthopédiste	Au moment du diagnostic et si signes d'ostéochondrite disséquante et/ou de dégradation articulaire précoce tous les ans			
Autres spécialistes	Selon le(s) besoin(s)		Suivi obstétricien / échographie de références dans le cadre d'un CPDPN	

V. Situations particulières

1/ Grossesse :

La grossesse chez les femmes ayant des variations pathogènes du gène *ACAN* nécessite une approche de suivi spécifique, compte tenu de l'impact potentiel de la variation pathogène sur la grossesse. Il est conseillé :

Surveillance accrue : suivi rapproché pour surveiller la croissance fœtale et détecter précocement tout signe d'anomalie par le biais d'échographie de références.

Consultation multidisciplinaire : collaboration entre obstétriciens, généticiens et, si nécessaire, pédiatres néonatalogues pour une prise en charge optimale dans le cadre d'un CPDPN.

Conseil génétique : informer sur le risque de transmission de la variation pathogène au fœtus et discuter des options disponibles.

2/ Diagnostic prénatal et préimplantatoire :

La confirmation du diagnostic permet non seulement de guider les stratégies de prise en charge thérapeutique et de surveillance pour le patient, mais aussi d'offrir un conseil génétique pertinent aux familles affectées. Cela inclut la discussion sur les risques de récurrence et les options théoriques de diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) pour les grossesses futures.

Pour les couples à risque de transmettre des variations pathogènes du gène *ACAN*, le DPN et le DPI offrent des options théoriques pour évaluer le statut génétique de l'embryon ou du fœtus.

Diagnostic Prénatal (DPN) : Des techniques telles que l'amniocentèse ou la biopsie de trophoblaste peuvent être utilisées pour détecter les variations pathogènes d'*ACAN* chez le fœtus. En France, ces procédures sont généralement proposées en fonction du vécu personnel, de l'histoire familiale et d'une discussion collégiale au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Elles sont réservées aux pathologies jugées incurables et d'une gravité particulière, comme les dysplasies spondylo-épimétaphysaires de type aggrégane. En revanche, pour des conditions comme la petite taille isolée, ces diagnostics ne sont généralement pas acceptés car ils ne rentrent pas dans le cadre des articles L2213-1 et R2131-18 du code de la santé publique.

Diagnostic Préimplantatoire (DPI) : cette technique permet de sélectionner des embryons non affectés par la variation pathogène d'*ACAN* avant leur implantation. L'acceptation du DPI, tout comme celle du DPN, est soumise à la validation d'une demande auprès d'un CPDPN. Le DPI et le don de gamètes peuvent offrir une alternative au DPN pour les couples souhaitant éviter de transmettre la pathologie sans envisager une interruption médicale de grossesse en cas d'atteinte fœtale.

La décision de réaliser un diagnostic prénatal repose sur une discussion entre le couple, les praticiens en charge de la personne malade, et le CPDPN. Le type d'atteinte et le contexte familial sont des éléments essentiels à prendre en compte dans cette discussion. Toute demande du couple peut être soumise à un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic prénatal afin de discuter de son acceptation ou non.

3/ Voyages :

Pour les patients adultes souffrant de douleurs multiples ou présentant des formes avec dysplasie osseuse sévère, il est particulièrement important de planifier les voyages avec soin. Il est essentiel de s'assurer que des soins médicaux appropriés sont accessibles à la destination prévue. De plus, il est crucial de choisir des modes de transport offrant un confort maximal pour minimiser l'inconfort dû aux longues périodes en position assise ou debout. Enfin, souscrire une assurance voyage couvrant les pathologies préexistantes est vivement recommandé pour éviter des complications financières en cas de nécessité de soins médicaux à l'étranger.

4/ Autres :

Activités Physiques : il est important de pratiquer une activité physique régulière plutôt en endurance. Les activités doivent être adaptées pour éviter les risques de blessures ou d'aggravation des symptômes musculosquelettiques. La consultation avec un kinésithérapeute ou un éducateur d'APA peut aider à élaborer un programme d'exercices personnalisé.

Gestion de la Douleur : une approche multidisciplinaire, incluant des approches médicamenteuses et non médicamenteuses, et parfois l'intervention d'une prise en charge dans une structure douleur chronique +/- soutien psychologique, peut être nécessaire pour une gestion efficace de la douleur.

5/ Carte d'urgence :

Actuellement, il n'existe pas de carte spécifique pour les aggréganopathies, et il ne semble pas y avoir d'éléments justifiant la pertinence de sa réalisation.

VI. Bibliographie

1. <https://www.filiere-oscar.fr/>.
2. <https://www.appt.asso.fr/>.
3. <https://undefidetaille.org/>.
4. <https://www.omim.org/>.
5. <https://www.orpha.net/fr/disease/gene/ACAN>.
6. Kiani C, Chen L, Wu YJ, Yee AJ, Yang BB. Structure and function of aggrecan. *Cell Res.* mars 2002;12(1):19-32.
7. Day JM, Olin AI, Murdoch AD, Canfield A, Sasaki T, Timpl R, et al. Alternative splicing in the aggrecan G3 domain influences binding interactions with tenascin-C and other extracellular matrix proteins. *J Biol Chem.* 26 mars 2004;279(13):12511-8.
8. <https://cress-umr1153.fr/fr/courbes-de-croissance-de-reference-du-carnet-de-sante/>.
9. Tatsi C, Gkourogianni A, Mohnike K, DeArment D, Witchel S, Andrade AC, et al. Aggrecan Mutations in Nonfamilial Short Stature and Short Stature Without Accelerated Skeletal Maturation. *J Endocr Soc.* 1 août 2017;1(8):1006-11.
10. Mancioffi V, Prodam F, Mellone S, Ricotti R, Giglione E, Grasso N, et al. Retrospective Diagnosis of a Novel ACAN Pathogenic Variant in a Family With Short Stature: A Case Report and Review of the Literature. *Front Genet.* 2021;12:708864.
11. Lin L, Li M, Luo J, Li P, Zhou S, Yang Y, et al. A High Proportion of Novel ACAN Mutations and Their Prevalence in a Large Cohort of Chinese Short Stature Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 juin 2021;106(7):e2711-9.
12. Sun J, Jiang L, Liu G, Ma C, Zheng J, Niu L. Evaluation of Growth Hormone Therapy in Seven Chinese Children With Familial Short Stature Caused by Novel ACAN Variants. *Front Pediatr.* 2022;10:819074.
13. Kim SJ, Joo E, Park J, Seol CA, Lee JE. Genetic evaluation using next-generation sequencing of children with short stature: a single tertiary-center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* févr 2024;29(1):38-45.
14. Tang W, Wu KM, Zhou Q, Tang YF, Fu JF, Dong GP, et al. Genotype and phenotype in patients with ACAN gene variants: Three cases and literature review. *Mol Genet Genomic Med.* avr 2024;12(4):e2439.
15. Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2017;102(2):460-9.
16. Stattin EL, Wiklund F, Lindblom K, Onnerfjord P, Jonsson BA, Tegner Y, et al. A missense mutation in the aggrecan C-type lectin domain disrupts extracellular matrix interactions and causes dominant familial osteochondritis dissecans. *Am J Hum Genet.* 12 févr 2010;86(2):126-37.
17. Yin LP, Zheng HX, Zhu H. Short stature associated with a novel mutation in the aggrecan gene: A case report and literature review. *World J Clin Cases.* 26 mars 2022;10(9):2811-7.

18. Dateki S, Nakatomi A, Watanabe S, Shimizu H, Inoue Y, Baba H, et al. Identification of a novel heterozygous mutation of the AggreCAN gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation. *J Hum Genet.* juill 2017;62(7):717-21.
19. Quintos JB, Guo MH, Dauber A. Idiopathic short stature due to novel heterozygous mutation of the aggreCAN gene. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* juill 2015;28(7-8):927-32.
20. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, Popovic J, Flynn D, Jacobsen C, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggreCAN mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2014;99(8):E1510-1518.
21. Auld CD, Chesney RB. Familial osteochondritis dissecans and carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Scand.* déc 1979;50(6 Pt 2):727-30.
22. Andrew TA, Spivey J, Lindebaum RH. Familial osteochondritis dissecans and dwarfism. *Acta Orthop Scand.* oct 1981;52(5):519-23.
23. Pareek A, Sanders TL, Wu IT, Larson DR, Saris DBF, Krych AJ. Incidence of symptomatic osteochondritis dissecans lesions of the knee: a population-based study in Olmsted County. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2017;25(10):1663-71.
24. Stattin EL, Lindblom K, Struglics A, Önnarfjord P, Goldblatt J, Dixit A, et al. Novel missense ACAN gene variants linked to familial osteochondritis dissecans cluster in the C-terminal globular domain of aggreCAN. *Sci Rep.* 25 mars 2022;12(1):5215.
25. Ochoa M, Yang A, Kollias C, Bakir C, Carsen S, Lazier J, et al. From « ACAN » to « I CAN »: Restoring wellness in a boy with severe osteochondritis dissecans through diagnostic precision combined with optimal medical, surgical and rehabilitation management. *Bone Rep.* juin 2023;18:101663.
26. Denis A, Chergui S, Basalom S, Campeau PM, Janelle C, Pauyo T. Variable expressivity in a family with an aggreCANopathy. *Mol Genet Genomic Med.* janv 2022;10(1):e1773.
27. Anderson IJ, Tsipouras P, Scher C, Ramesar RS, Martell RW, Beighton P. Spondyloepiphyseal dysplasia, mild autosomal dominant type is not due to primary defects of type II collagen. *Am J Med Genet.* oct 1990;37(2):272-6.
28. Eyre S, Roby P, Wolstencroft K, Spreckley K, Aspinwall R, Bayoumi R, et al. Identification of a locus for a form of spondyloepiphyseal dysplasia on chromosome 15q26.1: exclusion of aggreCAN as a candidate gene. *J Med Genet.* sept 2002;39(9):634-8.
29. Gleghorn L, Ramesar R, Beighton P, Wallis G. A mutation in the variable repeat region of the aggreCAN gene (AGC1) causes a form of spondyloepiphyseal dysplasia associated with severe, premature osteoarthritis. *Am J Hum Genet.* sept 2005;77(3):484-90.
30. Ahmed HA, Elhossini R, Aglan M, Amr K. AggreCAN-related bone disorders; a novel heterozygous ACAN variant associated with spondyloepimetaphyseal dysplasia expanding the phenotypic spectrum and review of literature. *J Genet Eng Biotechnol.* mars 2024;22(1):100341.
31. Thompson SW, Merriman B, Funari VA, Fresquet M, Lachman RS, Rimoin DL, et al. A recessive skeletal dysplasia, SEMD aggreCAN type, results from a missense mutation affecting the C-type lectin domain of aggreCAN. *Am J Hum Genet.* janv 2009;84(1):72-9.
32. Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, et al. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggreCAN type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol.* janv 2019;28(1):26-9.

33. Cavanagh JAL, Tammen I, Windsor PA, Bateman JF, Savarirayan R, Nicholas FW, et al. Bulldog dwarfism in Dexter cattle is caused by mutations in ACAN. *Mamm Genome Off J Int Mamm Genome Soc.* nov 2007;18(11):808-14.
34. Wu S, Wang C, Cao Q, Zhu Z, Liu Q, Gu X, et al. The Spectrum of ACAN Gene Mutations in a Selected Chinese Cohort of Short Stature: Genotype-Phenotype Correlation. *Front Genet.* 2022;13:891040.
35. Stavber L, Hovnik T, Kotnik P, Lovrečić L, Kovač J, Tesovnik T, et al. High frequency of pathogenic ACAN variants including an intragenic deletion in selected individuals with short stature. *Eur J Endocrinol.* mars 2020;182(3):243-53.
36. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep.* 22 sept 2017;7(1):12225.
37. Hu X, Gui B, Su J, Li H, Li N, Yu T, et al. Novel pathogenic ACAN variants in non-syndromic short stature patients. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* juin 2017;469:126-9.
38. Gibson BG, Briggs MD. The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 28 juin 2016;11(1):86.
39. Wang Y, Ge J, Ma J, Qiao L, Li T. Short stature with precocious puberty caused by aggrecan gene mutation: A case report. *Medicine (Baltimore).* 21 août 2020;99(34):e21635.
40. Turkyilmaz A, Donmez AS, Cayir A. A Genetic Approach in the Evaluation of Short Stature. *Eurasian J Med.* déc 2022;54(Suppl1):179-86.
41. Andrade AC, Jee YH, Nilsson O. New Genetic Diagnoses of Short Stature Provide Insights into Local Regulation of Childhood Growth. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):22-37.
42. Sentchordi-Montané L, Aza-Carmona M, Benito-Sanz S, Barreda-Bonis AC, Sánchez-Garre C, Prieto-Matos P, et al. Heterozygous aggrecan variants are associated with short stature and brachydactyly: Description of 16 probands and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2018;88(6):820-9.
43. Jee YH, Baron J, Nilsson O. New developments in the genetic diagnosis of short stature. *Curr Opin Pediatr.* août 2018;30(4):541-7.
44. Chen H, Zhang S, Sun Y, Chen J, Yuan K, Zhang Y, et al. Novel pathogenic NPR2 variants in short stature patients and the therapeutic response to rhGH. *Orphanet J Rare Dis.* 27 juill 2023;18(1):221.
45. Giacomozzi C, Martin A, Fernández MC, Gutiérrez M, Iascone M, Domené HM, et al. Novel Insulin-Like Growth Factor 1 Gene Mutation: Broadening of the Phenotype and Implications for Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 mai 2023;108(6):1355-69.
46. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* févr 2011;25(1):181-90.
47. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Matsubara K, Kamimaki T, Tanaka H, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. *Endocr J.* 28 oct 2017;64(10):947-54.
48. Freire BL, Homma TK, Funari MFA, Lerario AM, Vasques GA, Malaquias AC, et al. Multigene Sequencing Analysis of Children Born Small for Gestational Age With Isolated Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2019;104(6):2023-30.
49. Grandone A, Miraglia del Giudice E, Cirillo G, Abbondanza C, Cioffi M, Romano T, et al. Clinical features of a new acid-labile subunit (IGFALS) heterozygous mutation: anthropometric and biochemical characterization and response to growth hormone administration. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(1):67-72.

50. Hwa V, Fujimoto M, Zhu G, Gao W, Foley C, Kumbaji M, et al. Genetic causes of growth hormone insensitivity beyond GHR. *Rev Endocr Metab Disord*. mars 2021;22(1):43-58.
51. Giannakopoulos A, Papanastasiou AD, Zarkadis IK, Andrew SF, Rosenfeld RG, Efthymiadou A, et al. A Novel, Heterozygous, de novo Splicing Variant Affecting the Intracellular Domain of the Growth Hormone Receptor, and Causing a Mild Short Stature. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(4):397-403.
52. Billich N, O'Brien K, Fredwall SO, Lee M, Savarirayan R, Davidson ZE. A scoping review of nutrition issues and management strategies in individuals with skeletal dysplasia. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. oct 2023;25(10):100920.
53. Huang H, Jin J, Xiang R, Wang X. Case report: A novel heterozygous frameshift mutation of ACAN in a Chinese family with short stature and advanced bone age. *Front Genet*. 2023;14:1101695.
54. Ahn J, Oh J, Suh J, Song K, Kwon A, Chae HW, et al. Next-generation sequencing-based mutational analysis of idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency in Korean pediatric patients. *Mol Cell Endocrinol*. 15 mars 2022;544:111489.
55. Willems M, Amouroux C, Barat-Houari M, Salles JP, Edouard T. Exploring the genetic causes of isolated short stature. What has happened to idiopathic short stature? *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. févr 2022;28(8S1):8S27-28S32.
56. Florio A, Papa R, Caorsi R, Consolaro A, Gastaldi R, Gattorno M, et al. A child with a novel ACAN missense variant mimicking a septic arthritis. *Ital J Pediatr*. 20 nov 2019;45(1):148.
57. Xu D, Sun C, Zhou Z, Wu B, Yang L, Chang Z, et al. Novel aggrecan variant, p. Gln2364Pro, causes severe familial nonsyndromic adult short stature and poor growth hormone response in Chinese children. *BMC Med Genet*. 16 mai 2018;19(1):79.
58. <https://anddi-rares.org/wp-content/uploads/2022/11/protocole-annonce.pdf>.
59. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 6 juill 2022;e069722.
60. van der Steen M, Pfundt R, Maas SJWH, Bakker-van Waarde WM, Odink RJ, Hokken-Koelega ACS. ACAN Gene Mutations in Short Children Born SGA and Response to Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2017;102(5):1458-67.
61. Liang H, Miao H, Pan H, Yang H, Gong F, Duan L, et al. Growth-Promoting Therapies May Be Useful In Short Stature Patients With Nonspecific Skeletal Abnormalities Caused By Acan Heterozygous Mutations: Six Chinese Cases And Literature Review. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. nov 2020;26(11):1255-68.
62. Muthuvel G, Dauber A, Alexandrou E, Tyzinski L, Andrew M, Hwa V, et al. Treatment of Short Stature in Aggrecan-deficient Patients With Recombinant Human Growth Hormone: 1-Year Response. *J Clin Endocrinol Metab*. 19 avr 2022;107(5):e2103-9.
63. Wei M, Ying Y, Li Z, Weng Y, Luo X. Identification of novel ACAN mutations in two Chinese families and genotype-phenotype correlation in patients with 74 pathogenic ACAN variations. *Mol Genet Genomic Med*. nov 2021;9(11):e1823.
64. Deng S, Hou L, Xia D, Li X, Peng X, Xiao X, et al. Description of the molecular and phenotypic spectrum in Chinese patients with aggrecan deficiency: Novel ACAN heterozygous variants in eight Chinese children and a review of the literature. *Front Endocrinol*. 2022;13:1015954.
65. Wu H, Wang C, Yu S, Ye X, Jiang Y, He P, et al. Downregulation of ACAN is Associated with the Growth hormone pathway and Induces short stature. *J Clin Lab Anal*. janv 2023;37(2):e24830.
66. <https://clinicaltrials.gov/>.

67. https://medical.biomarin.com/en-us/wp-content/uploads/sites/2/2024/08/ISDS-2024_Dauber-GSS-presentation-MMRC-HCH-00032.pdf?v=1.0. In.
68. <https://www.filiere-oscar.fr/24015-projet-d-accueil-individualise-pai.htm>.
69. <https://forums.maladiesraresinfo.org/>.
70. Uchida N, Shibata H, Nishimura G, Hasegawa T. A novel mutation in the ACAN gene in a family with autosomal dominant short stature and intervertebral disc disease. Hum Genome Var. 3 déc 2020;7(1):44.
71. Renes JS, Reedijk AMJ, Losekoot M, Kant SG, Van der Steen M, Van der Kaay DCM, et al. Clinical Characteristics of Pathogenic ACAN Variants and 3-Year Response to Growth Hormone Treatment: Real-World Data. Horm Res Paediatr. 2024;97(5):456-69.

VII. Liste des participants :

Ce travail a été coordonné par le Dr Marjolaine WILLEMS, Médecin coordonnateur du Centre de Référence « Maladies Osseuses Constitutionnelles » de Montpellier

Adresse

Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (CRM MOC)

Service de Génétique Médicale
CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Ce travail a été soutenu par la filière OSCAR

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Les personnes ayant participé à la rédaction sont (par ordre alphabétique) :

- Dr Thibaud ARMAND, UF de génétique clinique, Centre de Référence Constitutif des MOC, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Pr Thomas EDOUARD, Pédiatre endocrinologue, Centre de compétence des MOC, CHU de Toulouse
- Dr Marjolaine WILLEMS, UF de génétique clinique, Centre de Référence Constitutif des MOC, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Les personnes ayant participé à la relecture sont (par ordre alphabétique) :

- Dr Fanny ALKAR, Chirurgienne orthopédiste et traumatologue, Centre de Référence Constitutif des MOC, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Dr Cyril AMOUROUX, Pédiatre endocrinologue, Centre de Référence Constitutif des MOC, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Dr Geneviève BAUJAT, Généticienne, Centre de Référence Coordonnateur MOC, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr Agathe BRIDOU, Médecin généraliste, Montpellier

- Dr Martine COHEN-SOLAL, Rhumatologue, Centre de Référence Constitutif des MOC, Hôpital Lariboisière, Paris
- Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Généticienne, Centre de Référence Coordonnateur des MOC, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Pr Bernard CORTET, Rhumatologue, Centre de Compétence des MOC, CHU Roger Salengro, Lille
- Dr Alexandra DESDOITS, Rhumatologue pédiatre et algologue, Centre de Compétence des MOC, CHU Caen Normandie
- Dr Mélanie FRADIN, Généticienne, Généticienne, Centre de Compétence des MOC, CHU de Rennes
- Dr Raphaël GONON-DEMOULIAN, Algologue et psychiatre, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, CHU de Montpellier
- Dr Eugénie KOUMAKIS, Rhumatologie, Centre de Référence Constitutif des MOC, Hôpital Cochin, Paris
- Mme Anne-Claire LEDUC, Présidente de l'association Un défi de taille
- Dr Pauline LE TANNO, Généticienne, CHU Grenoble Alpes
- Pr Agnès LINGLART, Pédiatre, service endocrinologie et diabète de l'enfant, filière OSCAR, hôpital Bicêtre AP-HP, le Kremlin-Bicêtre
- Dr Orianne LOPEZ, Médecine physique et de réadaptation, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Pr Yves marie PERS, Rhumatologue, Centre de Référence Constitutif des MOC, CHU Lapeyronie, Montpellier
- Dr Olivier PRODHOMME, Radiologue, Centre de Référence Constitutif des MOC, CHU de Montpellier
- Dr Massimiliano ROSSI, Généticien, Centre de Référence Constitutif des MOC, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron
- Mme Ikram SABILALLAH, Coordinatrice des essais cliniques, Centre de Référence Constitutif des MOC, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier
- Dr Elise SCHAEFER, Généticienne, Centre de Compétence des MOC, CHU de Strasbourg
- Dr Julien VAN GILS, Généticien, Centre de Compétence des MOC, CHU de Bordeaux

Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients :

Filière de santé maladies rares OSCAR

Contact : filiere.oscar@aphp.fr

Site : <https://www.filiere-oscar.fr/>

Plateforme d'expertise maladies rares AP-HP Centre Université Paris Cité

<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/>

Centre de référence coordonnateur

Hôpital universitaire Necker-Enfants malades (AP-HP)

149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Pr Valérie Cormier-Daire

Service de Médecine Génomique des Maladies Rares
Tél. 01 42 19 27 13 / 01 44 49 51 53

Sites constitutifs

Hôpital Cochin (AP-HP)
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
Dr Eugénie Koumakis
Service de rhumatologie
Tél. 01 58 41 25 62

Hôpital Lariboisière (AP-HP)
2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris
Pr Martine Cohen-Solal
Service de rhumatologie
Tél. 01 48 74 02 50

Hospices Civils de Lyon : GH Est, Hôpital Femme Mère Enfant
59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex
Dr Massimiliano Rossi
Service de génétique
Tél. 04 27 85 55 73

CHRU de Montpellier : Hôpital Arnaud de Villeneuve
371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5
Dr Marjolaine Willems
Génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée
Tél. 04 67 33 65 64

Centres de compétence

CHU d'Amiens-Picardie – Site Sud
1, Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex
Dr Florence Jobic
Service de Génétique clinique
Tél. 03 22 08 75 80

CHU de Bordeaux – GH Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex
Dr Julien Van Gils
Service de Génétique médicale
Tél. 05 57 82 03 63

CHU de Brest Morvan
2 Avenue Foch, 29200 Brest
Dr Camille Printemps
Service de Chirurgie infantile
Tél : 02 98 22 39 26

CHU Caen Normandie : Site Côte de Nacre
Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9
Dr Alexandra Desdoits
Service de Chirurgie pédiatrique
Tél. 02 31 06 44 86

CHU de Clermont-Ferrand : Hôpital d'Estaing
1, place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1
Dr Bénédicte Pontier

Service de Génétique médicale
Tél. 04 73 75 06 53

CHU de Dijon Bourgogne : Hôpital François Mitterrand
2, bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon
Dr Marie Bournez
Service de Génétique
Tél. 03 80 29 53 13

CHU de Grenoble : site Nord, Hôpital Couple-Enfant
Quai Yermolof – Cs 10217 – 38043 GRENOBLE CEDEX 9
Dr Julien THEVENON
Service de Génétique médicale
Tél. 04 76 76 72 85

CHRU de Lille : Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex
Pr Bernard Cortet
Clinique de Génétique « Guy Fontaine »
Tél. 03 20 44 49 11

CHU de Nancy : Hôpital d'Enfants de Brabois
Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy cedex
Dr Laetitia Lambert
Service de Chirurgie pédiatrique
Tél. 03 83 15 47 07

CHU de Nantes : Hôpital Hôtel-Dieu
1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1
Dr Bertrand Isidor
Service de Génétique médicale
Tél. 02 40 08 32 45

CHU Paris Est – Hôpital d'Enfants Trousseau (AP-HP)
26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris Cedex 12
Dr Hina Simonnet
Médecine physique et de réadaptation fonctionnelle pédiatrique
Tél. 01 44 73 68 51

CHU de Poitiers : Hôpital de la Milétrie
2, Rue de la Milétrie – CS 90577, 86000 Poitiers
Dr Guillaume Larid
Service de Rhumatologie
Tél. 05 49 44 49 48

CHU de Rennes : Hôpital Sud
16, Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes Cedex 2
Dr Mélanie Fradin
Service de génétique clinique
Tél. 02 99 26 67 44

CHU de la Réunion : Hôpital Félix Guyon, Pôle enfants
Allée des Topazes CS 11 021, 97405 Saint-Denis Cedex
Dr Jean-Luc Alessandri
Service de Génétique clinique
Tél. 02 62 90 58 31

CHU de Rouen : Hôpital Charles Nicolle
1, Rue de Germont, 76031 Rouen Cedex
Dr Alice Goldenberg
Service de Génétique
Tél. 02 32 88 87 47

CHU de Saint-Etienne : Hôpital Bellevue
25, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne Cedex 2
Dr Isabelle Courtois
Médecine physique et de réadaptation adulte – Unité rachis
Tél. 04 77 12 76 76

CHRU de Strasbourg : Hôpital de Hautepierre
1, Avenue Molière, 67200 Strasbourg
Dr Elise Schaefer
Service de Génétique médicale
Tél. 03 88 12 81 20

CHU de Toulouse : Hôpital des Enfants
330, avenue de Grande Bretagne – TSA 70034, 31059 TOULOUSE CEDEX 9
Pr Thomas Edouard
Service de Pédiatrie
Tél. 05 34 55 85 46/56

CHRU de Tours : Hôpital Clocheville
49, boulevard Béranger, 37044 Tours Cedex 9
Pr Thierry Odent
Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique
Tél. 02 47 47 38 22

Hôpitaux Universitaires de Marseille (APHM) : Hôpital de la Timone
264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille
Service de Génétique médicale
Tél. 04 91 38 67 49

Références bibliographiques (cf. Argumentaire)

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration de ce PNDP et comportant l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la filière OSCAR.

VIII. 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.

Annexes

A. Evaluation de la douleur

Une évaluation de la douleur permet :

- D'objectiver un phénomène subjectif pour lequel il n'existe pas de marqueurs spécifiques,
- D'établir l'existence ou non d'une douleur, d'en apprécier l'intensité, la localisation et le type,
- D'évaluer l'efficacité d'un traitement antalgique et de l'adapter au besoin.

Évaluer la douleur fait partie intégrante de l'évaluation clinique d'un patient. Tout soignant (médecin et paramédicaux) peut évaluer la douleur.

Il n'existe pas d'échelles spécifiques pour les patients ayant une aggréganopathie. La douleur doit être évaluée par une échelle validée, adaptée à l'âge et aux capacités cognitives du patient, ainsi qu'au contexte. L'auto-évaluation (évaluation par le patient lui-même) est privilégiée lorsqu'elle est possible. L'hétéro-évaluation (évaluation par un ou plusieurs observateurs) est réalisée si le patient est dans l'incapacité de s'évaluer (jeune enfant < 4 ans).

L'échelle utilisée lors de la première cotation est l'échelle de référence pour les évaluations suivantes, sauf si ce moyen ne paraît pas adapté.

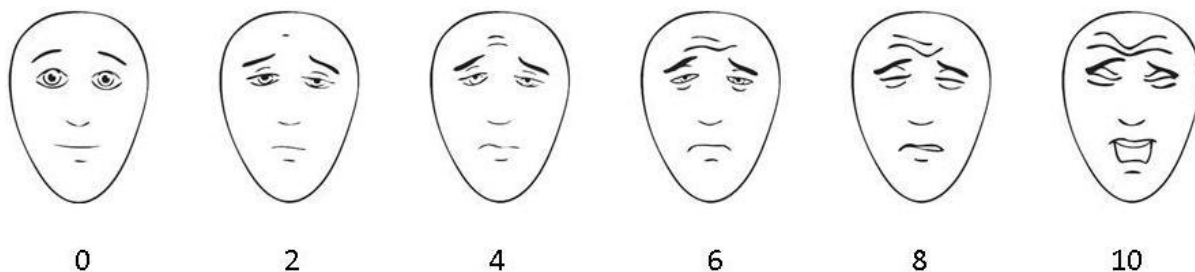
Il est d'autant plus important, chez un patient qui peut être amené à avoir des douleurs chronique, d'être attentif à l'évaluation de cette douleur, que ce soit en consultation ou en post-opératoire, afin d'adapter la stratégie thérapeutique et d'orienter le patient, en cas de difficultés de prise en charge, vers une structure douleur chronique, dont la liste est disponible sur le site du ministère de la santé (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/les-structures-specialisees-douleur-chronique-sdc>).

1. Échelles d'auto-évaluation :

C'est l'âge du patient et son développement cognitif qui guident le choix, mais aussi ses préférences. Il faut employer un outil qu'il comprend. Entre 4 et 6 ans (parfois également chez l'enfant plus grand), on utilise conjointement 2 outils d'auto-évaluation pour tester les capacités d'évaluation.

- **A partir de 4 ans**, on peut utiliser :

- **Échelle des 6 visages** : FPS-R (Faces Pain Scale - Revised). Le seuil thérapeutique est de 4/10.
Consigne donnée : « Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment. »
Les scores sont de gauche à droite : 0, 2, 4, 6, 8, 10. 0 correspond donc à « pas mal du tout » et 10 correspond à « très très mal ». Exprimez clairement les limites extrêmes : « pas mal du tout » et « très très mal ». N'utilisez pas les mots « triste » ou « heureux ». Précisez bien qu'il s'agit de la sensation intérieure, pas de l'aspect affiché de leur visage.



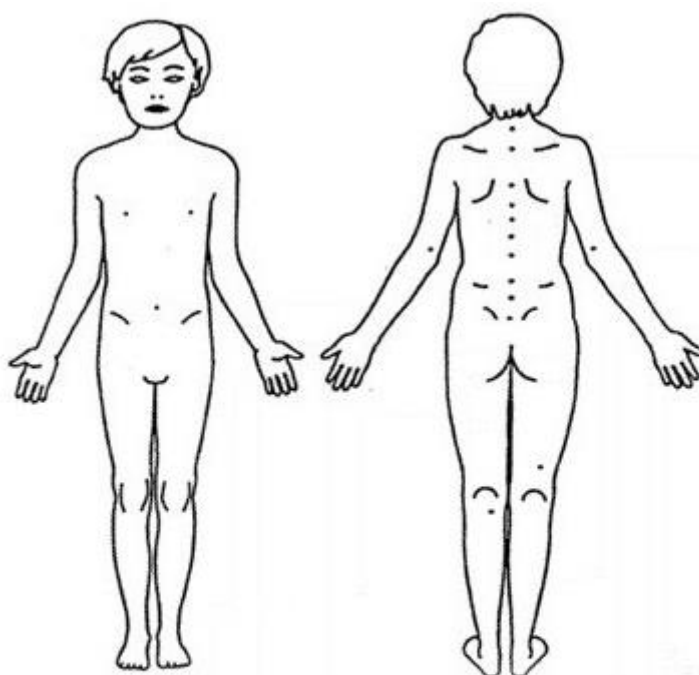
©2001, [International Association for the Study of Pain](#)

Sources :

Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised : Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001 ; 93 : 173-83.

Bieri D, Reeve R, Champion GD, Addicoat L, Ziegler J. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children : Development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990 ; 41 : 139-50.

- Échelle Verbale Simple (EVS) : un peu, moyen, beaucoup, très mal (peu précis, mais permet souvent une évaluation par le patient lui-même)
- Schéma du bonhomme : L'enfant (ou l'adulte) colorie les zones qui lui font mal. Si le patient en est capable, il pourra choisir d'abord une couleur différente pour 4 niveaux de douleur (un peu, moyen, beaucoup, très mal). Il est préférable d'encadrer les plus jeunes quand ils dessinent pour qu'ils ne colorient que les zones douloureuses. Ce dessin permet parfois de révéler des localisations qui étaient passées inaperçues.



Ça fait mal : Choisir la couleur correspondant à l'intensité de la douleur puis colorier la zone du corps concernée

un peu ☐ moyen ☐ beaucoup ☐ très mal ☐

- L'échelle des jetons (poker ships) est utilisable à partir de 4 ans, mais peu utilisée en France.

- A partir de 6 ans (niveau CP) : Échelle Visuelle Analogique (EVA).

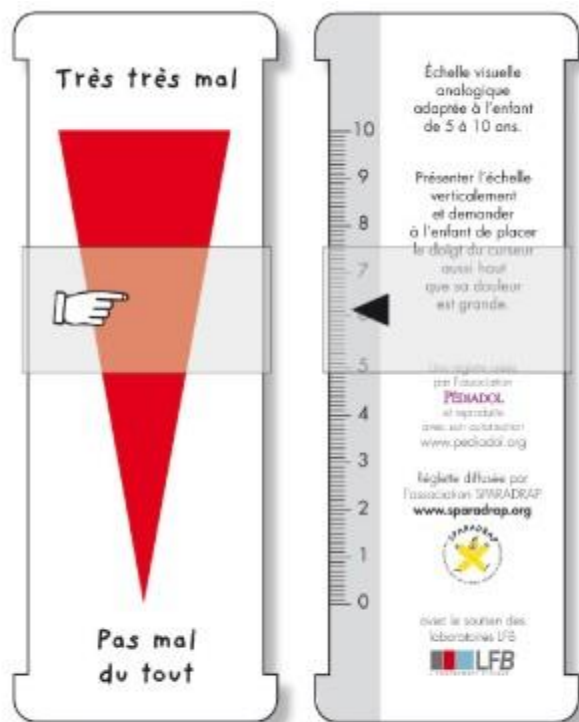
Elle est proposée verticalement. Il faut définir les extrémités basses (pas de douleur ou pas mal du tout) et hautes (douleur très forte ou très très mal) pour que l'enfant comprenne comment situer sa douleur sur l'échelle.

Il n'existe pas de consensus sur la manière d'expliquer l'EVA à l'enfant. Il faut s'adapter à chaque enfant sans faire référence au passé, ni à l'imagination. L'une des manières de présenter cette échelle peut être : « Place le doigt aussi haut que ta douleur est grande »

Avant de mesurer l'intensité de la douleur, on vérifie que l'enfant a bien compris le principe. Certains ont tendance à placer leur douleur aux extrémités (0 ou 10) de l'EVA. Dans ce cas, il est utile d'employer d'autres échelles d'évaluation, en particulier une échelle de visages. Si les résultats semblent toujours en contradiction avec le comportement, on emploiera une échelle d'hétéro-évaluation.

Il peut être préférable chez les adolescents d'utiliser une EVA horizontale comme pour les adultes ou une échelle numérique.

Le seuil de traitement est de 3/10.



© Association SPARADRAP

- A partir de 10 ans (niveau collège) : Échelle Numérique (EN)

« Donne un chiffre à ta douleur entre 0 et 10. » Il est nécessaire de définir la signification des extrémités : « 0 : tu n'as pas mal - 10 : c'est une douleur très très forte ».

Cette échelle nécessite de se représenter mentalement les quantités et de pouvoir les comparer entre elles. C'est donc une opération mentale complexe (il ne suffit pas de savoir compter). Le seuil de traitement est de 3/10.

2. Echelles d'hétéro-évaluation

Différentes échelles existent en fonction du contexte : douleur aiguë (post-opératoire, affection médicale, douleur provoquée par un soin...), prolongée, en réanimation (personne intubée et sédaturée), de la personne en situation de handicap, du nouveau-né, en pré-hospitalier ou aux urgences, des patients ayant des troubles autistiques...

Toutes ces situations ne seront pas évoquées dans ce texte, mais les échelles utilisables en fonction de chaque contexte sont citées dans le tableau récapitulatif (paragraphe 3) ci-dessous, et consultables sur le site de Pédiadol (www.pediadol.org) ou du Centre National Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD - www.cnrdr.fr).

L'hétéro-évaluation nécessite de se référer au comportement habituel d'un enfant du même âge ou de la personne évaluée (en particulier chez les personnes en situation de handicap).

Toute modification du comportement habituel doit en effet évoquer la possibilité d'une douleur et doit faire réaliser une évaluation. Outre les signes habituels (pleurs, faciès douloureux, gémissements, réaction de défense d'une zone

douloureuse), on peut observer, en particulier chez les plus jeunes, une atonie ou une régression psychomotrice (diminution de l'intérêt pour l'environnement, des capacités d'interaction, tristesse...).

Quelques échelles d'hétéro-évaluation, les plus adaptées aux patients concernés par ce PNDS sont présentées ci-dessous.

- **EVENDOL** (EValuation ENfant DOuLeur) : validée initialement chez l'enfant de la naissance à 7 ans pour les douleurs aiguës et prolongées aux urgences, elle a depuis été validée pour les services de pédiatries (affection médicale), en post-opératoire et en pré-hospitalier.

**Evaluation
Enfant
Douleur**

Echelle validée
de la naissance à 7 ans.
Score de 0 à 15,
seuil de traitement 4/15.

Notez tout ce que vous observez... même si vous pensez que les signes ne sont pas dus à la douleur, mais à la peur, à l'inconfort, à la fatigue ou à la gravité de la maladie.

Nom	Signe absent	Signe faible ou passager	Signe moyen ou environ la moitié du temps	Signe fort ou quasi permanent	Evaluation à l'arrivée		Evaluations suivantes Evaluations après antalgique ³								
					au repos ¹ ou calme (R)	à l'examen ² ou la mobilisation (M)	R		M		R		M		
Expression vocale ou verbale															
pleure et/ou crie et/ou gémit et/ou dit qu'il a mal	0	1	2	3											
Mimique															
a le front plissé et/ou les sourcils froncés et/ou la bouche crispée	0	1	2	3											
Mouvements															
s'agite et/ou se raidit et/ou se crispe	0	1	2	3											
Positions															
a une attitude inhabituelle et/ou antalgique et/ou se protège et/ou reste immobile	0	1	2	3											
Relation avec l'environnement															
peut être consolé et/ou s'intéresse aux jeux et/ou communique avec l'entourage	normale 0	diminuée 1	très diminuée 2	absente 3											
Remarques	Score total / 15														
	Date et heure														
	Initiales évaluateur														

¹Au repos ou calme (R) : observer l'enfant avant tout soin ou examen, dans les meilleures conditions possibles de confort et de confiance, par exemple à distance, avec ses parents, quand il joue...

²A l'examen ou la mobilisation (M) : il s'agit de l'examen clinique ou de la mobilisation ou palpation de la zone douloureuse par l'infirmière ou le médecin.

³Réévaluer régulièrement en particulier après antalgique, au moment du pic d'action : après 30 à 45 minutes si oral ou rectal, 5 à 10 minutes si IV. Préciser la situation, au repos (R) ou à la mobilisation (M).

Echelle validée pour mesurer la douleur (aiguë ou prolongée avec atonie), de 0 à 7 ans, en pédiatrie, aux urgences, au SAMU, en salle de réveil, en post-opératoire - Référence bibliographique : Archives de Pédiatrie 2006, 13, 922, P129-130. Archives de Pédiatrie 2012, 19, 922, P42-44. Journaux Pédiatrie 2009 : 265-276. Pain 2012, 153 : 1573-1582. Contact : elisabeth.boumier-charrier@bct.aphp.fr - © 2011 - Groupe EVENDOL

- **FLACC** (Face Legs Activity Cry Consolability - utilisable de l'âge de 2 mois à 7 ans) : échelle validée en post-opératoire et pour évaluer la douleur liée aux soins.

Elle ne nécessite pas de connaître le comportement habituel de l'enfant. Elle est donc particulièrement utile dans les services de soins, en particulier de chirurgie pédiatrique. Elle ne prend cependant pas en compte les signes d'atonie psychomotrice en cas de douleur prolongée. Le seuil thérapeutique est de 3/10.

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Élaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – *[Items modifiés écrits en italique entre crochets]*

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date					
		Heure					
VISAGE	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou trépidant]</i> 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé : expression d'effroi ou de panique]</i>						
JAMBES	0 Position habituelle ou détendue 1 Gêné, agité, tendu <i>[tremulations occasionnelles]</i> 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[agitation marquée de la spasticité, tremulations ou sursauts permanents]</i>						
ACTIVITÉ	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[moyennement agité (ex. : bouge sa tête d'avant en arrière, agressif) : respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i> 2 Arc-bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide) : retient sa respiration, halète ou inspire profondément : respiration saccadée importante]</i>						
CRIS	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i> 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i>						
CONSOLABILITÉ	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à réconforter <i>[repousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>						
SCORE TOTAL							
OBSERVATIONS							

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Contre-traduction par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Instructions

Patients éveillés : Observer pendant au moins 2 à 5 minutes. Observer les jambes et le corps découverts. Repositionner le patient ou observer sa motricité, évaluer la rigidité et le tonus. Consoler le patient si nécessaire.

Patients endormis : Observer pendant au moins 5 minutes ou plus. Observer les jambes et le corps découverts. Si possible repositionner le patient. Toucher le corps et évaluer sa rigidité et son tonus.

Visage

Cotez 0 si le patient a un visage détendu, un contact visuel et s'il manifeste de l'intérêt pour son environnement.

Cotez 1 si le patient a une expression du visage angoissée, les sourcils froncés, les yeux mi-clos, les pommettes surélevées, la bouche pincée.

Cotez 2 si le patient a des plis marqués sur le front (le front très crispé) et les yeux fermés, les mâchoires serrées ou la bouche ouverte et des sillons naso-labiaux accentués.

Jambes

Cotez 0 si le patient a une motricité et un tonus habituels au niveau des membres (jambes et bras).

Cotez 1 si le patient a un tonus augmenté, une rigidité, une tension, des mouvements de flexion-extension intermittents des membres.

Cotez 2 si le patient a une hypertonicité, les jambes raides, des mouvements de flexion-extension des membres exagérés, des tremulations.

Activité

Cotez 0 si le patient se mobilise facilement et librement, s'il a une activité motrice habituelle.

Cotez 1 si le patient change fréquemment de position ou au contraire hésite à bouger, si le torse est raide, si une partie du corps est tendue.

Cotez 2 si le patient est figé ou au contraire se balance, bouge sa tête de part et d'autre, frotte une partie de son corps.

Cris

Cotez 0 si le patient n'émet aucun cri ou gémissement, qu'il soit éveillé ou endormi.

Cotez 1 si le patient gémit, crie, pleure ou soupire de temps en temps.

Cotez 2 si le patient gémit, crie ou pleure fréquemment ou continuellement.

Consolabilité

Cotez 0 si le patient est calme et n'a pas besoin d'être consolé.

Cotez 1 si le patient est réconforté par le toucher ou la parole en 30 à 60 secondes.

Cotez 2 si le patient a besoin d'être réconforté en permanence ou ne peut être consolé.

À chaque fois qu'il est possible, l'évaluation comportementale de la douleur doit être associée à une autoévaluation. Quand celle-ci est impossible, l'interprétation des manifestations comportementales de la douleur et la prise de décision thérapeutique nécessitent une analyse attentive du contexte dans lequel les manifestations de douleur ont été observées.

Chaque item est coté de 0 à 2, ce qui donne un score total entre 0 et 10 :

0 = détendu et confortable

1-3 = léger inconfort

4-6 = douleur modérée

7-10 = douleur sévère ou inconfort majeur

© 2006, Université de Michigan, Système de santé. Droits réservés.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

Contre-traduction par le Dr Marie-Claude Grégoire, IWK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Peter Jones, Centre hospitalier universitaire Robert Debré, Paris, France.

3. En résumé, selon l'âge et le contexte, on peut utiliser :

Avant 18 ans	Douleur aiguë	Douleur prolongée
--------------	---------------	-------------------

Hétéro-évaluation		
0-7 ans	FLACC EVENDOL	EVENDOL
Urgences/SAMU/post-opératoire/affection médicale 0-7 ans	EVENDOL	
Auto-évaluation		
A partir de 4 ans	Echelle des 6 visages EVS Schéma du bonhomme	
A partir de 6 ans	EVA	
A partir de 8-10 ans	EN	
Adultes	EN EVA EVS Schéma de la douleur	

4. Références bibliographiques :

- Prise en charge de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant : Recommandations AFSSAPS 2009
- Référentiel de pratiques professionnelles : Prise en charge de la douleur postopératoire ; HAS juin 2005
- Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans ; ANAES 2000
- Site Pédiadol : www.pediadol.org
- Site du CNRD : www.cnrdr.fr

5. Liste des abréviations

CNRD : Centre Nationale Ressources de lutte contre la Douleur

CP : Cours Préparatoire

EN : Échelle Numérique

EVA : Échelle Visuelle Analogique

EVENDOL : EValuation ENfant DOuLeur

EVS : Échelle Verbale Simple

FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability (Visage Jambes Activité Pleur Consolabilité)

FPS-R : Faces Pain Scale – Revised (échelle des 6 visages)

B. Bilan des limitations d'amplitudes articulaires :

Une évaluation clinique bien réalisée des amplitudes articulaires est cruciale pour aider à établir un diagnostic précis et à suivre l'évolution des atteintes articulaires. L'évaluation manuelle de la mobilité articulaire se fait à l'aide d'un goniomètre et doit respecter certains principes fondamentaux pour garantir des mesures reproductibles, que ce soit par le même examinateur ou un autre.

L'évaluation commence par définir une position de référence pour chaque articulation, typiquement la position anatomique avec les pouces orientés vers l'avant en position intermédiaire de pronosupination de l'avant-bras. Parfois, les axes articulaires doivent être évalués dans leur plan fonctionnel spécifique, ce qui doit être précisé dans le rapport. Le

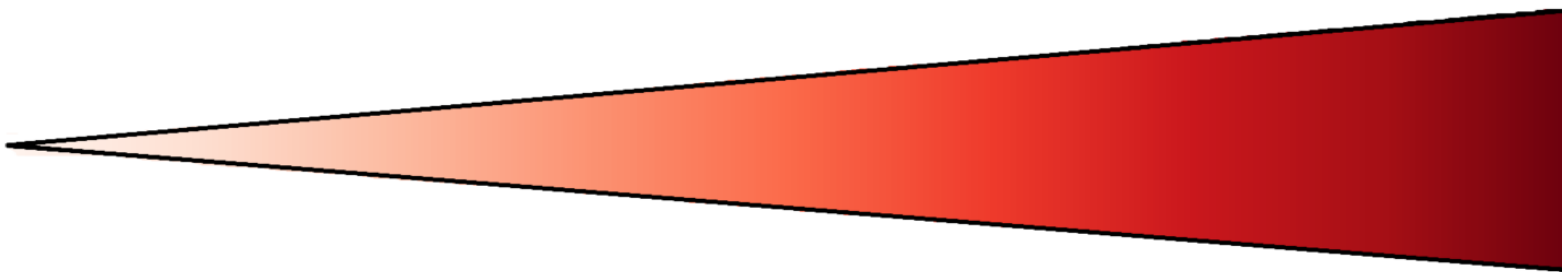
goniomètre doit être placé de manière précise, avec son centre aligné avec le centre de l'articulation et ses branches suivant les repères osseux morpho-anatomiques déterminés.

La mobilisation des segments de membres doit se faire dans des plans spécifiques (frontal, sagittal ou horizontal), en respectant les axes et types articulaires, et peut être soit active, soit passive. Des prises et contre-prises appropriées sont utilisées pour stabiliser les articulations sus-jacentes et sous-jacentes. Enfin, les mesures doivent être consignées dans les dossiers médicaux en respectant les conventions internationales, assurant ainsi une documentation rigoureuse et uniforme.

Tableau récapitulatif des ordres de grandeur des amplitudes physiologiques des principales articulations chez l'adulte

Articulation	Mouvements analytiques	Amplitudes physiologiques dans le plan anatomique	Remarques
Membre supérieur			
Complexe épaule (Articulations gléno-humérale + scapulo-thoracique + acromio-Claviculaire + sterno-costoclaviculaire)	Antépulsion/rétropulsion Abduction/adduction Rotation externe/interne	160–180°/40–50° 160–180°/20–40° 45–70°/30–50°	Les amplitudes de rotations sont plus importantes bras en abduction
Articulation Gléno-humérale seule	Antépulsion/rétropulsion Abduction/adduction Rotation externe/interne	60–80°/10–20° 60–80°/10–20° 20–30°/20–30°	
Coude et avant-bras	Flexion/extension Pronation/supination	140–170°/0° 90°/80–90°	
Poignet	Flexion/extension Inclinaison radiale/ulnaire	80–90°/70–80° 20–40°/45–50°	Flexion palmaire/flexion dorsale
Métacarpophalangienne	Flexion/extension	90°/45–60°	
Interphalangiennes	Flexion/extension	80–90°/0–10°	
Membre inférieur			
Hanche	Flexion/extension genoux tendus Flexion/extension genoux fléchis Abduction/adduction (+ flexion) Rotation externe/interne	90°/5–10° 120–140°/5–10° 40–45°/10–20° 45°/35°	Les amplitudes de rotations sont plus importantes hanches et genoux fléchis
Genou	Flexion/extension	120–140°/0–5°	
Cheville	Flexion/extension	20–30°/30–50°	Flexion dorsale/flexion plantaire

C. Tableau phénotypes

	Petite taille isolée	Syndrome de petite taille – maturation osseuse avancée – arthrose précoce	Ostéochondrite disséquante familiale	Dysplasie spondylo-épiphysaire type Kimberley	Dysplasie spondylo-épimétaphysaire type aggrécane
OMIM ORPHA		OMIM 165800	ORPHA 251262	OMIM 608361 ORPHA 93283	OMIM 612813
Gène	<i>ACAN</i>	<i>ACAN</i>	<i>ACAN</i>	<i>ACAN</i>	<i>ACAN</i>
Mode de transmission	AD	AD	AD	AD	AR
Sévérité phénotypique					
Fréquence	1,1 % à 1,4 % des petites tailles idiopathiques	?	?	?	Seulement 4 cas dans deux familles
Neurodéveloppement	Pas de TND	Pas de TND	Pas de TND	Pas de TND	Pas de TND

Sensoriel	Pas d'atteintes	Pas d'atteintes	Pas d'atteintes	Pas d'atteintes	Pas d'atteintes
Croissance	<u>Taille</u> - Petite taille, proportionnée (<5ème percentile)	<u>Taille</u> - Petite taille proportionnée (<5ème percentile) <u>Autres</u> - Rapport élevé entre hauteur d'assise et hauteur totale	<u>Taille</u> - Petite taille, proportionnée (<5ème percentile) Hommes (152-167cm) Femmes (145-156cm)	<u>Taille</u> - Petite taille, proportionnée (<5ème percentile) Hommes (141-162cm) Femmes (138-149cm) <u>Autres</u> - « Aspect trapue »	<u>Taille</u> - Petite taille, disproportionnée très sévère (Taille adulte 66 -71 cm) <u>Autres</u> - Rapport segments supérieur et inférieur 1,1-1,2
Tête et Cou	<u>Visage</u> -Hypoplasie de l'étage moyen, légère (rare)	<u>Visage</u> -Hypoplasie de l'étage moyen, légère (rare) - Bosses frontales proéminentes (peu fréquent) <u>Nez</u> - Arête nasale plate (chez certains patients)	<u>Visage</u> -Hypoplasie de l'étage moyen, légère (rare) <u>Nez</u> - Arête nasale plate (rare)	0	<u>Tête</u> -Macrocéphalie relative <u>Visage</u> - Prognathisme relatif - Hypoplasie de l'étage moyen <u>Oreilles</u> - Basses attachées en rotation postérieure <u>Nez</u> - Absence d'arête nasale <u>Cou</u> - Cou court
Voies Aériennes	0	0	0	0	- Bronchospasme (chez 1 patient)

Thorax	0	0	0	0	- Thorax en forme de tonneau
Squelette	<u>Colonne vertébrale</u> - Hyperlordose (rare) <u>Mains</u> - Brachydactylie (rare) <u>Pieds</u> - Hallux larges (rare)	- Maturation osseuse avancée - Exostoses - Dégradation articulaire précoce (chez certains patients) - Ostéocondrite disséquante (rare) <u>Colonne vertébrale</u> - Hyperlordose (rare) <u>Membres</u> - Gonflement des coudes - Douleur au niveau des coudes - Perte de mouvement des coudes (chez certains patients) - Aplatissement du capitulum de l'humérus - Élargissement de la tête du radius - Coincement du nerf cubital (rare) - Corps étrangers dans les coudes (rare) - Gonflement des genoux	- Ostéocondrite disséquante - Atteinte d'un ou plusieurs groupes articulaires. Par ordre de fréquence : Genou > Cheilles > Coudes > Hanches - Destruction articulaire secondaire <u>Colonne vertébrale</u> - Hyperlordose (rare)	- Dysplasie spondyloépiphysaire - Retard de maturation osseuse (rare) <u>Membres</u> - Dégradation articulaire précoce sévère des grosses articulations portantes - irrégularité marquée de la plaque terminale - modifications épiphysaires légères et variables <u>Colonne vertébrale</u> - sclérose des corps vertébraux (rare)	- Dysplasie spondyloépimétaphysaire (SEMD) - Hyperlaxité articulaire (en particulier au niveau des mains) <u>Colonne vertébrale</u> - Platyspondylie - Fentes cervico-vertébrales multiples - Hyperlordose <u>Membres</u> - Épiphyses irrégulières - Métaphyses élargies - Mésomélie - Rhizomélie <u>Mains</u> - Brachydactylie - Pouce court et large - Articulations interphalangiennes télescopiques - Centres d'ossification accessoires du carpe

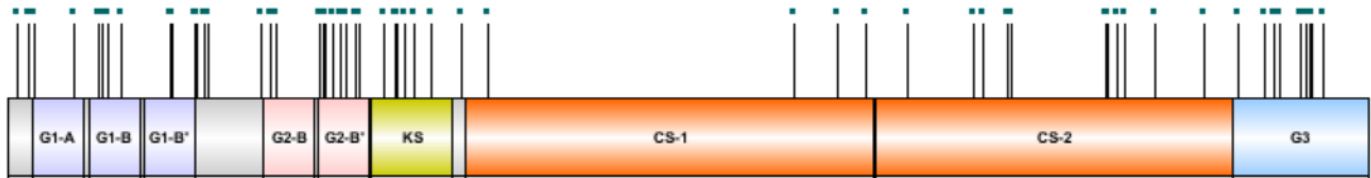
		- Douleur au niveau des genoux - Perte de mouvement des genoux (rare) - Corps étrangers dans les genoux (peu fréquent) <u>Membres</u> - Épiphyses irrégulières - Métaphyses élargies - Mésomélie - Rhizomélie <u>Mains</u> - Engourdissement du 5e doigt et de la moitié cubitale du 4e doigt - Métacarpes II, III et IV légèrement plus courts - Raccourcissement des phalanges distales (chez certains patients) - Brachydactylie (chez certains patients) - Pouce court et larges (chez certains patients) <u>Pieds</u> - Hallux larges (chez certains patients)			
Phanères	0	0	0	0	Ongles - Lits d'ongles horizontaux

Divers	-Réponse modérée GH	- Démarche dandinante (chez certains patients) -Réponse modérée GH	-Réponse modérée GH	-Réponse modérée GH	- Voix rauque
Génétique	Pas de corrélations génotype/ phénotype clairement établie				<u>3 cas</u> ; homozygotie pour p.Asp2267Asn dans le domaine G3 - <u>1 cas</u> ; homozygote composite p.1380V>F ; .1687S> R)

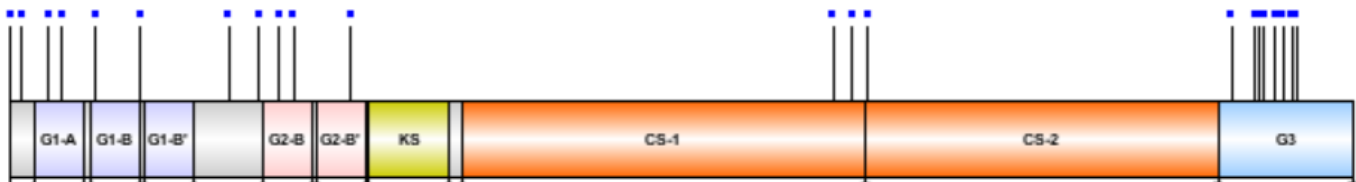
D. Corrélations Génotype/phénotype

Représentation sur la protéine aggrecane des variations pathogènes décrites dans la littérature et leur représentation phénotypique correspondante.

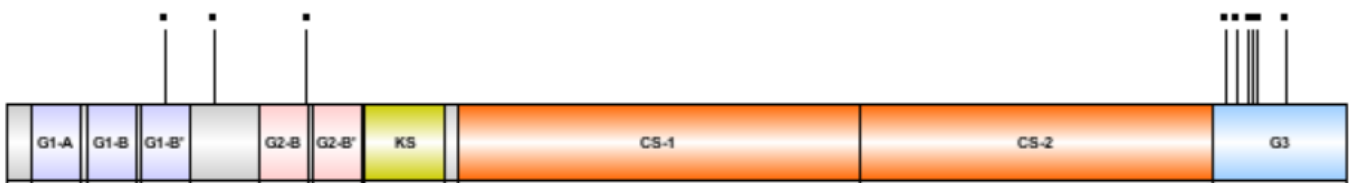
Petite taille



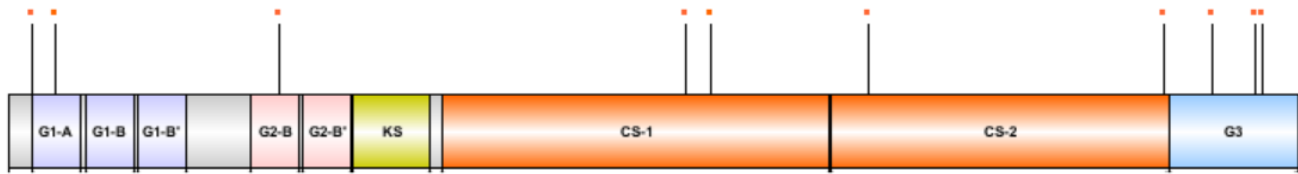
Syndrôme de petite taille - âge osseux avancé - arthrose précoce



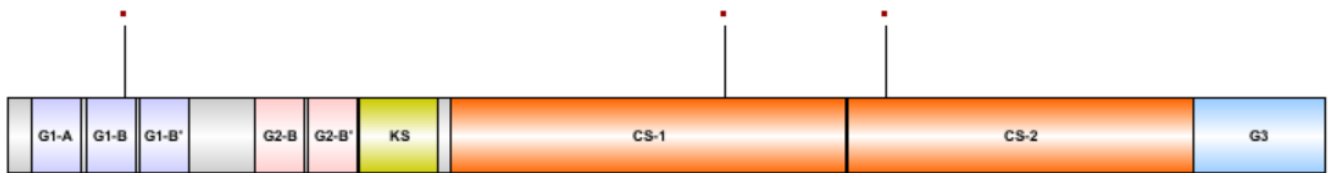
Ostéochondrite disséquante familiale



Dysplasie spondylo-épiphysaire type Kimberley



Dysplasie Spondylo-épimétaphysaire type aggrecane



Sources : (9–11,13,15,18,20,30,32,35–37,39,42,47,48,56,60,61,63,64,70)

PMID : 28396070 ; **PMID :** 38494255 ; **PMID :** 29264551 ; **PMID :** 29464738 ; **PMID :** 27870580 ; **PMID :** 31841439 **PMID :** 34605228 ; **PMID :** 28939912 ; **PMID :** 24762113 ; **PMID :** 38461804 ; **PMID :** 33606014 ; **PMID :** 28331218 ; **PMID :** 33471655 ; **PMID :** 30124491 ; **PMID :** 19110114 ; **PMID :** 34456977 ; **PMID :** 27710243 ; **PMID :** 36387899 ; **PMID :** 32846772 ; **PMID :** 30602027 ; **PMID :** 28768959 ; **PMID :** 34197405 ; **PMID :** 33298914 ; **PMID :** 31747937

E. Revue de la littérature GH / ACAN

a. Population étudiée :

Dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement par hormone de croissance (GH) chez les patients présentant une variation pathogène du gène *ACAN*, nous avons repris les données de la littérature publiées et disponible sur [PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) sur une période allant de 2017 à 2024.

Les données (disponibles ci-après) incluaient si disponible : le type de variation, l'âge au début du traitement, la durée du traitement en mois, la taille en déviation standard (DS) avant et après traitement, ainsi que le sexe des patients. Les variables ont été extraites d'un fichier Excel et analysées à l'aide de l'environnement de programmation Python (www.python.org).

Cette étude rétrospective inclut 152 patients (89 hommes, 63 femmes) présentant une variation pathogène du gène *ACAN* et traités par hormone de croissance.

Sources :

PMID : 27870580 ; PMID : 28939912 ; PMID : 27710243 ; PMID : 29264551 ; PMID : 29769040 ; PMID : 31841439 PMID : 32658585 ; PMID :33606014 ; PMID :34922359 ; PMID :34456977 ; PMID :34605228 ; PMID : 35620465 ; PMID : 34653508 ; PMID : 36387899 ; PMID : 35330881 ; PMID : 36597844 ; PMID : 37025453 ; PMID : 38613222 ; PMID : 38232712 ^(9-12,14,15,35,36,53,54,57,60-65,65,71)

b. Variables étudiées :

-Taille avant traitement (DS) : mesurée en déviation standard par rapport à la moyenne des enfants du même âge et sexe.

-Taille après traitement (DS) : mesurée après la période de traitement.

-Changement de taille (DS) : différence entre la taille avant et après traitement.

-Âge au début du traitement : âge en années au moment de l'initiation du traitement par GH.

-Durée du traitement : nombre de mois pendant lesquels le traitement a été administré.

-Sexe : sexe biologique des patients (homme ou femme).

c. Méthodes statistiques :

Les analyses suivantes ont été réalisées :

-Comparaison des tailles avant et après traitement : un test t apparié a été utilisé pour déterminer si le changement de taille était significatif.

-Corrélations : la corrélation de Spearman a été utilisée pour explorer la relation entre l'âge de début du traitement, la durée du traitement, et le gain de taille.

-Différences entre les sexes : un test de Mann-Whitney a été réalisé pour comparer les gains de taille entre les sexes.

-Visualisations : les résultats ont été présentés sous forme de boxplots, scatter plots, et courbes de régression pour illustrer les tendances et les distributions.

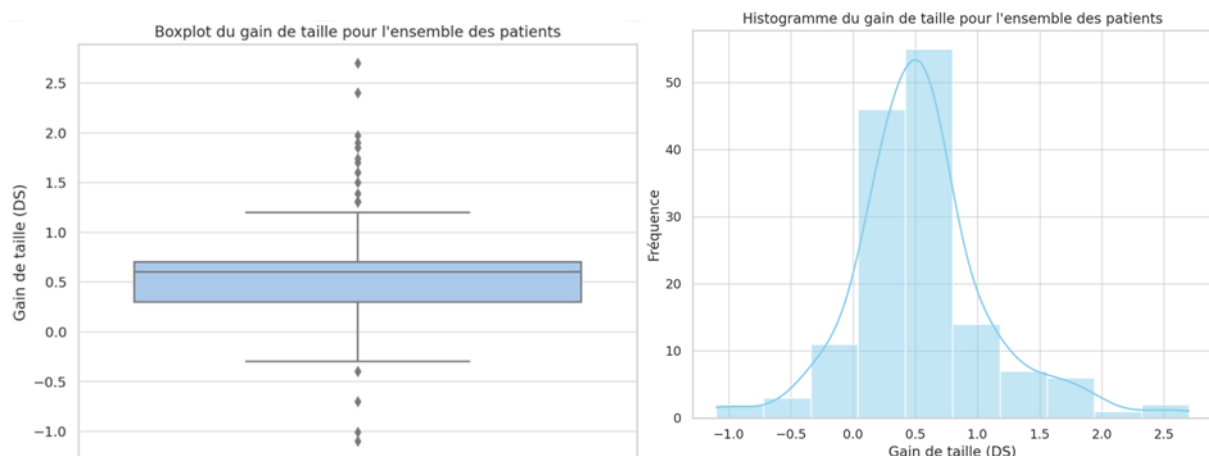
-Préparation des données : les données ont été chargées depuis le fichier Excel, puis nettoyées pour traiter les valeurs non disponibles (ex. : "ND") par des valeurs manquantes (NaN).

Les analyses ont été réalisées en utilisant Python (www.python.org), avec les bibliothèques pandas (pydata.org), scipy (www.scipy.org), seaborn (<https://seaborn.pydata.org>), et matplotlib (<https://matplotlib.org>).

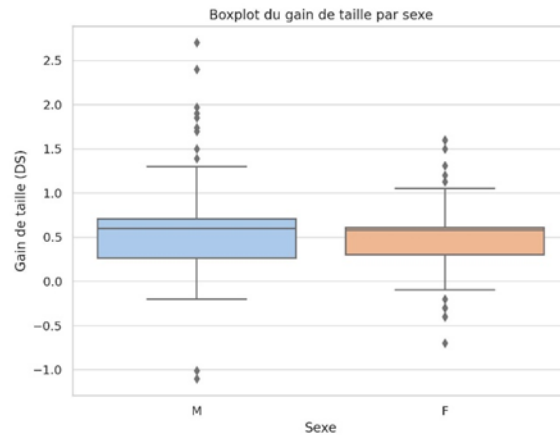
2/ Résultats :

a. Données générales :

L'âge médian au **début du traitement** était de **8,05 ans**, avec une **durée médiane de traitement de 12 mois**. Le gain de taille moyen après le traitement est de **0,56 dérivation standard (DS)**.



Le gain de taille moyen en fonction du sexe est le suivant **Femmes : 0,51 DS ; Hommes : 0,6 DS**.

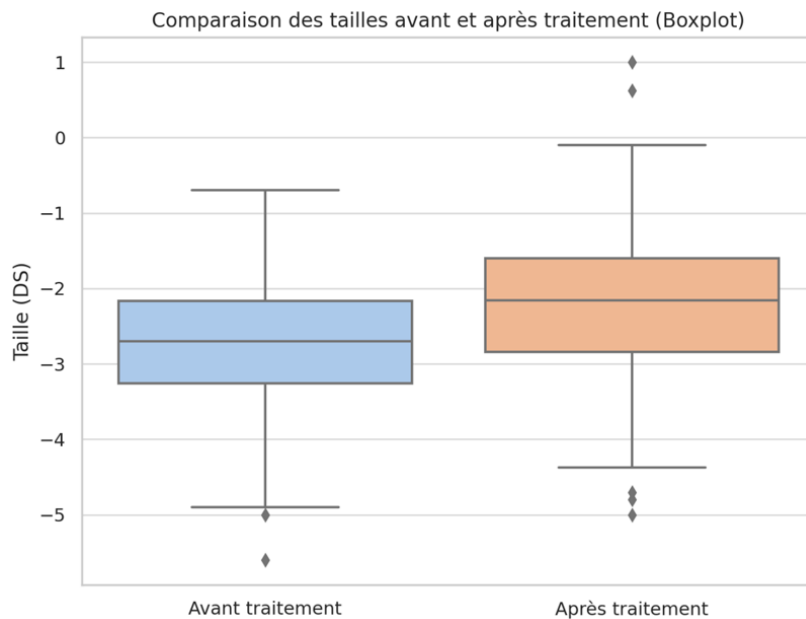


b. Analyses statistiques :

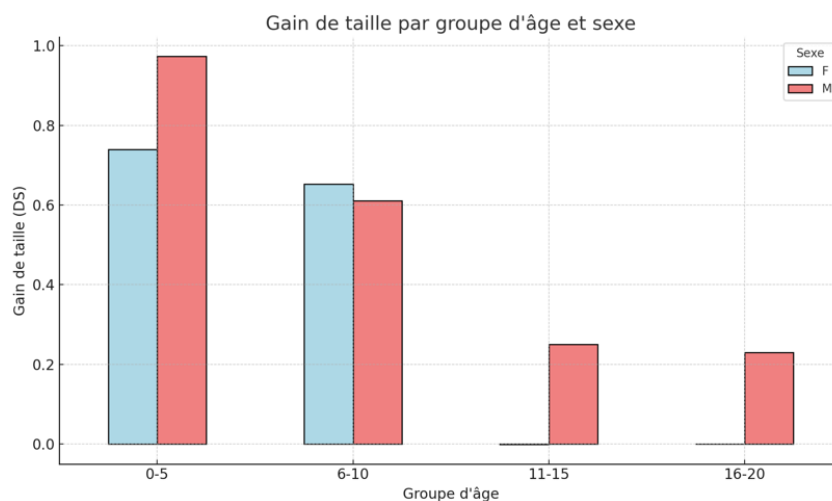
(i) Comparaison des tailles avant et après traitement :

Un test t pour échantillons appariés a été réalisé pour évaluer l'impact du traitement sur la taille (exprimée en DS). La normalité des données ayant été confirmée par un test de Shapiro-Wilk, ce test a été jugé approprié.

Les résultats montrent une augmentation moyenne significative de 0,56 DS (statistique $t = -12,21$; $p < 0,001$), indiquant une amélioration notable de la croissance après l'intervention.



(ii) Gain de taille par groupe d'âge et sexe :



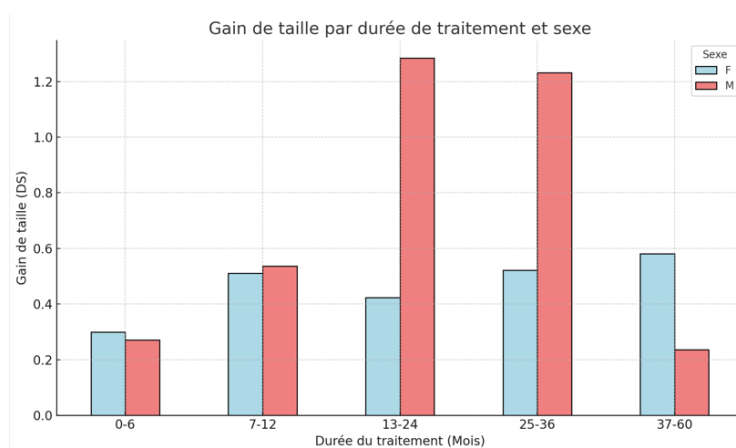
0-5 ans : Filles : 0,74 DS, Garçons : 0,97 DS

6-10 ans : Filles : 0,65 DS, Garçons : 0,61 DS

11-15 ans : Filles : -0,001 DS, Garçons : 0,25 DS

16-20 ans : Filles : Pas de données, Garçons : 0,23 DS

(i) Gain de taille par durée de traitement et sexe :



0-6 mois : Filles : 0,30 DS, Garçons : 0,27 DS

7-12 mois : Filles : 0,51 DS, Garçons : 0,54 DS

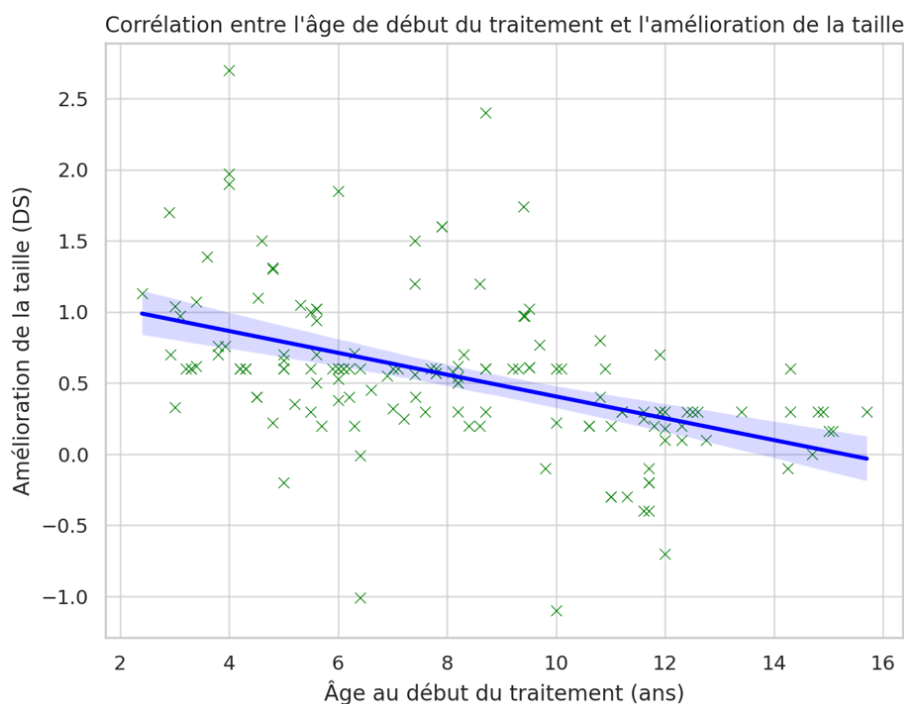
13-24 mois : Filles : 0,42 DS, Garçons : 1,28 DS

25-36 mois : Filles : 0,52 DS, Garçons : 1,23 DS

37-60 mois : Filles : 0,58 DS, Garçons : 0,24 DS

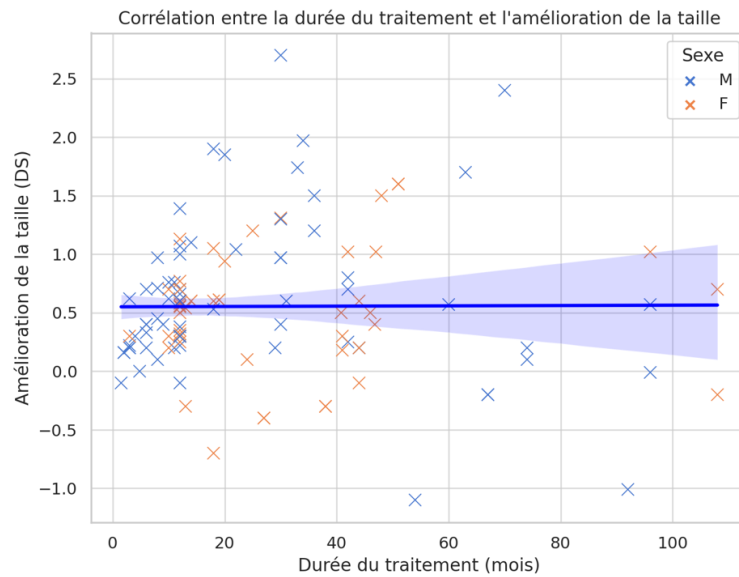
(ii) Corrélation entre l'âge de début du traitement et l'amélioration de la taille :

Une corrélation de Spearman a été effectuée en raison de la distribution non normale des différences de taille. Une corrélation négative significative ($r = -0.573$, $p < 0,001$) a été trouvée, suggérant que les patients plus jeunes au début du traitement bénéficient davantage en termes de croissance.



(iii) Corrélation entre la durée du traitement et l'amélioration de la taille :

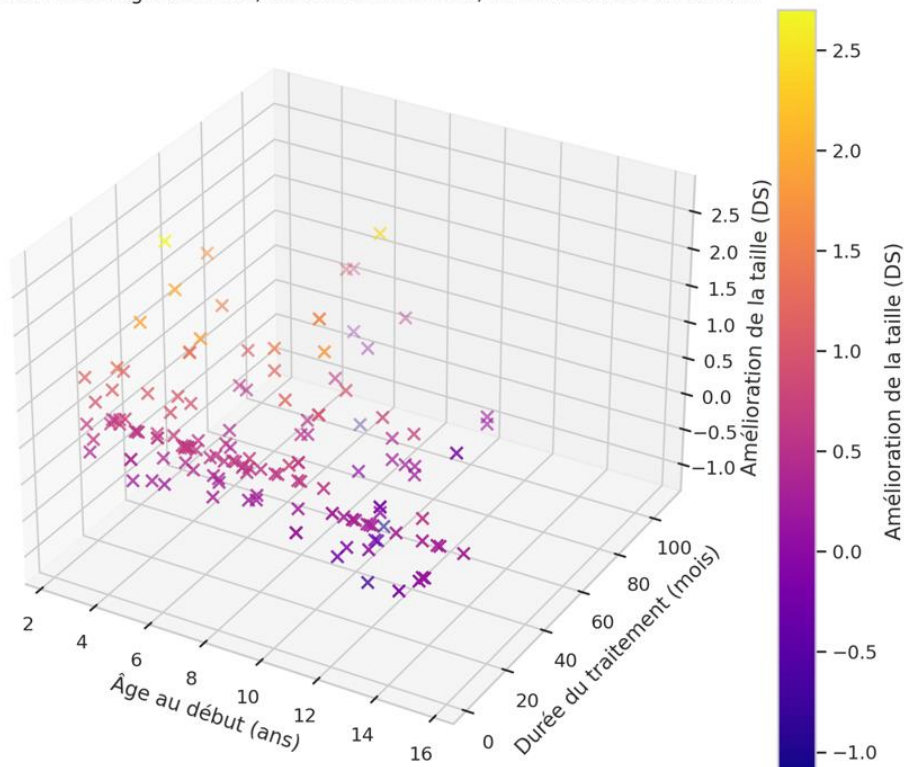
Une corrélation de Spearman a été réalisée, il n'a pas été montré d'association significative ($r = 0.123$, $p = 0.123$) entre la durée du traitement et l'amélioration de la taille, indiquant que la durée du traitement ne semble pas être un facteur déterminant dans l'amélioration observée.



(iv) Corrélation entre l'âge de début du traitement, la durée du traitement et l'amélioration de la taille :

Ce graphique tridimensionnel visualise simultanément l'âge au début du traitement, la durée du traitement, et l'amélioration de la taille, avec une échelle de couleurs pour indiquer l'amélioration.

Corrélation entre âge de début, durée du traitement, et amélioration de la taille

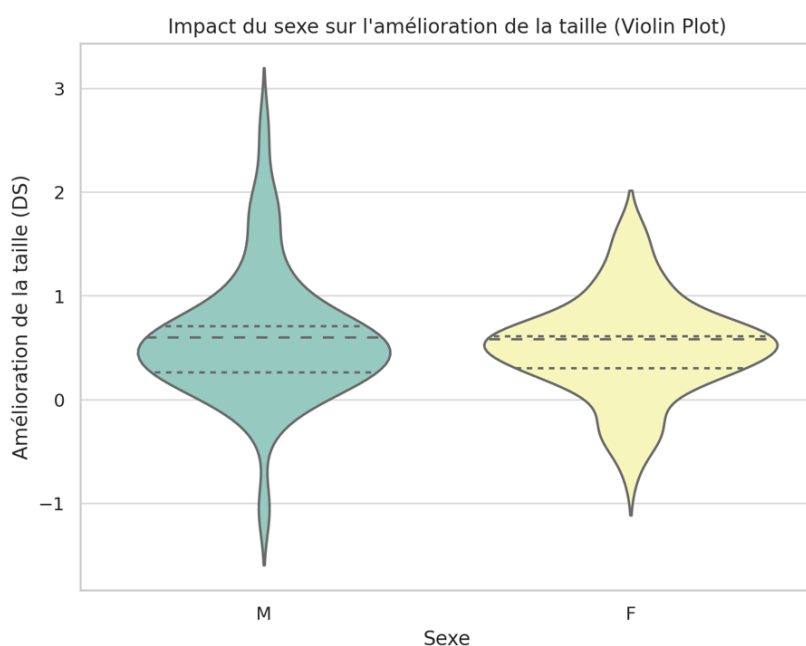


(v) Impact du sexe sur l'amélioration de la taille :

Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer l'amélioration de la taille entre les sexes.

Les résultats du test de Mann-Whitney ($U = 2792,5$, $p = 0,713$) n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes. L'amélioration de la taille était similaire chez les hommes (moyenne de 0,6 DS) et les femmes (moyenne de 0,51 DS).

Cette absence de différence significative a également été confirmée visuellement par les distributions du gain de taille présentées sous forme de violin plot. Les deux distributions montrent des profils similaires, avec des médianes proches et des quartiles internes presque identiques.



3/ Discussion :

Les résultats de notre revue de la littérature confirment l'efficacité du traitement par hormone de croissance chez les patients atteints d'une mutation du gène *ACAN*, avec un gain de taille moyen de 0,56 DS.

Le traitement semble particulièrement bénéfique pour les patients plus jeunes, ce qui souligne l'importance de commencer le traitement le plus tôt possible. L'absence de différence significative entre les sexes suggère que le traitement par GH peut être appliqué de manière équivalente aux patients masculins et féminins, sans nécessiter d'ajustements spécifiques en fonction du sexe.

L'étude présente néanmoins certaines limites, notamment sa nature rétrospective et la taille relativement modeste de l'échantillon. De plus, la variabilité individuelle dans la réponse au traitement n'a pas été pleinement explorée.

Ces résultats ont des implications cliniques importantes, suggérant qu'une indication de traitement par GH doit être évaluée le plus tôt possible chez les patients présentant une petite taille en lien avec variation pathogène du gène *ACAN*, afin de maximiser les bénéfices en termes de croissance.

Un suivi attentif et un ajustement personnalisé du traitement sont également recommandés pour optimiser les résultats.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer d'autres facteurs qui pourraient influencer la réponse au traitement.

4/ Bibliographie :

Cf page 41

PMID	Références	ACAN mutation	Patients	Sexe	Age au début (année)	Traitement	GH dosage (µg/kg/day)	Durée traitement (mois)	Taille avant traitement (DS)	Taille après traitement (DS)	Changement taille (DS)
27,870,580	Gkouogianni A, et al 2017	p.Trp75Arg	1	M	5.5	GH	ND	12	-2.3	-1.3	1
		p.Trp75Arg	2	F	8.2	GH	ND	12	-1.6	-1.1	0.5
		p.Arg93Alafs*	3	M	8.6	GH - AI	ND	11	-2.8	-2.6	0.2
		p.Arg93Alafs*	4	M	6.2	GH	ND	30	-2	-1.6	0.4
		p.Glu415*	5	F	8.5	GH - GnRha	ND	29	-1.7	-0.8	0.9
		p.Val478Serfs*	6	M	7.4	GH	ND	36	-2.9	-1.4	1.5
		p.Leu2355Pro	7	F	12	GH - AI	ND	24	-3.1	-3	0.1
		p.Val2417Met	8	F	5.5	GH	ND	44	-1.2	-0.6	0.6

28,939,912	Hauer N, et al 2017	c.1702 G>A (p.Asp568Asn)	9	M	ND	GH	ND	ND	-3.2	-1.7	1.5
27,710,243	Van der Steen M, et al 2017	c.1608C>A (p.Tyr536*)	10	F	5	GH - GnRha	1-2 mg/m ² /j	108	-3.7	-3	0.7
		c.1608C>A (p.Tyr536*)	11	M	11.9	GH - GnRha	2 mg/m ² /j	42	-2.4	-1.7	0.7
		c.7090C.T	12	M	11.7	GH - GnRha	2 mg/m ² /j	67	-2.7	-2.9	-0.2
		c.4762_4765del (p.Gly1588fs)	13	M	12.3	GH - GnRha	2 mg/m ² /j	74	-2.7	-2.5	0.2
29,264,551	Tatsi C, et al 2017	c.6404delC (p.A2135Dfs)	14	M	4	GH	0,22 mg/kg/semaine	30	-1.7	+1	2.7
		c.4852C.T (p.Q1618X)	15	M	11.7	GH	0,29 mg/kg/semaine	12	-3.9	-4	-0.1
29,769,040	Dandan Xu ; et al 2018	c.7465 T>C (p.Gln2364Pro)	16	F	5.6	GH - GnRha	40-60 µg/kg/j	96	-2.09	-1.07	1.02
		c.7465 T>C (p.Gln2364Pro)	17	M	7.8	GH - GnRha	40-60 µg/kg/j	96	-0.88	-0.31	0.57
		c.7465 T>C (p.Gln2364Pro)	18	M	6.4	GH - GnRha	40-60 µg/kg/j	96	-3.74	-3.75	-0.01

31,841,439	Stavber L, et al 2020	c.71_1051del (p.His25_Thr350del)	19	F	3.2	GH	34.8 µg/kg/j	14	-2.5	-1.9	0.6
		c.301C>T (p.Gln101Ter)	20	F	7.9	GH	34.8 µg/kg/j	51	-4.3	-2.7	1.6
		c.7041delG, (p.Cys2348ValfsTer8)	21	F	11.7	GH - GnRha	34.8 µg/kg/j	27	-2.5	-2.9	-0.4
		c.2099G>A (p.Trp700Ter)	22	F	11	GH - GnRha	34.8 µg/kg/j	38	-2.5	-2.8	-0.3
		c.2099G>A p.Trp700Ter	23	M	10.6	GH - GnRha	34.8 µg/kg/j	3	-2	-1.8	0.2
		c.410_418delinsTGGA, (p.His137LeufsTer31)	24	M	4.5	GH	34.8 µg/kg/j	6	-2	-1.6	0.4
32,658,585	Liang H, et al 2020	c.1817 C>A (p.A606D)	25	M	9.42	GH - GnRha	ND	30	-2.88	-1.91	0.97
		c.1817 G>C	26	M	3.92	GH - GnRha	ND	11	-2.92	-2.16	0.76
		c.1733 G>A	27	M	15.08	GH	ND	2	-4.53	-4.37	0.16

33,606,014	Lin, et al 2021	c.5443delC (p.Leu1815fs)	28	F	4.8	GH - GnRha	48 ug/kg/j	30	-4.38	-3.08	1.31
		c.5579delC (p.Gly1861fs)	29	F	9.5	GH - GnRha	48 ug/kg/j	19	-2.91	-2.3	0.61
34,922,359	Muthuvel G, et al 2021	c.0.1172delG (p.Gly391Valfs*7)	30	F	2.4	GH	50 µg/kg/j	12	-2.55	-1.42	1.13
		c.0.280_336del57 (p.Val94_Ile112del)	31	M	3.4	GH	50 µg/kg/j	12	-2.2	-1.13	1.07
		c.0.2023C>T (p.Arg675*)	32	M	3.6	GH	50 µg/kg/jour	12	-2.49	-1.1	1.39
		c.0.280_336del57 (p.Val94_Ile112del)	33	M	5	GH	50 µg/kg/j	12	-1.12	-0.46	0.66
		c.0.7202G>A (p.Trp2401*)	34	F	5.2	GH	50 µg/kg/j	12	-1.07	-0.72	0.35
		c.0.609G>T (p.Trp203Cys)	35	M	6	GH	50 µg/kg/j	12	-4.27	-3.89	0.38

		c.0.7202G>A (p.Trp2401*)	36	F	6.9	GH	50 µg/kg/j	12	-2.26	-2.81	0.55
		c.0.492C>A (p.Tyr164*)	37	F	7.4	GH	50 µg/kg/j	12	-3.11	-2.55	0.56
		c.0.1051 + 1G>A (p.Val255_Glu352del)	38	F	8.1	GH	50 µg/kg/j	12	-2.99	-2.41	0.58
		c.0.2023C>T (p.Arg675*)	39	F	9.7	GH	50 µg/kg/j	12	-3.48	-2.71	0.77
34,456,977	Mancioppi V, et al 2021	c.4390delG (p.Val1464Ter)	40	F	10.8	GH - GnRha	1-1.6 mg/j	46.8	-2.7	-2.3	0.4
		c.4390delG (p.Val1464Ter)	41	F	8.2	GH - GnRha	0.7-1 mg/j	40.8	-3.1	-2.6	0.5
34,605,228	Wei M, et al 2021	c.116dupT (p.Arg40Glufs*51)	42	M	4	GH	ND	12	ND	-4.14	+9 à 10 cm
		c.2367delC (p.Ser790Glnfs*20)	43	F	7.75	GH - GnRha	ND	5	ND	+1.06	+3.7cm

35,620,465	Wu S, et al 2022	c.1817C>A (p.A606D)	44	F	7	GH	(IU/kg/j) 0.17	18	-0.7	-0.1	0.6
		c.1817C>A (p.A606D)	45	M	2.92	GH	(IU/kg/j) 0.12	6	-2.1	-1.4	0.7
		c.1429+1G>T (splicing)	46	F	6	GH	(IU/kg/j) 0.16	12	-2	-1.4	0.6
		c.538G>A (p.A180T)	47	M	4.53	GH	(IU/kg/j) 0.16	14	-2	-0.9	1.1
		c.70+1G>A (splicing)	48	M	14.25	GH	(IU/kg/j) 0.13	1.5	-4.9	-5	-0.1
		c.5058_5059delCA (p.I1686Mfs*13)	49	M	12.75	GH	(IU/kg/j) 0.16	5	-2.7	-2.6	0.1
		c.7465C>G (p.R2489G)	50	M	7.42	GH	(IU/kg/j) 0.13	9	-2.1	-1.7	0.4
34,653,508	Ahn J, et al 2022	c.1551C>G (p.Tyr517Ter)	51	M	10	GH	0.2 mg/kg/s	12	-3	-2.78	0.22

		c.1551C > G (p.Tyr517Ter)	52	F	7.2	GH	0.23 mg/kg/s	12	-2.73	-2.48	0.25
		c.217delA (p.Ile73SerfsTer12)	53	F	7	GH	0.23 mg/kg/s	12	-2.45	-2.13	0.32
36,387,899	Deng, et al 2022	c.845C>T (p.Thr282Ile)	54	F	8.2	GH	33-39.6 µg/kg/j	13	-3.8	-3.2	0.54
		c.902G>A (p.Trp301*)	55	M	6.3	GH	33 µg/kg/j	8	-2.9	-2.4	0.71
		c.6176del (p.Pro2059Leufs*2)	56	M	6.6	GH	49.5 µg/kg/j	8	-3.3	-3	0.45
		c.430G>C (p.Ala144Pro)	57	M	8.2	GH	36.3 µg/kg/j	10	-3.4	-2.9	0.62
		c.2023C>T (p.Arg675*)	58	M	6	GH	56.1-62.7 µg/kg/j	18	-3.8	-3	0.53
		c.2T>C (p.?)	59	M	14.7	GH	49.5 µg/kg/j	4.8	-4.1	-4.1	0
35,330,881		c.1051+2T > A	60	M	3	GH	0.155 ± 0.016 IU/kg/j	6	-3.46	-3.13	0.33

	Sun J, et al 2022	c.313T > C (p.S105P)	61	M	3.1	GH	0.155 ± 0.016 IU/kg/j	8	-3.65	-2.68	0.97
		c.2660C > G (p.S887X)	62	M	2.9	GH	0.155 ± 0.016 IU/kg/j	63	-3.05	-1.35	1.7
		c.2153C > A (p.T718K)	63	M	6	GH	0.155 ± 0.016 IU/kg/j	20	-3.22	-1.37	1.85
		c.7243delG (p.D2415Tfs* 4)	64	M	9.4	GH	0.155 ± 0.016 IU/kg/j	33	-2.18	-0.44	1.74
		c.2911G > T (p.G971X)	65	M	3.4	GH	0.155 ± 0.016 IU/kg/j	3	-3.08	-2.46	0.62
		c.758- 7T > C	66	M	9.3	GH	0.155 ± 0.016 IU/kg/d)	ND	-1.61	ND	ND
36,597,844	Wu H, et al 2023	c.619 C>A (p.Q207K)	67	M	8.7	GH - GnRha	ND	70	-5.6	-3.2	2.4
		c.1308_1309del (p.Gly437Argfs*22)	68	F	4.6	GH	ND	48	-2.8	-1.3	1.5
37,025,453	Huang, et al 2023	c.7230delT (p. Phe2410Leufs*9)	69	M	4.8	GH	50 µg/kg/j	3	-2.17	-1.95	0.22
38,613,222		ND	70	M	4	GH	31.4 µg/kg/j	34	-1.35	0.62	1.97

	Tang, et al 2024										
		ND	71	M	11.8	GH	41.4 µg/kg/j	11	-4	-3.8	0.2
		ND	72	M	7.6	GH	ND	1	-4.3	-4	0.3
		ND	73	M	11.6	GH - GnRha	25 µg/kg/j	GH 42 ; GnRha 30	-2.25	-2	0.25
		ND	74	F	12	GH - GnRha	ND	GH 18 ; GnRha 23	-3.2	-3.9	-0.7
		ND	75	F	5	GH - GnRha	32-66 µg/kg/j	GH 108 ; GnRha 18	-3.7	-3.9	-0.2
		ND	76	M	10.8	GH - GnRha	66 µg/kg/j	GH 42 ; GnRha 24	-2.4	-1.6	0.8
		ND	77	M	11.7	GH - GnRha	66 µg/kg/j	GH 67 ; GnRha 24	-2.7	-2.9	-0.2
		ND	78	M	12.3	GH - GnRha	33 µg/kg/j	GH 74 ; GnRha 24	-2.7	-2.6	0.1

		ND	79	M	8.7	GH	30-50 µg/kg/j	31	-3.3	-2.7	0.6
		ND	80	M	6.3	GH	30-50 µg/kg/j	29	-1.8	-1.6	0.2
		ND	81	M	6.2	GH	30-50 µg/kg/j	12	-2.6	-2	0.6
		ND	82	F	11.3	GH	30-50 µg/kg/j	13	-0.8	-1.1	-0.3
		ND	83	F	5.6	GH	30-50 µg/kg/j	46	-1.2	-0.7	0.5
		ND	83	F	8.6	GH	30-50 µg/kg/j	25	-1.7	-0.5	1.2
		ND	84	M	5.7	GH	30-50 µg/kg/j	6	-1.7	-1.5	0.2
		ND	85	F	8.4	GH	30-50 µg/kg/j	10	-0.7	-0.5	0.2
		ND	86	F	3,8	GH	30-50 µg/kg/j	10	-3	-2.3	0.7

		ND	87	F	8.7	GH	30-50 µg/kg/j	10	-2.9	-2.6	0.3
		ND	88	M	5.6	GH	30-50 µg/kg/j	12	-2	-1.3	0.7
		ND	89	F	8.3	GH	30-50 µg/kg/j	12	-1.9	-1.2	0.7
		ND	90	M	7.4	GH	30-50 µg/kg/j	36	-2.9	-1.7	1.2
		ND	91	F	12	GH	25-37 µg/kg/j	41	-3	-2.82	0.18
		ND	92	F	9.8	GH - GnRha	35-50 µg/kg/j	GH 44 ; GnRha 39	-2.16	-2.26	-0.1
		ND	93	M	6.4	GH	60 µg/kg/j	92	-3.74	-3.75	-1.01
		ND	94	F	5.6	GH - GnRha	40 µg/kg/j	GH 47 ; GnRha 30	-2.09	-1.07	1.02
		ND	95	M	7.8	GH - GnRha	50 µg/kg/j	GH 60 ; GnRha 7	-0.88	-0.31	0.57
		ND	96	M	10	GH	ND	54	-2.4	-3.5	-1.1
		ND	97	F	3.3	GH	35 µg/kg/j	14	-2.5	-1.9	0.6

		ND	98	F	7.9	GH	35 µg/kg/j	51	-4.3	-2.7	1.6
		ND	99	F	11.6	GH - GnRha	35 µg/kg/j	27	-2.5	-2.9	-0.4
		ND	100	F	11	GH - GnRha	35 µg/kg/j	38	-2.5	-2.8	-0.3
		ND	101	M	10.6	GH - GnRha	35 µg/kg/j	3	-2	-1.8	0.2
		ND	102	M	4.5	GH	35 µg/kg/j	6	-2	-1.6	0.4
		ND	103	F	5.3	GH - GnRha	33-50 µg/kg/j	GH 18 ; GnRha 12	-3.13	-2.08	1.05
		ND	104	M	4.8	GH	48 µg/kg/j	30	-4.38	-3.08	1.3
		ND	106	F	9.5	GH	48 µg/kg/j	19	-2.91	-2.3	0.61
		ND	107	M	4	GH	50 µg/kg/j	18	-3.6	-1.7	1.9
		ND	108	F	5.5	GH	50 µg/kg/j	3	-3.4	-3.1	0.3

		ND	109	M	3	GH	33 µg/kg/j	22	-3.9	-2.86	1.04
		ND	110	M	9.4	GH	ND	30	-2.88	-1.91	0.97
		ND	111	M	3.8	GH	ND	10	-2.92	-2.16	0.76
		ND	112	M	15	GH - GnRha	ND	GH 2 ; GnRha 2	-4.53	-4.37	0.16
		ND	113	F	5.6	GH	50-60 µg/kg/j	20	-2.22	-1.28	0.94
		ND	114	F	9.5	GH - GnRha	230-300µg/kg/j	GH 42 ; GnRha 30	-3.94	-2.91	1.02
		ND	115	F	11	GH - GnRha	36 µg/kg/j	GH 44 ; GnRha 21	-2.5	-2.3	0.2
		ND	116	F	8.2	GH - GnRha	39 µg/kg/j	GH 41 ; GnRha 7	-2.4	-2.1	0.3
38,232,712	Renes et al. 2024	c.1_9del (p.Met1?)	117	M	14.8	GH - AI	~0.046 mg/kg/j	12	-3.3	ND	
		c.775_784delins17) (p.Thr259fs)	118	M	14.9	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-5	ND	

		c.1608C>A (p.Thyr536*)	119	M	11.9	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-2.4	ND	0.3 (moyenne) Poursuite jusqu'à 3 ans de traitement pour 7/14 patients gain moyen +0.5
		c.1631dup (p.Cys545Metfs*4)	120	F	11.2	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-3.1	ND	
		c.2735_2736delins31 (p.Leu912fs)	121	F	11.9	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-2.2	ND	
		c.4573del (p.Leu1525Serfs*11)	122	F	11.2	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-2.9	ND	
		c.4762_4765del (p.Gly1588Cysfs*26)	123	M	12.5	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-2.8	ND	
		c.5219C>A (p.Ser1740*)	124	M	13.4	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-1.9	ND	
		c.6673C>T (p.Gln2225*)	125	M	12.6	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2	ND	
		c.7204C>T (p.Gln2402*)	126	M	12	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-2.8	ND	
		c.7255G>C (p.Asp2419His)	127	F	11.6	GH - GnRha	~0.046 mg/kg/j	12	-1.6	ND	
		c.7255G>C (p.Asp2419His)	128	M	14.3	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.1	ND	

		c.7408T>G (p.Cys2470Gly)	129	F	12.4	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2	ND	
		c.7602G>A (p.Trp2534*)	130	M	15.7	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.1	ND	
		c.130G>A (p.Gly44Arg)	131	M	6.1	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.5	ND	0.6 (moyenne) Poursuite jusqu'à 3 ans de traitement pour 10/22 patients gain moyen +1
		c.130G>A (p.Gly44Arg)	132	M	10	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.3	ND	
		c.454+1G>A (p. ?)	133	F	4.2	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3	ND	
		c.454+1G>A (p. ?)	134	M	4.3	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.8	ND	
		c.547G>A (p.Ala183Thr)	135	M	7.1	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-1.6	ND	
		c.706C>T (p.Arg236*)	136	F	7.8	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.2	ND	
		c.706C>T (p.Arg236*)	137	M	8.7	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.3	ND	
		c.706C>T (p.Arg236*)	138	M	9.2	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.1	ND	

		c.1526C>A (p.Ser509*)	139	F	6.4	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.3	ND	
		c.1608C>A (p.Thyr536*)	140	M	5	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.2	ND	
		c.1608C>A (p.Thyr536*)	141	F	5	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.7	ND	
		c.2423C>G (p.Ser808*)	142	M	7.7	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.7	ND	
		c.2735_2736delins31 (p.Leu912fs)	143	F	4.2	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-4.8	ND	
		c.2770G>T (p.Glu924*)	144	M	3.3	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.6	ND	
		c.4700del (p.Ser1567Metfs*10)	145	F	6	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.7	ND	
		c.5344dup (p.Ile1782Asnfs*3)	146	M	9.3	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.1	ND	
		c.6673C>T (p.Gln2225*)	147	M	10.9	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.2	ND	
		c.7072T>C (p.Cys2358Arg)	148	M	10.1	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-1.4		

		c.7096C>T (p.Gln2366*)	149	M	4.3	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-3.5		
		c.7156_7161dup (p.Cys2386_Arg2387dup)	150	F	6.1	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.4		
		c.7602G>A (p.Trp2534*)	151	F	5.9	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.5		
		c.7602G>A (p.Trp2534*)	152	M	14.3	GH	~0.046 mg/kg/j	12	-2.4		