



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Dysplasies géléophysiques et dysplasies acromicriques**

**Centres de Référence Maladies Rares (CRM)**

**CRM Maladies Osseuses Constitutionnelles**

**Septembre 2021**

## Table des matières

<b>SYNTHÈSE AU MÉDECIN TRAITANT</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>2. OBJECTIFS</b> .....	<b>9</b>
<b>3. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE</b> .....	<b>10</b>
3.1. OBJECTIFS .....	10
3.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET MODALITES DE COORDINATION .....	10
3.3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE / SUSPICION DU DIAGNOSTIC .....	10
3.3.1. <i>Diagnostic anténatal et période périnatale</i> .....	10
3.3.2. <i>Diagnostic dans l'enfance</i> .....	11
3.3.3. <i>Atteintes ostéo-articulaires et croissance</i> .....	11
3.3.4. <i>Atteintes cardiaques</i> .....	11
3.3.6. <i>Atteintes ORL</i> .....	12
3.3.7. <i>Atteintes ophtalmologiques</i> .....	12
3.3.8. <i>Autres atteintes</i> .....	13
3.4. CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC .....	13
3.5. ÉVALUATION DE LA SEVERITE / EXTENSION DE LA MALADIE / RECHERCHE DE COMORBIDITES / EVALUATION DU PRONOSTIC ..	15
3.6. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	16
3.6.1. <i>Syndrome de Weill-Marchesani (SWM) OMIM 277600, 608328, 614819</i> .....	16
3.6.2. <i>Syndrome de Myhre (SMY) OMIM 139210</i> .....	17
3.7. ANNONCE DU DIAGNOSTIC / INFORMATION DU PATIENT.....	18
3.8. CONSEIL GENETIQUE.....	19
<i>Forme dominante de DA et DG liées à des variations hétérozygotes des gènes FBN1 et LTBP3</i> .....	19
<i>Forme récessive de DG liée à des variations de ADAMSTL2</i> .....	19
<b>4. PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>20</b>
4.1. OBJECTIFS .....	20
4.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET MODALITES DE COORDINATION .....	20
4.3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	20
4.3.1. <i>Traitement symptomatique</i> .....	20
4.3.2. <i>Prise en charge en médecine physique et réadaptation (MPR) et rééducation</i> .....	23
4.3.3. <i>Autre</i> .....	24
4.3.4. <i>Prise en charge sociale</i> .....	25
4.3.5. <i>Éducation thérapeutique</i> .....	26
4.3.6. <i>Association de patients</i> .....	26
<b>5. SUIVI</b> .....	<b>27</b>
5.1. OBJECTIFS .....	27
5.2. PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET MODALITES DE COORDINATION .....	27
5.3. CALENDRIER DE PRISE EN CHARGE .....	27
5.3.1. <i>Bilan initial (cf §.3.5 Extension de la maladie)</i> .....	28
5.3.2. <i>Suivi dans la petite enfance (0-3ans)</i> .....	28
5.3.3. <i>Suivi jusqu'à la puberté (3-10ans)</i> .....	28
5.3.4. <i>Suivi jusqu'à l'âge adulte (11-18ans)</i> .....	28
5.3.5. <i>Suivi à l'âge adulte</i> .....	28
<b>7. ANNEXES</b> .....	<b>31</b>
<b>ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DU PNDS</b> .....	<b>31</b>
<b>ANNEXE 2. MÉTHODE D'ELABORATION DU PNDS ET STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>32</b>
<b>ANNEXE 3. COORDONNEES DES CENTRES EXPERTS</b> .....	<b>33</b>
<b>8. ARGUMENTAIRE</b> .....	<b>35</b>

## Liste des abréviations

ADAMTS	A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin
ALD	Affection Longue Durée
ALK	Actlavin receptor-Like Kinase 1
Ang II	Angiotensine II
BMP	Bone Morphogenic Protein
CC	Centre de Compétence
CETD	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
CIA	Communication Inter-Auriculaire
CIV	Communication Inter-Ventriculaire
CR	Centre de Référence
CSS	Code de Sécurité Sociale
DA	Dysplasie Acromicrique
DG	Dysplasie Géléophysique
ECG	Électrocardiogramme
EMG	Électromyogramme
ETT	Échographie Trans-Thoracique
FBN1	Fibrillin 1
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IGF1	insulin-like Growth Factor 1
LTBP	Latent TGF $\beta$ Binding Protein
MH2	Mad Homology 2
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MOC	Maladies Osseuses Constitutionnelles
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPC	Pression Positive Continue
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SMy	Syndrome de Myhre
SWM	Syndrome de Weill-Marchesani
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor Beta

## Synthèse au médecin traitant

La dysplasie géléophysique (DG) et la dysplasie acromicrique (DA) font partie du groupe des dysplasies acroméliques qui regroupent quatre entités cliniques, comprenant également le syndrome de Myhre et le syndrome de Weill-Marchesani. Il s'agit de dysplasies squelettiques rares caractérisées par une petite taille, des extrémités courtes, une raideur articulaire progressive, une peau épaisse, et un aspect pseudomusclé.

Les patients présentant une DG ont des particularités morphologiques comprenant un visage rond, une expression « joviale », un petit nez avec narines antéversées et une arête nasale large, un philtrum long et aplati, une lèvre supérieure fine, des fentes palpébrales fines. L'évolution est marquée par la survenue de complications cardiorespiratoires pouvant être progressives et mettant en jeu le pronostic vital des patients.

Les patients avec DA présentent plutôt des sourcils bien dessinés, de longs cils, un nez bulbeux avec narines antéversées, des lèvres épaisses et une petite bouche, un philtrum long et proéminent.

La prévalence de ces deux dysplasies est mal connue mais est estimée à environ 1/1 000 000. La DG et la DA sont liées à des variations pathogènes dans des gènes codant pour des composants de la matrice extracellulaire et intervenant dans la régulation de la voie de signalisation TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta*) intervenant dans une grande variété de processus biologiques, notamment la croissance cellulaire, l'apoptose, la migration cellulaire, l'activation de la synthèse de la matrice extracellulaire.

Des variations pathogènes hétérozygotes monoalléliques dans les gènes *FBN1* et *LTBP3* sont impliquées dans les formes autosomiques dominantes de DG et DA tandis que des variations homozygotes ou hétérozygotes compsites dans le gène *ADAMTSL2* sont associées à la forme autosomique récessive de DG.

Le diagnostic doit être évoqué devant un retard de croissance, à périmètre crânien conservé, apparaissant au cours de la première année de vie et des extrémités courtes associés à des particularités morphologiques. La distinction entre la DA et la DG se fait notamment devant la survenue de complications cardiorespiratoires, plus sévères et progressives dans la DG. Le pronostic est ainsi plus défavorable dans la DG avec l'apparition de valvulopathie, HTAP, asthme, et sténose laryngotrachéale au cours de l'évolution. Le développement psychomoteur est normal.

La suspicion d'une DA ou d'une DG doit amener à orienter le patient vers le centre de référence/compétence (CR/CC) le plus proche, afin de confirmer le diagnostic et mettre en place les mesures de prise en charge et de surveillance adaptées.

Le patient doit être pris en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée. Le suivi est coordonné par le CR/CC. La prise en charge nécessite l'implication de différents spécialistes : généticiens cliniciens, pédiatres, cardiologues, pneumologues, orthopédistes, rhumatologues, ORL, ophtalmologues, en lien avec le médecin traitant et la médecine physique et de réadaptation. Le soutien psychologique du patient et sa famille, ainsi que l'accompagnement socio-éducatif font partie intégrante du traitement.

### **Le rôle du médecin traitant (pédiatre et/ou médecin généraliste) consiste à :**

Assurer le suivi clinique habituel, et notamment surveiller la croissance staturo-pondérale ;  
Dépister des complications dans l'évolution clinique (cassure de la courbe de croissance, majoration des rétractions articulaires, anomalies d'auscultation cardiopulmonaire, dyspnée inhabituelle, apnées du sommeil, infections des voies aériennes supérieures, etc...) ;

Dépister les difficultés psychologiques liées à la maladie ;

Accompagner le patient et sa famille dans l'adhésion au suivi au long cours.

### Informations et contacts utiles :

Liste des CR/CC  
Site MOC, Filière Oscar  
Orphanet, genereview  
APPT

### Contacts utiles :

Site français de la filière OSCAR ([www.filiere-oscar.fr](http://www.filiere-oscar.fr)) regroupant les centres consacrés aux maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage.

## Réseau du centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles (MOC)

### Centre de référence coordonnateur

Paris Necker	Valérie	Cormier-Daire	<a href="mailto:valerie.cormier-daire@inserm.fr">valerie.cormier-daire@inserm.fr</a>
--------------	---------	---------------	--

### Centres de référence constitutifs

Paris Cochin	Christian	Roux	<a href="mailto:christian.roux@aphp.fr">christian.roux@aphp.fr</a>
--------------	-----------	------	--

Paris Lariboisière	Martine	Cohen-Solal	<a href="mailto:martine.cohen-solal@inserm.fr">martine.cohen-solal@inserm.fr</a>
--------------------	---------	-------------	--

### Centres de compétences

Amiens	Gilles	Morin	<a href="mailto:gilles.morin@chu-amiens.fr">gilles.morin@chu-amiens.fr</a>
--------	--------	-------	--

Bordeaux	Julien	Van-Gils	<a href="mailto:julien.van-gils@chu-bordeaux.fr">julien.van-gils@chu-bordeaux.fr</a>
----------	--------	----------	--

Caen	Alexandra	Desdoits	<a href="mailto:desdoits-a@chu-caen.fr">desdoits-a@chu-caen.fr</a>
------	-----------	----------	--

Clermont-Ferrand	Christine	Francannet	<a href="mailto:cfrancannet@chu-clermontferrand.fr">cfrancannet@chu-clermontferrand.fr</a>
------------------	-----------	------------	--

Dijon	Marie	Bournez	<a href="mailto:marie.bournez@chu-dijon.fr">marie.bournez@chu-dijon.fr</a>
-------	-------	---------	--

Grenoble	Julien	Thevenon	<a href="mailto:JThevenon@chu-grenoble.fr">JThevenon@chu-grenoble.fr</a>
----------	--------	----------	--

Lille	Anne	Dieux	<a href="mailto:anne.dieux@chru-lille.fr">anne.dieux@chru-lille.fr</a>
-------	------	-------	--

Lyon	Massimiliano	Rossi	<a href="mailto:massimiliano.rossi01@chu-lyon.fr">massimiliano.rossi01@chu-lyon.fr</a>
------	--------------	-------	--

Marseille	Sabine	Sigaudy	<a href="mailto:sabine.sigaudy@ap-hm.fr">sabine.sigaudy@ap-hm.fr</a>
-----------	--------	---------	--

Montpellier	Marjolaine	Willems	<a href="mailto:m-willems@chu-montpellier.fr">m-willems@chu-montpellier.fr</a>
-------------	------------	---------	--

Nancy	Pierre	Journeau	<a href="mailto:p.journeau@chru-nancy.fr">p.journeau@chru-nancy.fr</a>
-------	--------	----------	--

Nantes	Bertrand	Isidor	<a href="mailto:bertrand.isidor@chu-nantes.fr">bertrand.isidor@chu-nantes.fr</a>
--------	----------	--------	--

Paris Trousseau	Hina	Simonnet	<a href="mailto:hina.simonnet@aphp.fr">hina.simonnet@aphp.fr</a>
Poitiers	Françoise	Debiais	<a href="mailto:francoise.debiais@chu-poitiers.fr">francoise.debiais@chu-poitiers.fr</a>
Rennes	Mélanie	Fradin	<a href="mailto:melanie.fradin@chu-rennes.fr">melanie.fradin@chu-rennes.fr</a>
Rouen	Alice	Goldenberg	<a href="mailto:alice.goldenberg@chu-rouen.fr">alice.goldenberg@chu-rouen.fr</a>
Saint-Etienne	Isabelle	Courtois	<a href="mailto:isabelle.courtois@chu-st-etienne.fr">isabelle.courtois@chu-st-etienne.fr</a>
Strasbourg	Elise	Schaefer	<a href="mailto:elise.schaefer@chru-strasbourg.fr">elise.schaefer@chru-strasbourg.fr</a>
Toulouse	Thomas	Edouard	<a href="mailto:edouard.t@chu-toulouse.fr">edouard.t@chu-toulouse.fr</a>
Tours	Thierry	Odent	<a href="mailto:thierry.odent@univ-tours.fr">thierry.odent@univ-tours.fr</a>

## 1. Introduction

La dysplasie géleophysique (DG) et la dysplasie acromicrique (DA) font partie du groupe des dysplasies acroméliques qui regroupent quatre entités cliniques, comprenant également le syndrome de Myhre et le syndrome de Weill-Marchesani, qui feront l'objet d'un PNDS spécifique. Dans ce PNDS, nous nous intéresserons aux démarches diagnostiques, à la prise en charge thérapeutique et la surveillance de la DG et de la DA qui sont deux entités qui partagent des caractéristiques communes.

La prévalence de ces deux dysplasies est mal connue mais est estimée à environ 1/1 000 000.

Ces deux dysplasies sont caractérisées par des critères cliniques communs : une petite taille, des extrémités courtes, une raideur articulaire progressive, une peau épaisse, et un aspect pseudo-musclé. Certains patients marchent sur la pointe des pieds, en raison d'une rétraction des tendons d'Achille. Ces manifestations peuvent être associées à des atteintes cardiaques, respiratoires et ORL. Le développement psychomoteur et intellectuel est normal.

Les patients présentant une DG sont reconnaissables par la présence de particularités morphologiques leur conférant un air jovial avec un visage rond, un nez court avec des narines antéversées et une arête nasale large, un philtrum long et aplati, une lèvre supérieure fine, des fentes palpébrales étroites. Les valvulopathies et les atteintes trachéo-broncho-pulmonaires sont fréquentes. Le retard de croissance apparaît le plus souvent au cours de la première année de vie, mais peut parfois être présent au cours de la période prénatale, avec des os longs courts à l'échographie et une petite taille de naissance.

Les patients avec une DA présentent plutôt des sourcils bien dessinés, de longs cils, un nez bulbeux avec des narines antéversées, des lèvres épaisses, une petite bouche, un philtrum long et proéminent. Leur voix est souvent décrite comme étant rauque. Les métacarpes sont courts avec des extrémités proximales triangulaires, forme plus prononcée aux 2<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> métacarpiens par la présence d'une encoche respectivement latérale et médiale. On peut également observer des épiphyses en cône à l'extrémité distale des métacarpes et une encoche médiale au niveau de l'extrémité proximale du fémur.

Ces deux pathologies ont des similarités phénotypiques qui rendent parfois difficile la discrimination entre les deux, mais les pronostics sont différents, la dysplasie géleophysique étant de moins bon pronostic.

En effet, l'évolution de la dysplasie géleophysique peut être marquée par des atteintes progressives et systémiques graves, pouvant entraîner un décès avant 6 ans dans 30% des cas. Les patients présentent des complications cardiovasculaires progressives à type de valvulopathies pouvant évoluer vers une sténose aortique et/ou pulmonaire ou une insuffisance mitrale, associée à une hypertension artérielle pulmonaire secondaire. L'évolutivité de ces valvulopathies est inconstante, et peuvent nécessiter un remplacement chirurgical. D'autre part, des sténoses trachéo-broncho-pulmonaires évolutives multi-étagées, de sévérité variable peuvent également mettre en jeu le pronostic vital. L'enraidissement articulaire est progressif et peut devenir sévère. L'atteinte multi-viscérale est associée à une hépatomégalie.

A l'inverse, la dysplasie acromicrique est moins sévère, avec une dysplasie squelettique et une dysmorphie faciale le plus souvent isolées. L'atteinte cardiaque est plus rare et de retentissement modéré.

Dans les 2 types de dysplasies, il peut exister des manifestations respiratoires liées à des infections récidivantes et un asthme parfois sévère dès l'enfance. Sur le plan ophtalmologique, un astigmatisme, un strabisme et une myopie sont décrits.

La physiopathologie des DG et DA n'est pas clairement élucidée. L'épaississement progressif des valves cardiaques et de la trachée, l'hépatomégalie, l'enraidissement articulaire progressif et la dysmorphie faciale ont initialement fait évoquer une maladie de surcharge.

Les études génétiques ont permis de mettre en évidence une variabilité génétique associée à une grande hétérogénéité clinique.

Des variants pathogènes hétérozygotes monoalléliques dans les gènes *FBN1* et *LTBP3* sont impliqués dans les formes autosomiques dominantes de DG et DA tandis que des variants pathogènes homozygotes ou hétérozygotes composites dans le gène *ADAMTSL2* sont associées à la forme autosomique récessive de DG. Ces gènes codent pour des composants du réseau microfibrillaire, structure essentielle de la matrice extracellulaire, servant également de réservoir à voie de signalisation de TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta*). Ce chevauchement biologique reflète un probable mécanisme physiopathologique proche.

Les corrélations génotype-phénotype restent complexes et inexplorées.

Au début de la maladie, le diagnostic précoce est rendu difficile par les similarités cliniques des deux types de dysplasies. Le caractère progressif des différentes atteintes, notamment les complications cardiorespiratoires de la DG justifie une surveillance multidisciplinaire adaptée, cardio-respiratoire, ORL, ophtalmologique, orthopédique et neurologique.



## 2. Objectifs

Ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a pour objectif d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge initiale et le suivi des malades atteints de dysplasie acromicrique et géléophysique sur l'ensemble du territoire français. Ainsi, il s'agit de proposer aux professionnels de santé impliqués une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi qu'un parcours de soins idéal. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste.

Ce document est un cadre de réflexion et n'a pas vocation à se substituer à une prise en charge médicale personnalisée. Ce PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ce protocole décrit la prise en charge de référence, en 2021, d'un patient atteint de dysplasie géléophysique ou de dysplasie acromicrique. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré 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.

### 3. Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1. Objectifs

Savoir évoquer le diagnostic en période néonatale

Confirmer le diagnostic : diagnostic positif et élimination des diagnostics différentiels

Rechercher les complications associées et leur retentissement

Annoncer et expliquer la pathologie au patient et à sa famille

Proposer un conseil génétique

#### 3.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

La suspicion diagnostique peut être faite par les pédiatres et/ou les médecins néonatalogistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme associé voire une complication. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste, en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétence.

Néonatalogistes

Pédiatres et médecins généralistes

Généticiens cliniciens et biologistes

Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication révélatrice

Chirurgiens orthopédistes

Rhumatologues

Cardiologues

Pneumologues

Otorhinolaryngologistes

Ophtalmologistes

Endocrinologues

Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, radiologues, neurologues, etc.)

#### 3.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

##### 3.3.1. Diagnostic anténatal et période périnatale

Les échographies anténatales peuvent parfois mettre en évidence un retard de croissance intra-utérin, des os longs courts, un hydramnios. Cependant, ces anomalies non spécifiques ne permettent habituellement pas d'évoquer le diagnostic de dysplasie acromélique lors des échographies anténatales.

La taille et poids de naissance sont normaux dans la majorité des cas, mais un retard de croissance peut être présent dès la naissance. La taille s'infléchit au cours de la première année de vie, avec un retard de croissance sévère par la suite. Le retard d'âge osseux est constant. Les extrémités (mains et pieds) sont courtes dès la naissance. Le périmètre crânien est toujours normal.

En période néonatale, les complications cardiorespiratoires peuvent être les premiers signes d'appel d'une DG. Le diagnostic peut être évoqué devant l'association de mains courtes, un

retard de croissance (inconstant) et des particularités morphologiques, pouvant être présentes dès la période néonatale mais parfois difficile à évaluer.

### 3.3.2 Diagnostic dans l'enfance

Pour la DA et les formes moins sévères de DG, le diagnostic est le plus souvent évoqué au cours des premières années de vie devant un retard de croissance progressif à périmètre crânien conservé, associé à des extrémités courtes. Les patients présentent également un aspect « pseudo-musclé ».

Des particularités morphologiques caractéristiques de chaque dysplasie orientent le diagnostic :

- DG : visage rond, expression « joviale », nez court avec narines antéversées et racine du nez large, hypertélorisme, fentes palpébrales étroites, philtrum long et aplati, lèvre supérieure fine, peau épaisse.

- DA : visage rond, sourcils bien dessinés, cils longs, nez bulbeux avec narines antéversées, philtrum long et proéminent, petite bouche avec lèvres épaisses, fentes palpébrales étroites, fréquence fondamentale laryngée basse pour l'âge (voix rauque).

### 3.3.3. Atteintes ostéo-articulaires et croissance

Le retard de croissance associé aux deux dysplasies entraîne une petite taille avec des os longs trapus (taille finale comprise entre -3 et -6 DS), et prédomine sur les extrémités (brachymétopie et brachymétopie). Le retard d'âge osseux est constant.

Une limitation précoce des amplitudes articulaires est fréquente. Elle débute par les extrémités avec une raideur progressive des doigts, des troubles de la marche (marche sur la pointe des pieds en raison d'un tendon d'Achille court et infiltré), puis une atteinte du coude et des épaules. Le syndrome du canal carpien est fréquent et apparaît le plus souvent à l'âge adulte. La statique est particulière avec une hyperlordose lombaire ou une scoliose, à interpréter selon les paramètres pelviens (incidence pelvienne et pente sacrée) en intégrant la possibilité d'une lordose compensatrice d'un fessum des hanches.

Les signes radiologiques typiques sont : métacarpes courts, phalanges proximales épaisses, épiphyses en cône, os longs tubulaires raccourcis et trapus, petite tête fémorale avec parfois encoche interne, coxa vara ou valga avec dysplasie de hanche, anomalies vertébrales (corps vertébraux de forme ovoïde, platyspondylie modérée).

Dans la DA, les particularités radiologiques peuvent être présentes dès la 1<sup>ère</sup> année de vie. Les métacarpes sont courts avec des extrémités proximales triangulaires, forme plus prononcée aux 2<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> métacarpiens par la présence d'une encoche respectivement latérale et médiale, liées à l'épaississement des tendons s'insérant à ces endroits. On peut également observer des épiphyses en cône à l'extrémité distale des métacarpes et une encoche médiale à l'extrémité proximale du fémur.

### 3.3.4. Atteintes cardiaques

Dans la DG, les atteintes cardiaques conditionnent en grande partie le pronostic du patient. Les valvulopathies, notamment lorsqu'elles sont d'apparition précoce, sont responsables de complications majeures qui peuvent faire basculer l'évolution de la maladie.

Les lésions sont par ordre décroissant de fréquence les valvulopathies mitrales, puis pulmonaire, puis aortique et enfin tricuspide. Elles peuvent toutes être de sévérité variable.

La découverte d'une valvulopathie peut être périnatale dans la DG. Elle se manifeste initialement par un épaississement de la valve évoluant progressivement vers la sténose. Des

cas d'obstruction intraventriculaire gauche et de dysfonction diastolique des ventricules ont également été décrits.

L'évolution étant variable, certains patients nécessitent rapidement un remplacement valvulaire. Chez d'autres, la valvulopathie peut rester stable de nombreuses années et ne requérir qu'une simple surveillance.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est fréquente et peut être d'origine multifactorielle, dans un contexte de cardiopathie valvulaire, d'infections et/ou obstruction des voies aériennes supérieures à répétition, et/ou de syndrome interstitiel.

Dans la DA, l'atteinte cardiaque reste modérée et influence peu le pronostic vital dans l'enfance. Les patients peuvent avoir une valvulopathie sans retentissement significatif sur la fonction cardiaque ou la pression artérielle pulmonaire. Certains patients peuvent avoir une communication inter-auriculaire (CIA) et/ou inter-ventriculaire (CIV).

### 3.3.5. Atteintes pneumologiques et des voies aériennes

Les symptômes respiratoires sont d'origine multifactorielle, et peuvent être liés aux atteintes cardiologiques, ORL et pulmonaires.

Un trouble ventilatoire obstructif asthmatiforme peut se manifester dès la petite enfance, associé à des infections respiratoires à répétition.

Dans la DG, l'évolution peut aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique sévère multifactorielle dont l'origine est le plus souvent une atteinte cardiaque sévère associée ou non à une obstruction des voies aériennes.

### 3.3.6. Atteintes ORL

L'hypertrophie adéno-amygdalienne n'est pas spécifique des dysplasies acroméliques. En revanche, ses répercussions sont plus importantes chez ces enfants à cause de leur morphotype particulier. Les apnées-hypopnées du sommeil sont fréquentes et doivent être recherchées de façon précoce et être prises en charge de manière spécifique.

Les otites séroumuqueuses chroniques avec surdité de transmission sont fréquentes. Le retentissement auditif doit être dépisté régulièrement.

Les atteintes des voies aériennes sont fréquentes dans la dysplasie gélophysique. Les atteintes sont multi-étagées et évolutives. Les lésions retrouvées sont soit des atteintes malaciques (laryngomalacie, trachéomalacie, bronchomalacie), soit des sténoses (sténose laryngée, sténose trachéale) initialement inflammatoires et granulomateuses. La présence d'une atteinte laryngo-trachéale évolutive est un tournant évolutif et un facteur pronostique défavorable pour ces patients. Le mécanisme d'apparition et d'aggravation de ces atteintes reste peu compris. L'évolution spontanée est l'obstruction progressive, l'insuffisance respiratoire voire le décès. L'évolution à l'âge adulte reste mal décrite.

### 3.3.7. Atteintes ophtalmologiques

Dans les deux dysplasies, les anomalies de réfraction semblent plus fréquentes que dans la population générale.

Les pseudo-œdèmes papillaires sont une complication rare mais décrite dans la DA et la DG. D'autres manifestations ophtalmologiques ont été rapportées : glaucome, syndrome de Brown, épaissement de la cornée et du cristallin.

### 3.3.8. Autres atteintes

Le développement psychomoteur et intellectuel est normal. Un léger retard de langage peut être décrit dans les cas de surdité de transmission liée à l'otite séreuse chronique.

Il n'y a pas de trouble du développement pubertaire associé.

Dans la DG, l'hépatomégalie est fréquente (le mécanisme reste mal compris).

### 3.4. Confirmation du diagnostic

Devant le polymorphisme et les similarités de ces deux maladies, le diagnostic clinique peut être rendu difficile au stade précoce.

En pratique, il est recommandé d'effectuer la confirmation moléculaire du diagnostic chez les patients chez qui le diagnostic a été suspecté et d'adresser le patient au centre de référence ou de compétence le plus proche (*cf.* liste des centres de référence et de compétence en annexe). L'étude génétique peut être proposée à tout âge, car elle peut apporter une information pronostique.

L'étude génétique est indispensable dans le contexte du conseil génétique car le mode de transmission diffère selon le gène impliqué.

La forme récessive de dysplasie géléophysique est liée à des variations pathogènes bialléliques du gène *ADAMTSL2*. La forme dominante de DG est liée à des variations pathogènes monoalléliques du gène *FBN1*. Quelques variations pathogènes monoalléliques d'expression dominante du gène *LTBP3* ont également été impliquées dans le DG.

La dysplasie acromicrique, systématiquement de transmission dominante, est liée dans la majorité des cas à des variations pathogènes monoalléliques du gène *FBN1*. Comme dans la DG, quelques variations pathogènes monoalléliques d'expression dominante du gène *LTBP3* ont été impliquées dans la DA.

La confirmation diagnostique chez le cas index (proband) est obtenue par la recherche de variations dans l'un des trois gènes impliqués. Ces gènes codent pour des protéines du réseau microfibrillaire, qui est un élément clé de la matrice extra-cellulaire. Les variations dans ces gènes sont responsables d'une désorganisation du réseau microfibrillaire et d'une dysrégulation de la voie de signalisation de TGF , impliquée dans de nombreux domaines, comme la chondrogenèse, l'angiogenèse, l'organogénèse et l'homéostasie pulmonaire. La voie TGF- /ALK1/Endogline est sollicitée dans le mécanisme de l'hypertension pulmonaire. Le dysfonctionnement de TGF-à peut ainsi avoir un retentissement sur le développement de nombreuses pathologies : fonction cardiovasculaire, fibrose pulmonaire, emphysème, asthme, cancer.

#### - *ADAMTSL2* :

La protéine *ADAMTSL2* fait partie de la famille des *ADAMTS* (*A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin*), qui sont des protéases comprenant un domaine métalloprotéase et un domaine d'ancrage comprenant au moins une répétition de thrombospondine de type 1. Le gène *ADAMTSL2*, localisé en 9q34.2, code pour une glycoprotéine qui n'a pas d'activité enzymatique en raison de l'absence de domaine catalytique. Cette glycoprotéine est un composant du réseau microfibrillaire où elle interagit avec *LTBP1*, *FBN1* et *FBN2*. Ce réseau sert de réservoir pour TGF-  régulant ainsi sa biodisponibilité.

- *FBN1* :

Il s'agit d'un gène de 65 exons qui s'étend sur 230 kb, localisé en 15q21.1, codant pour la fibrilline 1 (FBN1). Cette glycoprotéine est le composant principal des microfibrilles de la matrice extra-cellulaire. Les microfibrilles participent à la constitution du tissu conjonctif élastique et non élastique. La fibrilline 1 est ubiquitaire, mais principalement exprimée dans le muscle lisse, et le placenta. C'est une protéine de 330 kDa comprenant 2871 acides aminés formant 59 domaines.

Les variations responsables de la DG et la DA sont confinées aux exons 41 et 42 codant pour le domaine TB5. Ces variations entraînent une désorganisation du réseau microfibrillaire, et une augmentation des composants de la voie TGF- $\beta$ .

Des variations de ce gène sont également associées au syndrome de Marfan, caractérisé par une grande taille avec dolichosténomélie, des atteintes cardio-vasculaires et des manifestations ophtalmologiques.

- *LTBP3* :

*LTBP3* est localisé en 11q13.1 et code pour une protéine appartenant à la famille des protéines TGF- $\beta$  binding (LTBP), comprenant 4 protéines présentes dans le réseau microfibrillaire de la matrice extra-cellulaire et ayant une structure similaire aux fibrillines. Elles sont également impliquées dans la régulation de la biodisponibilité de TGF- $\beta$ . Les variations pathogènes de *LTBP3* sont responsables d'une désorganisation du réseau microfibrillaire.

La corrélation génotype-phénotype est difficile à établir devant la variabilité de ces maladies. Il semblerait toutefois que certaines variations soient associées à des présentations plus sévères que d'autres dans les études récentes :

- *ADAMTSL2* : Les variations de ce gène sont uniquement rapportées dans la DG et semblent être associées à des complications cardiorespiratoires modérées à sévères.

- *FBN1* : Les variations de ce gène sont rapportées dans la DG et la DA et sont associées à un spectre de sévérité variable. Des débuts de corrélations génotype-phénotype émergent : la suppression du pont disulfure essentiel à la structure du domaine TB5 serait associée à un phénotype plus sévère, mais à ce jour, le niveau de preuve reste faible.

- *LTBP3* : Les variations de ce gène sont rares et rapportées dans la DG et la DA. Le nombre de variations décrites est insuffisant pour établir une corrélation génotype-phénotype.

La DG a longtemps été considérée comme une maladie de surcharge devant le tableau clinique regroupant l'épaississement valvulaire et trachéal, l'hépatomégalie, l'enraidissement articulaire progressif et la dysmorphie.

Les prélèvements de foie, peau et trachée, inutiles pour le diagnostic, montrent des vacuoles lysosomales, et une accumulation d'héparane dans le foie. Au niveau cardiaque, les études histologiques montrent une fibrose diffuse des valves avec des cordages enchâssés dans du collagène.

Dans la DA, l'étude au microscope électronique montre une désorganisation du cartilage de croissance, une répartition anormale du collagène autour des lacunes et une accumulation de glycogène.

### 3.5. Évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

Un bilan initial doit être effectué pour rechercher les manifestations de la maladie et les complications associées. Il constitue le point de départ du suivi qui doit être mis en place.

Le pronostic de ces dysplasies repose sur l'apparition des complications vitales liées aux atteintes cardiopulmonaires essentiellement.

Le bilan initial doit ainsi comporter un examen clinique complet mais aussi orienté sur les organes cibles des atteintes multi-systémiques (Tableau 1) :

- Bilan de la croissance : taille, poids, envergure, calcul de l'indice de masse corporelle, périmètre crânien, courbe de croissance, stade pubertaire
- Evaluation du développement psychomoteur et examen neurologique
- Bilan cardiologique : auscultation cardiopulmonaire, avec échocardiographie (ETT) à la recherche de valvulopathie, HTAP, CIA, CIV, et ECG
- Bilan respiratoire : auscultation cardiopulmonaire avec EFR (à partir de 6 ans) à la recherche de syndrome obstructif ou restrictif, TDM thoracique (à réaliser à 6 ans), enregistrement polygraphique du sommeil à la recherche de SAOS systématique à 2 ans (plus précoce en cas de symptômes de SAOS),
- Bilan ORL : recherche d'une hypertrophie adéno-amygdalienne, examen endobuccal et nasofibroscopie à la recherche d'un obstacle nasal, pharyngé ou laryngé, otoscopie à la recherche d'une otite séromuqueuse et audiométrie.
- Bilan des voies aériennes en cas de doute sur un obstacle laryngo-trachéal : scanner cervico-thoracique des voies aériennes (de l'épiglotte à carène), endoscopie laryngo-trachéale sous anesthésie générale à la recherche d'une sténose des voies aériennes,
- Bilan rhumatologique et orthopédique : Examen de la marche, évaluation de la statique rachidienne (recherche d'une gibbosité, d'une modification des courbures sagittales physiologiques), examen des articulations (recherche d'une limitation de la mobilité articulaire, d'un flessum de coudes et de hanches, et de signes de canal carpien) Examen radiographique du squelette avec notamment recherche de signe d'une atteinte du noyau épiphysaire fémoral ou de dysplasie de hanche. Examens complémentaires selon la clinique (échographie articulaire, EMG, ...)
- Bilan ophtalmologique : mesure de l'acuité visuelle et fond d'œil, à la recherche de myopie, astigmatisme, œdème papillaire. De plus, l'examen ophtalmologique est nécessaire pour rechercher des signes orientant un syndrome de Weill-Marchesani (microsphérophakie, myopie forte, glaucome, ectopie du cristallin), diagnostic différentiel de la dysplasie géléophysique et acromicrique.

Tableau 1 : Bilan initial

Intervenants	Objectifs	Examens
Médecin référent	Suivi habituel Dépistage infections ORL récidivantes, SAOS, asthme Recherche d'hépatosplénomégalie	Courbe de croissance Indice de masse corporelle Auscultation cardiopulmonaire

	Évaluation du développement psychomoteur Calendrier vaccinal	
Généticien clinicien Centre de référence	Diagnostic clinique et moléculaire Conseil génétique Centralisation du suivi	Examen clinique Études moléculaires
Cardiologue	Recherche de valvulopathie, HTAP, CIV, CIA	ETT, ECG
Pneumologue	Recherche de trouble ventilatoire restrictif, asthme, SAOS	Examen clinique A 2 ans : Polysomnographie A 6 ans : EFR, TDM thoracique
ORL	Recherche d'obstacle des voies aériennes : hypertrophie adéno-amygdalienne, autres obstacles nasaux, pharyngés, laryngés ou trachéaux ; otite séreuse chronique et surdité de transmission	Examen clinique, nasofibroskopie, audiométrie. En cas de doute sur un obstacle laryngo-trachéal : TDM cervico-thoracique et endoscopie laryngotrachéale
Orthopédiste ou rhumatologue	Trouble de la statique rachidienne, recherche de limitation(s) articulaire(s), nécrose de l'épiphyse fémorale supérieure, syndrome du canal carpien	Radiographies du rachis de face et profil, du bassin, des mains et pieds de face, + /- autres articulations douloureuses et/ou limitées, EMG du canal carpien si symptômes
Ophthalmologue	Trouble de la réfraction, pseudo-œdème papillaire éliminer les diagnostics différentiels	Fond d'œil
Kinésithérapeute	évaluation des mobilités articulaires et mise en place d'un autoprogramme adapté	

### 3.6. Diagnostics différentiels

Le syndrome de Weill-Marchesani et le syndrome de Myhre font également partie des dysplasies acroméliques.

#### 3.6.1. Syndrome de Weill-Marchesani (SWM) OMIM 277600, 608328, 614819

Le SWM a été décrit historiquement par 2 ophtalmologistes en 1932 et 1939. La présentation clinique globale est similaire au DA et DG avec une petite taille, une brachydactylie, une raideur articulaire inconstante, une peau épaisse, un aspect pseudomusclé. Cependant, les patients présentent des manifestations ophtalmologiques caractéristiques du SWM :



microsphérophakie, subluxation du cristallin avec forte myopie, glaucome, cataracte. La principale complication oculaire est le glaucome secondaire dit phacogène, classiquement révélé par des épisodes de blocages pupillaires et crises itératives d'hypertonie oculaire par fermeture de l'angle irido-cornéen.

Les signes radiologiques comprennent un raccourcissement des os longs, un retard d'âge osseux, des phalanges proximales élargies.

La petite taille concerne la plupart des patients présentant un SWM. La taille adulte moyenne se situe entre 1,42 m et 1,69 m chez l'homme, et 1,30 m et 1,57 m chez la femme.

Des manifestations cardiaques sont fréquentes comme une sténose de la valve pulmonaire, une insuffisance de la valve mitrale, une sténose de la valve aortique, une persistance du canal artériel, ou une communication interventriculaire. Des cas d'anévrisme de l'aorte thoracique et de dissection carotidienne ont été décrits.

Le retard intellectuel est rare et reste modéré quand il est présent.

Dans le SWM, il n'y a pas d'hépatomégalie, et des cas de sténose trachéale ont déjà été décrits. La prévalence du SWM est estimée à environ 1/100 000.

Plusieurs modes de transmission sont décrits : mode autosomique récessif (*ADAMTS10*, *ADAMTS17*, *LTPB2*) et autosomique dominant (*FBN1*). La pénétrance est complète dans les formes autosomiques récessives et dominantes avec une expressivité variable.

Le bilan initial doit comporter :

- un bilan ophtalmologique : examen complet à la recherche des atteintes caractéristiques de SWM (microsphérophakie, myopie, glaucome, cataracte),
- un bilan cardiologique : recherche de persistance du canal artériel, d'anomalies aortiques ou valvulaires par l'ETT, ECG à la recherche de QT long
- un bilan orthopédique : évaluation de la raideur articulaire, brachydactylie,
- un conseil génétique : réalisé en centre de référence, information du patient et de sa famille de la nature de la maladie, et de l'enjeu concernant le risque de transmission à la descendance.

### 3.6.2. Syndrome de Myhre (SMy) OMIM 139210

Le SMy a été caractérisé dès 1981 par l'association d'une petite taille, une brachydactylie, une dysmorphie faciale, une peau épaisse, un aspect pseudo-musclé et une raideur articulaire. En 1998, ce même syndrome avait alors été décrit sous l'appellation LAPS syndrome (sténose laryngo-trachéale, arthropathie, prognathisme, petite taille).

La prévalence du SMy est estimée à moins de 1 / 1 000 000.

La dysmorphie faciale est caractérisée par de petites fentes palpébrales, une hypoplasie maxillaire, un prognathisme, un philtrum court et un prognathisme.

Les signes ostéo-articulaires sont la présence d'une raideur articulaire, une brachydactylie, des épiphyses en cône, des os tubulaires raccourcis, des ailes iliaques hypoplasiques, des côtes élargies, des pédicules vertébraux larges et une voûte du crâne épaissie.

Le retard de croissance peut être prénatal, et engendrer un petit poids de naissance. Le retard de développement psychomoteur et la déficience intellectuelle sont de sévérité variable. Il peut exister des troubles neurosensoriels de type surdité d'origine mixte. Des manifestations ophtalmologiques ont été rapportées : troubles de la réfraction, cataracte congénitale, dystrophie rétinienne et pseudo-œdème papillaire. Les patients présentant un SMy peuvent également présenter une atteinte multi-systémique, avec HTA, insuffisance broncho-pulmonaire, péricardite, sténose laryngo-trachéale. Une puberté d'apparition précoce a été décrite chez ces patients.

L'obstruction des voies aériennes supérieures touchent environ 13% des SMY. Elle peut toucher la totalité des voies aériennes (rhinopharynx, oropharynx, larynx et trachée). Elle est fréquemment décrite comme multi-étagée. L'analyse histologique retrouve un tissu inflammatoire ou des séquelles de processus inflammatoire : de la fibrose, du tissu de granulation et de l'hyperkératose. Ces sténoses, bien qu'inflammatoires, ne sont pas nécessairement secondaires d'une atteinte muqueuse préalable : des formes idiopathiques ont été décrites. L'évolution spontanée est l'aggravation des sténoses et la multiplication des localisations.

Des variations pathogènes monoalléliques du gène *SMAD4*, d'expression dominante, sont responsables du SMY. Elles affectent la voie de signalisation TGF- $\beta$  / BMP (*Bone Morphogenic Protein*), ce qui perturbe l'homéostasie de la matrice extra-cellulaire. Les variations récurrentes p.Ile500Thr, p.Ile500Val et p.Ile500Met ont été décrites, ainsi que p.Arg496Cys. Le résidu Ile500 est situé dans le domaine Mad Homology 2 (MH2) de SMAD4 nécessaire à l'oligomérisation de SMAD et à la transduction du signal TGF- $\beta$  / BMP. Les variations de ce résidu entraînent une perturbation de l'expression des gènes cibles des TGF- $\beta$  et des BMP impliqués dans l'homéostasie de la matrice extracellulaire.

Des études ont montré un impact positif de l'administration de Losartan sur la désorganisation de la matrice extra-cellulaire. Le mécanisme par lequel le Losartan, antagoniste du récepteur de type I de l'angiotensine II (Ang II), freine le TGF- $\beta$  reste incertain.

Le suivi au long cours de ces patients montre que l'évolution de ces manifestations est progressive, avec parfois des complications vitales (cardiomyopathie, péricardite constrictive, sténose aortique, coarctation aortique, sténose laryngo-trachéale).

### 3.7. Annonce du diagnostic / Information du patient

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée par le médecin spécialiste ayant évoqué le diagnostic, ou le médecin prescripteur de l'analyse moléculaire ayant permis de confirmer le diagnostic.

L'objectif est de donner au patient et/ou ses représentants légaux s'il est mineur, les principales caractéristiques de la maladie, les possibilités de prise en charge et de suivi, ainsi que les possibilités de conseil génétique. L'information donnée porte essentiellement sur la nature de la maladie et son mode de transmission chez les apparentés, les symptômes et les signes d'alerte qui doivent conduire à une consultation rapide, les traitements, les complications possibles, la planification des consultations de suivi, les mesures d'accompagnement social (médecine scolaire ou médecine du travail). Le cas particulier de la grossesse peut être abordé selon les circonstances.

Le soutien psychologique au patient et à sa famille est vivement recommandé.

Les médecins référents du patient sont avertis du diagnostic et de la prise en charge par un courrier reprenant les différents points discutés lors de la consultation d'annonce.

Compte tenu de la complexité des informations délivrées, l'organisation d'une seconde consultation quelques semaines après l'annonce du diagnostic peut s'avérer nécessaire pour reprendre avec la famille les questions restées en suspens. Un suivi psychologique y sera associé en fonction des besoins de la famille

Le centre de référence propose un suivi pluridisciplinaire, quand cela est possible, dans le cadre d'un hôpital de jour coordonné par le médecin spécialiste référent, afin de faciliter l'accompagnement du patient et de sa famille et regrouper les différents examens nécessaires au suivi.

### 3.8. Conseil génétique

Les DG et DA rentrent dans le cadre des dysplasies acroméliques, qui sont des pathologies génétiques rares. En fonction de la variation identifiée chez le probant, il est nécessaire d'apporter une information claire sur le mode de transmission chez les apparentés et de proposer un conseil génétique familial. Le mode de transmission autosomique dominant lié aux des gènes *FBN1* et *LTBP3* sont associées aux DG et DA, alors que le mode de transmission autosomique récessif est lié au gène *ADAMTSL2* est associé à la forme récessive de DG. Bien que la sévérité soit variable, la pénétrance est complète.

Forme dominante de DA et DG liées à des variations hétérozygotes des gènes *FBN1* et *LTBP3*. En cas de variation survenue *de novo* chez le probant, les parents ont un risque faible de récurrence pour une prochaine grossesse (estimé à 1% lié au risque de mosaïque germinale). Le cas index a 50% de risque de transmettre la variation à sa descendance et donc 50% de risque d'avoir un enfant porteur de la maladie (pénétrance complète). Le conseil génétique est en revanche rassurant pour la fratrie, qui n'a pas de risque supérieur à celui de la population générale de donner naissance à un enfant atteint de la pathologie.

En cas de variation héritée d'un des parents (et donc atteint de la maladie), le couple a un risque de 50% d'avoir un enfant porteur de la maladie à chaque grossesse.

Forme récessive de DG liée à des variations de *ADAMTSL2*.

Pour les parents du cas index, le couple a 25% de risque de transmettre les 2 variations à chaque grossesse et donc 25% de risque d'avoir un enfant porteur de la maladie. Le conseil génétique est rassurant pour le cas index et sa fratrie (excepté en cas d'union intrafamiliale où la recherche de la variation familiale peut être effectuée chez le conjoint ou la conjointe) du fait de la prévalence faible des hétérozygotes dans la population générale.

## 4. Prise en charge

### 4.1. Objectifs

Dépister et prendre en charge les complications

Augmenter le taux de survie des formes graves

Améliorer la fonction cardio-respiratoire

Améliorer la fonction squelettique, la croissance, la mobilité, l'autonomie, la qualité de vie

Contrôler la douleur

Prévenir les complications orthopédiques

Assurer une prise en charge précoce pluridisciplinaire afin de diminuer les répercussions de la maladie

Assurer une éducation thérapeutique du patient et de sa famille

### 4.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge est multidisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste ou traitant, en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétence.

Néonatalogistes

Pédiatres et médecins généralistes

Génétiiciens

Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication

Chirurgiens orthopédistes

Rhumatologues

Cardiologues

Pneumologues

ORL

Ophthalmologistes

Endocrinologues

Médecins rééducateurs fonctionnels

Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, radiologues, neurologues, etc.)

Kinésithérapeutes

Ergothérapeutes

Assistante sociale

### 4.3. Prise en charge thérapeutique

#### 4.3.1. Traitement symptomatique

##### 4.3.1.1. Prise en charge cardiologique

La consultation de cardiologie permet de dépister les complications avérées et de les traiter précocement. Un remplacement valvulaire peut être décidé en fonction de la sévérité de la valvulopathie. Environ 30 à 40% des enfants ayant une valvulopathie sont finalement opérés.

Toute indication de chirurgie cardiaque doit être discutée en réunion pluridisciplinaire afin de mesurer les bénéfices et les risques de l'intervention.

Une consultation ORL est indispensable avant toute intubation programmée (cf. §.4.3.1.7 consacrée au bilan préopératoire). La prévention des infections est primordiale dans les valvulopathies, et il est important d'éduquer le patient, en l'informant des précautions à prendre en cas de geste médical invasif (endoscopie, soins dentaires etc...).

En fonction de la valvulopathie, lorsqu'une technique interventionnelle percutanée n'est pas adaptée, un remplacement valvulaire ou une intervention réparatrice peuvent alors être proposés. Le type de prothèse valvulaire dépend de l'âge et de l'état général du patient et est discuté dans un centre de référence.

L'hypertension pulmonaire peut évoluer de façon défavorable et entraîner une dyspnée d'effort sévère et une défaillance cardiaque droite, *a fortiori* si elle est associée à une sténose des voies aériennes. Les efforts physiques et toute situation à risque de majorer l'hypoxie deviennent alors contre-indiqués (par exemple, séjour en altitude). L'instauration d'un traitement par diurétiques et régime sans sel ainsi que l'oxygénothérapie permettent de diminuer les signes de surcharge ventriculaire droite et d'améliorer la symptomatologie s'il n'y a pas de facteur aggravant identifié. La limitation à l'effort est souvent difficile à quantifier compte tenu des limitations orthopédiques et pneumologiques.

#### 4.3.1.2. Prise en charge pneumologique

Les infections broncho-pulmonaires récidivantes doivent être documentées si possible et traitées par antibiothérapie adaptée.

En fonction des constatations cliniques et des explorations fonctionnelles, le traitement médical d'un trouble ventilatoire obstructif peut être introduit, par corticothérapie et  $\beta_2$  agonistes.

La présence d'un SAOS nécessite une prise en charge spécifique et la mise en place d'une ventilation par PPC si le SAOS est sévère.

#### 4.3.1.3. Prise en charge ORL

La prise en charge des otites moyennes aiguës à répétition et les otites séreuses chroniques peut impliquer la mise en place d'aérateurs trans-tympaniques. Les hypertrophies adénoïdo-amygdales avec syndromes d'apnées obstructives du sommeil peuvent requérir une adénoïdectomie ou une amygdalectomie.

Dans les sténoses laryngo-trachéales, le traitement doit être aussi peu invasif que possible et éviter si possible l'intubation ou surtout la trachéotomie qui sont à risques de majoration rapide des remaniements locaux inflammatoires et granulomateux. Des corticoïdes locaux, notamment en aérosols, de la ventilation non invasive au masque, ou des dilatations laryngo-trachéales douces au ballonnet peuvent être proposés. En cas de granulations laryngées ou trachéales chez un patient trachéotomisé, en dehors des corticoïdes locaux et des dilatations, il peut être utile de changer le matériau de la canule, ainsi que son diamètre ou sa longueur. Afin de limiter les risques de telles sténoses, les intubations endotrachéales doivent avoir des indications limitées, être réalisées avec des sondes de petits diamètres et être laissées en place le moins longtemps possible.

Des études ont montré que l'administration d'un antagoniste de TGF- $\beta$  n'était que partiellement efficace, et ne permettait pas de bloquer complètement le processus de fibrose dans la sténose trachéale. Aucune étude n'a été effectuée chez les patients porteurs de dysplasie acromélique.

#### *4.3.1.4. Prise en charge orthopédique*

Une surveillance orthopédique ou rhumatologique annuelle chez l'enfant et tous les 2 à 3 ans chez l'adulte est nécessaire pour l'évaluation clinique de la statique rachidienne, des raideurs et/ou douleurs articulaires. Une évaluation de la douleur est nécessaire à chaque consultation. Le patient peut être adressé en consultation algologique (consultation douleur ou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD)) en cas de difficultés de prise en charge de la douleur par les mesures classiques.

Un bilan radiographique sera réalisé selon les besoins

Des nécroses épiphysaires fémorales supérieures sur des hanches dysplasiques ont été observées chez l'enfant. Les symptômes sont similaires à ceux de l'ostéochondrite primitive de la hanche (boiterie, douleurs et raideurs articulaires). Le dépistage et une prise en charge précoce adaptés sont indispensables pour limiter le risque de complications : la déformation progressive de la tête fémorale, avec une coxa magna et plana, aboutissant à une dysplasie majeure de la hanche. Le traitement est similaire à celui des ostéochondrites primitives de la hanche de l'enfant, associant une décharge par simple immobilisation plâtrée pour les plus jeunes qui peut être précédée d'une traction. La revascularisation épiphysaire est lente et une intervention chirurgicale est souvent nécessaire pour recentrer la tête fémorale dans le cotyle par une ostéotomie pelvienne. Si les déformations épiphysaires sont importantes, une acétabuloplastie type Chiari agrandissant le cotyle et permettant de couvrir la tête fémorale peut être indiquée. L'objectif de cette chirurgie est d'améliorer la fonction de la hanche et ainsi retarder la nécessité d'arthroplastie à l'âge adulte.

Des cas sévères de syndrome du canal carpien ont été décrits. Une attelle de repos +/- infiltration du canal carpien peuvent être proposées dans un premier temps. En cas d'échec ou de retentissement moteur un traitement chirurgical permettra d'éviter les complications irréversibles.

#### *4.3.1.5. Prise en charge ophtalmologique*

Les troubles de la réfraction doivent être quantifiés et corrigés.

La présence d'un aspect d'œdème papillaire doit être notée et son existence nécessite une évaluation dans un centre de référence. La présence d'une excavation papillaire anormale doit faire rechercher des signes de glaucome. En cas d'anomalie, le patient devrait être référé dans un centre de référence.

#### *4.3.1.6. Prise en charge du retard de croissance*

Le retard de croissance dans les 2 dysplasies entraîne une petite taille avec des os longs courts (taille finale comprise entre -3 et -6 DS), et prédomine sur les extrémités (brachymétacarpie et brachymétatarsie). Le retard d'âge osseux est constant, mais la lecture de l'âge osseux n'est pas appropriée chez les enfants présentant une brachydactylie ; dans ce cas l'évaluation de la maturation osseuse se fait essentiellement par comparaison avec l'examen précédent.

Il est recommandé de surveiller la croissance chez l'enfant de façon rapprochée jusqu'à la taille finale (tous les mois jusqu'à l'âge de 6 mois, tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, puis tous les ans).

Le traitement par GH n'est pas standardisé, et il est difficile d'évaluer son efficacité dans cette population de patients.

Si une cassure de courbe de croissance est constatée, une évaluation du taux d'IGF1 circulant et une analyse de la sécrétion stimulée d'hormone de croissance doivent être réalisées.

#### *4.3.1.7 Prise en charge péri-opératoire*

La prise en charge opératoire des individus porteurs de DG et DA doit être discutée en centre de référence/compétence.

Bilan pré-opératoire :

Un bilan préopératoire est nécessaire à tout âge pour les DG et DA afin d'anticiper d'éventuelles complications cardiorespiratoires comprenant :

- une consultation cardiologique avec ETT et ECG
- une consultation pneumologique
- une consultation ORL

La consultation d'anesthésie pré-opératoire permet de faire le bilan des voies aériennes, éventuellement avec l'aide des pneumologues et des ORL. Les difficultés potentielles de ventilation au masque, d'intubation et d'extubation sont évaluées en s'aidant d'un examen oropharyngé à l'abaisse-langue et d'une fibroscopie vigile nasale, pharyngée et laryngée supra-glottique réalisée en consultation. En cas de doute sur une atteinte laryngo-trachéale, une TDM cervico-thoracique avec estimation du calibre laryngo-trachéal sera réalisée. Une endoscopie laryngotrachéale sous anesthésie générale peut également être réalisée avant une intervention chirurgicale.

Lors de l'intervention chirurgicale :

En cas d'anesthésie générale, il faut privilégier l'utilisation d'un masque laryngé si cela est possible afin d'éviter les lésions laryngo-trachéales et les sténoses secondaires. Sinon, dans le même objectif, une sonde d'intubation de calibre plus petit que celui voulu par l'âge et le poids du patient peut être utilisée.

#### *4.3.2. Prise en charge en médecine physique et réadaptation (MPR) et rééducation*

##### *4.3.2.1. MPR*

La médecine physique et de réadaptation s'inscrit dans une approche globale et pluridisciplinaire du patient. Elle se base sur des évaluations initiales du retentissement de la maladie pour mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires visant à prévenir, réduire ou compenser les conséquences fonctionnelles et psychologiques de la maladie.

Le médecin MPR coordonne les soins de rééducations administrés au patient, en lien avec les différents praticiens. Il aide les rééducateurs à fixer des objectifs réalistes auprès du patient et de sa famille et faire une synthèse des progrès du patient.

##### *4.3.2.2 kinésithérapie*

Le bilan kinésithérapique cible principalement l'évaluation des amplitudes articulaires, des rétractions musculaires, de la mobilité globale et du retentissement douloureux.

Les objectifs de la prise en charge découlent du bilan initial.

La rééducation précoce et régulière permet de limiter les rétractions articulaires et d'améliorer les capacités fonctionnelles (entraînement à l'effort et l'endurance selon les capacités du patient).

#### *4.3.2.3. Ergothérapie*

Le bilan d'ergothérapie permet de repérer des difficultés fonctionnelles dans les activités quotidiennes des patients. Alors, pourront être proposées des adaptations d'aides au quotidien notamment pour la petite taille et une meilleure utilisation des mains (brachydactylie et rétractions articulaires). Ces adaptations permettent de préserver l'indépendance et l'autonomie des patients. Cela peut passer par la confection d'orthèses, l'installation d'aides techniques ou l'aménagement du domicile. Une évaluation normée pourra être réalisée pour tenir compte des difficultés du patient et ses progrès. Une visite au domicile du patient pourra être nécessaire pour adapter au mieux les aides techniques à la vie quotidienne et à ses besoins.

#### *4.3.2.4 Activité Physique Adaptée (APA)*

La pratique d'une activité physique est bénéfique sur la santé physique et mentale. Si nécessaire, une prise en charge en Activité Physique Adaptée (APA) peut être proposée. Elle permet une évaluation et une adaptation individuelle de l'activité physique compatible avec les possibilités motrices du patient, ses envies, et les capacités locales. Des liens pourront être donnés à la famille.

Le mouvement est à envisager sous toutes ses formes, en respectant les limitations articulaires et la douleur.

### 4.3.3. Autre

#### *4.3.3.1 Prise en charge orthophonique*

Une évaluation orthophonique initiale ainsi qu'une rééducation sont parfois nécessaires lors de la survenue d'une surdité de transmission en rapport avec l'otite séreuse chronique. L'évolution peut se faire vers un léger retard de langage, qui se rattrapera après prise en charge de la surdité (après pose d'aérateurs trans-tympaniques).

#### *4.3.3.2 Soutien psychologique*

Des entretiens psychologiques sont proposés pour permettre au patient et à sa famille d'être accompagnés suite à l'annonce diagnostique et évaluer l'impact de la maladie dans leur vie. Un meilleur accompagnement du patient et de ses aidants permet de mieux gérer les situations de stress du quotidien : dégradation clinique, complication secondaire grave, infections à répétition. La petite taille peut être à l'origine d'une souffrance psychologique qu'il faudra rechercher et prendre en charge.

#### *4.3.3.3. Essai thérapeutique*

Aucun essai thérapeutique n'est en cours à ce jour.



#### 4.3.4. Prise en charge sociale

Dès le diagnostic, le patient et ses proches peuvent être orientés vers une assistante sociale, qui va les aider dans leurs démarches de prise en charge, en évaluant leurs besoins, qui peuvent changer au cours du suivi de la maladie.

##### 4.3.4.1. Prise en charge en ALD

Bien que les DA et DG ne figurent pas dans la liste des 30 ALD exonérantes, la prise en charge en tant qu'ALD hors-liste peut être accordée sur examen du dossier (CSS, art. L. 322-3 et D. 322-1).

- Cas d'une affection grave, caractérisée, ne figurant pas sur cette liste, mais nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (affection hors liste). Il s'agit d'affection de forme évolutive ou invalidante non inscrite sur la liste des 30 maladies.
- Cas de plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant résultant de plusieurs affections caractérisées, nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (polypathologie).

##### 4.3.4.2. Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)

Les patients (ou leurs parents) peuvent remplir un formulaire de demande d'aide auprès de la MDPH quand la maladie entraîne un handicap lié aux complications cardiorespiratoires ou musculo-squelettique. Ce dossier « MDPH » peut permettre d'obtenir par exemple des compensations financières pour couvrir les frais liés au handicap (aménagement du domicile, aides techniques...) ou bien, une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé chez un adulte qui présente des difficultés dans son activité professionnelle

Les MDPH sont des groupements d'intérêt public qui ont été créés par la loi n° 2005-102 du 11 février 2005. Dans chaque département, les MDPH accueillent, informent, accompagnent et conseillent les personnes handicapées et leurs proches, leur attribuent des droits.

Au sein de la MDPH, la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) décide des droits de la personne handicapée.

##### 4.3.4.3. Projet d'Accueil Individualisé (PAI)

Il est primordial d'assurer une scolarité adaptée aux enfants atteints de DA ou DG. Malheureusement, lorsque le retentissement du retard de croissance et de la raideur articulaire est important, ces enfants peuvent se retrouver en difficulté en milieu scolaire, si l'environnement n'est pas adapté.

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) a été instauré par la circulaire n°2003-135 concernant l'accueil des enfants et adolescents atteints de troubles de santé. Il peut s'appliquer à partir de l'entrée en crèche, jusqu'au lycée.

Il s'agit d'un dispositif qui est le résultat de la concertation entre toutes les personnes concernées : l'enfant lui-même, sa famille, l'établissement d'accueil, les professionnels de santé qui le suivent, le professionnel de santé rattaché à la structure d'accueil.

En fonction des besoins thérapeutiques de l'enfant, les modalités particulières de la vie quotidienne dans la collectivité sont précisées :

- les conditions des prises de repas, les adaptations nécessaires concernant le matériel d'écriture ou la hauteur des bureaux et chaises par exemple,
- les interventions médicales, paramédicales ou de soutien, leur fréquence, leur durée, leur contenu,
- les méthodes et les aménagements souhaités.

#### 4.3.5. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique fait intégralement partie de la prise en charge. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'adhérence du patient et de ses proches. Elle permet au patient (et à sa famille) de mieux connaître sa maladie et ainsi mieux gérer son suivi au long cours en devenant acteur de sa prise en charge.

En particulier, le patient doit ainsi être capable de reconnaître les signes d'aggravation clinique qui nécessiterait une consultation en urgence. Par exemple, reconnaître une majoration de la dyspnée reflétant l'évolution défavorable d'une valvulopathie qui était surveillée jusque-là.

#### 4.3.6. Association de patients

Quand cela est possible, le recours aux associations de patients doit être systématiquement proposé.

Les associations ont souvent un rôle primordial d'information, de partage d'expérience, d'orientation et de soutien qui est précieux pour les patients et leurs proches qui est précieux pour les patients et leurs proches.

L'Association des Personnes de Petite Taille (<https://appt.asso.fr/>), et le site français de la filière OSCAR ([www.filiere-oscar.fr](http://www.filiere-oscar.fr)) regroupant les centres consacrés aux maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage, apportent également des informations.

## 5. Suivi

### 5.1. Objectifs

Coordonner la prise en charge

Surveiller l'apparition de complications

Surveiller l'observance et l'adhésion au traitement

Prévenir les effets indésirables

Organiser un suivi adapté à la forme clinique, et planifier le rythme des consultations de surveillance et les examens complémentaires futurs

Renforcer le support social, scolaire, professionnel

Faciliter le passage de l'enfance à l'âge adulte

Les DA et DG sont des maladies évolutives. Le suivi systématique permet un dépistage précoce des complications cardiorespiratoires et orthopédiques, et donc une optimisation de la prise en charge. **Les professionnels de santé et les patients doivent être avertis de la nécessité d'un suivi régulier même en l'absence de complications initiales.**

### 5.2. Professionnels impliqués et modalités de coordination

La surveillance reste multidisciplinaire, coordonnée par le médecin spécialiste ou traitant, en concertation avec le centre de référence et/ou le centre de compétence.

Pédiatres et médecins généralistes

Génétiiciens cliniciens

Médecins urgentistes et réanimateurs confrontés à une complication secondaire

Médecins spécialistes confrontés à un symptôme associé (dermatologues, radiologues, neurologues, etc.)

Cardiologues

Pneumologues

Chirurgiens orthopédistes

Rhumatologues

ORL

Ophthalmologues

Endocrinologues

Médecins rééducateurs fonctionnels

Kinésithérapeutes

Ergothérapeutes

Psychologues

Assistantes sociales

### 5.3. Calendrier de prise en charge

Le suivi médical fait appel à une équipe pluridisciplinaire, dont le rythme des consultations peut varier en fonction de l'évolution clinique. Les objectifs du suivi, les examens complémentaires nécessaires et la fréquence des consultations est détaillé dans le calendrier de suivi (annexe ...).

#### 5.3.1. Bilan initial (cf §.3.5 Extension de la maladie)

#### 5.3.2. Suivi dans la petite enfance (0-3ans)

- Examen clinique systématique tous les mois jusqu'à 6 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans chez le médecin référent.
- Consultation en centre de référence tous les 6 mois jusqu'à 3 ans.
- Consultation cardiologique, pneumologique, orthopédique, ORL tous les ans en l'absence de complication avérée.
- Consultation orthopédique 1 fois par an, avec radiographie de bassin
- Consultation ophtalmologique à 9 mois et 2 ans.

#### 5.3.3. Suivi jusqu'à la puberté (3-10ans)

- Examen clinique systématique tous les ans chez le médecin référent.
- Consultation en centre de référence tous les ans
- Consultation cardiologique, pneumologique, orthopédique à 6 et 9 ans en l'absence de complication avérée.
- Consultation ORL à 6 ans
- Des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont effectuées et associées à la consultation de pneumologie à partir de 6 ans.
- Un TDM thoracique doit être réalisé à 6 ans, puis à renouveler en cas de symptômes
- Consultation orthopédique 1 fois par an, avec radiographie de bassin.
- Consultation ophtalmologique à 6 ans
- Consultation endocrinologique en cas de traitement par GH : tous les 3 à 6 mois (au moins 2 fois par an).

#### 5.3.4. Suivi jusqu'à l'âge adulte (11-18ans)

- Examen clinique systématique tous ans jusqu'au passage à l'âge adulte chez le médecin référent.
- Consultation en centre de référence à 11, 13 et 17 ans.
- Consultation cardiologique, pneumologique à 11, 13 et 17 ans en l'absence de complication avérée.
- Consultation ORL à 11 et 13 ans
- Consultation orthopédique 1 fois par an, avec radiographie de bassin
- Consultation ophtalmologique, rhumatologique en fonction des besoins.
- Suivi endocrinologique : en fonction des besoins.

#### 5.3.5. Suivi à l'âge adulte

- Suivi annuel chez le médecin référent
- Consultation en centre de référence tous les 2 ans
- Consultation cardiologique, pneumologique, ORL tous les 5 ans en l'absence de complication avérée.
- Consultation orthopédique tous les 5 ans en l'absence de nouveaux symptômes.
- Consultation ophtalmologique, rhumatologique en fonction des besoins.
- Prise en charge en MPR, séances de kinésithérapie, ergothérapie, soutien psychologique et suivi social en fonction des besoins.

Tableau 2 : Rythme et contenu des consultations de suivi

	Objectifs	A faire	Fréquence			
			0 - 3 ans	3 – 10 ans	11 – 18 ans	Âge adulte
<i>Médecin traitant</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Suivi systématique</li> <li>● Infection ORL récurrentes, OSM, SAOS, HMG</li> <li>● Développement psychomoteur</li> <li>● Vaccination</li> </ul>	<p>Courbe de croissance</p> <p>Examen Clinique complet</p>	<p>Tous les mois jusqu'à 6 mois,</p> <p>tous les 3 mois jusqu'à 2 ans,</p> <p>Tous les 6 mois jusqu'à 3 ans</p>	1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an
<i>Génécien</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Suivi médical systématique</li> <li>● Diagnostic clinique et moléculaire</li> <li>● Conseil génétique</li> <li>● Information sur les modalités de suivi, associations de patients</li> </ul>	<p>Clinique</p> <p>Études moléculaires</p> <p>Coordination de prise en charge</p>	Tous les 6 mois	1 fois par an	<input type="checkbox"/> 11 ans <input type="checkbox"/> 13 ans <input type="checkbox"/> 17 ans	Tous les 2-3 ans
<i>Cardiologue</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Valvulopathie</li> <li>● Hypertension pulmonaire</li> <li>● CIV, CIA</li> </ul>	<p>Clinique</p> <p>ECG</p> <p>ETT</p>	Au diagnostic puis 1 fois par an	<input type="checkbox"/> 6 ans <input type="checkbox"/> 9 ans	<input type="checkbox"/> 11 ans <input type="checkbox"/> 13 ans <input type="checkbox"/> 17 ans	Tous les 5 ans
<i>Pneumologue</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Syndrome restrictif/obstructif</li> <li>● Asthme</li> <li>● SAOS</li> </ul>	<p>Clinique</p> <p>EFR</p> <p>+/-Polygraphie ventilatoire</p>	Au diagnostic puis 1 fois par an	<input type="checkbox"/> 6 ans avec TDM thoracique <input type="checkbox"/> 9 ans	<input type="checkbox"/> 11 ans <input type="checkbox"/> 13 ans <input type="checkbox"/> 17 ans	Tous les 5 ans
<i>ORL</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Obstruction des voies aériennes</li> <li>● Hypertrophie adénoïdienne</li> <li>● Surdité de transmission</li> </ul>	<p>Examen endobuccal</p> <p>Otoscopie</p> <p>Nasofibroscope</p> <p>Audiométrie.</p>	Au diagnostic puis 1 fois par an	<input type="checkbox"/> 6 ans	<input type="checkbox"/> 11 ans <input type="checkbox"/> 13 ans	Tous les 5 ans
<i>Orthopédiste et/ou rhumatologue (�ge adulte)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rétractions articulaires</li> <li>● Dysplasie de hanche</li> <li>● Statique rachidienne</li> </ul>	<p>Examen Clinique</p> <p>Radiographie de bassin +/-EOS</p>	Au diagnostic puis 1 fois par an	1 fois par an	1 fois par an	Tous les 5 ans
<i>Ophthalmologiste</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Canal carpien</li> </ul>	<p>Clinique</p> <p>+/-EMG</p>		Si symptômes	Si symptômes	Si symptômes
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trouble de la réfraction</li> <li>● Astigmatisme</li> <li>● Œdème papillaire</li> <li>● Epaissement de cornée</li> </ul>	<p>Examen ophtalmologique avec FO</p>	<p>Au diagnostic</p> <p><input type="checkbox"/> 9 mois</p> <p><input type="checkbox"/> 2 ans</p>	<input type="checkbox"/> 6 ans	Si symptômes	Si symptômes
<i>MPR</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rétractions articulaires</li> </ul>	<p>Maintien des amplitudes articulaires</p>	Tous les 6 mois, rythme des rééducations personnalisé	Tous les 6 mois à annuel	6 à 12 mois rééducation personnalisée	En fonction des besoins



## 7. Annexes

### Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Pr Cormier-Daire (coordinatrice du CRMR MOC) et le Dr Pauline Marzin.

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

Pr Damien Bonnet, cardiologue pédiatre, Necker  
Pr Vincent Couloigner, ORL, Necker  
Pr Christophe Delacourt, pneumologue pédiatre, Necker  
Dr Laurence Iserin, cardiologue adulte, HEGP  
Dr Eugénie Koumakis, rhumatologue adulte, Cochin  
Dr Matthieu Robert, ophtalmologue, Necker  
Dr Zagorka Pejin, orthopédiste pédiatre, Necker  
Pr Michel Polak, endocrinologue pédiatre, Necker  
Dr Briac Thierry, ORL, Necker

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

Association des personnes de petite taille (APPT)  
Pr Martine Cohen-Solal, rhumatologue adulte, Lariboisière  
Dr Isabelle Courtois, Médecine physique et rééducation, CHU de saint Etienne  
Pr Françoise Debiais, Rhumatologue CHU de Caen  
Dr Alexandra Desdoits, rhumatologue pédiatre et algologue, CHU de Caen  
Dr Anne Dieux, généticienne, CHU de Lille  
Dr Thomas Edouard, endocrinologue, CHU de Toulouse  
Dr Bruno Goupil, médecin généraliste, Rennes  
Dr Bertrand Isidor, généticien, CHU de Nantes  
Pr Pierre Journeau, chirurgien infantile orthopédique, CHRU de Nancy  
Pr Thierry ODEnt, chirurgien orthopédique pédiatrique, CHU de Tours  
Dr Massimiliano Rossi, généticien, CHU de Lyon  
Pr Christian Roux, rhumatologue adulte, Cochin  
Dr Hina Simonnet, Médecin Physique et de Réadaptation pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, Paris  
Dr Elise Schaeffer, généticienne, CHU de Strasbourg  
Dr Marjolaine Willems, généticienne, CHU de Montpellier

## Annexe 2. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

Le présent PNDS 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](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) sera disponible sur le site internet du centre de référence.

Le contenu de ce PNDS 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

### Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 1960 et 2021 avec les mots clés suivants :

Acromelic dysplasia, geleophysic dysplasia, acromicric dysplasia, AND treatment, AND management, AND follow up.



## Annexe 3. Coordonnées des centres experts

### Réseau du centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles (MOC)

#### Centre de référence coordonnateur

Paris Necker	Valérie	Cormier-Daire	<a href="mailto:valerie.cormier-daire@inserm.fr">valerie.cormier-daire@inserm.fr</a>
--------------	---------	---------------	--

#### Centres de référence constitutifs

Paris Cochin	Christian	Roux	<a href="mailto:christian.roux@aphp.fr">christian.roux@aphp.fr</a>
--------------	-----------	------	--

Paris Lariboisière	Martine	Cohen-Solal	<a href="mailto:martine.cohen-solal@inserm.fr">martine.cohen-solal@inserm.fr</a>
--------------------	---------	-------------	--

#### Centres de compétences

Amiens	Gilles	Morin	<a href="mailto:gilles.morin@chu-amiens.fr">gilles.morin@chu-amiens.fr</a>
--------	--------	-------	--

Bordeaux	Julien	Van-Gils	<a href="mailto:julien.van-gils@chu-bordeaux.fr">julien.van-gils@chu-bordeaux.fr</a>
----------	--------	----------	--

Caen	Alexandra	Desdoits	<a href="mailto:desdoits-a@chu-caen.fr">desdoits-a@chu-caen.fr</a>
------	-----------	----------	--

Clermont-Ferrand	Christine	Francannet	<a href="mailto:cfrancannet@chu-clermontferrand.fr">cfrancannet@chu-clermontferrand.fr</a>
------------------	-----------	------------	--

Dijon	Marie	Bournez	<a href="mailto:marie.bournez@chu-dijon.fr">marie.bournez@chu-dijon.fr</a>
-------	-------	---------	--

Grenoble	Julien	Thevenon	<a href="mailto:JThevenon@chu-grenoble.fr">JThevenon@chu-grenoble.fr</a>
----------	--------	----------	--

Lille	Anne	Dieux	<a href="mailto:anne.dieux@chru-lille.fr">anne.dieux@chru-lille.fr</a>
-------	------	-------	--

Lyon	Massimiliano	Rossi	<a href="mailto:massimiliano.rossi01@chu-lyon.fr">massimiliano.rossi01@chu-lyon.fr</a>
------	--------------	-------	--

Marseille	Sabine	Sigaudy	<a href="mailto:sabine.sigaudy@ap-hm.fr">sabine.sigaudy@ap-hm.fr</a>
-----------	--------	---------	--

Montpellier	Marjolaine	Willems	<a href="mailto:m-willems@chu-montpellier.fr">m-willems@chu-montpellier.fr</a>
-------------	------------	---------	--

Nancy	Pierre	Journeau	<a href="mailto:p.journeau@chru-nancy.fr">p.journeau@chru-nancy.fr</a>
-------	--------	----------	--

Nantes	Bertrand	Isidor	<a href="mailto:bertrand.isidor@chu-nantes.fr">bertrand.isidor@chu-nantes.fr</a>
--------	----------	--------	--

Paris Trousseau	Hina	Simonnet	<a href="mailto:hina.simonnet@aphp.fr">hina.simonnet@aphp.fr</a>
-----------------	------	----------	--

Poitiers	Françoise	Debiais	<a href="mailto:francoise.debiais@chu-poitiers.fr">francoise.debiais@chu-poitiers.fr</a>
----------	-----------	---------	--

Rennes	Mélanie	Fradin	<a href="mailto:melanie.fradin@chu-rennes.fr">melanie.fradin@chu-rennes.fr</a>
--------	---------	--------	--

Rouen	Alice	Goldenberg	<a href="mailto:alice.goldenberg@chu-rouen.fr">alice.goldenberg@chu-rouen.fr</a>
-------	-------	------------	--

Saint-Etienne	Isabelle	Courtois	<a href="mailto:isabelle.courtois@chu-st-etienne.fr">isabelle.courtois@chu-st-etienne.fr</a>
---------------	----------	----------	--

Strasbourg	Elise	Schaefer	<a href="mailto:elise.schaefer@chru-strasbourg.fr">elise.schaefer@chru-strasbourg.fr</a>
------------	-------	----------	--

Toulouse

Thomas

Edouard

[edouard.t@chu-toulouse.fr](mailto:edouard.t@chu-toulouse.fr)

Tours

Thierry

Odent

[thierry.odent@univ-tours.fr](mailto:thierry.odent@univ-tours.fr)

## Diagnostic

### 8. Argumentaire

Thème	Source	Commentaires
Description historique de la DG	Vanace et al. Mitral stenosis in an atypical case of gargoylism: a case report with pathologic and histochemical studies of the cardiac tissues. <i>Circulation</i> . 1960 Jan;21:80-9.	Cas clinique portant sur un enfant âgé de 5 ans, avec une forme de retard statural sévère avec raideur articulaire, extrémités courtes et valvulopathie mitrale infiltrative.
Description historique de la DG	Spranger et al. Geleophysic dwarfism – a “focal” mucopolysaccharidosis? <i>Lancet</i> 1971 Jul 10;2(7715):97-8.	Cas cliniques portant sur 2 enfants (âgés de 3 et 6 ans) avec description initiale : retard de croissance, mains et pieds de petite taille, lèvre supérieure épaisse, nez court, narines antéversées, hypertélorisme, raideur articulaire, cardiomégalie, hépatomégalie.
Description historique de la DA	Maroteaux et al. Acromicric dysplasia. <i>Am J Med Genet</i> . 1986;24:447–459.	Cas cliniques descriptifs portant sur 6 patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taille et poids de naissance normaux. Apparition du retard après l'âge de 2 ans. Pas de trouble du développement pubertaire.</li> <li>- Faciès caractéristique : fentes palpébrales étroites, nez large et court avec narines antéversées.</li> <li>- Intelligence normale.</li> </ul> Meilleur pronostic que dans la DG.
Prévalence	Le Goff et al. Genetic and molecular aspects of acromelic dysplasia. <i>Pediatr Endocrinol Rev PER</i> . 2009;6:418–423.	Description de 55 cas dans le monde, prévalence < 1/1 000 000.
Diagnostic clinique des DA et DG – histoire périnatale et croissance	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-	Étude monocentrique portant sur 22 patients DG (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge

## Diagnostic

	phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). 60% des patients avaient une taille et poids de naissance normaux. - DG : pas de suspicion diagnostique dans 14 cas malgré les anomalies échographiques prénatales (polyhydramnios, os longs courts, RCIU). Poids de naissance : 30 <sup>ème</sup> percentile, taille de naissance : 15 <sup>ème</sup> percentile. Retard de croissance dès la 1 <sup>ère</sup> année de vie dans tous les cas. - DA : RCIU chez 1 patient. Poids de naissance : 20 <sup>ème</sup> percentile, taille de naissance : 25 <sup>ème</sup> percentile. Retard de croissance dès la 1 <sup>ère</sup> année de vie dans tous les cas.
Diagnostic clinique des DA et DG – Développement psychomoteur	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge 12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). Développement psychomoteur normal dans tous les cas. Léger retard de langage lié aux complications ORL.
Diagnostic clinique de la DG	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	Petite taille, mains et pieds de petite taille, limitations articulaires et contractures, dysmorphie faciale, peau épaisse, valvulopathie, intellect normal, hépatomégalie, sténose trachéale, infections des voies aériennes supérieures.

## Diagnostic

Diagnostic clinique de la DG	Allali et al. Molecular screening of ADAMTSL2 gene in 33 patients reveals the genetic heterogeneity of geleophysic dysplasia. J Med Genet. 2011;48:417–421.	Étude portant sur 33 patients DG dont 14 avaient une mutation dans <i>ADAMTSL2</i> (13 nouvelles mutations). Caractéristiques cliniques : petite taille, petites extrémité (mains et pieds), raideur articulaire, peau épaisse, pseudo-hypertrophie musculaire. Faciès typique avec visage rond, expression « joviale », petit nez avec narines antéversées et arête nasale large, philtrum long et aplati, lèvre supérieure fine, fentes palpébrales fines.
Diagnostic clinique de la DA	Maroteaux et al. Acromicric dysplasia. Am J Med Genet. 1986;24:447–459.	Étude portant sur 6 patients DA : - Taille et poids de naissance normaux. Apparition du retard après l'âge de 2 ans. Pas de trouble du développement pubertaire. - Faciès caractéristique : fentes palpébrales étroites, nez large et court avec narines antéversées. - Intelligence normale.
Diagnostic clinique de la DA	Faivre et al. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance. J Med Genet. 2001;38:745–749.	Étude portant sur 22 patients DA (âgés de 4,5 ans à 53 ans) issus de 15 familles différentes : petite taille avec périmètre crânien normal, membres raccourcis, dysmorphies faciales (face ronde, fentes palpébrales fines, nez bulbeux et narines antéversées, philtrum long et proéminent, petite bouche, sourcils bien dessinés, cils longs), limitation des amplitudes articulaires, muscles bien développés, cyphoscoliose ou lordose, anomalies des mains et des pieds, intelligence

## Diagnostic

		normale, infections fréquentes des voies aériennes respiratoires.
Diagnostic clinique des DA et DG	Le Goff et al. Mutations in the TGFβ binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias. Am J Hum Genet. 2011;89:7–14.	Étude portant sur 19 patients DG et 10 DA. - DG : visage rond, expression « joviale », nez court, hypertélorisme, philtrum long et aplati, lèvre supérieure fine, valvulopathie d'aggravation progressive, anomalie de la marche, sténose trachéale, insuffisance respiratoire. - DA : visage rond, sourcils bien dessinés, cils longs, nez bulbeux avec narines antéversées, philtrum long et proéminent, petite bouche avec lèvres épaisses, voix rauque, apparence pseudomusclée, encoche interne de la tête fémorale. Aucune anomalie cardiaque.
Diagnostic clinique des DA et DG – Manifestations cardiaques	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge 12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). - DG : 68% des patients ont présenté un épaissement post-natal valvulaire : sténose pulmonaire, insuffisance mitrale, sténose mitrale, sténose aortique. Cinq décès liés aux complications cardiaques. - DA : 2/16 patients ont présenté une valvulopathie post-natale avec atteinte mitrale stable.
Diagnostic clinique des DG - Manifestations cardiaques	Elhoury et al. Cardiac involvement in geleophysic dysplasia in three siblings of a Saudi family. Cardiol Young. 2015;25:81–86.	Cas cliniques portant sur 3 sœurs saoudiennes présentant une DG avec des manifestations cardiaques de sévérité variable : sténose de la

## Diagnostic

		valve aortique et pulmonaire modérée à sévère, stable sur le suivi de 2 ans. Lésions les plus fréquentes : valvulopathie mitrale > aortique > pulmonaire > tricuspide.
Diagnostic clinique des DG - Manifestations cardiaques	Rama et al. Rapidly progressive mitral valve stenosis in patients with acromelic dysplasia. <i>Cardiol Young</i> . 2017;27:797–800.	Cas cliniques portant sur 3 patients DG : manifestations cardiaque variables. Sténose de la valve mitrale progressive, obstruction intraventriculaire gauche, dysfonction diastolique des ventricules, hypertension pulmonaire.
Diagnostic clinique des DG - Manifestations cardiaques	Scott et al. Natural history of cardiac involvement in geleophysic dysplasia. <i>Am J Med Genet A</i> . 2005;132A:320–323.	Cas cliniques portant sur 2 enfants DG apparentés pakistanais (cousins) : sténose valvulaire pulmonaire opérée chez 1 des enfants.
Diagnostic clinique des DA et DG – Manifestations pulmonaires	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, <i>Genet Med</i> . 2020 Oct 21.	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge 12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). - DG : 8 patients avaient un trouble obstructif de type asthme. Tous les patients avec valvulopathie avaient une insuffisance respiratoire sévère avec syndrome interstitiel. 5 patients avec des EFR avaient un trouble ventilatoire restrictif. - DA : 7 patients avaient un trouble obstructif de type asthme. 7 patients avec EFR avaient un trouble ventilatoire restrictif.
Diagnostic clinique des DA et DG – Hypertension pulmonaire	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge

## Diagnostic

	guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). - DG : 8 cas d'hypertension pulmonaire multifactorielle. - DA : 2 cas d'hypertension pulmonaire (œdème pulmonaire, infection virale).
Diagnostic clinique des DA et DG – Manifestations ORL	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge 12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). - DG : obstruction des voies aériennes supérieures chez 6/22 patients, avec sténose laryngée, sténose trachéale, laryngomalacie, trachéomalacie, bronchomalacie. 4 décès liés à ces complications. Surdité de transmission, otites récidivantes, otite séreuse, hypertrophie adénoïdienne, syndrome d'apnées du sommeil. - DA : pas de complication laryngotrachéale dans ce groupe. Otites récidivantes, otite séreuse, hypertrophie adénoïdienne, syndrome d'apnées du sommeil.
Diagnostic clinique des DA et DG – Manifestations ophtalmologiques	Moey et al. Optic disc swelling in acromicric and geleophysic dysplasia. Am J Med Genet A. 2019;179:1898–1901.	Cas cliniques portant sur 2 patients DA et GD ayant présenté un pseudo-œdème papillaire. Traitement par Acétylsalicylate peu efficace. Le pseudo-œdème papillaire est une complication de DA et GD encore peu décrite dans la littérature.



## Diagnostic

		Autres manifestations ophtalmologiques : glaucome, syndrome de Brown, épaissement de la cornée et du cristallin.
Diagnostic clinique des DA et DG – Manifestations ophtalmologiques	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge 12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). Hypermétropie, myopie, astigmatisme, œdème papillaire.
Diagnostic clinique des DG – Manifestations ophtalmologiques	Saricaoglu et al. Geleophysic dysplasia associated with bilateral angle closure glaucoma. Indian J Ophthalmol 2013 Mar;61(3):122-4.	Cas clinique d'un enfant de 9 ans DG avec une présentation de glaucome bilatéral à angle fermé. Traitement par iridotomie bilatérale au laser Yag. Mais devant la persistance de pression intraoculaire élevée, réalisation d'une trabéculéctomie à la Mitomycine C 0,2mg/ml 2 minutes. Stable à 3 ans post-opératoire.
Diagnostic clinique des DA et DG – Manifestations orthopédiques	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge 12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans). Limitation précoce des amplitudes articulaires dans tous les cas. Dysplasie de hanche, syndrome du canal carpien.
Diagnostic clinique des DA – Manifestations orthopédiques	Buluc et al. Bilateral carpal tunnel syndrome in a 9-year-old boy with acromicric dysplasia. Orthopedics. 2012 oct;35(10):e1553-5.	Cas clinique d'un enfant présentant une DA : syndrome d'un canal carpien bilatéral. Diagnostic tardif nécessitant une chirurgie. Pas de complications post-opératoires. Asymptomatique à 1 an post-opératoire.

## Diagnostic

Diagnostic clinique des DA – Manifestations osseuses et évolution	Klein et al. Orthopedics management of acromicric dysplasia: follow up of nine patients. <i>Am J Med Genet A</i> . 2014;164:331–337.	Étude portant sur 9 patients DA présentant des mutations <i>FBN1</i> (4 hommes, 5 femmes, âgés de 5 à 64 ans) : taille de naissance normale, apparition d'un retard de croissance post-natal progressif. Manifestations osseuses : encoche interne de la tête fémorale, âge osseux différé, sd canal carpien, dysplasie de hanche. Les épiphyses en cône et l'encoche interne du 5 <sup>ème</sup> métacarpe diminuent avec l'âge, alors que l'encoche interne fémorale persiste à l'âge adulte.
Diagnostic radiologique de la DG	Allali et al. Molecular screening of <i>ADAMTSL2</i> gene in 33 patients reveals the genetic heterogeneity of geleophysic dysplasia. <i>J Med Genet</i> . 2011;48:417–421.	Étude portant sur 33 patients DG dont 14 avaient une mutation de <i>ADAMTSL2</i> (13 nouvelles mutations). Brachymétacarpie-brachymétatarsie, âge osseux différé, épiphyses en cône, os longs tubulaires raccourcis, anomalies vertébrales (corps vertébraux de forme ovoïde, platyspondylie).
Diagnostic radiologique de la DG	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. <i>GeneReviews</i> ®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	Âge osseux retardé, phalanges proximales épaisses, épiphyses en cône, os longs tubulaires raccourcis, petite tête fémorale.
Diagnostic radiologique de la DA	Maroteaux et al. Acromicric dysplasia. <i>Am J Med Genet</i> . 1986;24:447–459.	Étude portant sur 6 patients DA : Métarpes courts, épiphyses en cône, os longs raccourcis, maturation différée de l'âge osseux. Histologie d'une biopsie du cartilage tibial: désorganisation de la zone de croissance avec

## Diagnostic

		formations arrondies de chondrocytes et métachromasie, tissu trabéculaire épais et irrégulier, organisation anormale du collagène.
Diagnostic génétique de la DG	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	Analyse moléculaire du probant suite aux caractéristiques cliniques et radiographiques : recherche de variants bialléliques de <i>ADAMTSL2</i> , variant hétérozygote de <i>FBN1</i> variant hétérozygote de <i>LTBP3</i> .
Diagnostic génétique	Le Goff et al. Genetic and molecular aspects of acromelic dysplasia. <i>Pediatr Endocrinol Rev PER</i> . 2009;6:418–423.	Identification des mutations dans le syndrome de Weill-Marchesani, DG et DA : les bases moléculaires de SWM et DG reposent sur <i>ADAMTS</i> (mutations de <i>ADAMTS10</i> dans la forme récessive de SWM et Fibrilline 1 dans la forme dominante, mutations d' <i>ADAMTSL2</i> dans la DG). <i>ADAMTS10</i> et <i>ADAMTSL2</i> semblent être impliqués dans la structure du réseau microfibrillaire.
Diagnostic génétique	Globa et al. The clinical cases of geleophysic dysplasia: one gene, different phenotypes. <i>Case Rep Endocrinol</i> . 2018;2018:8212417.	DG liée aux mutations d' <i>ADAMTSL2</i> , <i>FBN1</i> , <i>LTBP3</i> . <i>FBN1</i> code pour la Fibrilline 1. Tous les variants pathogéniques de <i>FBN1</i> sont localisés dans le domaine TB5. <i>ADAMTSL2</i> code pour une glycoprotéine dont la fonction est encore méconnue. Modèle autosomique récessif avec <i>ADAMTSL2</i> , modèle autosomique dominant avec <i>FBN1</i> et <i>LTBP3</i> .
Diagnostic génétique des DG et DA	Le Goff et al. Chondrodysplasias and TGFβ signaling. <i>Bonekey Rep</i> . 2015;4:642.	- DG : transmission autosomique récessive. <i>ADAMTSL2</i> impliqué dans le réseau microfibrillaire. Un défaut de fonctionnement

## Diagnostic

		<p>de la voie de signalisation du TGFβ serait à l'origine du mécanisme d'apparition d'une DG, et <i>ADAMTSL2</i> pourrait être directement impliqué dans la biodisponibilité de TGFβ.</p> <p>Mutations hétérozygotes de <i>FBN1</i> liées à une forme dominante de DG.</p> <p>- DA : transmission autosomique dominant.</p>
Conseil génétique et DG	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	En fonction de la mutation identifiée chez le probant, nécessité d'une information claire sur le mode de transmission chez les apparentés et proposition d'un conseil génétique familial.
Modes de transmission	Mc Inerney-Leo et al. Mutations in <i>LTBP3</i> cause acromicric dysplasia and geleophysic dysplasia. J Med Genet. 2016;53:457–464.	<p>Les mutations de novo ou dominantes des exons 41-42 de <i>FBN1</i> peuvent entraîner une DG ou DA.</p> <p>Les mutations d'<i>ADAMTSL2</i> sont associées à une forme récessive de DG.</p> <p>Les mutations récessives dans <i>ADAMTS10</i>, <i>LTBP2</i> ou <i>ADAMTS17</i> sont associées au SWM, alors que les mutations de <i>FBN1</i> sont associées à une forme dominante de SWM.</p> <p>Les mutations hétérozygotes de novo de <i>SMAD4</i> sont associées au SM.</p> <p>Tous ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation du TGFβ.</p>
Corrélation génotype-phénotype	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management	Étude monocentrique portant sur 22 patients GD (6 femmes, 16 hommes, moyenne d'âge 12 ans) et 16 patients DA (7 femmes, 9 hommes moyenne d'âge 23 ans).

## Diagnostic

	<p>guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.</p>	<p>Identification de 17 variants <i>FBN1</i> différents chez 23 patients, 17 variants <i>ADAMTSL2</i> différents chez 12 patients, 3 variants <i>LTBP3</i> différents chez 3 patients, dont 13 nouveaux variants jamais décrits.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>FBN1</i> : associé à phénotype sévère, suppression du pont disulfure essentiel à la structure du domaine TB5.</li> <li>- <i>ADAMTSL2</i> : associés à des complications cardiorespiratoires modérées à sévères.</li> <li>- <i>LTBP3</i> : nombre de mutations décrites insuffisant dans cette cohorte pour établir une corrélation.</li> </ul>
Hétérogénéité génétique de la DG	<p>Allali et al. Molecular screening of <i>ADAMTSL2</i> gene in 33 patients reveals the genetic heterogeneity of geleophysic dysplasia. J Med Genet. 2011;48:417–421.</p>	<p>Étude portant sur 33 patients DG dont 14 avaient une mutation de <i>ADAMTSL2</i> (13 nouvelles mutations). Absence de mutation retrouvée chez 19 patients. Comparaison des caractéristiques cliniques du groupe « mutations <i>ADAMTSL2</i> » et du groupe « sans mutations <i>ADAMTSL2</i> ». Les anomalies de la marche et les dysmorphies faciales étaient constantes dans le groupe « mutations <i>ADAMTSL2</i> ». Hétérogénéité génétique de la GD.</p>
Variabilité des phénotypes	<p>Globa et al. The clinical cases of geleophysic dysplasia: one gene, different phenotypes. Case Rep Endocrinol. 2018;2018:8212417.</p>	<p>Cas cliniques portant sur 2 enfants Ukrainiens GD : mutation hétérozygote de novo de <i>FBN1</i> p.Tyr1696Asp chez le 1<sup>er</sup> enfant avec sténose des valves aortique, mitrale et pulmonaire d'aggravation progressive et hypertension pulmonaire, hypertrophie ventriculaire,</p>

## Diagnostic

		syndrome du canal carpien ; mutation hétérozygote de novo de <i>FBN1</i> p.Cys1748Ser chez le 2 <sup>nd</sup> enfant avec sténose trachéale nécessitant une trachéotomie. Variabilité des phénotypes, avec nécessité d'une surveillance multidisciplinaire pour dépister les complications et évaluer leur sévérité.
Diagnostics différentiels	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SWM : distinction de la GD par microsphérophakie, myopie, ectopie du cristallin, glaucome, absence d'hépatomégalie.</li> <li>- SMy : dysmorphie faciale avec prognathisme, anomalies crâniennes, déficit intellectuel variable, surdité.</li> </ul>
Diagnostics différentiels	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	<p>Tableau clinique de DG et DA peut se chevaucher avec le syndrome de Weill-Marchesani et le syndrome de Myhre.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SWM : microsphérophakie, luxation du cristallin, valvulopathie progressive et sténose trachéale possibles.</li> <li>- SMy : dysmorphies spécifiques, léger déficit intellectuel, surdité, HTA, insuffisance broncho-pulmonaire, sténose laryngo-trachéale, péricardite.</li> </ul>
Diagnostics différentiels	Le Goff et al. Chondrodysplasias and TGFβ signaling. Bonekey Rep. 2015;4:642.	Syndrome de Myhre : petite taille prénatale et post-natale, brachydactylie, dysmorphie faciale (petites fentes palpébrales, hypoplasie maxillaire, prognathisme, philtrum court), peau épaisse, aspect pseudomusclé, raideur

## Diagnostic

		articulaire, surdité, retard de développement, cryptorchidie. Manifestations osseuses : crâne �paisi, �piphyes en cône, os tubulaires raccourcis, ailes iliaques hypoplasiques, côtes élargies, vertèbres larges.
Syndrome de Weill-Marchesani	Kochhar et al. Similarity of geleophysic dysplasia and Weill–Marchesani syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> . 2013;161A:3130–3132.	Cas clinique d’une femme de 35 ans présentant une DG avec 2 mutations de <i>ADAMTSL2</i> (IVS28-2A>G et IVS14-7G). Microsphérophakie, subluxation du cristallin avec forte myopie sont habituellement des manifestations de syndrome de Weill-Marchesani.
Syndrome de Weill-Marchesani	Le Goff et al. Chondrodysplasias and TGF� signaling. <i>Bonekey Rep</i> . 2015;4:642.	Microsphérophakie, luxation du cristallin avec forte myopie, glaucome, cataracte. Modes de transmission autosomique récessif ( <i>ADAMTSL10</i> ) et autosomique dominant ( <i>FBN1</i> ). « SWM-like » : <i>ADAMTSL17</i> , <i>LTPB2</i> .
Syndrome de Myhre	Oldenburg et al. Myhre-LAPs syndrome and intubation related airway stenosis: keys to diagnosis and critical therapeutic interventions, <i>Am J Otolaryngol</i> Sept-Oct 2015;36(5):636-41.	Cas cliniques portant sur la description de l’obstruction des voies aériennes supérieures chez 4 patients présentant un SMY: obstruction des voies aériennes sur plusieurs niveaux (4/4), plan sous-glottique (4/4), plan glottique et trachée (3/4), oropharynx (2/4), rhinopharynx (1/4).
Diagnostiques différentiels – Manifestations ophtalmologiques	Moey et al. Optic disc swelling in acromicric and geleophysic dysplasia. <i>Am J Med Genet A</i> . 2019;179:1898–1901.	- SWM : microsphérophakie, luxation du cristallin, glaucome, cataracte, myopie. - SM : hypermétropie, cataracte congénitale, anomalies de la rétine. Œdème et pseudo-

## Diagnostic

		œdème papillaire déjà décrits dans la littérature.
Cas particulier : DG et grossesse	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	Grossesse rare dans la DG : complications liées à la taille du bassin, manifestations cardiaques et sténose trachéale. Nécessité de l'avis d'un centre expert.
Domaine TB5	Le Goff et al. Mutations in the TGFβ binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias. Am J Hum Genet. 2011;89:7–14.	Étude portant sur 19 patients DG et 10 DA. 16 mutations hétérozygotes de <i>FBN1</i> ont été trouvées, toutes sur les exons 41 et 42, codant pour le domaine TB5.
Mutations de <i>LTBP3</i>	Mc Inerney-Leo et al. Mutations in LTBP3 cause acromicric dysplasia and geleophysic dysplasia. J Med Genet. 2016;53:457–464.	Séquençage génomique de 3 membres d'une même famille avec DA, et 2 cas de DG non apparentés. La famille DA est porteuse de la mutation c.2087C>G; p. Ser696Cys, le patient DG-1 avait la mutation c.3912A>T; p.*1304Cys<del>*12, le patient DG-2 c.1846+5G>A. Les mutations hétérozygotes de <i>LTPB3</i> peuvent causer un tableau de DA et DG.
Mutations de <i>ADAMTSL2</i>	Le Goff et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. Nat Genet. 2008;40:1119–1123.	Étude portant sur 6 familles DG. Identification de 5 mutations de <i>ADAMTSL2</i> après séquençage de 9q34.2. Les mutations de <i>ADAMTSL2</i> peuvent entraîner une dysrégulation de la voie de signalisation de TGFβ, responsable de la DG.
Chondroplasie et voie du TGFβ	Le Goff et al. Chondrodysplasias and TGFβ signaling. Bonekey Rep. 2015;4:642.	Rôle de TGFβ dans la formation du cartilage : implication dans la stimulation de la chondrogenèse (condensation du mésenchyme, prolifération des



## Diagnostic

		chondrocytes, dépôts de matrice extra cellulaire), et la différenciation terminale des chondrocytes.
Chondrogénèse et <i>ADAMTSL2</i>	Delhon et al. Impairment of chondrogenesis and microfibrillar network in Adamtsl2 deficiency. FASEB J. 2019;33:2707–2718.	Précision du rôle de <i>ADAMTSL2</i> dans le développement squelettique (ossification enchondrale), pouvant expliquer le mécanisme de ses mutations dans le développement de la DG (modèle souris <i>ADAMTSL2</i> -déficient). <i>ADAMTSL2</i> pourrait être un régulateur positif de la chondrogenèse pendant le développement squelettique.
Fonction cardiovasculaire	Goumans et al. TGF- $\beta$ signaling in control of cardiovascular function. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10:a022210.	Implication de TGF- $\beta$ dans l'angiogenèse, lymphangiogenèse et rôle de la voie de TGF- $\beta$ dans le développement de pathologies cardiaques. Les troubles de la voie de signalisation de TGF- $\beta$ peuvent entraîner des malformations artério-veineuses, anévrismes, athérosclérose, fibrose cardiaque, rétinopathie, valvulopathie.
Voie TGF- $\beta$ /ALK1/Endogline	Gore et al. Key role of the endothelial TGF- $\beta$ /ALK1/Endoglin signaling pathway in humans and rodents pulmonary hypertension. PLoS ONE. 2014;9:e100310.	Étude portant sur des souris Endogline-déficientes : évaluation du développement d'une hypertension pulmonaire, remodelage et inflammation vasculaire pulmonaire. Implication de la voie TGF- $\beta$ /ALK1/Endogline dans l'hypertension pulmonaire.
TGF- $\beta$ et homéostasie pulmonaire	Saito et al. TGF- $\beta$ signaling in lung health and disease. Int J Mol Sci. 2018;19:2460.	TGF- $\beta$ est nécessaire à l'organogénèse et l'homéostasie pulmonaire. Son dysfonctionnement peut être impliqué dans de nombreuses pathologies : fibrose

## Diagnostic

		pulmonaire, emphysème, asthme, cancer. Piste prometteuse à explorer pour le développement d'immunothérapies.
TGF- $\beta$ et régulation de la fibrose	Meng et al. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2016;12:325–338.	Étude de l'implication de la voie de signalisation des Smad dans la fibrose rénale. Une meilleure compréhension des mécanismes de régulation de la fibrose par TGF- $\beta$ permettrait d'élaborer des thérapeutiques pour lutter contre le développement de la fibrose rénale.
Interaction TGF- $\beta$ et Activine A	Karagiannidis et al. Activin A is an acute allergen- responsive cytokine and provides a link to TGF-beta-mediated airway remodeling in asthma. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2006;117:111–118.	Étude du rôle de l'Activine A et TGF- $\beta$ dans le développement de l'asthme, les mécanismes de réponse allergène-spécifiques et la voie de signalisation du TGF- $\beta$ . L'Activine A semble être un régulateur de la réponse immunitaire précoce, alors que TGF- $\beta$ serait le facteur profibrotique de la phase chronique.
Héparine et TB5	Cain et al. Fibrillin-1 mutations causing Weill–Marchesani syndrome and acromicric and geleophysic dysplasias disrupt heparan sulfate interactions. <i>PLoS ONE.</i> 2012;7:e48634.	La Fibrilline 2 TB5 se lie peu à l'héparane-sulfate contrairement à la Fibrilline 1. Les mutations liées au syndrome de Weill–Marchesani, DG et DA perturbent la liaison à l'héparine, ce qui permet de mieux explorer la pathogénèse de ces maladies.

## Prise en charge

Prise en charge de la DG	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	Trois principaux axes de prise en charge : rééducation pour prévenir les limitations d'amplitude articulaire, remplacement valvulaire en fonction de la sévérité de l'atteinte cardiaque, trachéotomie en fonction de la sévérité de la sténose trachéale.
Prise en charge de la DG	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	Prise en charge multidisciplinaire nécessaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORL : audiométrie à la recherche de surdité pour prise en charge précoce des otites récidivantes et éventuel retard de langage. Trachéotomie parfois nécessaire après échec d'extubation.</li> <li>- Orthopédie : rééducation pour entretien des amplitudes articulaires, et différer la chirurgie quand cela est possible. Ostéotomie possible dans les dysplasies de hanches, chirurgie du canal carpien.</li> <li>- Ophtalmologique : surveillance du pseudo-cœdème papillaire</li> <li>- Cardiaque : chirurgie des valvulopathies.</li> <li>- Pulmonaire : traitement de l'asthme par corticothérapie et <math>\beta</math>2 agonistes.</li> </ul>
Prise en charge orthopédique des DA	Klein et al. Orthopedics management of acromicric dysplasia: follow up of nine patients. Am J Med Genet A. 2014;164:331–337.	Étude portant sur 9 patients DA présentant des mutations <i>FBN1</i> (4 hommes, 5 femmes, âgés de 5 à 64 ans) : Chirurgie nécessaire dans les cas sévères de sd du canal carpien (3 cas) et dysplasie de hanche (2 cas). Nécessité d'une surveillance clinique et radiologique annuelle.

## Prise en charge

Prise en charge ophtalmologique des DG	Saricaoglu et al. Geleophysic dysplasia associated with bilateral angle closure glaucoma. Indian J Ophtalmol 2013 Mar;61(3):122-4.	Cas clinique d'un enfant de 9 ans DG avec une présentation de glaucome bilatéral à angle fermé. Traitement par iridotomie bilatérale au laser Yag. Mais devant la persistance de pression intraoculaire élevée, réalisation d'une trabéculéctomie à la Mitomycine C 0,2mg/ml 2 minutes. Stable à 3 ans post-opératoire.
DA et traitement par GH	Jin et al. Acromicric Dysplasia Caused by a Novel Heterozygous Mutation of FBN1 and Effects of Growth Hormone Treatment. Ann Lab Med. 2017 Jan;37(1):92-94.	Cas clinique d'un enfant âgé de 3 ans ½ présentant une DA : retard de croissance dès l'âge de 2 ans. A l'âge de 10 ans : taille – 3,21 SD. Initiation d'un traitement par rhGH 0,1UI/kg/j pour une durée de 3 ans ½. Accélération de sa croissance de 5,4cm/an, avec un gain de taille de 0,98 SD (-2,23 SD). Identification d'un variant hétérozygote c.5282C>T (p.Thr1761Ile) de TB5 de <i>FBN1</i> . Le traitement par GH n'est pas standardisé, et il est difficile d'évaluer son efficacité dans cette population de patients.
DA et traitement par GH	Faivre et al. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance. J Med Genet. 2001;38:745–749.	Étude portant sur 22 patients DA (âgés de 4,5 ans à 53 ans) issus de 15 familles différentes : un patient a reçu un traitement par GH sans effet sur la croissance et sa taille finale.
Prise en charge de l'HTAP	Spiekerkoetter et al. Low-Dose FK506 (Tacrolimus) in End-Stage Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jul 15;192(2):254-7.	Étude portant sur l'évaluation du Tacrolimus à dose faible (FK506) chez 3 patients avec HTAP sévère. Réponse positive avec stabilisation de la fonction cardiaque, amélioration de l'état clinique, sortie d'hospitalisation. Nécessité d'une étude poussée pour évaluer l'efficacité

## Prise en charge

		pour valider l'indication du Tacrolimus, devant ces résultats préliminaires encourageants.
Prise en charge des sténoses trachéales	Antón-Pacheco et al. TGF- $\beta$ antagonist attenuates fibrosis but not luminal narrowing in experimental tracheal stenosis. Laryngoscope 2017 Mar;127(3): 561-567.	Évaluation de l'efficacité d'un antagoniste de TGF- $\beta$ dans la réduction de la fibrose responsable de la sténose trachéale dans un modèle animal (40 lapins suivis sur 4 semaines). L'administration d'un antagoniste de TGF- $\beta$ n'est que partiellement efficace, et ne permet pas de bloquer complètement le processus de fibrose.

## Suivi

Surveillance des DA et DG	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, <i>Genet Med.</i> 2020 Oct 21.	Suivi multidisciplinaire nécessaire pour surveiller l'évolution de tous les aspects de la maladie : généticien, pédiatre, cardiologue, pneumologue, ORL, ophtalmologue, orthopédiste.
Surveillance de la DG	Marzin et al. Geleophysic dysplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. <i>GeneReviews®</i> . Seattle: University of Washington; 1993. Accessed 4 December 2018.	Suivi annuel ciblant l'évolution de la croissance, un examen articulaire, échographie cardiaque, examen de la fonction respiratoire, échographie hépatique.
Évolution de la DA	Faivre et al. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance. <i>J Med Genet.</i> 2001;38:745–749.	Étude portant sur 22 patients DA (âgés de 4,5 ans à 53 ans) issus de 15 familles différentes : Le suivi au long cours montre que les dysmorphies faciales sont moins évidentes à l'âge adulte. Le syndrome du canal carpien est fréquent chez les sujets DA âgés. Peu de complications orthopédiques ou cardiovasculaires. Espérance de vie non réduite.
Suivi au long cours – suivi cardiologique	Legare et al. Geleophysic dysplasia: 48-year clinical update with emphasis on cardiac care. <i>Am J Med Genet A.</i> 2018;176:2237–2242.	Cas clinique du patient DG à la plus longue espérance de vie connue jusqu'ici (48 ans), diagnostiqué à l'âge de 3 ans en 1971, présente 2 mutations hétérozygotes de <i>ADAMTSL2</i> NM_014694.3:c.499G>A (p.Asp167Asn) et NM_014694.3:c.31del (p.Ala11profs*10). Développement d'une sténose aortique et mitrale, obstruction intraventriculaire gauche, trouble ventilatoire restrictif. Chirurgie à 48 ans de remplacement de la valve aortique et résection de la

## Suivi

		membrane sous-aortique. L'apparition de nouvelles techniques interventionnelles (adaptation de la taille de cathéters valvulaires chirurgicaux) bénéficie à cette catégorie de patients aux comorbidités complexes.
Surveillance	Marzin et al. Geleophysic and acromicric dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases, Genet Med. 2020 Oct 21.	<p>Suivi recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilan cardiologique : ETT + ECG</li> <li>- Bilan respiratoire : EFR (+/- TDM thoracique, polysomnographie)</li> <li>- Bilan ORL : nasofibroskopie, audiogramme</li> <li>- Bilan ophtalmologique : fond d'œil</li> <li>- Bilan orthopédique : radiographies de squelette, du bassin (+/- EMG du canal carpien)</li> <li>- Bilan neurologique : +/- IRM cérébrale</li> </ul>