

# PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ACHONDROPLASIE CHEZ L'ENFANT

Matthieu Thimmesch, Olivier Bouchain, Silvia Schröder, Adrienne Henrotaux, Frédéric Lebrun

## Résumé

L'achondroplasie est la plus fréquente des dysplasies osseuses d'origine génétique et résulte d'une mutation du gène codant pour le FGFR3. Bien que le diagnostic soit parfois fait en période anténatale, c'est plus souvent à la naissance ou dans les premiers mois de vie que l'achondroplasie est suspectée sur base de signes dysmorphiques caractéristiques, dont le raccourcissement proximal des membres supérieurs et inférieurs. Les complications sont fréquentes et doivent être dépistées précocement. Au sommeil, les patients présentent un risque accru de syndrome d'apnées obstructives et de mort subite. Sur le plan neurologique, les patients ont un risque de développer une sténose de la charnière cervicale associée à des apnées centrales et une hydrocéphalie. Enfin, les complications orthopédiques concernent principalement la colonne vertébrale et les articulations. La prise en charge thérapeutique doit être multidisciplinaire. Dans cet article, nous décrivons un cas clinique, puis nous revoyons l'ensemble de la prise en charge.

## Introduction

L'achondroplasie est la plus fréquente des dysplasies osseuses. La fréquence varie de 1/25'000 à 1/30'000 naissances. Elle résulte d'une mutation du gène codant pour le *fibroblast growth factor receptor type 3* (FGFR3). Les complications respiratoires, neurologiques et orthopédiques sont fréquentes chez ces enfants et nécessitent une prise en charge et un suivi spécifique<sup>1)</sup>. Dans cet article, nous décrivons un cas clinique, puis nous revoyons l'ensemble de la prise en charge de ces patients.

## Cas clinique

Notre patient naît à 34 semaines d'âge gestationnel. Il présente une évolution néonatale favorable, mais rapidement après la naissance, il développe un ronflement lors du sommeil accompagné de pauses respiratoires. Une première polysomnographie objective la présence de 42 apnées obstructives de plus 4 secondes, justifiant la mise en place d'une surveillance par monitoring cardio-respiratoire à domicile.

A l'examen clinique à 3 mois, une petite taille, une cyphose, des membres de petite taille et un aspect particulier du visage font suspecter un diagnostic d'achondroplasie. Le bilan radiologique objective une cyphose vertébrale (figure 1) et des membres courts. La recherche génétique confirme la présence d'une mutation de novo p.Gly380Arg dans le gène FGFR3. Le scanner cervical montre une sténose du foramen magnum

avec un canal médullaire cervical étroit, ainsi qu'une compression de la moelle et du bulbe. Une IRM confirme l'existence du rétrécissement du foramen occipital, avec un rétrécissement médullaire estimé à 3.6mm, alors que sous la jonction bulbo-médullaire, le cordon mesure 51 mm de diamètre antéro-postérieur (figure 2). Par ailleurs, on objective une augmentation du volume des espaces liquidiens intra-crâniens avec une distance sino-corticale supérieure et intercorticale interhémisphérique de l'ordre de 10mm. Les cornes frontales atteignent plus de 15 mm de diamètre. Une première chirurgie de décompression de la jonction bulbo-médullaire est réalisée alors que le patient est âgé de 8 mois.

Durant le premier hiver, l'enfant présente de nombreuses complications respiratoires dont plusieurs épisodes de décompensation sévère nécessitant une ventilation invasive. Une sténose sous-glottique aggravant le tableau d'obstruction respiratoire est mise en évidence, et nécessite un traitement au laser à l'âge de 9 mois. Ce geste est répété à plusieurs reprises et

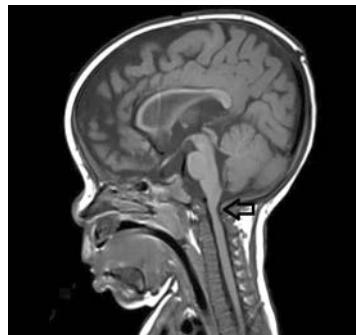


Matthieu Thimmesch



Figure 1: Radiographie de la colonne lombaire réalisée à l'âge de 5 mois et montrant une cyphose thoraco-lombaire

Correspondance:  
matthieu.thimmesch  
@chc.be



**Figure 2:** IRM cérébrale réalisée à l'âge de 11 mois. Coupe sagittale en pondération T1 montrant le rétrécissement du foramen occipital (flèche).

une trachéotomie est mise en place vers l'âge de 10 mois, associée à une adénoïdectomie. L'évolution est par la suite favorable avec une normalisation de la polysomnographie. Un suivi régulier en consultation d'ORL, de neurochirurgie, de neurologie pédiatrique et de pneumologie pédiatrique est organisé. Par la suite, on note la persistance d'épisodes de décompensations respiratoires et plusieurs essais infructueux de sevrage de la trachéotomie, associés à des dilatations de la sténose sous-glottique.

Finalement, la trachéotomie est sevrée à l'âge de 6 ans. L'enfant ne présente plus d'exacerbations respiratoires sévères, mais développe à nouveau un sommeil fragmenté associé à des ronflements et des apnées obstructives. La polysomnographie objective de nombreuses apnées obstructives avec un indice d'apnée-hypopnée obstructives (IAHO) à 31.3 /h (normal <1.5/h) et un indice d'apnées obstructives (IAO) à 20.9/h (normal <1/h) (figure 3). Une ventilation par pression positive permet une nette amélioration de la qualité de sommeil et une normalisation de la polysomnographie. La compliance et la tolérance sont excellentes.

Concernant son évolution neurologique, il présente un retard de développement moteur et de langage associé à un retard mental léger. Il est en ensei-

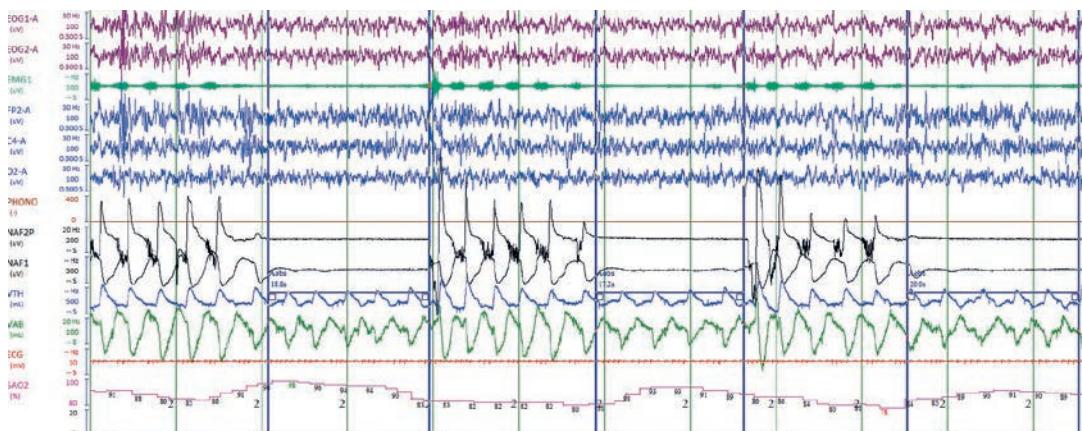
gnement spécialisé. Il est réopéré de la charnière cervicale à l'âge de 8 ans pour récidive de sténose cervicale. Concernant les complications orthopédiques, il est prévu qu'il soit opéré prochainement des membres inférieurs pour corriger l'axe de ses jambes. Il présente également une hyperlordose lombaire suivie médicalement pour le moment.

## Discussion

Malgré que le diagnostic puisse être réalisé en anténatal, suite à la présence d'os longs courts au contrôle échographique du troisième trimestre, le diagnostic d'achondroplasie va le plus souvent être évoqué après la naissance et parfois même après plusieurs mois comme chez notre patient. Les caractéristiques phénotypiques principales de cette maladie sont les suivantes: raccourcissement proximal (rhizomélique) des membres, doigts courts avec conformation de la main en trident ainsi qu'une macrocéphalie avec bosses frontales proéminentes et pont nasal renforcé<sup>1)</sup>. Le diagnostic sera d'autant plus difficile lors d'une pré-maturité de l'enfant<sup>2)</sup>. Le bilan radiologique peut révéler des anomalies métaphysaires, un raccourcissement rhizomélique des membres, une voûte crânienne relativement large avec une petite base du crâne, des crêtes iliaques plus petites, un rétrécissement des côtes et un feston vertébral postérieur<sup>3)</sup>.

La maladie est liée à une mutation du gène FGFR3. Deux mutations (c.1138G>A et c.1138G>C) sont responsables de 99% des cas<sup>4)</sup>. Lorsque la protéine FGFR3 est mutée, celle-ci est active et inhibe la croissance des chondrocytes, et donc la croissance osseuse<sup>5)</sup>. La taille adulte moyenne est de 132cm chez l'homme de 124cm chez la femme. Des courbes de croissance propres à l'enfant achondroplase doivent être utilisées<sup>6)</sup>.

Ces patients sont plus à risque de souffrir de troubles respiratoires liés au sommeil, neurologiques et orthopédiques, d'où l'importance d'un diagnostic précoce. Une revue récente de la littérature reprend de façon très complète l'ensemble de la prise en charge du patient atteint d'achondroplasie<sup>1)</sup>.



**Figure 3:** Polysomnographie réalisée à l'âge de 7 ans et montrant la présence de nombreuses apnées obstructives (Abs). Arrêt du flux respiratoire au niveau nasal (NAF2P) et de la thermistance (NAF1), avec persistance de mouvements thoraciques (VTH) et abdominaux (VAB). Désaturations associées aux apnées obstructives.

## Formation continue

### Atteinte respiratoire au sommeil

Rapidement après la naissance, l'enfant achondroplase est plus à risque de décéder d'une mort subite, suite à une majoration des apnées centrales liées à la compression de la charnière cervicale ainsi qu'aux apnées obstructives liées à la dysmorphie faciale, responsable d'une diminution de l'espace des voies aériennes supérieures<sup>7)</sup>. Il est dès lors important de contrôler le sommeil de ces enfants par une polysomnographie et d'éventuellement proposer une surveillance par monitoring cardio-respiratoire à domicile aux parents, comme pour notre patient. Une imagerie cérébrale par résonance magnétique doit également être rapidement réalisée.

Par la suite, les apnées obstructives peuvent se déjorger et entraîner un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) dans un tiers des cas. Le ronflement n'est pas un signe clinique fiable étant donné l'étroitesse des voies aériennes responsable d'une turbulence de l'air inspiré. Il est donc important de réaliser une anamnèse à la recherche d'autre signes de SAOS comme des impressions d'apnées avec effort inspiratoire et nuque en hyperextension, des céphalées matinales, des réveils nocturnes fréquents, d'une énurésie secondaire, d'une irritabilité (plus fréquente chez le jeune enfant), d'une fatigue diurne importante ou des difficultés d'apprentissage chez l'enfant plus âgé<sup>1,8)</sup>. Le SAOS va être aggravé par l'hypertrophie des végétations et/ou des amygdales, le reflux gastro-oesophagien, les apnées centrales liés à la compression de la charnière cervicale et l'obésité. Chez notre patient, le SAOS est aggravé par la sténose sous-glottique qui n'est habituellement pas une complication classique lors d'une achondroplasie. Le diagnostic repose sur la polysomnographie, idéalement couplée à une mesure de la PCO<sub>2</sub> transcutanée. Lorsque ces apnées obstructives ne sont pas traitées, suite à l'altération de la qualité de sommeil, elle entraîne une altération de la sécrétion pulsée d'hormone de croissance et pourrait déjorger le pronostic staturo-péndulaire<sup>9)</sup>. A l'âge adulte, le SAOS augmente le risque d'une pathologie cardio-vasculaire comme les SAOS chez le patient non achondroplase<sup>1,10)</sup>. Le SAOS est aggravé par le surpoids, ce qui est fréquent chez ces patients achondroplases. Le traitement repose sur l'adénoïdectomie avec ou sans amygdalectomie. Malheureusement, la chirurgie ORL n'est efficace que dans certains cas et la mise en route d'une ventilation non invasive nocturne est souvent nécessaire<sup>8)</sup>.

L'atteinte respiratoire est aussi parfois aggravée par l'atteinte pulmonaire restrictive chez l'enfant, suite à la petite taille du thorax, l'excès de compliance de la cage thoracique et les déformations thoraciques associées. Dans les cas les plus sévères, l'enfant peut présenter une hypoxémie chronique avec des signes de détresse respiratoire à l'examen clinique et une cassure de la courbe de croissance staturo-péndulaire. Il est dès lors recommandé de réaliser des oxymétries nocturnes associées éventuellement à une mesure de la PCO<sub>2</sub> transcutanée. Il est parfois nécessaire d'administrer une oxygénothérapie, et, dans les cas plus sévères, de proposer une trachéostomie tran-

sitoirement<sup>1)</sup>. Dans le cas de notre patient, c'est la sténose sous-glottique qui a justifié la trachéostomie.

### Atteinte neurologique

Sur le plan neurologique, comme expliqué plus haut, la réduction du diamètre du foramen magnum qui provient de la diminution de croissance cartilagineuse de la base du crâne, engendre parfois une compression de la jonction bulbo-médullaire et des artères vertébrales, ce qui majore le risque de mort subite. L'examen clinique neurologique du nourrisson achondroplase doit rechercher la présence de signes d'irritation pyramidale (hyperréflexie avec extension de la zone réflexogène, clonus, signe de Babinski, signe de Hoffman). Le bilan sera complété rapidement par une IRM de la base du crâne, ainsi qu'une polysomnographie comme cité plus haut. En moyenne, 10% des nourrissons nécessiteront une chirurgie de décompression de la jonction crânio-cervicale<sup>1)</sup>. C'est surtout l'examen clinique et la présence de signes de souffrance de la moelle épinière à l'IRM (hypersignal majoré en pondération T2) qui détermineront la nécessité de cette chirurgie<sup>10)</sup>.

Par la suite, le risque de mort subite du nourrisson va diminuer après l'âge d'un an, mais le risque de compression et de lésion de la moelle épinière persiste, d'où l'importance d'un suivi neuropédiatrique régulier à la recherche de signes cliniques évocateurs. Il n'est pas rare qu'une deuxième chirurgie soit nécessaire, comme pour notre patient.

Les enfants atteints d'achondroplasie sont également plus à risque de développer une hydrocéphalie et 4.3% d'entre eux ont besoin d'une dérivation ventriculo-péritonéale<sup>11)</sup>. Déetecter les patients avec hydrocéphalie n'est pas toujours évident parce que la plupart des enfants achondroplases présente une macrocéphalie non pathologique avec une ventriculomégalie et un excès de liquide céphalo-rachidien, d'où l'importance de suivre les courbes de croissance du périmètre crânien jusque parfois 5-6 ans<sup>1)</sup>. Les symptômes d'hypertension intracrânienne se manifestent le plus souvent de façon insidieuse.

Habituellement, les enfants achondroplases présentent un développement cognitif normal. Ils peuvent cependant développer un retard de développement lors d'un SAOS sévère et nécessiter un enseignement spécialisé<sup>12)</sup>. Les enfants achondroplases peuvent également avoir des crises d'épilepsie, majorées par une mauvaise qualité du sommeil<sup>11)</sup>. Les malformations de la colonne vertébrale sont expliquées dans le paragraphe des complications orthopédiques.

### Atteinte orthopédique

Les enfants achondroplases présentent de nombreuses atteintes orthopédiques au niveau de la colonne vertébrale et des membres inférieurs et supérieurs. Presque tous les enfants de moins d'un an vont développer une cyphose thoraco-lombaire<sup>13)</sup>. Cette cyphose est souvent réversible, mais peut persister dans 10-15% des cas à l'âge adulte. Quelques conseils comme ne pas s'asseoir sans support dorsal ou évi-

ter d'utiliser un trotteur permettent de prévenir la persistance de cette cyphose<sup>1).</sup>

Lors de l'acquisition de la marche, de nombreux enfants vont développer une hyperlordose, qui crée souvent des inquiétudes chez les parents. Elle est le plus souvent asymptomatique et ne requiert pas de traitement. Dans certains cas, quand la lordose est plus marquée, elle peut augmenter le risque de claudication spinale intermittente et de canal étroit chez l'adolescent et l'adulte. Un traitement par kinésithérapie peut diminuer la sévérité de l'hyperlordose<sup>1).</sup>

Tous les patients atteints d'achondroplasie présentent une réduction du calibre de l'ensemble du canal vertébral. Habituellement, les symptômes ne se remarquent pas avant la fin de l'adolescence et la moyenne d'âge d'apparition tourne autour de 40 ans. Les signes cliniques se manifestent par l'apparition d'une claudication caractérisée par une limitation du périmètre de marche. Un traitement médical avec une perte de poids, de la kinésithérapie du bas du dos et un programme d'exercice pour lutter contre l'hyperlordose permettent de diminuer les symptômes dans les atteintes modérées. Si la sténose spinale lombosacrée est sévère avec des troubles de la marche, une fatigabilité musculaire dans les jambes et une vessie neurologique, le traitement classique est la laminectomie postérieure large et extensive, et permet une amélioration des symptômes<sup>1,14).</sup>

Concernant les membres inférieurs, les jambes inclinées se remarquent dès l'âge de deux ans et progressent vers un genu varum. Cette malformation va se voir dans 30 à 50% des patients, dont un quart nécessitera une intervention chirurgicale. La déformation des jambes se retrouve plus souvent chez les garçons, est souvent asymétrique et prédispose à une ostéoarthrite. L'association avec une hypermobilité des genoux et d'un genu recurvatum aggrave les symptômes de douleurs. Concernant les membres supérieurs, on retrouve chez presque tous les patients une hypermobilité des poignets et des épaules, et au contraire, une raideur des coudes. Il prévu que notre patient soit prochainement opéré de ses membres inférieurs<sup>1).</sup>

### Autre

Les patients achondroplases ont très souvent une malocclusion de la bouche, suite à une hypoplasie du maxillaire et une croissance plus importante de la mandibule. Ils présentent également un risque majoré de pathologies cardiovasculaires<sup>1).</sup>

### Conclusion

L'achondroplasie est une pathologie qui touche de nombreux systèmes, dont les conséquences peuvent se manifester dès la naissance. Sur le plan respiratoire, l'incidence de la mort subite est augmentée et le SAOS doit être dépisté précocement afin d'éviter un déficit cognitif. Dans de rares cas, comme pour notre patient, une trachéotomie peut se révéler nécessaire. Sur le plan neurologique, la recherche de signes de compression de la moelle épinière et la mesure du périmètre crânien doit se faire régulièrement. L'appareil locomoteur peut également être le siège de nombreuses complications. Un diagnostic précoce en période néonatale et une prise en charge multidisciplinaire sont indispensables afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients.

### Bibliographie

- 1) Pauli RM. – Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;3:14(1):1
- 2) Fagen KE, Blask AR, Rubio EI, Bulas DI. – Achondroplasia in the Premature Infant: An Elusive Diagnosis in the Neonatal Intensive Care Unit. *AJP Rep.* 2017;7(1):e8-e12.
- 3) Pereira E. – Achondroplasia. *Pediatr Rev.* 2019;40(6):316-318.
- 4) Pauli RM, Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup>, 2018
- 5) Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *EMBO J.* 1996;15(3):520-7.
- 6) Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K et al. – Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A.* 2018;176(8):1723-1734.
- 7) Pauli RM, Scott CI, Wassman ER, Gilbert EF, Leavitt LA, Ver Hoeve J, et al. – Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr.* 1984;104(3):342-8.
- 8) Tenconi R, Khirani S, Amaddeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V. – Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2017;173(4):868-878.
- 9) Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Ghigo E, Maccario M. – Growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in obstructive sleep apnea syndrome: an update. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(3):192-6.
- 10) White KK, Parnell SE, Kifle Y, Blackledge M, Bompadre V. – Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):32-41.
- 11) King JA, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT. – Neurosurgical implications of achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(4):297-306.
- 12) Afsharaiyan S<sup>1</sup>, Sillence DO, Sheikhvatan M, Ault JE, Waters K. Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. *Sleep Breath.* 2011;15(4):755-61.
- 13) Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. – Prevention of fixed, angular kyphosis in achondroplasia. *J Pediatr Orthop.* 1997;17(6):726-33.
- 14) Pyeritz RE, Sack GH Jr, Udvarhelyi GB. – Thoracolumbosacral laminectomy in achondroplasia: long-term results in 22 patients. *Am J Med Genet.* 1987;28(2):433-44.

### Auteurs

Dr. med. Matthieu Thimmesch, Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Chrétien, clinique du MontLégia, Liège, Belgique

Olivier Bouchain, Service d'ORL, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Belgique

Silvia Schröder, Service d'orthopédie pédiatrique, Centre Hospitalier Chrétien, clinique du MontLégia, Liège, Belgique

Adrienne Henrotaux, Service de neurochirurgie, Centre Hospitalier Chrétien, clinique du MontLégia, Liège, Belgique

Frédéric Lebrun, Service de pédiatrie & soins intensifs pédiatriques, Centre Hospitalier Chrétien, clinique du MontLégia, Liège, Belgique

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.