



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

# ACHONDROPLASIE

Texte du PNDS

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



**Avril 2025**

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS .....</b>	<b>6</b>
<b>3. DIAGNOSTIC, EVALUATION INITIALE, SUIVI ET PRISE EN CHARGE CHEZ L'ENFANT .....</b>	<b>7</b>
3.1 OBJECTIFS.....	7
3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) .....	7
3.2.1 Circonstances de découverte et diagnostic .....	7
3.2.2 Diagnostics différentiels .....	8
3.2.3 Aspects génétiques, étude moléculaire .....	9
3.2.4 Annonce du diagnostic, information du patient, conseil génétique .....	9
3.3 OBJECTIFS.....	10
3.4 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) .....	11
3.5 SIGNES CLINIQUES, IMAGERIE, EVALUATION, PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS SELON L'AGE .....	11
3.5.1 Manifestations radiologiques et leur évolution.....	12
3.5.2 Manifestations chez le nourrisson.....	12
3.5.3 Pendant l'enfance (2 à 13 ans).....	16
3.5.4 A l'adolescence ; transition vers l'âge adulte (13 à 18 ans) ; à l'âge adulte.....	18
3.6 PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE CONVENTIONNELLE A L'AGE PEDIATRIQUE .....	20
3.6.1 Mesures de prévention, postures .....	20
3.6.2 Traitement de certaines complications spécifiques.....	21
3.6.3 Kinésithérapie et ergothérapie.....	22
3.6.4 Prise en charge nutritionnelle, maîtrise du poids, lutte contre l'obésité .....	22
3.6.5 Traitements innovants.....	22
<b>4. SUIVI ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ADULTE .....</b>	<b>23</b>
4.1 OBJECTIFS.....	23
4.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) .....	23
4.3 SUIVI INTERDISCIPLINAIRE .....	24
4.3.1 Aspects orthopédiques et neurochirurgicaux .....	24
4.3.2 Syndrome douloureux chronique, trouble fonctionnel de la marche .....	26
4.3.3 Prise en charge ventilatoire et ORL .....	26
4.3.4 Atteinte métabolique et cardiovasculaire .....	26
4.4 CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE .....	27
<b>5. ASPECTS PSYCHOLOGIQUES, ACCOMPAGNEMENT A TOUT AGE .....</b>	<b>28</b>
5.1 ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE .....	28
5.2 OPTIMISATION QUALITE DE VIE, EVALUATIONS ET ADAPTATIONS .....	28
5.3 SUIVI SOCIO-EDUCATIF .....	29
5.3.1 PAI .....	29
5.3.2 ALD .....	30
5.3.3 MDPH .....	30
5.4 ASSOCIATION NATIONALE DE PATIENTS .....	30
<b>ANNEXE 1. ICONOGRAPHIES .....</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXE 2. CALENDRIER DE SUIVI OSCAR .....</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXE 3. ORDONNANCES TYPES.....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXE 4. LISTE DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DU PNDS.....</b>	<b>41</b>
<b>ANNEXE 5. COORDONNEES DES CENTRES EXPERTS ET DE LA FILIERE DE SANTE MALADIES RARES .....</b>	<b>42</b>

<b>ANNEXE 6. MISE EN PLACE D'UN TRAITEMENT PAR VOSORITIDE (VOXZOGO®)</b> .....	<b>46</b>
1/ RAPPEL .....	46
2/ METHODE D'INITIATION .....	49
3/ SUIVI THERAPEUTIQUE .....	50
4/ PHARMACOVIGILANCE.....	50
5/ DOCUMENTS UTILES .....	50

## Liste des abréviations

ACH	Achondroplasie/Achondroplase
AEEH	Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap
AFMS	<i>Achondroplasia Foramen Magnum Score</i>
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité Physique Adaptée
APPT	Association des Personnes de Petite Taille
ATT	Aérateurs Trans-Tympaniques
BT	Biopsie de Trophoblaste
CG	Conseillers en Génétique
CLE	Canal Lombaire Étroit
CAMPS	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CMPP	Centre Médico-Psycho-Pédagogique
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CNP	Peptide Natriurétique de type C
CPDN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DASRI	Déchets D'Activité de Soins à Risque Infectieux
DPI	Diagnostic Pré Implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DPNI	Diagnostic Prénatal Non Invasif
DS	Déviations Standard
DXA	Ostéodensitométrie - <i>Dual X-Ray Absorptiometry</i>
EPS	Éducation Physique et Sportive
ESS	Equipe de Suivi de Scolarité
ETP	Éducation thérapeutique du Patient
F	(de) Face
FC	Fréquence Cardiaque
FDR CV	Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires
FGFR3	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 3</i>
FR	Fréquence Respiratoire

GRIO	Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
HDJ	Hôpital de Jour
IDE	Infirmiers Diplômé d'État
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
Mb inf	Membres inférieurs
MDPH	Maison Départementale pour les Personnes Handicapées
MIM	<i>Mendelian Inheritance in Man</i>
MOC	Maladies Osseuses Constitutionnelles
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OSM	Otite Séro-Muqueuse
P	(de) Profil
PA	Périmètre Abdominal
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre Crânien
PEC	Prise En Charge
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PSG	Polysomnographie
QDV	Qualité De Vie
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCP	Réflexe Cutané Plantaire
ROT	Réflexe Ostéo-Tendineux
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SA	Semaine d'Aménorrhée
SAHOS	Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil
SESSAD	Service d'Éducation Spéciale et de Soins À Domicile
SFP	Société Française de Pédiatrie
TA	Tension Artérielle
TDM	Tomodensitométrie
VAS	Voies Aériennes Supérieures
VNI	Ventilation Non Invasive

## 1. Introduction

L'achondroplasie (ACH, MIM 100800) est une pathologie génétique, autosomique dominante, liée à un défaut du développement du cartilage de croissance. Il s'agit d'une des causes les plus fréquentes de pathologie avec déficit statural dysharmonieux, et sa prévalence est estimée entre 1/ 25 000 – 30 000 naissances (Stevenson et al. 2012, Foreman et al. 2020), affectant plus de 250 000 personnes dans le monde. Cette pathologie est associée, dans la majorité des cas, à un variant pathogène spécifique du gène *FGFR3* (G380R).

Le diagnostic est aujourd'hui le plus souvent évoqué et confirmé pendant la seconde partie de la grossesse. Les signes échographiques, assez spécifiques, peuvent être complétés par un scanner osseux (après 28-30 SA) et/ou une étude moléculaire prénatale, sur liquide amniotique ou ADN fœtal présent dans le sang maternel. Le diagnostic peut aussi être porté après la naissance devant les éléments radio-cliniques et/ou l'étude moléculaire de *FGFR3*.

L'histoire naturelle de cette affection est aujourd'hui mieux connue et la prise en charge (PEC) bien codifiée. Les signes cliniques et les complications sont âge-dépendants. A l'âge pédiatrique, la surveillance implique une équipe multidisciplinaire impliquant principalement les spécialistes pédiatres (orthopédistes, neurochirurgiens, ORL, radiologues, et pneumopédiatres), en général coordonnée par un médecin expert du réseau des CRMR/CCMR MOC (généticien clinicien ou un pédiatre spécialisé dans les MOC), en lien avec le médecin traitant. A l'âge adulte, le suivi est souvent coordonné par un rhumatologue, si possible membre du réseau des CRMR/CCMR MOC, et rassemble selon les besoins gynécologue, orthopédiste, neurochirurgien, ORL (Oto-Rhino-Laryngologiste), pneumologue et médecin de MPR (Médecine physique et réadaptation). La consultation de génétique avec étude moléculaire et conseil génétique familial est indispensable au moment du diagnostic et chez les personnes ACH en âge de procréer. Les accompagnements socio-éducatifs et psychologiques sont aussi des éléments importants tout au long de la vie.

## 2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la PEC diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient ACH.

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la PEC et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire incluant les médicaments innovants récemment autorisés. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la PEC des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant 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 PEC possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la PEC de référence d'un patient ACH. 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 (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint du CRMR MOC, avec la participation des représentants de l'ensemble des CCMR MOC. L'association des personnes de petite taille (APPT) a également participé à la réalisation du document. Ce PNDS s'appuie sur les recommandations émises par les avis d'experts publiés et sur l'expérience des centres de PEC.

## 3. Diagnostic, évaluation initiale, suivi et prise en charge chez l'enfant

### 3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic d'ACH,
- Annoncer et expliquer le diagnostic et informer le patient et/ou les parents sur la maladie et sa transmission et sur l'existence d'une association de patients,
- Évaluer l'éventuel retentissement familial, scolaire ou socioprofessionnel.

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic prénatal (DPN) par un obstétricien/échographiste peut être évoqué en fin de grossesse. Le couple est alors référé auprès d'un généticien clinicien, qui confirmera le diagnostic sur des arguments clinico-moléculaires.

A la naissance, les parents et leur nouveau-né sont adressés pour leur 1<sup>ère</sup> visite auprès d'un médecin spécialiste du réseau des CRMR/CCMR MOC à 1 mois de vie pour l'organisation de la PEC ultérieure et le suivi.

A l'âge pédiatrique, le suivi implique une équipe multidisciplinaire comprenant principalement les spécialistes pédiatres (orthopédiste, neurochirurgien, ORL, radiologue, pneumopédiatre / médecin du sommeil), en général coordonné par un médecin expert (généticien clinicien ou un pédiatre spécialisé dans les MOC) du réseau des CRMR/CCMR MOC, en lien avec le médecin traitant.

A l'âge adulte, le suivi est souvent coordonné par un rhumatologue, si possible membre du réseau des CRMR/CCMR MOC, et rassemble selon les besoins gynécologue, orthopédiste, neurochirurgien, ORL, pneumologue et médecin de MPR, en lien avec le médecin traitant.

#### 3.2.1 Circonstances de découverte et diagnostic

##### ► Diagnostic prénatal

Le diagnostic d'ACH est aujourd'hui réalisé dans la majorité des cas pendant la grossesse.

Il peut s'agir d'une **forme transmise** par un des deux parents, porteur de cette affection. Le couple, en général informé du risque de transmission de 50%, aura choisi lors du projet conceptionnel la possibilité de réaliser un diagnostic pendant la grossesse ou à la naissance.

Si l'anomalie moléculaire est connue chez le parent porteur, il y a la possibilité de faire un DPN précoce par biologie moléculaire sur biopsie de trophoblaste (BT) ou sur ADN fœtal dans le sang maternel (diagnostic prénatal non invasif, DPNI) si la transmission est paternelle (Ohrant et al. 2016). Pour le DPN, la BT est réalisée entre 11 et 12 SA.

Si l'ACH est portée par la mère, la BT peut-être de réalisation délicate car l'utérus est plus mobile. Le diagnostic doit être fait le plus tôt possible car l'utérus peut être intra abdominal dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et, dans ce cas, le col utérin est allongé. Par ailleurs, l'allongement du col utérin peut rendre difficile les interruptions de grossesse, qui doivent être réalisées préférentiellement par prise

de mifépristone (sous péridurale) plutôt que par aspiration. Avant toute intervention, le col doit être mesuré par échographie par voie vaginale.

Le diagnostic moléculaire par amniocentèse, plus tardive, associée à un risque faible mais réel de fausse couche / accouchement prématuré, est en général déconseillé dans le cadre de l'ACH, d'autant plus qu'il existe d'autres moyens diagnostiques actuellement disponibles pendant la grossesse, cités précédemment.

Une consultation complémentaire avec un conseiller en génétique (CG) et un psychologue doit être systématiquement proposée au couple envisageant l'une de ces démarches (en préconceptionnel), afin de rediscuter de la stratégie du DPN et de ses implications. Un suivi psychologique sera mis en place tout au long de la procédure.

**Les formes *de novo*** (non héritées) sont en général suspectées lors de l'échographie de dépistage du 3<sup>ème</sup> trimestre devant des points d'appels évocateurs : raccourcissement tardif des membres (< 3<sup>ème</sup> percentile) avec un diamètre bipariétal accru (> 95<sup>ème</sup> percentile), un possible hydramnios et une arête nasale marquée. Le couple doit être alors référé dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) pour une nouvelle imagerie diagnostique et un entretien en génétique. Les caractéristiques échographiques anténatales de l'ACH sont des os longs raccourcis avec des métaphyses trapues, l'enfoncement de l'étage moyen de la face et le bombement frontal, un aspect effilé des fémurs proximaux, des vertèbres petites et aplaties et un toit acétabulaire horizontal. Ces éléments sont rarement remarquables à l'échographie de dépistage de 22 SA. Le diagnostic ainsi suspecté est ensuite confirmé par scanner osseux fœtal, et/ou par étude moléculaire spécifique sur liquide amniotique ou dans le sang maternel (DPNI).

Le scanner osseux fœtal avec des paramètres adaptés (basse dose) est réalisé à partir de 28 SA, montrant de façon très spécifique les signes précités à l'échographie, ainsi qu'une augmentation de l'espace intervertébral, parfois des éperons médians s'étendant sur la face antérieure des corps vertébraux, des ailes iliaques rondes ou carrées, et la zone ovale et effilée du fémur proximal très typique.

Il peut y avoir des signes échographiques évocateurs de l'ACH dès 22 SA, si le diagnostic spécifique d'ACH est recherché (par exemple dans le cas d'une forme transmise) ou lors d'une échographie diagnostique réalisée dans une autre indication : il s'agit d'une ouverture de l'angle entre la diaphyse fémorale et la métaphyse proximale, accompagnée d'un petit « bec » métaphysaire (Khalil et al. 2016). Ce signe est non visible dans le cadre de l'échographie de dépistage.

La recherche du variant spécifique G380R de *FGFR3* peut être proposée sur amniocytes, en considérant le risque de complication (notamment la prématurité) à un terme souvent tardif. L'avènement de cette recherche sur ADN fœtal issu du sang maternel (DPNI), examen non invasif, réalisé dans certains centres de génétique moléculaire, est alors intéressant s'il est combiné à l'étude en imagerie.

#### ► **Diagnostic post-natal**

Dans la majorité des cas, les particularités morphologiques sont évidentes dès la naissance : micromélie avec membres trapus, doigts courts et effilés en trident, thorax court et étroit, macrocéphalie relative (plus ou moins marquée), avec enfoncement de la racine du nez et front bombant, hypoplasie de l'étage moyen de la face. Le spectre de gravité est variable, allant de la micromélie marquée avec tendance à la turricéphalie, jusqu'à des formes modérées pouvant passer inaperçues pendant les premiers mois. La taille de naissance est habituellement légèrement inférieure aux nouveau-nés de taille classique (47,2 cm pour les filles, 47,7 cm pour les garçons selon Hoover-Fong et al. 2021).

### **3.2.2 Diagnostics différentiels**

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres causes d'os longs courts avec périmètre crânien

(PC) conservé ou augmenté :

- principalement les formes frontières du même spectre *FGFR3* : hypochondroplasie et dysplasie thanatophore,
- le syndrome d'Ellis-van Creveld,
- la dysplasie métatropique,
- la dysplasie diastrophique,
- la dysplasie thoracique de Jeune,
- l'ostéogenèse imparfaite,
- l'hypoplasie cartilage-cheveux (*Cartilage Hair Hypoplasia* CHH),
- le champ des dysplasies platyspondyliques ostéodysplastiques (Bonafé et al. 2015).

### 3.2.3 Aspects génétiques, étude moléculaire

L'ACH est une affection génétique de transmission autosomique dominante à pénétrance complète (il n'existe pas de personne porteuse du variant pathogène n'exprimant pas les signes cliniques d'ACH). 85% des achondroplasies naissent de parents de taille classique, en raison d'une variation génétique survenue *de novo* chez le fœtus, c'est-à-dire non transmise par les parents. Elle est associée dans la majorité des cas à un variant pathogène gain de fonction du gène *FGFR3*, situé sur le chromosome 4p16.3, et identifié en 1994 (Rousseau et al. 1994, Shiang et al. 1994). La variation la plus fréquente (97%) est la substitution Gly380Arg. À ce jour, il existe 4 autres substitutions nucléotidiques associées à un phénotype d'ACH : S217C, S279C, S344C et G375C (Ornitz et al. 2017).

Il s'agit d'une pathologie ubiquitaire, sans prédominance ethnique, ni prédominance de sexe. Il a été décrit une association entre la survenue de cette pathologie et l'âge paternel plus élevé. Les mutations activatrices des récepteurs FGF sont attribuées à la sélection positive et à l'expansion clonale des cellules souches spermatogoniales avec l'âge (Maher et al. 2018).

*FGFR3* appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance des fibroblastes FGF. Les quatre *FGFR* 1 à 4 partagent une organisation spatiale commune comprenant trois boucles extracellulaires de type immunoglobuline (Ig I-III), un domaine transmembranaire hydrophobe (TM) et deux sous-domaines tyrosine kinase cytoplasmiques TK1 et TK2, responsables de l'activité catalytique.

La liaison des ligands FGF au récepteur *FGFR3*, en présence de protéoglycanes d'héparane sulfate à la surface des cellules, induit la dimérisation du récepteur et la trans-autophosphorylation des sous-domaines tyrosine kinase dans le domaine cytoplasmique, et une cascade de phosphorylation d'aval. Les résidus phosphorylés servent de sites d'ancrage pour les protéines adaptatrices et les effecteurs, qui propagent les signaux de *FGFR3* via différentes voies de signalisation, entraînant ainsi la régulation de nombreux processus cellulaires, notamment la prolifération et la différenciation du cartilage.

On sait que la prolifération et la différenciation des chondrocytes nécessitent l'activation de diverses protéines de signalisation, notamment STAT, MAPK ERK1/2, phospholipase C, protéine kinase C et AKT. D'autres voies de signalisation comme le peptide natriurétique de type C (CNP) modulent les signaux de *FGFR3*.

Les variants pathogènes de *FGFR3* associés au phénotype de l'ACH sont responsables d'un gain de fonction. Ils entraînent l'activation constitutive du récepteur *FGFR3* et de ses voies de signalisation, qui peuvent être renforcées en présence de ligands du FGF. L'augmentation de l'activité peut résulter d'une altération de l'internalisation et de la dégradation du récepteur. L'analyse biochimique montre que les mutations ACH augmentent l'efficacité de la phosphorylation du récepteur en l'absence de ligand (Ornitz et al. 2017).

### 3.2.4 Annonce du diagnostic, information du patient, conseil génétique

Le DPN doit être annoncé aux parents avec prudence et délicatesse, par des professionnels connaissant

l'ACH, au sein d'un CPDPN. Lors de cette annonce, seront évoqués les arguments diagnostiques, l'origine génétique et le conseil génétique associé. Un rendez-vous avec un professionnel expert du réseau des CRMR/CCMR MOC (généticien clinicien, conseillers en génétique) doit être systématiquement proposé afin que les parents rencontrent des personnes habituées à cette situation et à la PEC postnatale (suivi et PEC) de personnes ACH au sein des CRMR/CCMR MOC.

Ces consultations à un terme avancé de la grossesse sont souvent difficiles et peuvent être source d'un grand désarroi, face au choix proposé de poursuite ou non de la grossesse. Une consultation avec un psychologue doit être également systématiquement proposée aux parents dès que le diagnostic est évoqué, quelle que soit son issue, en cas de DPN, en cas d'IMG, mais également si la grossesse est poursuivie pour aider les parents à se préparer.

Les consultations de conseil génétique accompagnent également les couples de personnes ACH, avec explication des probabilités de transmission (1/2 si un des parents est porteur et 2/3 si les deux parents sont porteurs) et le parcours de suivi actuel. Les possibilités et temporalités de DPN sont discutées. Lors de ces consultations de conseil génétique comme en consultation de DPN, on peut aujourd'hui évoquer, avec prudence, les nouvelles opportunités de traitement (Vosoritide-Voxzogo® et autres produits en phase d'investigation).

La procédure du diagnostic pré-implantatoire (DPI) est une option possible complexe, qui sera discutée au cas par cas dans les centres agréés pour cette technique.

Si le diagnostic est porté après la naissance, la consultation spécialisée de génétique est indispensable afin d'expliquer aux parents le diagnostic génétique et le conseil génétique associé.

### 3.3 Objectifs

- Limiter la survenue de complications, les détecter et les traiter précocement,
- Améliorer le confort et favoriser l'autonomie,
- Optimiser la qualité de vie, le vécu de cette pathologie chronique,
- Améliorer les différents retentissements de la pathologie dont notamment :
  - La statique du dos, des membres, le tonus et les fonctions motrices,
  - La fonction respiratoire,
  - La mobilité, l'autonomie,
- Limiter précocement la prise de poids excessive, source de comorbidités,
- Accompagner le patient et sa famille dans toutes les dimensions du parcours médical, socio-éducatif et professionnel ultérieur.

**Les consultations médicales sont adaptées à l'âge et au degré de sévérité, et doivent être poursuivies tout au long de la vie, en accordant une importance particulière à la transition enfance - âge adulte.** Le suivi et le traitement multidisciplinaire symptomatique doivent être coordonnés par un clinicien spécialiste de l'ACH.

Une **carte d'urgence (élaborée par la filière OSCAR)** peut être remise au patient, mentionnant les coordonnées des personnes à prévenir en priorité, les coordonnées du ou des médecins référents, les coordonnées du centre dans lequel le patient est suivi, les informations personnelles liées aux traitements et allergies, ainsi que les recommandations principales pour la PEC de l'ACH en cas d'urgence. Un QR code est inscrit sur la carte et renvoie vers ce PNDS. **Cette carte est délivrée uniquement par le médecin référent du CRMR/CCMR de la filière OSCAR.**

**Le calendrier de suivi est disponible sur le site de la filière OSCAR et en Annexe 2.**

<https://www.filiere-oscar.fr/23349-calendrier-de-suivi.htm>

### **3.4 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

La PEC est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin spécialiste des maladies osseuses et appartenant au réseau des CRMR/CCMR MOC (le plus souvent un généticien clinicien ou un pédiatre spécialisé dans les maladies osseuses, tels les endocrino-pédiatres et les rhumato-pédiatres ou tout médecin ayant une expertise / une expérience sur l'ACH), en proche concertation avec le médecin traitant.

Les autres médecins potentiellement impliqués sont :

- Radiologues,
- Neurochirurgiens,
- Chirurgiens orthopédistes,
- ORL et chirurgiens maxillofaciaux,
- Pneumopédiatres, et médecins spécialistes du sommeil,
- Médecins de la douleur,
- Médecins de MPR,
- Cardiologues,
- Chirurgiens-dentistes, orthodontistes, stomatologues,
- Psychiatres,
- Anesthésistes,
- Neuropédiatres.

Lorsque la situation clinique le justifie, peuvent intervenir :

- Infirmiers,
- Diététiciens,
- Psychologues,
- Kinésithérapeutes,
- Ergothérapeutes,
- Orthophonistes,
- Audioprothésistes,
- Assistantes sociales,
- Psychomotriciens,
- Équipes des centres de PEC (SESSAD, CAMSP, CMPP),
- Prestataires à domicile pour la VNI,
- AESH (Accompagnant des élèves en situation de handicap).

### **3.5 Signes cliniques, imagerie, évaluation, prévention et prise en charge des complications selon l'âge**

Chez les personnes ACH, l'histoire naturelle est caractérisée par des signes et complications âge-dépendantes, conduisant à un calendrier de suivi et une PEC spécifique assez stéréotypés selon les tranches d'âge. Certaines manifestations sont chevauchantes et il sera important de considérer le suivi de façon continue.

Ce PNDS, par but didactique, présente les manifestations par ordre d'apparition le plus fréquemment retrouvé selon l'âge.

Nous insistons également sur la grande variabilité entre les enfants, mieux connue ces dernières années grâce aux études rétrospectives sur des cohortes consécutives (Hoover-Fong et al. 2021, Stender et al. 2022, Maghnie et al. 2023, Pimenta et al. 2023) ; les facteurs pronostiques et les

corrélations entre les différentes atteintes ne sont pas établis à ce jour (par exemple, corrélation entre le déficit de croissance et la survenue de problèmes auditifs).

### 3.5.1 Manifestations radiologiques et leur évolution

Il n'est pas nécessaire de réaliser de façon systématique des radiographies chez les personnes ACH, en dehors des suivis mentionnés par spécialités, et notamment dans le cadre du suivi orthopédique et neurochirurgical : appréciation de la statique de dos et de la croissance des corps vertébraux ; vérification de la statique des membres inférieurs et de la maturation osseuse (fermeture des épiphyses du poignet et genou).

On peut souligner les nombreux signes décrits sur les imageries à différents âges (cf. 3.2.1) :

- **Chez les nourrissons** : transparence marquée des métaphyses fémorales et humérales, aspect effilé et incurvé de l'extrémité supérieure du fémur, en « cuillère à glace », ailes iliaques petites, carrées, toit du cotyle horizontal avec éperon interne, aspect court et trapu des os longs, élargissement marqué des extrémités métaphysaires, raccourcissement essentiellement rhizomélique au niveau des membres supérieurs, corps vertébraux petits, parfois platyspondyliques avec augmentation de l'espace intervertébral ; non élargissement de la distance interpédiculaire à l'étage lombaire dans le sens cranio-caudal, petit éperon antérieur dans la partie moyenne des corps vertébraux sur le cliché de profil ; brachymétopie et brachydactylie avec aspect massif des phalanges médianes et proximales .

- **Chez l'enfant plus grand** : métaphyses en chevron avec impaction épiphyso-métaphysaire, cols courts et trapus avec petit trochanter proéminent, incurvation des tibias, obliquité des chevilles en varus, os iliaques relativement petits avec visualisation excessive des largeurs de cartilage (cartilage en Y, synchondrose ischiopubienne), horizontalisation du sacrum.

- **Chez l'adulte** : canal lombaire étroit (CLE), hauteur des corps vertébraux conservée, horizontalisation du sacrum, rétrécissement des distances interpédiculaires notamment des dernières lombaires, cols fémoraux courts, accentuation des crêtes d'insertion musculaire (en particulier du V deltoïdien), petit et grand trochanters anormalement volumineux, arthrose fréquente (hanches et vertèbres +++).

### 3.5.2 Manifestations chez le nourrisson

#### ► Naissance

La voie d'accouchement est à décider au cas par cas, selon la présentation et en tenant compte des comorbidités maternelles, l'importance de la macrocraînie et le rapport anatomique fœto-pelvien. Une césarienne prophylactique est parfois proposée à partir de 38 SA. Il n'y a pas classiquement de sur-incidence de souffrance périnatale chez un bébé naissant avec une ACH. De même, il n'y a pas, en règle générale, de trouble de la succion-déglutition chez le nouveau-né.

Les paramètres de naissance sont légèrement inférieurs à ceux des enfants de taille classique : 47,28 cm  $\pm$  2,9 cm [95% CI 47-47,5] vs 49,1 cm  $\pm$  1,9 cm pour les filles, et 47,9 cm  $\pm$  3,2 cm [95% CI 47,6-48,2] vs 49,9 cm  $\pm$  1,9 cm pour les garçons (Hoover-Fong et al. 2021).

#### ► Étroitesse de la base du crâne (dont le foramen magnum)

Au cours des premiers mois de vie, une compression de la moelle cervicale peut se produire en raison de l'étroitesse de la jonction crânio-cervicale. Les nourrissons présentant une ACH ont une croissance réduite de la base du crâne, résultant du processus d'ossification endochondrale, avec un petit foramen magnum. Chez certains, le foramen magnum peut également avoir une forme anormale, fréquemment en forme de "trou de serrure", ayant pour effet de réduire encore plus l'espace.

Les meilleurs indicateurs cliniques sont l'hyperréflexie des membres inférieurs et/ou leur asymétrie, une anomalie du tonus axial et périphérique, l'aggravation d'une hypotonie sévère, et/ou des apnées centrales démontrées par la PSG. Ce retentissement clinique apparaît relativement tard et des patients peuvent être asymptomatiques ou paucisymptomatiques avec une souffrance médullaire pourtant

importante. L'IRM du cerveau, de la jonction cervicale et de la moelle épinière cervico-dorsale doit être réalisée systématiquement lors du bilan initial. Un score de gravité a été établi en 2021 par l'équipe de l'institut Evelina à Londres (score AFMS *Achondroplasia Foramen Magnum Score*, Cheung et al. 2021) et est aujourd'hui largement utilisé pour évaluer l'aspect de cette charnière. Actuellement (2025), l'IRM crânio-cervicale est proposée par le réseau des CRMR/CCMR MOC entre 3 et 4 mois, puis tous les 6-12 mois jusqu'à 3 ans, selon l'état clinique et l'évaluation des imageries précédente incluant le score AFMS (Irving et al. 2023). Après 3 ans elle n'est plus nécessaire en systématique. Ce calendrier est à ajuster selon l'état clinique de l'enfant, l'éventuelle IRM cérébrale réalisée en fin de grossesse dans les CRMR/CCMR MOC, afin de dépister les formes sévères / les sténoses du foramen magnum précoces (Wright et al. 2023).

L'étude des potentiels évoqués somatosensoriels (si disponibles), corrélés à l'état clinique et aux résultats de l'IRM, peut être utile dans l'enfance, en particulier en présence de signes non suffisamment concluants pour la décision opératoire.

La confrontation des données cliniques et d'imagerie en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) d'experts est importante pour la décision opératoire (Cheung et al. 2021), rassemblant les médecins connaissant l'enfant, les neurochirurgiens et les radiopédiatres spécialisés et éventuellement les anesthésistes. L'indication opératoire de décompression n'est pas toujours facile à poser. Cette intervention est délicate et doit être réalisée par une équipe chirurgicale référente.

Selon les études, environ 5 à 20 % des patients atteints d'ACH bénéficient d'une chirurgie de décompression de la moelle cervicale (Cabot et al. 2022, Zhang et al. 2023, Wright et al. 2023). En cas de sténose occipitale sans souffrance médullaire, un suivi clinique avec IRM sera organisé d'abord 6 mois après la 1<sup>ère</sup> IRM, puis selon l'évolution des images et de la clinique.

La mortalité par mort subite chez le nourrisson ACH est augmentée par rapport à la population générale (4,5% selon Hashmi et al. 2018), et justifie cette attention particulière des premiers mois de vie. Ces décès précoces surviennent, soit par compression directe de la moelle épinière, soit par apnée résultant de la compression des artères vertébrales à la jonction crânio-cervicale ou à proximité (hypothèse d'un mouvement incontrôlé de la tête qui pourrait entraîner une compression crânio-cervicale, responsable de lésions hypoxiques des centres de contrôle respiratoire de la moelle épinière, diminution de la commande respiratoire centrale et, dans les cas les plus graves, une apnée irréversible). La manipulation douce des bébés, notamment le maintien de la tête dans l'axe du tronc, est montrée et expliquée aux parents, avec un positionnement prudent dans les sièges auto/ porte-bébé /cosy. Il peut être proposé le port transitoire d'un collier cervical de taille adaptée dans les formes sévères avec une hypotonie importante et une absence de contrôle du port de la tête dans l'attente d'une chirurgie de la charnière / d'une maturation de l'état neurologique.

#### ► **Hydrocéphalie**

Chez le nouveau-né ACH, une dilatation des ventricules et un excès de liquide extra-axial sont fréquents, sans hydrocéphalie active, se stabilisant au cours de la 2<sup>ème</sup> année.

Rarement, une véritable hydrocéphalie peut se constituer de façon progressive en raison de l'accumulation du LCR, par augmentation de la pression veineuse jugulaire due au rétrécissement congénital du foramen jugulaire. Il est alors parfois nécessaire de traiter cette hydrocéphalie active évolutive par une ventriculocisternostomie ou bien, plus rarement, la pose d'une dérivation ventriculopéritonéale.

La croissance du PC doit être surveillée attentivement tous les 6 mois au cours des premières années. Une augmentation rapide du PC associée ou non à des symptômes d'augmentation de la pression doit motiver un examen par un neurochirurgien pédiatrique connaissant bien l'ACH (Campbell et al. 2023). L'indication de la mise en place d'une dérivation de l'hydrocéphalie doit être bien mesurée et discutée, car ce geste est associé à un risque élevé de complications.

#### ► **Manifestations neurologiques rares**

##### **- Instabilité de la charnière cervico-occipitale**

L'instabilité de la charnière est citée dans l'ACH, mais apparaît une complication très rare. Elle peut

être évoquée en cas de manifestations cliniques neurologiques positionnelles, ou suite à des images anormales de l'IRM statique variant selon le positionnement de l'enfant.

L'évaluation précise de la stabilité de la jonction crâniocervicale des enfants est souvent un défi clinique. Plusieurs techniques d'imagerie peuvent être utilisées pour évaluer le rachis cervical et la base du crâne, mais elles peuvent présenter des inconvénients qui limitent leur utilité. Les radiographies en flexion-extension sont difficiles à réaliser et à interpréter chez les enfants dont le squelette est immature. La tomodensitométrie dynamique ne permet pas une imagerie sensible de la moelle épinière et impose une irradiation. L'IRM statique fournit une excellente imagerie des éléments du système nerveux mais ne permet pas d'évaluer directement leur compression dynamique en lien avec une instabilité. En revanche, l'IRM dynamique permet de visualiser ces éléments en manœuvre de flexion et en extension et d'évaluer la stabilité dans tous les groupes d'âge. Elle doit être réalisée de façon prudente chez l'enfant ayant eu des symptômes évocateurs (voire sous monitoring). Elle n'est pas indiquée de façon systématique en termes de dépistage. Elle représente néanmoins une technique utile pour évaluer la jonction cervico-médullaire en population pédiatrique en cas d'évènement clinique évocateur (Yecies et al. 2018).

### - Craniosténose

La craniosténose (ou craniosténose) est la principale conséquence phénotypique de certaines mutations perte/gain de fonction de *FGFR3*, en particulier dans le syndrome de Muenke (P250R). C'est également une caractéristique classique du syndrome de Crouzon avec *acanthosis nigricans*, lié à *FGFR3* (A391E) et des dysplasies thanatophores. Dans ce dernier cas, et dans l'ACH, les mutations activatrices de *FGFR3* provoquent des anomalies de l'ossification dans l'os membraneux, y compris une fusion suturale prématurée.

Il n'est donc pas particulièrement surprenant que la craniosténose se manifeste parfois dans l'ACH (Georgoulis et al. 2011, Zhang et al. 2023) mais cet évènement est rare. Une dysmorphie crâniofaciale, caractérisée par une anomalie de la forme du crâne (variable, scaphocéphalie, dolichocéphalie), une rétrusion maxillo-zygomatique, une racine nasale profonde et un front proéminent est notée chez les ACH. Les signes se constituent en général dans les 2 premières années de vie et la rétrusion médio faciale devient plus manifeste au cours de la croissance (Morice et al. 2023). Parfois un geste chirurgical de décompression et de correction morphologique par une équipe spécialisée peut être nécessaire.

### ► Troubles respiratoires et troubles du sommeil

Les nourrissons ACH ont souvent un petit thorax. En outre, la cage thoracique présente une compliance accrue, parfois de façon majeure. Cet excès de compliance se manifeste par un mouvement paradoxal à l'inspiration chez la plupart des jeunes nourrissons ACH, avec enfoncement vers l'intérieur principalement de la partie inféro-latérale du thorax, mais aussi souvent de la partie sub-sternale (Fredwall et al. 2021, Tenconi et al. 2017, Ednick et al. 2009). Il existe fréquemment une tachypnée les premiers mois, sans retentissement sur la prise des repas si non compliquée (Pauli et al. 2019). D'autres déformations peuvent être présentes : indentations latérales, pectus excavatum. La combinaison de ces caractéristiques (petit thorax, mécanique thoracique inefficace et déformation thoracique) peut entraîner des volumes pulmonaires effectifs plus faibles.

L'apnée du sommeil est fréquente et peut augmenter le risque de mort subite inattendue chez les nourrissons et plus tard, les déficits neuropsychologiques chez les adultes. On distingue les apnées centrales et les apnées et hypopnées obstructives. Pendant les 1<sup>ers</sup> mois de vie, les apnées centrales sont liées à une compression du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les apnées obstructives peuvent survenir à tout âge et sont dues à l'hypoplasie médio faciale, qui entraîne un rétrécissement des VAS, qui peut être aggravé par une hypertrophie des végétations et/ou des amygdales, fréquentes chez l'enfant.

L'insuffisance respiratoire restrictive liée à la petite taille du thorax peut être problématique pendant la 1<sup>ère</sup> année, en particulier en cas d'infection ou d'asthme.

La PSG en milieu spécialisé est donc primordiale pour détecter un éventuel syndrome d'apnées centrales et/ou obstructives du sommeil, et doit être réalisée vers l'âge de 6 mois (Ednick et al. 2009,

Tenconi et al. 2017), puis selon l'évolution clinique ORL et neurodéveloppementale.

#### ► **Manifestations ORL**

En raison du sous-développement de la face médiane et de la base du crâne, les trompes d'Eustache peuvent être courtes et dysfonctionnelles ; le pharynx est petit et les amygdales et les végétations sont obstructives par rapport à l'espace disponible. L'OSM est quasi constante (50-70% selon les publications, Pauli et al. 2019) dès la première année de vie, avec un impact sur l'acuité auditive (38 – 60% des enfants, Pauli et al. 2019).

Les otites moyennes récurrentes sont également fréquentes chez le nourrisson et chez le jeune enfant (Horton et al. 2007, Hoover-Fong et al. 2021) et peuvent être traitées par adénoïdectomie et pose d'aérateurs trans-tympaniques (ATT) pour prévenir/ atténuer la surdité de transmission.

#### ► **Cyphose dorso-lombaire**

En raison de l'hypotonie du tronc, une gibbosité thoraco-lombaire est quasi constante dans l'enfance, en position assise, mais d'importance variable (Pauli et al. 2019). Les enfants ACH ne doivent pas être placés en position assise pendant la 1<sup>ère</sup> année de vie, mais laissés au maximum en décubitus dorsal, libres de leurs mouvements (dans un espace protégé, par exemple sur un tabis d'éveil ou une natte). Pour les repas, on peut les installer en position semi allongée, sur un transat à dos ferme / coque rigide, afin d'éviter l'aggravation de la cyphose. Cette cyphose dorsolombaire nécessite une surveillance orthopédique et peut éventuellement se résorber spontanément avant l'âge de 10 ans. Cependant, dans certains cas plus marqués, elle peut entraîner une déformation cunéiforme des corps vertébraux au sommet de la cyphose. 10-15% des adultes ACH gardent cette déformation marquée (Pauli et al. 2019).

D'après notre expérience, cette complication peut être limitée par une stimulation douce et prudente, par les parents ou un kinésithérapeute, après vérification de l'intégrité de la charnière, par des exercices posturaux de mobilisation des ceintures, et de courtes périodes en position ventrale.

Le port du corset, généralement un corset bivalve à encochement, est essentiellement indiqué en cas d'hypotonie importante de l'enfant, avec tendance à l'effondrement rachidien et cyphose avec gibbosité dorso-lombaire. Habituellement, le corset est mis en place quand l'enfant commence à tenir assis et porté après l'âge de la marche, en attendant que les acquisitions motrices permettent un meilleur contrôle postural. Il ne doit pas être mis chez un enfant trop jeune car peut majorer une polypnée / gêne respiratoire. Dans la confection du corset, il faut donc tenir compte des fonctions respiratoires de l'enfant. Éventuellement on peut recourir à d'autres types de corsets, comme le Milwaukee pour une courte période jusqu'à la marche. Dans certains cas, il peut être porté assez longtemps.

Le corset est mis en place dans la journée, essentiellement quand l'enfant est en position assise, il ne doit pas être porté la nuit, ni pendant les périodes de jeux et d'activités physiques.

#### ► **Troubles de la statique lombaire et pelvienne**

Dans l'ACH les troubles de la statique pelvienne et rachidienne concernent essentiellement le plan sagittal. Ils sont assez complexes, liés à plusieurs facteurs : l'hypotonie, l'hyperlaxité et sans doute les troubles de la croissance squelettique. La 1<sup>ère</sup> anomalie est l'existence d'un flessus des hanches, avec la constitution de troubles de la statique rachidienne, qui, au début, sont purement compensatoires et réductibles, mais qui vont se structuraliser progressivement et devenir irréductibles. Ils associent de bas en haut : une hyperlordose lombo-sacrée, une cyphose jonctionnelle dorso-lombaire avec une cunéiformisation vertébrale secondaire (cf. paragraphe précédent), un dos creux et une cyphose cervico-dorsale. Ces anomalies statiques peuvent être très importantes dès la toute petite enfance. En l'absence de prévention et de traitement dans la petite enfance, elles vont s'aggraver, se structuraliser et contribueront à majorer les problèmes neurologiques liés au canal lombaire étroit habituel chez l'ACH, sans compter la perte de taille et l'aggravation des déformations.

Cette hyperlordose, associée aux caractéristiques physiques habituelles de tous les enfants de 2-3 ans, inquiète souvent les parents en raison de la proéminence abdominale marquée qui en résulte. Ils

doivent être rassurés sur le fait qu'il s'agit d'une caractéristique habituelle des enfants ACH. L'hyperlordose est généralement asymptomatique et ne nécessite pas de traitement. Néanmoins, lorsqu'elle est marquée, il peut y avoir une douleur dès l'enfance au sommet de la lordose et peut également augmenter la probabilité d'une claudication vertébrale intermittente ou d'une sténose vertébrale qui deviendra symptomatique chez les adolescents et les adultes (Pauli et al. 2019). Le bassin peut en conséquence avoir une limitation de sa mobilité antéro-postérieure et il peut être utile de montrer aux parents des jeunes enfants quelques exercices simples pour limiter le possible flessum des hanches. L'éducation posturale à tout âge est importante dans l'ACH, pour l'optimisation de la statique rachidienne et pelvienne.

### 3.5.3 Pendant l'enfance (2 à 13 ans)

#### ► Croissance staturo-pondérale

Les courbes de croissance spécifiques à l'ACH doivent être utilisées. Quatre courbes de référence chez des populations de garçons et filles ayant une ACH ont été publiées depuis 30 ans (Horton et al. 2007, Del Pino et al. 2011, Tofts et al. 2017, Merker et al. 2018, Hoover-Fong et al. 2021), et elles diffèrent légèrement selon les âges et le sexe. Elles reflètent la grande variabilité d'un enfant à un autre. Elles sont utiles pour d'une part évoquer une autre cause de retard statural en cas d'infléchissement, et d'autre part apprécier le bénéfice des thérapies récemment proposées. Les mensurations sont notées à chaque rencontre avec le professionnel de santé référent de l'enfant.

La taille des parents doit également être connue : la variabilité de la taille chez les ACH semble être aussi corrélée à la taille des parents s'ils sont de taille classique.

Dans la petite enfance, un impact pondéral avec hypotrophie relative peut survenir, en lien avec différentes causes parfois intriquées : difficultés d'alimentation avec insuffisance d'apport, reflux gastro-œsophagien, et/ou dysmotricité oro-œsophagienne, tachypnée et augmentation du travail respiratoire des premiers mois, transpiration particulièrement excessive, tachycardie, combinaison possible de tous ces facteurs.

Chez l'enfant plus grand, la surcharge pondérale est un risque important, plus fréquent dans l'ACH que dans la population générale, et cet excès de poids peut être particulièrement problématique en raison des conséquences sur la déformation des membres inférieurs, sur l'atteinte neurologique périphérique, sur les apnées du sommeil, sur le risque cardio-métabolique et sur l'estime de soi. Cet aspect et sa présentation sont à expliquer très tôt aux parents, avec des conseils de bonnes habitudes alimentaires précoces et durables.

#### ► Spécificités du développement neuromoteur et apprentissages

Le développement moteur est en général différent chez un enfant ACH par rapport à un enfant de taille classique, et ceci doit être expliqué aux parents et aux professionnels de santé en charge de son accompagnement médical et socio-éducatif. Il existe un décalage, transitoire, et les acquisitions passent par des schémas différents (Ireland et al. 2012, Pauli et al. 2019). Cette différence peut être expliquée par un certain nombre de différences bio-anatomiques : le raccourcissement des membres prédominant sur le segment rhizomélique, une extension limitée des coudes, une hypermobilité articulaire généralisée assez spécifique (Romeo et al. 2024), une macrocéphalie et une hypotonie neuro-musculaire. Il existe probablement un impact neuromusculaire encore méconnu dans cette pathologie.

L'enfant ACH doit donc s'adapter à l'ensemble de ces caractéristiques, et cela peut rendre l'acquisition des stratégies de mouvements plus longue. Par exemple, l'âge moyen de marche est de 18-19 mois (Pauli et al. 2019, Hoover Fong et al. 2021).

Les différences de motricité fine (bien que moins marquées) ont aussi des bases biophysiques, notamment la brachydactylie, la configuration en trident des doigts, et l'hypermobilité des petites articulations. Des différences sont fréquemment observées lors de l'apprentissage de l'écriture, avec des difficultés à tenir le stylo, et une certaine lenteur d'exécution, fréquente mais inconstante.

La fonction cognitive est en règle normale dans l'ACH, bien que des difficultés d'apprentissage avec nécessité d'adaptations / de soutien pédagogique soient parfois rapportés pendant la scolarité primaire et secondaire.

Les rares problèmes cognitifs peuvent survenir à la suite des complications potentielles de l'ACH (hydrocéphalie, lésions hypoxiques, apnées du sommeil non traitées). En cas de trouble du neurodéveloppement avéré, il est important de vérifier l'audition, le sommeil (SAHOS), le bien être environnemental puis rechercher une autre cause de trouble du neurodéveloppement possiblement conjuguée (Pauli et al. 2019).

#### ► **Otite sérumuqueuse chronique**

56% des enfants de 3 ans ont eu ou ont des ATT, et 53% des patients âgés de plus de 15 ans ont eu une adénoamygdalectomie (Tunkel et al. 2011, Hoover-Fong et al. 2021).

Un retard de langage et des problèmes d'articulation sont observés chez environ 25 % des enfants ACH, d'où la nécessité de déceler précocement les troubles auditifs par un dépistage audiométrique (Horton et al. 2007). Une perte auditive persistante ou fluctuante, en rapport avec une OSM chronique non traitée est fréquemment constatée. Certains auteurs pensent que ce retard peut aussi, en partie, résulter de la façon dont les adultes interagissent avec les enfants présentant une ACH (Ireland et al. 2012).

#### ► **Acanthosis nigricans**

L'acanthosis nigricans se manifeste typiquement par une peau épaissie, veloutée et excessivement pigmentée du cou et, moins fréquemment, de la région axillaire et inguinale. Elle survient le plus souvent à la fin de l'enfance ou à l'adolescence. Elle doit, en règle, faire rechercher une insulino-résistance et des troubles métaboliques.

Dans une évaluation rétrospective sur près de 500 individus (Smid et al. 2018), l'acanthosis nigricans a été diagnostiqué chez environ 10 % des personnes présentant une ACH.

#### ► **Membres inférieurs**

Les troubles de croissance des membres inférieurs dans l'ACH associent un genu varum, une endo rotation du squelette jambier et souvent un varus tibio-tarsien. L'asynchronisme de croissance avec une fibula trop longue par rapport au tibia semble être une des causes de la déviation axiale des membres inférieurs. Même si, dans l'ensemble, ces anomalies sont assez stéréotypées, il existe des variantes avec un genu valgum ou des déformations mixtes associant varus et valgus. Le degré de l'incurvation peut être asymétrique (cf. 3.6. Prise en charge multidisciplinaire).

L'instabilité du genou est manifeste chez beaucoup d'enfants, dans le sens antéro-postérieur (genu recurvatum) et médiolatéral (Romeo et al. 2024). Elle majore le retentissement fonctionnel, lié aux déviations axiales des membres. Elle est liée à l'hyperlaxité ligamentaire et aux troubles de croissance squelettiques : la hauteur des épiphyses est diminuée, l'orientation des condyles fémoraux est anormale ce qui contribue à détendre les plans ligamentaires péri-articulaires.

Cette déformation des membres inférieurs est d'importance variable. Elle devient apparente lors de la première marche puis progresse rapidement vers 3- 4 ans et est quasi constante chez les adultes (10 % à 5 ans, 93 % chez les adultes selon Horton et al. 1978, Hoover-Fong et al. 2021) favorisée par le surpoids. Entre un tiers et la moitié de tous les enfants ACH présentent une déformation des jambes, et environ un quart d'entre eux nécessitent une intervention chirurgicale en raison d'une déformation symptomatique des jambes arquées (Hoover-Fong et al. 2021).

Les radiographies révèlent des lésions métaphysaires très particulières, avec une trabéculatation anormale, pseudo-enchondromateuse (Nahm et al. 2023).

Il s'agit d'une préoccupation majeure chez les personnes de petite taille, car la déformation en varus importante ( $> 15^\circ$ ), prédispose la gêne fonctionnelle et à l'arthrose du genou à l'âge adulte. 93% des adultes ACH en sont affectés (Hoover-Fong et al. 2021). Le symptôme le plus fréquent, à tout âge reste la douleur mécanique favorisée par l'activité et l'autolimitation de la marche et des activités physiques.

#### ► **Membres supérieurs**

Il existe de façon très fréquente une limitation de l'extension des coudes (flessum des coudes), d'intensité variable, entraînant une limitation d'extension des membres supérieurs, et majorant la micromélie. La luxation ou subluxation de la tête radiale est décrite mais apparaît rare. Elle est à rechercher en cas de limitation de la pronosupination (Pauli et al. 2019).

Les poignets sont hypermobiles chez quasiment tous les enfants et les adultes, ce qui, combiné à la brachydactylie, peut retentir sur la motricité fine et entraîner une fatigue et des douleurs à l'écriture (Pauli et al. 2019).

### **3.5.4 A l'adolescence ; transition vers l'âge adulte (13 à 18 ans) ; à l'âge adulte**

La taille adulte finale est variable dans les différentes études et selon les pays (Horton et al. 2007, Del Pino et al. 2011, Tofts et al. 2017, Merker et al. 2018, Hoover-Fong et al. 2019). Elle est d'environ 127-135 cm pour les hommes et 120-126 cm pour les femmes (Ozono et al. 2024). Le poids adulte moyen est de 55 kg pour les hommes et de 46 kg pour les femmes, avec une tendance à l'obésité (Hoover-Fong et al. 2021). Il existe une augmentation particulière de l'adiposité abdominale, commençant tôt dans la vie et s'aggravant à l'adolescence (Saint-Laurent et al. 2018).

Le segment proximal des extrémités supérieures, en particulier l'humérus, est relativement plus court que les segments moyens et distaux (rhizomélie). Le tronc est relativement long et déformé par une lordose lombaire excessive.

La disproportion a été précisée de façon intéressante, confirmant la restriction de croissance plus importante au niveau des membres inférieurs (50%), modérée au niveau des membres supérieurs (25%) avec une longueur de tronc dans les limites normales-basses d'une personne de taille classique (Hoover-Fong et al. 2021).

#### ► **Manifestations orthopédiques**

Chez le grand enfant et chez l'adolescent, le trouble de la statique des membres inférieurs en genu varum est le point souvent prédominant, avec une gêne fonctionnelle, une instabilité articulaire au niveau des genoux et des douleurs. La déformation des chevilles en varus est également un élément fréquent chez le grand enfant et au-delà. Il n'y a pas de donnée à ce jour pour établir une corrélation entre ces déformations sur les articulations en charge et la survenue à l'âge adulte d'ostéoarthrose marquée.

Les douleurs des genoux et des membres inférieurs, dans leur ensemble, sont multifactorielles, combinant l'hyperlaxité articulaire précitée, le trouble de la statique en genu varum/valgum, ainsi que les douleurs radiculaires liées à la morphologie rachidienne et au CLE.

#### ► **Minéralisation et maturation du squelette**

Une diminution de la densité minérale osseuse a été rapportée par deux études chez les patients ACH (Matsushita et al. 2016, Sims et al. 2019). Cependant, l'évaluation des données est délicate car la surface osseuse est différente par rapport aux contrôles, en raison de la petite taille. De plus, l'éventuel retentissement de cette diminution de masse osseuse n'est pas connu comme significatif (pas de notion de risque supérieur de fracture pathologique au niveau des os longs et/ou des vertèbres dans l'ACH). Le statut en vitamine D des patients n'est pas décrit dans la littérature.

Comme chez tous les patients présentant des anomalies osseuses, il est recommandé d'assurer des

apports calciques suffisants et la supplémentation en vitamine D selon les recommandations françaises chez l'enfant (Pechabrier et al. 2022) et chez l'adulte (Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses, GRIO) associés à la pratique d'une activité physique adaptée pour maintenir une masse osseuse optimale.

Il existe souvent un retard de maturation osseuse chez les enfants ACH qui doit être prise en compte, notamment avant toute intervention chirurgicale d'allongement des membres. Une décélération de la maturité osseuse à l'adolescence est démontrée (Lee et al. 2009, Pannier et al. 2010), contribuant possiblement à la croissance assez tardive des adolescents ACH (Hoover-Fong et al. 2021).

#### ► Canal lombaire étroit

Chez les adolescents comme chez les adultes, des douleurs des membres inférieurs et du dos sont rapportées de façon croissante avec l'âge : 20% à 20 ans et 80% à 60 ans (Hoover-Fong et al. 2021), révélant les premiers signes d'une sténose du canal rachidien et des foramens intervertébraux. Ils peuvent s'associer à des troubles vésico-sphinctériens et ano-rectaux (dysurie, troubles de la vidange, constipation terminale d'origine neurologique) et des déficits moteurs neurologiques (claudication intermittente à l'effort). Ces symptômes peuvent apparaître dès la période d'adolescence et sont améliorés dans un premier temps par les anti-inflammatoires, y compris les injections péiradiculaires de corticostéroïdes pour la radiculopathie lombaire.

Un certain nombre de facteurs associés sont considérés comme jouant un rôle aggravant, comme la lordose lombaire marquée et/ou le surpoids. Les signes neurologiques, notamment les paresthésies, l'abolition des ROT, et plus tard, la claudication à l'effort lors de la marche, peuvent révéler une sténose importante du canal rachidien, en particulier chez les patients présentant une cyphose persistante de la charnière dorsolombaire. Près d'un tiers des patients nécessitent une laminectomie lombaire, qui doit être réalisée par des chirurgiens familiarisés avec cette pathologie et avant toute lésion définitive de la moelle épinière et/ou des voies radiculaires.

#### ► Manifestations ORL

En raison du sous-développement de la face médiane, les trompes d'Eustache peuvent être courtes et dysfonctionnelles ; le pharynx est petit et les amygdales et les végétations sont obstructives par rapport à l'espace disponible. Les otites moyennes aiguës récurrentes sont fréquentes dans l'enfance (Horton et al. 2007) et peuvent être traitées par adénoïdectomie et pose d'ATT pour prévenir la surdité de transmission, qui est observée chez près de 40 % des personnes ACH (Pannier et al. 2010, Tunkel et al. 2011).

Un retard de langage et des problèmes tardifs d'articulation sont observés chez environ 25 % des grands enfants, d'où la nécessité de déceler précocement les troubles auditifs par un dépistage audiométrique et d'envisager selon les besoins un travail spécifique en orthophonie.

#### ► Manifestations maxillo-faciales et dentaires

L'effet des variants de *FGFR3* sur la croissance du squelette crânio-facial dans l'ACH est mal décrit. Les signes sont en général modérés à la naissance et se constituent avec le temps dans les deux premières années de vie. Le phénotype est très variable, avec des caractéristiques similaires (bombement frontal, macrocéphalie, rétrusion maxillaire, racine nasale aplatie et prognathisme) qui peuvent être classées en 3 degrés : léger, modéré, sévère (Morice et al. 2023). La fusion prématurée des synchondroses de la base du crâne peut entraîner une limitation de la croissance crânio-faciale antéro-postérieure, et la réduction du débit des voies respiratoires nasopharyngées contribue également à entraver la croissance transversale et sagittale du visage. Morice et al. notent également une majoration du phénotype avec l'âge. L'hypomaxillie est progressive et un traitement orthodontique est souvent recommandé pour traiter l'insuffisance palatine transversale après l'âge de 6 ans. Un avancement du maxillaire est parfois nécessaire après la puberté voire à l'âge adulte.

Les problèmes orthodontiques sont souvent sous-estimés. En effet, en raison de l'hypoplasie des structures médiofaciale, la malocclusion est fréquente, car en plus de l'hypoplasie maxillaire, il y a une

croissance excessive relative de la mandibule. L'expansion palatine précitée, visant à élargir la zone maxillaire, associée à la réduction du nombre de dents est parfois nécessaires pour obtenir un alignement dentaire et améliorer les effets de l'orthodontie traditionnelle ultérieure (Hoover-Fong et al. 2021).

#### ► Troubles métaboliques

L'obésité est un problème majeur dans l'ACH, majorant la morbidité cardiovasculaire et les problèmes articulaires. Les courbes d'IMC spécifiques pour l'ACH, proposées par Tofts et al., permettent de suivre cet indice de façon précise pour estimer l'excès de poids (Tofts et al. 2017).

On ne sait pas si l'ACH est associée à certaines caractéristiques du syndrome métabolique (hyperlipidémie et hypertension artérielle). Le diabète n'apparaît pas plus fréquent dans l'ACH (Legare et al. 2021). Cependant, il est important de noter qu'un nombre élevé de décès chez l'adulte ACH est liés à des atteintes cardio-vasculaires. La PEC diététique doit donc commencer tôt, à l'âge pédiatrique, avec un suivi à long terme.

#### ► Développement neurologique et cognitif

Il est important de noter que l'ACH n'est pas responsable de déficience intellectuelle. Cependant, au cours des deux premières années de vie, certains enfants ACH présentent un retard dans la réalisation des étapes motrices avec une probable contribution de l'hypotonie transitoire musculaire, et peut être des membres de petite taille.

L'obstruction chronique des VAS, le dysfonctionnement de l'oreille moyenne, la sténose de la jonction crâniocervicale, la cyphose thoracolombaire, et la courbure des jambes peuvent avoir des conséquences sur le développement dans la petite enfance, dont les principaux « points-repères » peuvent être différés.

Selon les cohortes, des convulsions isolées peuvent concerner jusqu'à 2% des sujets étudiés (Legare et al. 2021). Les facteurs étiologiques ne sont pas encore identifiés, et d'autres études spécifiques précisant le type de crises, le traitement, l'évolution des convulsions, les données IRM et EEG sont nécessaires avant de pouvoir conclure.

La craniosténose est une caractéristique dite « sentinelle » retrouvée dans d'autres pathologies en lien avec le gain de fonction de *FGFR3*, telles que le syndrome de Muenke ou le syndrome de Crouzon (Legare et al. 2021). Dans le cadre de ces maladies très variables, certains individus peuvent aussi présenter d'autres caractéristiques communes avec l'ACH (macrocéphalie, brachydactylie).

## 3.6 Prise en charge multidisciplinaire conventionnelle à l'âge pédiatrique

### 3.6.1 Mesures de prévention, postures

Les précautions à prendre avec un nourrisson ACH sont justifiées par les différents risques, liés à une combinaison de facteurs : étroitesse du foramen magnum, macrocrânie, hypotonie axiale avec mauvais contrôle de la tête chez ces nourrissons.

Les mouvements incontrôlés de la tête doivent donc être évités, notamment dans le sens antéropostérieur :

- Soutien attentif de la tête et du cou, avec maintien de la tête dans l'axe du tronc, en particulier lors des mobilisations,
- Utilisation de poussettes à dossier solide plutôt que des poussettes-parapluie qui risquent de majorer une flexion plus importante du cou et une cyphose rachidienne,
- Limitation des porte-bébés sans maintien rigide du dos,
- Éviction des balancelles automatiques verticales,
- Utilisation d'un cale-tête ou d'un coussin réducteur avec maintien de la tête dans les poussettes, et en particulier dans les sièges-auto. Lorsqu'ils sont attachés, les nourrissons ACH, qui ont un occiput

large et proéminent, peuvent avoir le cou en position de flexion forcée, ce qui n'est pas recommandé,

- **Les roulades et sauts doivent être évités chez l'enfant ACH,**
- Surveillance de la courbe pondérale, en limitant la suralimentation et identification des situations d'insuffisance pondérale chez des bébés dont le travail respiratoire peut être majoré, la soif marquée (transpiration excessive) et le thorax court.

### 3.6.2 Traitement de certaines complications spécifiques

#### ► Chez le nourrisson, plusieurs prises en charge spécifiques peuvent être requises :

- **Intervention neurochirurgicale d'élargissement du canal occipital** par décompression (Savarirayan et al. 2022),
- Troubles respiratoires et troubles du sommeil : **un appareillage du SAS** par Pression Positive Continue (PPC) ou Ventilation Non Invasive (VNI) peut être proposé si nécessaire, en fonction des résultats de la PSG, associé à une désobstruction des VAS (adéno-amygdalectomie, turbinectomie, interventions d'élargissement des VAS avec notamment réduction de base de langue, épiglottoplastie...),
- **Corset court** pour accompagner l'acquisition de la position assise, après l'âge de 9 mois (orthèse dorsolombaire avec encochement, en matériaux thermoformables, sur moulage) : indiqué si la cyphose dorso lombaire est particulièrement marquée avec impact sur la croissance des corps vertébraux visible sur la radio ; attention aux corsets trop précoces pouvant majorer la polypnée,
- ORL : la surdité de transmission liée à l'OSM peut nécessiter une **pose d'ATT**.

#### ► Conseils généraux chez l'enfant âgé de plus de 18 mois :

- Traitement d'un éventuel asthme / RGO,
- Corset jusqu'à disparition de la cyphose en position debout (Pauli et al. 2019),
- Traitement de l'OSM (pose d'ATT),
- VNI ou PPC en fonction de la PSG (Tenconi et al. 2017),
- Optimisation de la croissance pondérale, règles hygiéno-diététiques (cf. 3.6.4. Prise en charge nutritionnelle),
- Poursuite de la vitamine D selon les recommandations françaises pédiatriques,
- PEC non médicamenteuse et médicamenteuse de la douleur chronique,
- Adaptation des distances de marche quand cela est possible, utilisation d'une trottinette 3 roues,
- Correction du genu varum : épiphysiodèse des fibula (après 6-7 ans),
- PEC de l'hypomaxillie après 6 ans.

#### ► Prise en charge spécifique des membres inférieurs à l'âge pédiatrique

Le traitement du genu varum est essentiellement chirurgical. Il faut éviter les attelles de correction, inefficaces, étant donné l'instabilité du genou. Si la déviation, habituellement en varus et en rotation interne, commence à devenir gênante souvent vers l'âge de 7-8 ans, on peut envisager une correction chirurgicale par ostéotomie tibiale et fibulaire. Si la fibula est très longue et s'il existe un varus tibio-tarsien associé, il peut être logique de réaliser une épiphysiodèse fibulaire supérieure dans le même temps opératoire. Il est difficile de réaliser ces ostéotomies tibiales à cause de la laxité, on peut alors s'aider d'un brochage peropératoire et transitoire des genoux, en extension et en position de stabilité pour faciliter la correction frontale, sagittale et axiale. Parfois, la déformation axiale du genou et de l'articulation tibio-tarsienne peut être importante et nécessiter des ostéotomies plus complexes, voire bifocales.

L'incurvation squelettique peut aussi concerner le fémur et doit être alors corrigée, de façon à avoir un alignement parfait frontal et sagittal, mais aussi des interlignes du genou et de la cheville.

Pour des déformations très complexes, on peut s'aider d'un guide de coupe personnalisé à partir d'une analyse par scanner en 3D.

### ► Chez l'adolescent

- Contrôle du poids (cf. 3.6.4. Prise en charge nutritionnelle),
- Traitement des déformations des membres inférieurs et pied varus,
- Préparation du parcours de transition adulte dès 15 ans (programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) à venir),
- Accompagnement psychologique si besoin.

### 3.6.3 Kinésithérapie et ergothérapie

- La kinésithérapie est rarement utile chez les nourrissons. Il existe une hypotonie de l'axe rachidien, qui fait partie du développement neuromusculaire de l'enfant ayant une ACH. Elle s'améliore avec le temps. Il est par contre utile de montrer aux parents comment mobiliser tout doucement les hanches, par petits mouvements de rotation, sans jamais forcer, et commencer à lutter contre le flessum pouvant s'installer dans la petite enfance. Les membres inférieurs sont mobilisés en tenant les cuisses du bébé et non les jambes à cause de l'hyperlaxité des genoux.

Ces étirements doux des hanches par les parents sont montrés par un tutoriel vidéo « Exercices et éducation posturale de l'enfant achondroplase » de la filière OSCAR :

<https://www.youtube.com/watch?v=9VcyU2W24sg>

Les massages de type « africain » et les séances d'ostéopathie du nourrisson sont déconseillés chez les nourrissons ACH.

- A partir de 5-6 ans (car nécessite la coopération de l'enfant), la kinésithérapie peut être proposée régulièrement, en libéral ou *via* une structure de PEC (SESSAD) : renforcement des muscles lombaires et abdominaux, des membres inférieurs lutte contre le flessum des hanches, exercices respiratoires.

- Adaptation du mobilier (par exemple : siège de classe sur vérin, cale-pieds pour éviter les pieds dans le vide, aggravant l'hyperlaxité des genoux), outils pour faciliter l'écriture, aménagements pédagogiques avec équivalent 1/3 temps, et accessoires pour favoriser l'autonomie de l'hygiène (dont les marchepieds, toilettes japonaises) et autres conseils recommandés à partir du CP (cf. site tousalecole.fr).

### 3.6.4 Prise en charge nutritionnelle, maîtrise du poids, lutte contre l'obésité

**Règles hygiéno-diététiques** : les efforts pour limiter la prise de poids doivent être précoces, rigoureux et soutenus, de manière continue. La dépense énergétique et les besoins caloriques semblent être moindres chez les personnes ACH (2/3 de ceux des personnes de taille classique). La diminution du temps de sédentarité doit être prioritaire et l'activité physique adaptée doit être encouragée. Les conseils nutritionnels sont donnés aux parents (et grands parents) et aux aidants des enfants plus jeunes. Le recours à un suivi par une diététicienne peut être proposé chez l'enfant plus grand (en individuel ou en ateliers de groupe).

### 3.6.5 Traitements innovants

#### ► Hormone de croissance

Les personnes ACH présentent un retard statural sévère, correspondant à 6-7 DS sous la moyenne de la population générale. La sécrétion d'hormone de croissance chez les personnes ACH est normale. L'effet d'un traitement par hormone de croissance à des doses supra physiologiques dans l'ACH est très modéré et les méta-analyses récentes sur le sujet montrent globalement une absence de bénéfice sur la taille à l'âge adulte (Wrobel et al. 2021). Le traitement par hormone de croissance n'est pas indiqué dans l'ACH en Europe.

► **Vosoritide - VOXZOGO® (cf. Annexe 6. Mise en place du traitement par vosoritide)**

Ce traitement est autorisé et remboursé par la Sécurité sociale, en France, depuis décembre 2022. Il est basé sur l'injection sous-cutanée quotidienne d'un peptide modifié (peptide C natriurétique, CNP) dont l'action physiologique est la régulation négative d'une des voies d'aval de la protéine FGFR3, contrant ainsi l'effet gain de fonction lié à la mutation spécifique du gène (Lorget et al. 2012).

Ce médicament récent et innovant doit être prescrit par un médecin généticien, endocrino-pédiatre, rhumato-pédiatre ou pédiatre expert de la pathologie et si possible appartenant au réseau des CRMR/CCMR MOC. Les indications, modalités de prescription et de surveillance sont détaillées en Annexe 6.

► **Autres traitements pharmacologiques en cours d'étude**

D'autres stratégies thérapeutiques sont également en cours de développement dans le cadre d'essai clinique, dont les phases pré-cliniques montrent des résultats encourageants (Garcia et al. 2013, Yamashita et al. 2014, Wrobel et al. 2021, Savarirayan et al. 2022, 2024).

► **Allongement de membres**

Les allongements de membres permettent de gagner une longueur non négligeable, mais nécessitent des chirurgies lourdes encadrées d'une période de rééducation de plusieurs mois avec des suites opératoires longues, sources de complications (risque d'infection, défaut de cicatrisation, reprise chirurgicale). Ils sont réalisés selon des protocoles divers, souvent selon des séquences de chirurgies successives, parfois dès l'âge de 8 ans (USA et Europe de l'Est). Les résultats à long terme sont mal connus, et des complications ultérieures peuvent survenir. Dans l'expérience de Paley et al., le gain moyen était de 26 cm, ce qui permettait aux patients ACH d'atteindre la fourchette basse des sujets de taille classique (Paley et al. 2021).

Les techniques traditionnelles d'allongement des membres utilisant des fixateurs externes, étaient très invasives. Outre les complications précitées, elles pouvaient laisser des séquelles à distance et elles induisaient un aspect dysmorphique, raisons pour lesquelles leurs indications ont été très limitées. Les nouvelles techniques par clous centro-médullaires motorisés permettent d'effectuer des allongements avec beaucoup plus d'efficacité, et moins de complications, sont mieux tolérées par les patients.

En France, depuis plusieurs décennies, l'expérience médicale n'a pas opté pour inclure ces programmes chirurgicaux complexes dans le parcours de soins des personnes ACH, les centres experts ayant préféré assurer un confort en optimisant la statique des membres inférieurs, la qualité musculaire et le bien-être au quotidien.

## **4. Suivi et prise en charge thérapeutique de l'adulte**

### **4.1 Objectifs**

- Surveiller et évaluer les complications éventuelles,
- Organiser le parcours de suivi adapté à la forme clinique et planifier le rythme des consultations de surveillance et des examens complémentaires futurs,
- Surveiller l'observance et l'adhésion aux prises en charge et traitement(s),
- Renforcer le support social, scolaire, professionnel.

### **4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Le suivi est multidisciplinaire, coordonné par un médecin spécialiste du centre expert (souvent un

rhumatologue ou médecin de MPR), en proche concertation avec le médecin traitant.

Les autres médecins et professionnels paramédicaux impliqués sont :

- Médecins spécialistes impliqués en 1<sup>ère</sup> ligne : principalement les pneumologues, les chirurgiens (orthopédistes, ORL, maxillo-faciaux et neurochirurgiens), les radiologues,
- Médecins de la douleur,
- Médecins spécialistes en MPR et réhabilitation,
- Gynécologues-obstétriciens, conseillers en génétique, sage-femmes,
- Cardiologues,
- Endocrinologues,
- Chirurgiens-dentistes, orthodontistes,
- Psychiatres,
- Diététiciens,
- Psychologues,
- Kinésithérapeutes,
- Ergothérapeutes,
- Orthophonistes,
- Audioprothésistes,
- Assistantes sociales,
- Psychologues,
- Prestataires à domicile pour la VNI.

### 4.3 Suivi interdisciplinaire

Il existe encore peu de données et publications sur les conséquences de l'ACH à l'âge adulte, et notamment sur les conséquences du vieillissement chez les personnes ayant une ACH.

Les signes et complications fonctionnelles chez l'adulte concernent essentiellement l'impact du canal lombaire étroit, les douleurs, les apnées du sommeil, les troubles de l'audition et le surpoids.

Une meilleure connaissance de ces comorbidités et de leur PEC est un des objectifs des prochaines années, incluant notamment l'impact des nouvelles thérapies sur la santé à l'âge adulte.

#### 4.3.1 Aspects orthopédiques et neurochirurgicaux

Chez les patients adultes, les os tubulaires sont courts et épais. Le tibia et le radius peuvent présenter un aspect arqué, le tibia peut être associé à une fibula paradoxalement allongée. L'extrémité distale du fémur est concave, avec une impaction de l'épiphyse dans le centre du cartilage. Le raccourcissement du col du fémur est associé à une orientation verticale fréquente. Les condyles fémoraux sont souvent asymétriques.

##### ► Atteinte rachidienne

Au niveau rachidien, la diminution des distances interpédiculaires est globale mais plus marquée au niveau de la colonne lombaire. Il existe un aplatissement de la partie antérieure des corps vertébraux en particulier dans la région de la jonction thoraco-lombaire. La colonne lombaire présente une forte angulation avec le sacrum, qui est étroit et orienté horizontalement.

Il existe un rétrécissement du canal lombaire prédominant aux étages supérieurs du rachis lombaire et à la charnière thoracolombaire, avec corrélation entre cyphose thoracolombaire d'une part et sténose canalaire ainsi que dégénérescence discale d'autre part (Huet et al. 2020). Ceci touche le plus fréquemment la partie supérieure du rachis lombaire (L1-sacrum et en particulier L2-L3) chez les patients ACH (Huet et al. 2020, Cheung et al. 2024). On décrit également une atteinte possible au niveau dorsal (T10-T12), plus rarement au niveau du rachis cervical/ la charnière craniale-cervicale.

L'hypothèse avancée par les auteurs est mécanique, la cyphose pouvant augmenter les forces agissant sur le disque, et contribuer à la dégénérescence discale et la sténose canalaire.

Chez les adultes, des douleurs des membres inférieurs et du bas du dos sont signalées chez plus de la moitié des patients, révélant les premiers signes d'une sténose lombaire. Dans l'étude CLARITY, les signes fonctionnels liés au CLE sont corrélés avec l'âge (Nahm et al. 2023). Ces symptômes peuvent apparaître précocement, dès l'adolescence, et sont améliorés par une kinésithérapie adéquate, les étirements et postures, et/ou la prévention de l'excès de poids.

La sténose lombaire chez l'adulte ACH a pour caractéristique sa survenue précoce, souvent avant l'âge de 30 ans. Les troubles sont rapidement évolutifs associant des lombalgies, des paresthésies et une limitation du périmètre de marche. L'examen neurologique est rarement normal, avec des hypoesthésies, des signes déficitaires sur les racines lombaires hautes, des troubles sphinctériens peuvent survenir assez précocement. L'existence de signes pyramidaux doit faire suspecter une compression médullaire sus-jacente. Les déformations rachidiennes (lordose lombaire, cyphose dorso lombaire) majorent la sévérité des sténoses et compliquent leur traitement chirurgical. L'IRM de l'ensemble du rachis permet un bilan anatomique et lésionnel précis. Un traitement chirurgical peut-être nécessaire après une PEC médicale bien conduite par des rhumatologues, et/ou par spécialiste en médecine physique et de réhabilitation.

La PEC chirurgicale du CLE arthrosique *de la population générale* consiste à réaliser une décompression par laminectomie sur les étages concernés, avec résection interne limitée des massifs articulaires et libération des racines émergentes,

*Dans l'ACH*, il ne faut pas chercher à "libérer les racines" car elles ne sont que rarement comprimées dans les foramens. Il s'agit surtout d'une compression canalaire centrale. Par ailleurs, dans l'ACH, la laminectomie concerne souvent 5 étages ou plus, alors que dans la population générale, le geste est beaucoup plus limité en hauteur. Cette laminectomie étendue en hauteur, dans l'ACH, est en elle-même source de déstabilisation et il convient donc de pas aggraver ce risque en épargnant au maximum les massifs articulaires, ce qui en général possible. Ces interventions sont efficaces sur les troubles moteurs, avec une amélioration du périmètre de marche et une diminution des douleurs radiculaires. Elles sont potentiellement peu ou pas efficaces sur les lombalgies et sur les troubles sensitifs.

C'est une chirurgie délicate avec des risques de complications: aggravation des troubles neurologiques, le plus souvent transitoire, des accidents plus graves et irréversibles sont toujours possibles, comme une paraplégie par ischémie du cône, parfois à distance la chirurgie. Il est préférable de confier les patients à des chirurgiens orthopédistes ou neurochirurgiens, ayant l'habitude de cette pathologie. Il ne faut pas ignorer la possibilité de sténoses autres que lombaires, en particulier cervicales et réaliser une IRM systématique du rachis et avant toute anesthésie générale.

Enfin, une rachianesthésie ou périurale dans l'ACH est contre indiquée si la personne ACH a eu une arthrodeuse du rachis.

Il faut préférer les antalgiques aux AINS. Les infiltrations péri-radicales présentent un risque neurologique. On préfère donc les voies épidurales non sélectives et les injections articulaires postérieures, réalisées sous contrôle radiologique par un médecin expert de la pathologie. Attention, les infiltrations rachidiennes lombaires par voie haute sont contre-indiquées en cas d'antécédents de chirurgie lombaire (risque neurologique). Il n'y a pas de données sur les risques et bénéfices des infiltrations par hiatus sacrococcygiens dans l'ACH.

Les facteurs associés considérés comme jouant un rôle aggravant, sont l'excès de poids, l'insuffisance d'activité physique, et les mouvements non contrôlés de la colonne lombaire. Les signes neurologiques, notamment la paresthésie, la faiblesse et l'altération des réflexes tendineux profonds, et plus tard la claudication, sont les manifestations d'une sténose spinale compliquée, en particulier chez les patients adultes présentant une cyphose précoce persistante. Près d'un tiers des patients nécessitent une laminectomie lombaire, qui doit être réalisée par une équipe de chirurgiens et d'anesthésistes familiarisés avec l'ACH et avant toute lésion définitive de la moelle épinière.

La dégénérescence discale et la sténose rachidienne apparaissent corrélées à la déformation du rachis, et non à l'âge et à l'IMC. Le degré de la sténose du canal rachidien n'est pas corrélé aux facteurs

suivants : âge, sexe, taille, poids, IMC (Huet et al. 2020). Elles touchent toutes les deux, la partie supérieure du rachis lombaire (surtout L2-L3) chez les patients ACH, souvent associées à une cyphose thoraco-lombaire et à une perte de la lordose lombaire. L'hypothèse avancée par les auteurs est que la cyphose pourrait augmenter les forces agissant sur les disques, contribuant à la dégénérescence discale et la sténose.

Les attitudes et positionnements sont importants chez l'adulte comme à l'âge pédiatrique : il est conseillé d'éviter les positions assises prolongées qui vont majorer le flessum des hanches et l'effondrement cyphotique. Il faut favoriser la position debout et utiliser des bureaux qui puissent permettre de travailler en alternant position assise et verticale.

#### ► **Déformations des membres inférieurs et arthropathies**

Les patients adultes ayant une ACH peuvent souffrir d'arthropathies mécaniques intéressant les hanches et les genoux.

Outre la correction des axes lorsque cela est indiqué, ces arthropathies sont traitées avec les moyens suivants : contrôle pondéral, activité physique adaptée (APA), thérapies antalgiques non médicamenteuses et médications pharmacologiques contre la douleur, thérapies intra-articulaire (corticothérapie, visco-supplémentation), masso-kinésithérapie et, en cas d'échec du traitement conservateur et devant un handicap important, on peut proposer une arthroplastie (prothèse totale de hanche ou de genou).

La chirurgie standard réalise une ostéotomie de valgisation avec ostéotomie de dérotation du tibia proximal associée à un raccourcissement de la fibula afin de resserrer efficacement le ligament collatéral latéral. Certains cas nécessitent des ostéotomies à plusieurs niveaux. Toutes ces interventions chirurgicales présentent un risque de complications telles que l'infection, un défaut de cicatrisation, le syndrome de loges, et la nécessité d'une intervention chirurgicale supplémentaire en cas d'échec. Elles sont donc réalisées par des équipes expertes de cette pathologie.

#### **4.3.2 Syndrome douloureux chronique, trouble fonctionnel de la marche**

Un syndrome douloureux au long cours existe fréquemment chez l'adulte. Il doit orienter vers un examen clinique neurologique complet répété régulièrement, en particulier à la recherche d'un trouble moteur et/ou d'une hyperréflexie ou d'un clonus de dysfonctionnement vésicosphinctériens ou anorectaux, et/ou d'anomalies des réflexes ostéotendineux : disparition des réflexes ostéotendineux ou apparition d'un syndrome pyramidal avec hyperréflexie, trépidation épileptoïde inépuisable et Babinski.

Comme déjà précisé en 4.3.1., l'imagerie par IRM régulière de l'ensemble du névraxe, à partir de la péri-puberté, est essentielle et fait partie du bilan, renouvelée régulièrement selon les symptômes et l'examen clinique réalisé par le spécialiste référent.

#### **4.3.3 Prise en charge ventilatoire et ORL**

- Déficit de l'audition : une évaluation clinique et auditive doit être organisée et adaptée aux besoins, au minimum à 25 ans puis, au minimum, tous les 5 ans à l'âge adulte ;

En cas de déficit auditif significatif de l'OSM, une pose d'ATT peut être proposée.

- Trouble ventilatoire obstructif / syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) : la PSG doit être renouvelée en fonction des besoins, et aux âges clés. Cet enregistrement doit être réalisé dans un centre spécialisé d'exploration du sommeil, habitué à évaluer le SAHOS des personnes ACH. L'interprétation peut être rendue difficile, en partie liée à des problèmes pulmonaires restrictifs et de réserve respiratoire réduite. L'accent doit évidemment être mis sur l'évaluation des apnées et des hypopnées centrales. Elle est conseillée au moment de la transition (17-18 ans), puis à 25 ans puis tous les 5 ans selon les symptômes indirects.

#### **4.3.4 Atteinte métabolique et cardiovasculaire**

Plusieurs études ont montré qu'il existe un risque accru de surcharge pondérale chez les adultes ayant

une ACH (Hoover-Fong et al. 2021), associé à une majoration des possibles complications cardiovasculaires. *FGFR3* a un effet primaire sur la fonction cardiovasculaire. L'excès de poids peut exacerber le risque de nombreuses morbidités chez les personnes adultes ACH : sténose rachidienne, OSM, déformations des membres inférieurs.

D'autres facteurs de risque entrent en ligne de compte : la diminution de l'activité physique (en raison des défis physiques inhérents à l'ACH), la sédentarité, l'impact du surpoids et de l'obésité, l'hypertension parfois non reconnue et non traitée (en raison de la difficulté d'obtenir des mesures précises, avec des brassards mal adaptés à la taille et la circonférence des bras), la mésestime de soi et les difficultés psychologiques. Si la prévalence du diabète dans l'ACH semble plus préservée, la prévalence de l'hypertension est accrue dans l'ACH (42 % selon Hoover-Fong et al. 2020). L'impact de l'atteinte cardiovasculaire accrue sur la mortalité est suspectée et demande une vigilance spécifique tout au long de la vie (Hoover-Fong et al. 2021).

#### 4.4 Cas particulier de la grossesse

La grossesse chez une femme ayant une ACH est le plus souvent bien tolérée mais fonction de la taille de la patiente et des séquelles fonctionnelles liées à la situation orthopédique.

La consultation pré-conceptionnelle est nécessaire pour accompagner au mieux le couple et préciser l'évaluation neurologique, respiratoire (réalisation d'EFR voire polygraphie) et cardiologique de la future mère. Elle permet aussi de préparer le conseil génétique et la période périnatale.

Ce bilan pré-conceptionnel (et si non réalisé, le bilan de début de grossesse, réalisé dans un centre expert pour l'ACH), permet de décliner différents objectifs :

- 1/ Le conseil génétique est en général réexpliqué à cette occasion ; il confère la probabilité de transmission de 1/2 à chaque grossesse si un des membres du couple est ACH et de 2/3 à chaque grossesse si les deux parents sont ACH (cf. 3.2.1. Diagnostic prénatal) ;
- 2/ Le parcours de suivi et de PEC d'un enfant ACH est expliqué au-couple par un médecin expert de l'ACH (réseau des CRM/CCMR MOC) ;
- 3/ Le DPN moléculaire peut être réalisé par voie non-invasive si la mère n'est pas ACH, et sinon par biopsie du trophoblaste à 12 SA. Le recours à l'amniocentèse reste possible ultérieurement si la BT n'a pas été souhaitée/possible. Si un DPN n'a pas été souhaité au premier trimestre, un suivi échographique est mis en place avec accompagnement (souvent réalisé par un binôme médecin – conseiller en génétique) dans un service de Génétique. Sur le plan obstétrical, il peut être proposé des échographies intermédiaires, à 18 SA et 26 SA, en plus des échographies de dépistage faite en centre de référence à 22 et 32 SA. Certains centres proposent, en cas de doute à l'échographie / en cas d'absence d'échographie d'expertise, un scanner fœtal à basse dose avec reconstruction osseuse à but diagnostique, pour éviter un prélèvement invasif et préparer au mieux la naissance.

Le suivi obstétrical est attentif et comporte une visite assez précoce avec un anesthésiste (cf. chapitre ci-dessous « Cas particulier de l'anesthésie obstétricale »). L'utérus étant abdominal dès le premier trimestre chez la future mère ACH, il est souvent antéversé et la patiente peut être rapidement un peu gênée sur le plan respiratoire. Le col est long et les gestes par voie endovaginale sont plus compliqués chez une patiente ACH (comme dans d'autres pathologies squelettiques avec petite taille constitutionnelle).

L'accouchement se fera par césarienne en raison de l'étroitesse du bassin de préférence après 37 SA si la tolérance maternelle le permet.

##### ► Cas particulier de l'anesthésie obstétricale :

La consultation d'anesthésie doit être réalisée tôt dans la grossesse et avec les dernières radiographies du rachis en possession de la patiente.

Des EFR en position debout et couchée seront demandées au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse si elles n'avaient pas été réalisées avant la grossesse et que la patiente mesure moins d'1,20m ou présente un problème respiratoire.

La péridurale ou la rachianesthésie est possible si la patiente n'a pas de matériel de consolidation en regard de la zone de ponction. Une anesthésie locorégionale est préférable à une anesthésie générale, car ces patientes peuvent présenter des difficultés d'intubation, mais la décision est à prendre au cas par cas en fonction des altérations neurologiques et orthopédiques de la patiente.

La grossesse peut être mal vécue en raison des limitations et des souffrances physiques induites. Un suivi psychologique doit être proposé systématiquement.

La fatigue physique du post-partum peut nécessiter la mise en place d'aide à domicile, qui doit être anticipée.

## **5. Aspects psychologiques, accompagnement à tout âge**

### **5.1 Accompagnement psychologique**

Compte-tenu des nombreux retentissements de l'ACH, un accompagnement psychologique doit être proposé à tout âge et à tout moment de la PEC, selon les besoins exprimés par le patient et sa famille. Certains moments clés de l'évolution doivent être particulièrement accompagnés (annonce du diagnostic, entrée à l'école, passage au collège, transition à l'âge adulte). L'investissement demandé par les soins et les rendez-vous de suivi peut être lourd pour les parents et une vigilance de la part des soignants est importante tout au long du parcours pour dépister et éviter des situations de découragement/stress familial (parents, frères et sœurs).

### **5.2 Optimisation qualité de vie, évaluations et adaptations**

L'inclusion scolaire est aujourd'hui facilitée par les adaptations liées à l'âge (*cf.* site internet <https://www.tousalecole.fr/content/achondroplasia-ou-petite-taille>) ; les activités sportives sont aujourd'hui plus ouvertes et variées, notamment par l'essor des handisports (<https://www.handisport.org/tous-les-sports/>) et de l'activité physique adaptée (APA). L'inclusion dans le monde professionnel, après reconnaissance juste et personnalisée de la situation de handicap doit permettre aussi l'épanouissement productif par le travail comme dans les différents aspects de la vie sociale.

Les difficultés psychologiques sont néanmoins fréquentes et peuvent constituer des obstacles à un développement serein. Elles doivent être prévenues au mieux, et détectées à un stade précoce : les parents et les enfants (et leur entourage proche, fratrie etc...) peuvent bénéficier d'une orientation anticipée adaptée à l'âge avec conseils pour des adaptations appropriées dans la vie quotidienne, à l'école et dans le monde professionnel, en fonction des difficultés. Groupes de parole, associations de patients, psychologues de centres experts et de structures spécifiques (CMPP, CMP) ou psychologues libéraux sont des recours précieux.

Le conseil génétique avec des informations sur le DPN doit être discuté assez tôt chez l'adolescent, au moment de la période de transition. Les femmes et les hommes ACH ont une fertilité normale et doivent consulter un gynécologue compétent pour trouver la contraception appropriée s'ils le souhaitent.

La grossesse est possible mais nécessite une étude de base de la fonction respiratoire en début de grossesse et un accouchement par césarienne en raison de l'étroitesse du bassin. (*cf.* 4.4. Cas particulier de la grossesse).

## 5.3 Suivi socio-éducatif

### 5.3.1 PAI

Il est primordial d'assurer une scolarité adaptée aux enfants ACH. 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 résultant 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 pour sa pathologie, 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 au quotidien si nécessaires, les interventions médicales, paramédicales ou de soutien, leur fréquence, leur durée, leur contenu, les méthodes et les aménagements souhaités.

Concernant la PEC médicale : le PAI identifie clairement les prescriptions médicales ainsi que la liste des personnels de l'établissement scolaire habilités à les administrer, le protocole de soins d'urgence, les aménagements horaires en lien avec une PEC extérieure durant les heures scolaires (kinésithérapie, orthophonie, psychothérapie...), les aménagements spécifiques (mobilier adapté, aides techniques, cours adaptés d'EPS, sorties scolaires...). Le document est rédigé par le médecin de la collectivité avec la famille et la personne responsable de l'établissement qui accueille l'enfant (directeur de crèche, d'école...).

Le PAI est généralement établi pour une année scolaire. Il peut être reconduit d'une année sur l'autre (réactualisation). Des modifications peuvent être réalisées en cours d'année selon l'évolution des besoins de l'élève, à la demande de la famille ou de l'équipe éducative.

[https://cache.media.education.gouv.fr/file/9/17/2/ensel832\\_annexe\\_1383172.pdf](https://cache.media.education.gouv.fr/file/9/17/2/ensel832_annexe_1383172.pdf)

Dans le cadre de l'ACH, il est utile de spécifier dans le PAI ou dans une lettre médicale les adaptations, qui doivent être personnalisées, adaptées à la situation de chaque enfant.

Recommandations de la filière OSCAR pour le PAI :

<https://www.filiere-oscar.fr/13374-parcours-patient.htm>

#### ► En maternelle

- Éviction des roulades et trampoline,
- En général il n'y a pas de nécessité de mobilier adapté en maternelle, mais la présence de plusieurs marchepieds est utile (toilettes) et le porte manteau peut être mis à hauteur adaptée.

#### ► En primaire

- Adaptation des activités sportives pour limiter les sauts en hauteur et longueur, adapter les distances à parcourir en cas de course, éviter les roulades et le trampoline,
- Salle de classe au rez-de-chaussée ou accessible par ascenseur (limiter les escaliers),
- Mobilier adapté, placer l'élève dans les premiers rangs de la classe,
- Adaptation des travaux écrits (l'écriture peut être plus lente).

#### ► Au collège

- Adaptation de l'EPS (adaptation des performances requises tout en favorisant l'inclusion),
- Allègement du cartable,
- Aménagements pédagogiques, tiers-temps,
- Possibilité de prendre l'ascenseur (si disponible),
- Au collège, il n'est souvent pas possible d'adapter le mobilier s'il y a changement de classe à chaque heure de cours,

- Utilisation d'un marche pied léger portable peut faciliter le confort et le suivi des cours,
- Utilisation d'un ordinateur portable est pertinente après la 3<sup>ème</sup>, encadré par une PEC en ergothérapie.

### 5.3.2 ALD

L'ACH peut rentrer dans le cadre d'une Affection Longue Durée (ALD) « Hors liste ».

Bien que l'ACH ne figure pas dans la liste des 30 ALD exonérantes, la PEC en tant qu'ALD peut être accordée dans d'autres cas :

- 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).

Maison Départementale pour les Personnes Handicapées

### 5.3.3 MDPH

Les Maisons départementales pour les personnes handicapées (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 sur proposition par l'équipe médicale. Plus généralement, elles sensibilisent l'ensemble des citoyens au handicap. En pratique, les patients peuvent remplir un formulaire de demande d'aide auprès de la MDPH dont la notice explicative est disponible auprès de chaque MDPH et demander à leur médecin (traitant et / ou référent) de remplir le certificat médical associé. Les équipes de la MDPH sont à la disposition des personnes handicapées ou de leur représentant pour les aider dans leurs démarches.

Les éléments pouvant être demandés dans le cadre de l'ACH, à adapter à chaque situation familiale, comprennent en particulier : carte mobilité inclusion (CMI) et carte de stationnement prioritaire, aides matérielles pour les séances de rééducation au long cours et pour le matériel spécifique (adaptation du domicile, toilettes japonaises), allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AESH), accompagnant des élèves en situation de handicap (AESH), reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH).

En cas de nécessité d'adaptations scolaires (tiers-temps, consignes et évaluations adaptées, ordinateur...), les parents ou le corps enseignant peuvent prendre contact avec l'enseignant référent de la MDPH et demander une Equipe de Suivi de Scolarité (ESS) qui pourra rédiger lors d'une rencontre à l'école un GEVASCO dans le but d'établir un PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation) qui sera transmis à la MDPH...

## 5.4 Association nationale de patients

L'APPT (Association des personnes de petite taille) agit en faveur de la reconnaissance et de l'intégration des personnes de petite taille. Elle rassemble, à l'échelle nationale, des adhérents de tout âge, concernés directement ou indirectement par le « nanisme ».

L'APPT est une association loi 1901 à but non lucratif, agréé par le Ministère de la Santé et membre du Conseil National Consultatif des Personnes Handicapées.

Au quotidien, l'APPT est un lieu de rencontres et un espace de dialogue qui :

> Suit et encourage la recherche médicale,

- > Favorise le partage d'expériences entre personnes touchées par la petite taille,
- > Oriente ses adhérents sur le plan médical, scolaire et professionnel,
- > Sensibilise les services publics et l'opinion publique à la petite taille, par le biais des médias,
- > Préviend et empêche tout acte, action, activité ou organisation qui serait néfaste ou négatif pour l'intégrité des personnes de petite taille,
- > Échange avec les associations qui poursuivent des buts semblables.

Coordonnées : Association des personnes de petite taille (APPT)

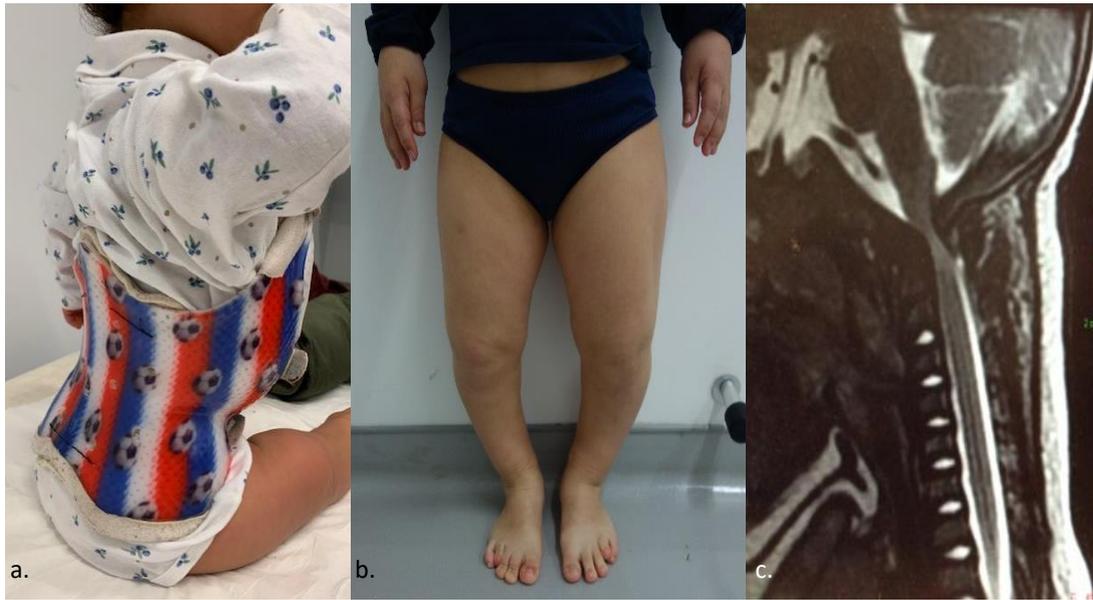
75 rue de Tocqueville 75017 paris

<https://www.appt.asso.fr/>

[contact@appt.asso.fr](mailto:contact@appt.asso.fr)

Tél: +33 6 18 19 95 84

## Annexe 1. Iconographies



- a. Exemple de corset
- b. Genu varum
- c. Sténose du foramen magnum

## Annexe 2. Calendrier de suivi OSCAR

La première consultation en génétique affirme ou confirme le diagnostic clinique et moléculaire d'ACH. Elle aborde les grandes lignes du suivi, de la PEC et explique le conseil génétique. Elle doit être réalisée dans un centre expert de référence ou de compétences Maladies Osseuses Constitutionnelles. Les consultations médicales comportent systématiquement un examen clinique approfondi, en particulier : mensurations (courbes spécifiques disponibles sur le site OSCAR), examen neurologique complet, état respiratoire, évaluation du sommeil, qualité de vie et conseils diététiques.

La PEC multidisciplinaire est idéalement coordonnée : (i) à l'âge pédiatrique, par un généticien clinicien ou un pédiatre expert dans la pathologie, (ii) à l'âge adulte par un rhumatologue ou un médecin de MPR, médecins spécialistes de la pathologie à l'âge adulte. L'accueil en collectivité (crèche, école, lieux professionnels) doit être préparé et régulièrement adapté. Les informations sur l'association APPT, sur les essais thérapeutiques et sur la recherche sont disponibles sur les sites du CRMR MOC et de la filière OSCAR (coordonnées en Annexe 5).

Age	Professionnels de santé impliqués / coordonnateur	Éléments clés de l'ex. clinique	Examens complémentaires	Éléments de PEC
Tous les éléments proposés dans ce document sont à <b>adapter</b> au cas par cas, selon l'âge, les signes et l'évolution ;				
<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ <b>Chez l'enfant</b>, une première évaluation par un médecin expert ACH du réseau du CRMR MOC est recommandée lors de la confirmation du diagnostic puis à M1 et si besoin M3 pour l'organisation du suivi ; les visites ultérieures sont proposées <b>tous les 6 mois jusqu'à l'âge de deux ans (soit M1, +/-M3, M6, M12, M18, M24) puis tous les ans jusqu'à la transition à l'âge adulte</b>. Ceci est à adapter à la situation clinique et paraclinique.</li> <li>❑ <b>Chez l'adulte</b>, il est recommandé une visite de suivi dans un centre expert adulte ACH du réseau CRMR MOC <b>tous les 12-36 mois selon les besoins</b>.</li> <li>❑ <b>Après 2 ans, les bilans paracliniques minimums sont réalisés à des âges charnières (2, 5, 10, 15, transition 17-18, 25 ans puis tous les 5 ans)</b>, et selon les besoins.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>- A tout âge, le suivi spécialisé doit être réalisé en lien avec le médecin traitant -</b></p>				
<b>Pendant la grossesse</b>	Le diagnostic est le plus souvent suspecté pendant la seconde partie de la grossesse, par différents professionnels de santé ( <b>échographiste, gynécologue-obstétricien, sage-femme, radiologue, généticien</b> , etc...), en fonction du statut des 2 parents et des données de surveillance échographique. Orientation rapide vers un professionnel de santé connaissant l'ACH, de préférence un <b>médecin spécialiste pour explication du parcours de suivi</b>	<b>Examen du fœtus par imagerie :</b> - biométrie fœtale ; - éléments clés du diagnostic (aspect effilé du fémur proximal, angle métaphyso-diaphysaire du fémur, aplatissement du toit des cotyles, profil fœtal, os longs courts et trapus, rachis, vertèbres de petite taille) ; - hydramnios ; - mobilité fœtale ; - diagnostics différentiels écartés.	<b>- Imagerie médicale :</b> (Échographie d'expertise ; discussion du scanner osseux basse dose, à partir de 28 SA, si disponible) ;  <b>- Etude moléculaire :</b> sur ADN fœtal issu sur liquide amniotique (DPN) /du sang maternel (DPNI) ; variant pathogène récurrent associé à l'ACH G380R de <i>FGFR3</i> . Si négatif, éventuellement recherche d'autres variants associés à une ACH.	<b>- Mise en relation rapide des parents avec des professionnels connaissant la pathologie</b> (généticien, pédiatre, conseiller en génétique, orthopédiste <b>du réseau du CRMR MOC</b> ) ; <b>- Information</b> sur le diagnostic, sur l'histoire naturelle de l'ACH, les modalités de la PEC à la naissance, les grandes étapes du suivi et des prises en charge (avec explications des nouvelles thérapies). Plusieurs consultations sont souvent nécessaires pour guider au mieux le couple ; <b>- Accompagnement</b> des parents dans leur choix. Si besoin, intervention d'une psychologue du réseau prénatal ; <b>- Contact avec l'APPT</b> si le couple en exprime le besoin.

	<b>et des mesures de PEC. La confirmation du diagnostic doit également être réalisée par un médecin expert du réseau des CRMR/CCMR MOC.</b>			
<b>À la naissance</b>	<p>S'il n'a pas déjà été posé pendant la grossesse, le diagnostic est suspecté par différents professionnels de santé (<b>pédiatre de maternité, médecin et/ou pédiatre traitant, sage-femme, orthopédiste, généticien, etc...</b>).</p> <p>Les parents et leur nouveau-né sont alors référés chez un <b>médecin spécialiste du réseau des CRMR/CCMR MOC</b>, pour discuter des modalités de la PEC et du suivi au long cours.</p>	<p><b>Signes fonctionnels</b> : Prise des repas, respiration, motricité spontanée, éveil.</p> <p><b>Examen clinique initial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poids, taille, PC ;</li> <li>○ Mobilité et motricité des 4 membres (symétrie), tonus axial et périphérique ; apprécier la cyphose dorso-lombaire (physiologique les 1<sup>ers</sup> mois) ;</li> <li>○ Respiration (fréquente tachypnée des 1<sup>ers</sup> mois, sans signe de lutte), rhinite obstructive ;</li> <li>○ Fontanelle, circulation veineuse, contact et suivi oculaire, examen crânio-facial.</li> </ul>	Il n'y a pas de nécessité de radiographies en période néonatale si le diagnostic est déjà établi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echanges avec les parents ; réponses aux questions ;</li> <li>- <b>Principes posturaux</b> (au maximum à plat, maintien de la tête dans l'axe du corps, éviter le mouche – bébé) ; mesures pour limiter le reflux ;</li> <li>- <b>Organisation du RDV à M1</b> voire M3 dans le CRMR MOC ;</li> <li>- Contact avec l'<b>APPT</b> s'ils en expriment le besoin.</li> </ul>
<b>M1 +/- M3</b>	- <b>Généticien clinicien ou pédiatre ou endocrinologue-pédiatre du réseau des CRMR/CCMR MOC</b> , qui sera le « <b>référént expert pédiatrique</b> ».	<p><b>Examen clinique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poids, taille, PC ;</li> <li>○ Mobilité des 4 membres (symétrie), tonus axial et périphérique ; apprécier la cyphose dorso-lombaire (physiologique les 1<sup>ers</sup> mois) ;</li> <li>○ Respiration (fréquente tachypnée des 1<sup>ers</sup> mois, sans signe de lutte ni</li> </ul>	- <b>Etude moléculaire</b> si elle n'a pas déjà été réalisée pendant la grossesse (attention, si variant récurrent G380R non trouvé, il existe d'autres variants plus rares de <i>FGFR3</i> ).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echanges avec les parents ; <b>explications</b> sur le suivi clinique et paraclinique, sur la PEC, notamment sur le plan neuro-moteur ; réponses aux questions ;</li> <li>- <b>Conseils</b> pour massages doux ; pas de traction par les jambes lors du change ; principes posturaux (au maximum à plat, maintien de la tête dans l'axe du corps, éviter le mouche – bébé) ; mesures pour limiter le reflux ;</li> <li>- <b>Organisation du parcours de PEC pour la 1<sup>ère</sup> année</b> (IRM, PSG, examen ORL, bilan orthopédique) ;</li> </ul>

		conséquence pondérale), rhinite obstructive ; ○ Fontanelle, circulation veineuse, contact et suivi oculaire, examen crânio-facial.		- Demande <b>ALD</b> .
<b>Entre 3 à 24 mois (M6, M12, M18, M24)</b>	Le patient est suivi par le <b>médecin référent expert pédiatrique</b> : - <b>fréquence minimale : tous les 6 mois entre 6 et 24 mois puis 1 fois par an</b> ; - Explications des signes et complications possibles, des principes de PEC et du parcours de suivi ; - Explications sur l'origine génétique du diagnostic et le conseil génétique ; - Selon le calendrier et les besoins : <b>neurochirurgiens, orthopédistes, ORL, pneumologues, psychologues, assistantes sociales</b> .	<b>Bilan clinique régulier</b> ○ Etapes du <b>développement</b> (station assise, station debout, marche indépendante, babill) ○ <b>Examen clinique complet</b> : dont : taille allongée, poids, PC ; examen cutané ; examen articulaire (hyperlaxité distale, genoux ; possible limitation des coudes) ; motricité spontanée (symétrie), tonus axial et périphérique, pouls périphériques, mobilité des membres / ROT et leur symétrie ; examen crânio-facial (circulation veineuse collatérale du crâne), éruption dentaire ; ○ Signes fonctionnels, malaises, confort-inconfort ; ○ <b>Appréciation du bien-être parental et familial</b> .	<b>Points d'évaluation initiaux</b> - <b>IRM de la charnière cervicale</b> réalisée de façon rapprochée la 1 <sup>ère</sup> année de vie ; Actuellement (2025), elle est proposée dans le réseau du CRM MOC <b>entre M3 et M4</b> (IRM 1), <b>puis tous les 6 à 12 mois</b> jusqu'à 3 ans ; adaptée à l'examen clinique, et à l'évaluation collégiale des IRM avec appréciation <b>du score AFMS*</b> ; - <b>Discussion au cas par cas de ces IRM</b> cérébrales en équipe, avec prise en compte des facteurs cliniques (PC, tonus, morphologie) et respiratoires (PSG) ; - <b>Discussion d'un scanner</b> basse dose cervico-céphalique si disponible ; (intérêt essentiellement en recherche clinique) - <b>PSG</b> à M6, puis selon les besoins ;	<b>1/ Pour les parents : selon les besoins exprimés et les ressources disponibles</b> : - Échanges lors d'ateliers d'ETP –ACH : connaissance du parcours de soins, éléments de prévention (manipulation et posture) ; - Mobilisation articulaire douce par les parents (+/- kiné) : mouvements de la hanche et des pieds), sans jamais forcer.  <b>2/ Pour les bébés/enfants</b> - Vit D selon les recommandations classiques.  <b>3/ Selon les besoins</b> - <b>PEC neurochirurgicale</b> (décompression du foramen magnum, décompression ostéoligamentaire (sans manipulation durale). Parfois nécessité d'une dérivation ventriculopéritonéale si hydrocéphalie active évolutive ou ventriculocisternostomie) ; - <b>PEC ORL</b> en fonction des besoins (pose d'ATT, adéno-amygdalectomie, turbinoplastie et autres libérations VA <sub>sup</sub> ) ; - <b>+/- corset</b> anti-cyphose après 9 mois, quand l'enfant commence à tenir assis pour éviter l'effondrement cyphotique ; - <b>VNI</b> en fonction de la PSG ; - <b>Psychologue</b> si besoin ; - <b>Adaptations</b> à la crèche (éviter roulades et sauts, manipulation douce lors des changes) ;

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Radiographies du rachis de profil entre M9 et M12 et à M24</b> ; surveillance de la cyphose et du traitement éventuel par corset ;</li> <li>- <b>Consultation ORL entre 6 et 12 mois</b> : selon la clinique et la PSG, aux alentours de 6 mois (syndrome obstructif), et avec <b>audiométrie</b> avant M12 puis M24.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Administratif</b> : ALD, MDPH (1<sup>ère</sup> demande dans la 2<sup>ème</sup> année) ;</li> <li>- <b>Ressources utiles</b> : association APPT, sites internet du CRMR MOC et de la Filière OSCAR, Q&amp;A avec les parents ;</li> </ul>
<b>2 à 13 ans</b>	<p><b>Suivi conjoint</b> entre le médecin traitant et le médecin référent expert pédiatrique du réseau des CRMR/CCMR MOC le plus proche (bilan au moins annuel) ;</p> <p>Selon les besoins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthopédistes,</li> <li>- Neurochirurgiens,</li> <li>- ORL,</li> <li>- Dentistes, maxillo-facial,</li> <li>- Pneumo-pédiatres,</li> <li>- Endocrinologues pédiatriques,</li> <li>- Nutritionnistes,</li> <li>- MPR,</li> <li>- Masseurs-Kinésithérapeutes,</li> <li>- Infirmiers,</li> <li>- Psychologues,</li> <li>- Ergothérapeutes,</li> <li>- Orthophonistes,</li> <li>- Diététiciens,</li> <li>- Assistantes sociales.</li> </ul>	<p><b>Examen clinique complet au moins de façon annuelle</b> dans le cadre du suivi pédiatrique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Signes fonctionnels : fatigabilité, inconfort, douleurs ; périmètre de marche ;</li> <li>o Mensurations (taille assise et debout, poids, IMC, PC, envergure, périmètre abdominal) ; examen articulaire (goniométrie des grosses articulations) ; pouls périphériques, ROT, FC, TA (brassard adapté), FR et VAS ; stade de puberté ;</li> <li>o Après acquisition de la marche : Apprécier la statique dorsolombaire (cyphose dorsolombaire, hyperlordose lombaire), la statique des membres inférieurs (genu varum-</li> </ul>	<p>Examens complémentaires à adapter à chaque enfant selon signes et complications :</p> <p><b>Radiographies</b> : main et poignet F, bassin F, rachis F et genoux F à 2 ans ;</p> <p>Bilans ultérieurs minimaux <b>recommandés à 5 ans et 10 ans</b> avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- examen ORL avec audiométrie ;</li> <li>- PSG et EFR à partir de 5 ans ;</li> <li>- Radiographies rachis F et P + mb inférieurs de F (si possible, technique EOS) ;</li> <li>- Radio main et poignet gauche (âge osseux) ;</li> <li>- IRM du rachis à partir de 10 ans ;</li> <li>- Biologie minimale :</li> </ul>	<p><b>(Ré)évaluation annuelle des besoins :</b></p> <p>1/ <b>Proposition de traitement par VOXZOGO® (Vosoritide) à partir de l'âge de 2 ans</b> (cf. Annexe 6) initié par un médecin expert de la pathologie ;</p> <p>2/ <b>VNI</b> selon PSG ;</p> <p>3/ Orthopédie :</p> <p><b>Le corset</b> anti effondrement cyphotique, doit être maintenu jusqu'à ce que les acquisitions motrices permettent une bonne statique rachidienne (en général vers l'âge de 3 ans). Il faudra continuer la rééducation classique, l'auto rééducation et une éducation posturale.</p> <p><b>La chirurgie de réaxation</b> des membres inférieurs est indiquée si la déformation, généralement en varus, commence à être mal tolérée, souvent après 8 ans. Il faut réaliser des ostéotomies tibiale et fibulaire proximales en stabilisant le genou hyperlaxe par un brochage transitoire en hyper extension. Si la fibula paraît anormalement longue avec un varus tibiotarsien, il est logique d'associer une épiphysiodèse proximale. Des ostéotomies multiples y compris fémorales peuvent être nécessaires.</p>

		<p>valgum avec EIM et EIP et fréquent valgus des chevilles) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Etat dentaire, harmonie maxillo-dentaire ;</li> <li>○ Questionnaires QDV** ; étapes du développement (<i>Pauli et al. 2019</i>) ;</li> <li>○ Si traitement par Voxzogo® : se référer au suivi spécifique des patients traités avec signes vitaux (TA, FR, FC) ; mensurations détaillées ; examen cutané (Annexe 6).</li> </ul>	<p>- Sang : iono P, Ca, PAL, TSH PTH 25(OH)D ;</p> <p>- Urines : Ca/creat sur échantillon.</p> <p>- Pour les enfants traités par Voxzogo®, il est proposé une densitométrie osseuse à 5 et 10 ans.</p>	<p>4/ PEC du déficit de l'<b>audition</b> selon le bilan ORL (ATT voire appareillage)</p> <p>5/ <b>Kinésithérapie</b> recommandée si besoin à partir de 4-5 ans ;</p> <p>6/ <b>Antalgie</b> non médicamenteuse (relaxation, massages, gels chauds, adaptation des trajets, trottinette), et médicamenteuse (paracétamol) pour les douleurs significatives des membres inférieurs ;</p> <p>7/ <b>Apports alimentaires</b> adaptés à l'IMC et à l'activité physique ;</p> <p>8/ <b>Vit D</b> selon les recommandations classiques ;</p> <p>9/ Appareillage <b>orthodontique</b> précoce (distracteur du palais) ;</p> <p>10/ <b>Autres</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Education thérapeutique</b>, ateliers spécifiques ;</li> <li>- <b>Aménagement</b> du domicile (toilettes, mobilier : table, chaise, repose-pied) ; ergothérapie ;</li> <li>- <b>Accompagnement de l'entrée à l'école et adaptations tout au long de la scolarité</b> :</li> <li>- Préconisations selon le site « tousalecole » ;</li> <li>- dossier MDPH pour le mobilier adapté vers 5 ans ;</li> <li>- AESH non systématique, parfois utile ; lien avec l'équipe éducative ;</li> <li>- adaptations personnalisées et adaptées à l'école (classe au rez-de-chaussée ; tiers temps à tout âge, sports, allègement du cartable, ...)</li> <li>- <b>Accompagnement psychologique de l'enfant</b> et sa famille.</li> <li>- Liens avec l'<b>APPT</b>.</li> </ul>
<b>13 à 18 ans</b>	<p><b>Suivi conjoint</b> entre le médecin traitant et le médecin référent expert pédiatrique du réseau des CRMR/CCMR MOC le plus proche (bilan au moins annuel).</p> <p>Selon les besoins : - Orthopédistes,</p>	<p><b>Examen clinique à répéter</b> de façon <b>annuelle</b> dans le cadre du suivi pédiatrique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Examen clinique complet (taille assise et debout, poids, IMC, envergure, périmètre abdominal, examen articulaire,</li> </ul>	<p>- <b>Bilan des 15 ans</b> : cf. ci-dessus, à adapter à la clinique (IRM du rachis, radiographies du rachis et des mb inférieurs (EOS), audiométrie, PSG) ;</p> <p>- Bilan maxillo-dentaire régulier ;</p>	<p><b>(Ré)évaluation annuelle</b> des besoins</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Education thérapeutique, ateliers spécifiques (explications sur l'ACH, conseil génétique)</b> ;</li> <li>- <b>Kinésithérapie</b> ;</li> <li>- <b>En fin de croissance</b> il est possible de corriger la déformation des mb inf chirurgicalement si nécessaire.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurochirurgiens,</li> <li>- ORL,</li> <li>- Dentistes, maxillo-facial,</li> <li>- Pneumo-pédiatres,</li> <li>- MPR,</li> <li>- Endocrinologues,</li> <li>- Nutritionnistes,</li> <li>- Masseurs-Kinésithérapeutes,</li> <li>- Diététiciens,</li> <li>- Psychologues,</li> <li>- Ergothérapeutes,</li> <li>- Orthophonistes,</li> <li>- Assistantes sociales.</li> </ul>	<p>goniométrie des principales articulations) ; ROT, FC, TA (brassard adapté), FR ; signes pubertaires ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apprécier la cyphose dorsolombaire, les VAS ;</li> <li>○ Signes fonctionnels, douleurs, confort ;</li> <li>○ Questionnaires QDV**.</li> </ul> <p><b>Consultation de transition vers l'âge adulte vers 17-18 ans :</b> Processus en 2 étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ré-explications sur le diagnostic et le parcours suivi, par l'équipe pédiatrique, réalisation des évaluations nécessaires ;</li> <li>- Si possible consultation conjointe avec le référent adulte.</li> </ul>	<p><b>- Bilan complet avant la transition (17-18 ans) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- audiométrie ; PSG ; orthodontie ;</li> <li>- imagerie : EOS corps entier F/P ;</li> <li>- IRM du rachis ;</li> <li>- Biologie :</li> <li>- Sang : NFS, Bilan lipidique, Glycémie à jeun, HbA1C, iono P, Ca, PAL TSH PTH 25(OH)D ;</li> <li>- Urines : Ca/creat sur échantillon</li> </ul> <p><b>- Consultation de Gynécologie</b> à proposer à partir du début de la puberté (contraception si souhaitée).</p>	<p><b>La kinésithérapie</b> peut être indiquée surtout dans un but d'éducation posturale et pour lutter contre le flessum de hanche avec des exercices passifs et actifs d'extension en décubitus ventral et en délordose lombaire. Il faut bien renforcer les érecteurs du tronc et la musculature abdominale. L'auto rééducation et les activités physiques sont recommandées éventuellement avec l'aide d'un coach sportif ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>VNI</b> ;</li> <li>- <b>Vit D</b> selon les recommandations ;</li> <li>- <b>Antalgie</b> non médicamenteuse et médicamenteuse ;</li> <li>- <b>Apports alimentaires</b> adaptés à l'IMC ;</li> <li>- <b>Aménagement</b> du domicile (toilettes, mobilier) et scolaire (table, chaise, repose-pied) ; ergothérapie ;</li> <li>- <b>Accompagnement psychologique du jeune</b> et de sa famille.</li> <li>- Contact avec l'<b>APPT</b>.</li> </ul> <p><b>En temps utile :</b> information sur les <b>formations</b> supérieures et professionnelles, <b>inclusion</b> universitaire.</p>
<b>Suivi adulte</b>	<p><b>Suivi conjoint</b> entre le médecin traitant, le rhumatologue adulte et un référent adulte du réseau des CRMR/CCMR MOC.</p> <p><b>Bilan à 25 ans puis tous les 5 ans</b>, selon les besoins :</p> <p><i>Spécialités médicales possiblement impliquées :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orthopédistes,</li> <li>- Neurochirurgiens,</li> <li>- MPR,</li> <li>- ORL,</li> <li>- Centre antidouleur,</li> </ul>	<p><b>Examen clinique et orienté par les signes fonctionnels :</b> douleur, inconfort, limitation d'activité ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Situation socio-professionnelle, dispositifs de compensation du handicap ;</li> <li>○ Taille assise et debout, poids, IMC ;</li> <li>○ Examen du rachis et des articulations périphériques, incluant la statique du rachis et des membres ;</li> </ul>	<p><b>Bilan personnalisé</b> dont la fréquence est à adapter à la situation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM du rachis ;</li> <li>- <b>Potentiels évoqués somesthésiques</b> ;</li> <li>- PSG ;</li> <li>- <b>Bilan cardiologique et métabolique</b> ;</li> <li>- <b>ORL</b> avec audiométrie ;</li> <li>- Suivi <b>maxillo-dentaire</b> ;</li> <li>- <b>Minéralisation osseuse</b> (DXA) ;</li> <li>- <b>Prise de sang</b> (recherche FDR CV dont le bilan lipidique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Vit D</b> à doses efficace tout au long de la vie ;</li> <li>- <b>Apports alimentaires</b> adaptés à l'IMC ;</li> <li>- <b>Antalgie</b> médicamenteuse et non médicamenteuse si douleur chronique ;</li> <li>- <b>Traitement des complications d'organe (appareillage auditif, VNI)</b> ;</li> <li>- <b>Masso-Kinésithérapie</b> douce du rachis et des membres, auto-rééducation ;</li> <li>- Activité physique adaptée ;</li> <li>- Accompagnement par un psychologue lors des périodes charnières et selon les besoins ;</li> <li>- <b>Inclusion</b> et adaptation professionnelle ; ergothérapie.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endocrinologues,</li> <li>- Nutritionnistes,</li> <li>- ORL,</li> <li>- Cardiologues,</li> <li>- Pneumologues,</li> <li>- Dentistes, Maxillo-facial,</li> <li>- Gynécologues.</li> </ul> <p><i>Disciplines péri-médicales selon les besoins :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conseillers en génétique,</li> <li>- Masseurs-Kinésithérapeutes,</li> <li>- Ergothérapeutes,</li> <li>- Diététiciens,</li> <li>- Audioprothésistes,</li> <li>- Assistantes sociales,</li> <li>- Psychologues.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Examen neurologique : motricité, sensibilité incluant la proprioception, ROT, RCP ;</li> <li>○ Examen cardiovasculaire : auscultation, TA (brassard adapté), état veineux ;</li> <li>○ Signes fonctionnels, douleurs, confort ;</li> <li>○ Etat nutritionnel ;</li> <li>○ Questionnaire QDV**.</li> </ul>	<p>et glycémique, et indicateurs nutritionnels) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bilan gynécologique</b> adapté à l'âge et aux souhaits de la personne ;</li> <li>- <b>Conseil génétique</b> et discussion d'un projet conceptionnel si besoin.</li> <li>- <b>Accompagnement de la grossesse.</b></li> </ul>	
--	--	---	--

\* Cheung et al. Achondroplasia Foramen Magnum Score: screening infants for stenosis. Arch Dis Child. 2021 Feb ;106(2)180-184.

\*\* Questionnaires proposés : PedsQL et QoLISSY-P chez les enfants, et SF 12, SF36 chez les adultes.

## Annexe 3. Ordonnances types

### 1. Masso-kinésithérapie

#### **APRÈS l'âge de 5 ans :**

Séances hebdomadaires (ou bimensuelles) de kinésithérapie, de courte durée, personnalisée, et adaptée à l'âge, dans le cadre d'une achondroplasie.

- Travail doux, sans forcer, sans mobilisation du rachis cervical  
Ne pas faire craquer les articulations  
Pas d'étirement au niveau des genoux (hyperlaxité)
- Travailler les mobilités articulaires et notamment le bassin, la mobilité des hanches et du rachis lombo-sacré.
- Musculation des muscles périrachidiens, des ceintures et de la paroi abdominale.
- Exercices sur les volumes respiratoires.

### 2. Adaptations pour l'école (site tousalecole.fr)

<https://www.tousalecole.fr/content/achondroplasie-ou-petite-taille>

- Adaptations des performances requises (évaluations selon l'effort fourni et non le résultat)
- Aménagement de l'éducation physique et sportive : éviter les roulades et le trampoline, saut en hauteur / longueur, sports avec contact direct
- Mobilier adapté (table et chaise, repose-pied si besoin)
- Double de jeu de livres, avec casier, allègement du cartable
- Classes accessibles (ascenseurs fonctionnels, classes en RDC)
- Prendre les escaliers en dehors du groupe, pour éviter les bousculades
- Aménagement des sanitaires
- Nécessité de prise en charge spécialisée (kiné, orthophonie etc...) sur le temps scolaire, si nécessaire
- Favoriser les sorties scolaires ne demandant pas de longue marche pour la classe entière
- Aménagement des transports extra-scolaires : pas de trajet long ou mal adapté
- Tiers-temps aux examens, réduction des travaux écrits, outils informatiques en classe si besoin.

## Annexe 4. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné et réalisé par le Dr Geneviève Baujat (CRM R MOC, Paris, Necker).

- Les personnes ayant participé à l'élaboration de ce PNDS :
  - Pr Johann Beaudreuil (Rhumatologie adulte, Lariboisière)
  - Dr Alexandra Benachi (Gynécologie obstétrique, Bécclère)
  - Pr Valérie Cormier-Daire (Médecine génomique des maladies rares, Necker)
  - Pr Federico Di Rocco (Neurochirurgie pédiatrique, Lyon)
  - Pr Brigitte Fauroux (Unité de ventilation non invasive et du sommeil de l'enfant, Necker)
  - Dr Soo-Kyung Kim (ORL, Kremlin-Bicêtre)
  - Dr Zagorka Pejin (Orthopédie pédiatrique, Necker).
  
- Les personnes ayant participé à la relecture sont :
  - Groupe représentatif du réseau des CRM R/CCMR MOC comprenant les Responsables des sites constitutifs et centres de compétence du réseau MOC
  - Mme Marie-Liesse Calmèjane (famille de patient)
  - Mme Elisabeth Célestin (Filière OSCAR)
  - Dr Pauline Combe (médecin généraliste)
  - Pr Vincent Couloigner (ORL, Necker)
  - Dr Myriam Dabbas (Gastroentérologie et Nutrition pédiatrique, Necker)
  - Dr Georges Finidori (Orthopédie pédiatrique, Paris)
  - Mme Nathalie Gourmelon (Filière OSCAR)
  - Pr Natacha Kadlub (Chirurgie maxillofaciale, Necker)
  - Pr Guillaume Lot (Neurochirurgie adulte, Fondation Rotschild)
  - Mme Anne-Claire Mazery (Psychologue clinicienne, Necker)
  - Mme Nathalie Meunier (Vice-présidente de l'Association APPT)
  - Dr Patricia Pame (médecin généraliste)
  - Pr Michel Panuel (Radiologie pédiatrique, Marseille)
  - Dr Giovanna Paternoster (Neurochirurgie pédiatrique, Necker)
  - Dr Valérie Porquet Bordes (Endocrinologie pédiatrique, Toulouse)
  - Dr Sophie Rondeau (Génétique moléculaire, Necker)
  - Dr Maeylis Triquet (médecin généraliste)
  - Mme Violette Viannay (Présidente de l'Association APPT).

## **Annexe 5. Coordonnées des centres experts et de la filière de santé maladies rares**

### **Filière de santé maladies rares OSCAR**

Contact : [filiere.oscar@aphp.fr](mailto:filiere.oscar@aphp.fr)

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

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

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

### **Centre de référence coordonnateur**

Hôpital universitaire Necker-Enfants malades (AP-HP)

149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Pr Valérie Cormier-Daire – coordinatrice

Dr Geneviève Baujat – PH

Service de Médecine Génomique des Maladies Rares

Tél. 01 42 19 27 13 / 01 44 49 51 53

### **Centre de référence constitutifs**

Hôpital Cochin (AP-HP)

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Dr Eugénie Koumakis

Service de rhumatologie

Tél. 01 58 41 25 62

Hôpital Lariboisière (AP-HP)

2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris

Pr Martine Cohen-Solal

Service de rhumatologie

Tél. 01 48 74 02 50

Hospices Civils de Lyon : GH Est, Hôpital Femme Mère Enfant

59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Dr Massimiliano Rossi

Service de génétique

Tél. 04 27 85 55 73

CHRU de Montpellier : Hôpital Arnaud de Villeneuve

371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5

Dr Marjolaine Willems

Génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée

Tél. 04 67 33 65 64

### **Centres de compétences**

CHU d'Amiens-Picardie – Site Sud

1, Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex

Dr Florence Jobic

Service de Génétique clinique

Tél. 03 22 08 75 80

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

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

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

CHU de Clermont-Ferrand : Hôpital d'Estaing  
1, place Lucie Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand Cedex  
Dr Bénédicte Pontier  
Service de Génétique médicale  
Tél. 04 73 75 06 53

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

CHU de Grenoble : site Nord, Hôpital Couple-Enfant  
Quai Yermolof – Cs 10217 – 38043 Grenoble Cedex 9  
Dr Pauline Le Tanno  
Service de Génétique clinique  
Tél. 04 76 76 72 85

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

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

CHU de Nantes : Hôpital Hôtel-Dieu  
1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1  
Dr Bertrand Isidor

Service de Génétique médicale  
Tél. 02 40 08 32 45

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

CHU de Poitiers : Hôpital de la Milétrie  
2, Rue de la Milétrie – CS 90577, 86000 Poitiers  
Dr Gwenaél Le Guyader  
Service de Génétique  
Tél. 05 49 44 49 48

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

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

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

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

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

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

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

## Annexe 6. Mise en place d'un traitement par vosoritide (VOXZOGO®)

Le médicament VOXZOGO® (Vosoritide) a obtenu en France une AMM le 26 août 2021 dans l'indication suivante : « traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés d'au moins 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic de l'ACH doit être confirmé par un test génétique approprié ».

L'avis favorable au remboursement a été obtenu en novembre 2022 permettant une commercialisation en France à partir de décembre 2022 pour les enfants âgés d'au moins 2 ans, limite d'âge en vigueur pour le remboursement de ce médicament lorsque ce PNDS est finalisé.

Il est signalé que l'extension d'indication a été approuvée par l'EMA en octobre 2023 pour les sujets à partir de 4 mois. Le remboursement par la Commission de la Transparence devrait être bientôt effective en France.

Un nouvel avis est disponible sur le site de la HAS depuis le 24 mars 2025 :

[Haute Autorité de Santé - VOXZOGO \(vosoritide\) - Achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois à moins de 5 ans](#)

- Avis favorable au remboursement dans « le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées ».
- Avis favorable au maintien du remboursement dans « le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées. »

Une fiche d'information thérapeutique est disponible sur le site de la filière OSCAR : <https://www.filiere-oscar.fr/23665-fiches-d-informations-therapeutiques.htm>

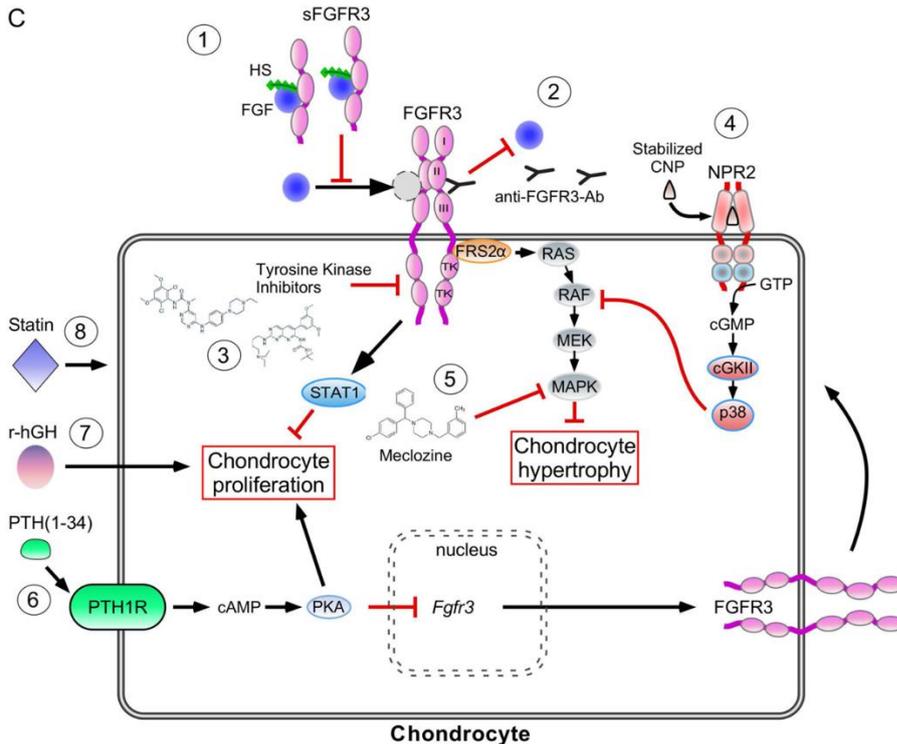
Dans tous les cas, il est recommandé que ce traitement soit initié par un médecin expert de l'ACH et membre du réseau des CRMR/CCMR MOC (liste en Annexe 5).

### 1/ Rappel

Le vosoritide est un peptide natriurétique de type C (CNP) modifié ayant une forte affinité pour le NPR-B (récepteur de type B peptide natriurétique).

Chez les patients atteints d'ACH, la croissance osseuse endochondrale est régulée négativement du fait du variant pathogène « gain de fonction » de *FGFR3*, entraînant une désorganisation du cartilage au niveau de la plaque de croissance.

La liaison du vosoritide au (NPR-B) antagonise l'activation des voies de signalisation situées en aval de *FGFR3*, inhibant ainsi ERK1/2, kinases régulées par des signaux extracellulaires dans la voie MAP kinase (MAPK) au niveau de la sérine/thréonine protéine kinase RAF-1.



Ornitz et al. Dev Dyn. 2017 Apr;246(291-309).

Le vosoritide, en tant que CNP exogène, agit comme un régulateur positif de la croissance osseuse endochondrale, en permettant la régularisation positive de la prolifération et la différenciation des chondrocytes.

► **Conditions de prescription, éligibilité, consultation pré-thérapeutique**

Le vosoritide (VOXZOGO®) en injection sous-cutanée quotidienne, est le premier traitement ayant obtenu l'AMM en France dans le traitement de l'ACH, chez les enfants âgés d'au moins 2 ans (et bientôt 4 mois) et dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Il doit être prescrit par un médecin spécialiste, appartenant si possible au réseau des CRM/CCMR MOC, expert de la pathologie. La prescription est restreinte aux spécialités médicales suivantes : Génétique médicale, Pédiatrie, Endocrinologie, Rhumatologie.

La prescription est précédée d'une information détaillée, donnée à la famille ou au responsable de l'autorité parentale, avec explications des points suivants :

- Principes et objectifs de ce traitement ;
- Traitement au long cours (pas d'interruption sauf en cas de force majeure) ;
- Approvisionnement en pharmacie de ville (grâce à un document d'information sur la dispensation) ;
- Conservation au frais et transport sécurisé ;
- Bilan pré thérapeutique proposé ;
- Initiation (en HDJ) ou en consultation spécialisée en binôme, avec formation d'au moins deux personnes au domicile ;
- Vérification de la PEC en ALD ;
- Parcours de suivi combinant le suivi conventionnel et le suivi spécifique lié à ce traitement.

L'environnement familial doit être favorable à la mise en route du Voxzogo, car ce traitement nécessite une implication et un engagement de longue durée : apprentissage du geste de préparation de la solution injectable, respect du rythme des injections quotidiennes à heure fixe, compréhension des

modalités de conservation et transport au frais (y compris en cas de déplacement et décalage horaire), acceptation du suivi supplémentaire spécifique au traitement.

**Attention** : Les familles non francophones, sans PEC par la Sécurité sociale (non résident en France), sans ALD, ne comprenant pas les règles d'asepsie ou refusant les injections ou le suivi spécifique ne sont pas éligibles au traitement.

La solution injectable doit être reconstituée à partir du flacon de poudre et du solvant fourni (eau pour préparation injectable). La dose habituelle est de 15 µg/kg de poids corporel. La dose et le volume à injecter doivent être régulièrement ajustés en fonction du poids, d'où la nécessité d'une surveillance spécifique.

Il existe 3 conditionnements différents, parmi lesquels le prescripteur choisira la posologie adaptée pour chaque enfant :

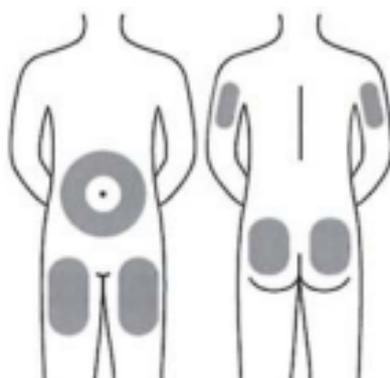
- VOXZOGO® 0,4 mg : 0,8 mg/mL ;

- VOXZOGO® 0,56 mg : 0,8 mg/mL ;

- VOXZOGO® 1,2 mg : 2 mg/mL.

Pour réduire les manifestations d'une éventuelle baisse de la pression artérielle après l'injection, il est recommandé de boire et manger environ 30 minutes avant l'injection ;

Les sites d'injection recommandés sont les cuisses, l'abdomen, la partie supérieure des fesses ou l'arrière du haut du bras, en alternance (cf. schéma des sites d'injection en zone grisée ci-dessous).



POIDS CORPOREL (kg)	DOSE (mg)	VOSORITIDE 0,4 mg CONCENTRATION : 0,8 mg/mL		VOSORITIDE 0,56 mg CONCENTRATION : 0,8 mg/mL		VOSORITIDE 1,2 mg CONCENTRATION : 2 mg/mL	
		mL	Unités	mL	Unités	mL	Unités
4	0,12 mg	0,15 mL	15 U				
5	0,16 mg	0,20 mL	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 mL	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 mL	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 mL	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 mL	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 mL	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 mL	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 mL	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 mL	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 mL	40 U

Tableau de dose : volume des prises uniques par poids corporel en mL et unité (U).

### ► Bilan pré-thérapeutique proposé par le consortium ACH France

- Documentation moléculaire obligatoire de l'ACH ;
- Bilan ORL avec audiométrie de moins d'un an ;
- PSG de moins de 3 ans ;
- IRM cérébrale avec charnière de moins de 1 an si âge < 5 ans, de moins de 3 ans si âge > 5 ans ;
- IRM du rachis si âge > 8 ans ;
- Radiographies du rachis F+P, des mb inf F ; utilisation de la technique EOS après 4-5 ans.

### ► Documents remis à la famille

- Mode d'emploi ;
- Ordonnance de vosoritide (VOXZOGO®) basée sur le dernier poids de l'enfant ;
- Ordonnance de matériel utile à la préparation des injections ;
- Ordonnance pour IDE à domicile le 1<sup>er</sup> mois (facultatif) ;
- Document à remettre au pharmacien d'officine pour commande et délivrance mensuelle du vosoritide (VOXZOGO®) ;
- Ressources disponibles :  
<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/>  
<https://www.vosoritideinjection.com/fr-fr/>  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3598534/fr/voxzogo-vosoritide-achondroplasie-chez-les-patients-ages-de-4-mois-a-moins-de-5-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3598534/fr/voxzogo-vosoritide-achondroplasie-chez-les-patients-ages-de-4-mois-a-moins-de-5-ans)

Les professionnels de santé peuvent demander le Kit de Démarrage du traitement par vosoritide (VOXZOGO®) auprès du Centre Coordinateur du CRMR MOC (cr.moc.nck@aphp.fr). Il existe également une RCP mensuelle inter-professionnelle pour discuter les éventuelles problématiques en lien avec ce traitement innovant : <https://skemeet.io/>

## 2/ Méthode d'initiation

### ► Déroulement / Check list

Les familles éligibles sont accueillies en hôpital de jour (HDJ) ou en consultation spécialisées pour l'initiation du traitement.

- Explications et évaluation de la motivation de l'enfant et sa famille ;
- Evaluation de la qualité de vie (au minimum questionnaire PedQsL selon l'âge) ;
- Prise des constantes : TA, pouls, température ;
- Reprise des informations concernant les modalités de conservation au quotidien, lors des voyages etc... ;
- Réalisation d'un bilan sanguin et urinaire ;
- Réalisation de radiographies (âge osseux) ;
- Examen clinique avec mesures spécifiques : taille, poids, PC, diamètre sagittal et frontal, envergure, taille assise et allongée, hauteur tibiale, longueur main droite, périmètre abdominal ;
- Formation des parents/accompagnants par IDE : consignes d'asepsie, préparation de la solution injectable, 1<sup>ère</sup> injection faite en milieu hospitalier, formation sur l'élimination des déchets DASRI ;
- Echanges/questions-réponses concernant le traitement ;
- Remise d'une attestation de formation ;
- Éventuellement prescription d'un accompagnement par un IDE au domicile en relais de l'HDJ pour parfaire l'éducation thérapeutique des parents pendant quelques jours/semaines ;
- Programmation des RDV de suivi spécifique au VOXZOGO® (selon le calendrier de suivi suivant).

### 3/ Suivi thérapeutique

#### ► Calendrier de suivi spécifique

- Téléconsultation à **M1** ;
  - Consultation à **M3** ;
  - Consultation à **M6**, puis **tous les 6 mois**.
  - **Tous les 12 mois** : bilan complet comprenant :
    - un bilan biologique (bilan proposé par le consortium ACH-France) : sang : ionogramme sanguin, urée, créatinine, transaminases, glycémie, NFS plaquettes, Calcémie, Phosphatémie, 25-OH vitamine D, PTH ; urines : ionogramme urinaire, calciurie, phosphatémie ;
    - âge osseux ;
    - radiographies EOS du rachis F+P, des membres inférieurs F selon la clinique et à 5-10-15 ans.
- Le suivi de la croissance staturo-pondérale utilise les courbes spécifiques pour l'ACH (cf. 3.5.3)

### 4/ Pharmacovigilance

Signalement des effets indésirables par le médecin :

[www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) ou [Drugsafety@bmrn.com](mailto:Drugsafety@bmrn.com)

### 5/ Documents utiles

Décision n°2022.0376/DC/SEM du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VOXZOGO®.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/voxzogo\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap135.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/voxzogo_decision_et_avisct_ap135.pdf)

Arrêté du 7 décembre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - VOXZOGO® (*Journal officiel* du 13 décembre 2022 - texte 48)

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046727694>

Arrêté du 7 décembre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - VOXZOGO® (*Journal officiel* du 13 décembre 2023 - texte 49)

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046727703>

Arrêté du 24 mars 2025 sur l'extension de l'indication du Voxzogo chez les patients âgés de 4 mois à moins de 5 ans

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3598534/fr/voxzogo-vosoritide-achondroplasie-chez-les-patients-ages-de-4-mois-a-moins-de-5-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3598534/fr/voxzogo-vosoritide-achondroplasie-chez-les-patients-ages-de-4-mois-a-moins-de-5-ans)