



Croissance osseuse et achondroplasie

Ce document décrit l'impact d'une croissance osseuse réduite chez les personnes achondroplasiques et présente les bénéfices qu'une croissance osseuse normale pourrait apporter aux personnes atteintes de cette maladie.

LE RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

La forme, la taille et la structure du squelette dépendent en grande partie du plan établi par les gènes, comme c'est le cas pour le reste du corps.

Par conséquent, une modification des gènes qui régulent la croissance osseuse aura très probablement un impact sur le squelette.

Des centaines de troubles squelettiques sont attribuables à des facteurs génétiques. Ces troubles vont de l'ostéogenèse imparfaite aux déformations ou au raccourcissement des membres.

Bien que rare, l'achondroplasie représente le trouble squelettique génétique le plus fréquent et concerne environ d'une naissance sur 25 000.¹

Si la maladie touche la quasi-totalité des os du corps – à savoir les os endochondraux – elle est plus visible au niveau des membres.

En moyenne, les personnes achondroplasiques ont une taille inférieure de près de 25 % par rapport à la moyenne.^{2,3}

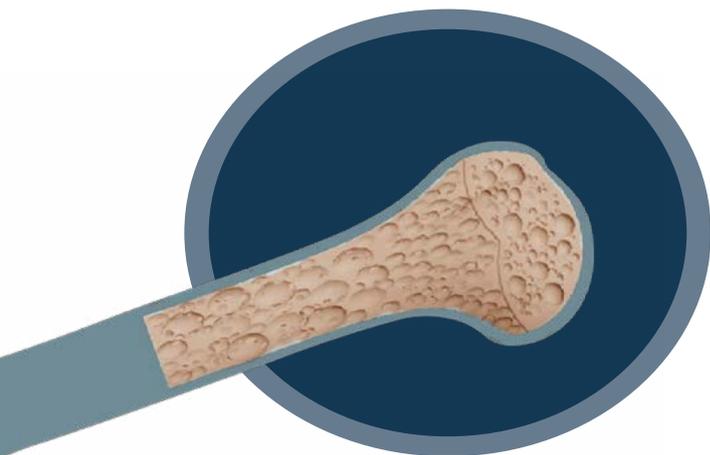
LA CROISSANCE OSSEUSE

Il existe deux types de formation des os. Celui qui est touché dans l'achondroplasie est l'ossification endochondrale.

Ce type de croissance est essentiellement responsable de l'allongement des os et il survient uniquement dans des zones précises du corps appelées plaques de croissance.

En observant ces plaques de croissance de plus près, on constate qu'un type particulier de cartilage se développe et est remplacé progressivement par de l'os dur.

Tout élément qui ralentit ce processus peut entraîner des anomalies de la longueur et de la forme des os. Ces plaques étant à l'origine de la croissance osseuse dans la quasi-totalité du corps, les changements qui ralentissent cette croissance entraînent un raccourcissement généralisé des os.



LES PLAQUES DE CROISSANCE

Le cartilage est constitué de milliers de cellules cartilagineuses soigneusement empilées en couches. Observons de plus près les plaques de croissance pour mieux comprendre le déroulement exact de ce processus.

Les cellules cartilagineuses situées dans la partie supérieure de la plaque se divisent, les cellules situées en dessous grossissent, puis mûrissent pour enfin être remplacées par des cellules osseuses qui s'accumulent par le bas.

Au fur et à mesure qu'une nouvelle couche osseuse se forme en bas de la plaque, les cellules continuent à se diviser et à se développer en surface, rajoutant ainsi des couches successives d'os dur sur le bord de la plaque de croissance.

Afin de garantir que ce processus se déroule de manière parfaitement organisée, un nombre important de signaux interviennent pour réguler la vitesse à laquelle cette croissance a lieu et les endroits où elle se produit.

Ces signaux sont souvent de petites molécules qui circulent dans le corps, que les cellules présentes dans ces couches doivent pouvoir lire et auxquelles elles doivent pouvoir réagir.

Sur chaque cellule, ce processus commence habituellement avec ce que l'on appelle un récepteur, une molécule spéciale qui passe à travers la surface de la cellule et qui est capable de reconnaître ces signaux.

La combinaison de centaines de signaux différents reconnus par des millions de cellules contrôle comment, quand et où les os grandissent.

ACHONDROPLASIE, CROISSANCE OSSEUSE ET RÉCEPTEUR FGFR3

Récepteur FGFR3 (récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes) : le FGFR3 joue un rôle crucial dans l'ossification endochondrale ; des mutations actives du FGFR3 sont à l'origine de l'achondroplasie, de l'hypochondroplasie et de la dysplasie thanatophorique.⁴

Chez les personnes achondroplases, le gène codant pour l'un des principaux récepteurs qui régulent la croissance des cellules cartilagineuses – le récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes ou FGFR3 – est altéré.

Pour mieux comprendre comment les modifications du gène FGFR3 ralentissent la croissance osseuse et voir comment ce gène interagit avec une partie des autres facteurs de contrôle de la croissance, entrons à l'intérieur de la cellule.

Le récepteur FGFR3 est présent à la surface des cellules cartilagineuses. En temps normal, ce récepteur n'est activé que lorsqu'une molécule de signalisation externe – le facteur de croissance des fibroblastes ou FGF – se fixe dessus. Ces molécules FGF s'adaptent à ces récepteurs spécifiques, comme une clé dans une serrure.

Lorsque l'une de ces molécules FGF se fixe sur le récepteur à la surface de la cellule, elle entraîne une modification à l'intérieur, déclenchant ainsi une série de signaux qui commandent à la cellule d'arrêter sa croissance. C'est la fixation de la molécule de signalisation FGF à la surface de la cellule qui active le signal STOP de la croissance à l'intérieur de la cellule.

Il s'agit d'un processus normal dans l'ensemble du corps, la signalisation par ces molécules FGF contribuant ainsi à réguler la formation du squelette.

Chez les personnes achondroplases, en raison d'une modification du FGFR3, le récepteur est activé même lorsqu'aucune molécule FGF n'est fixée à la surface de la cellule. À l'intérieur de la cellule, le signal de croissance reste en position STOP quel que soit le signal détecté par le FGFR3 à l'extérieur.

Étant donné que le FGFR3 régule la croissance osseuse dans toutes les cellules cartilagineuses du corps, les os des jambes ne sont pas les seuls à être plus courts. Tous les os dont la croissance dépend de ce type d'ossification le sont, avec parfois des déformations.

En réalité, le FGFR3 est présent dans tout le corps et, même si son rôle en dehors des plaques de croissance est encore mal connu, il est très probable que cette hyperactivité soit responsable d'une partie des autres problèmes de santé associés à l'achondroplasie.

Pour en savoir plus sur ce qui attend les personnes qui vivent avec l'achondroplasie, consultez le site achondroplasia.com.



Ce document a été créé à des fins pédagogiques uniquement. Son contenu n'a pas valeur de prescription et ne doit pas remplacer la consultation d'un professionnel de santé qualifié. Ces informations sur l'achondroplasie sont des généralités et ne se veulent pas exhaustives.

B:OMARIN®

ACHONDROPLASIE, CROISSANCE OSSEUSE ET RÉCEPTEUR NPRB



Récepteurs NPRB (récepteurs du peptide natriurétique de type B) : ces récepteurs font partie d'une famille de peptides jouant un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle, du volume intravasculaire et de l'homéostasie électrolytique.⁵

Peptide natriurétique de type C (CNP) : le CNP est fabriqué par l'endothélium et par le cœur, et semble jouer un rôle de premier plan dans la fonction cardiovasculaire, aussi bien du point de vue physiologique que pathologique.⁶



En dehors du système FGFR3, de nombreux autres éléments interviennent également dans le contrôle de la croissance osseuse dans le corps.

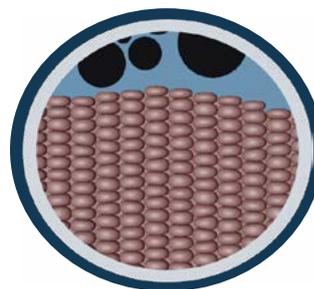
L'un des plus importants est un récepteur appelé NPRB, qui réagit à un autre signal extérieur à la cellule, la molécule CNP.

Ce NPRB fait en réalité office de signal GO pour la croissance osseuse en éteignant le signal STOP en provenance du FGFR3. Ainsi, lorsque le CNP est fixé à la surface de la cellule, ce signal supplémentaire éteint le signal STOP en provenance du FGFR3, permettant ainsi la reprise du développement des cellules cartilagineuses et l'allongement des os.⁷

Il s'agit là encore d'un processus normal. Cet équilibre entre les voies FGFR3 et NPRB contribue à réguler finement la croissance osseuse.

Chez les personnes achondroplases, le signal en provenance des récepteurs FGFR3 est généralement accentué et court-circuite le signal GO du CNP.

Ce qui rend ce système du CNP particulièrement intéressant est qu'il pourrait permettre aux scientifiques de restaurer l'équilibre entre les deux voies de signalisation chez les personnes achondroplases et lever ce signal STOP de la croissance osseuse.



Références

- ¹Pauli R M 'Achondroplasia: a comprehensive clinical review' Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:1
- ²Krakow, D., Rimoin, D. The skeletal dysplasias. Genet Med 12, 327–341 (2010) <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181daae9b>
- ³BBC News, 'Statistics reveal Britain's 'Mr and Mrs Average' accessed 24.08.2021, available at: [https://www.bbc.co.uk/news/uk-11534042#:~:text=The%20ONS%20said%20the%20average,3in%20tall%20\(161.6cm\)](https://www.bbc.co.uk/news/uk-11534042#:~:text=The%20ONS%20said%20the%20average,3in%20tall%20(161.6cm))
- ⁴Science direct, Fibroblast Growth Factor Receptor 3, accessed 24.08.2021, available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fibroblast-growth-factor-receptor-3>
- ⁵Cantú S.M., Rosón M.I., Donoso A.S., Puyó A.M., Choi M.R. (2018) Natriuretic Peptide Receptor Type B (NPRB). In: Choi S. (eds) Encyclopedia of Signaling Molecules. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67199-4_101994
- ⁶Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. Curr Pharm Des. 2010;16(37):4080-4088. doi:10.2174/138161210794519237
- ⁷Högler, W., Ward, L.M. New developments in the management of achondroplasia. Wien Med Wochenschr 170, 104–111 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00741-6>