



Paris, le 18 septembre 2013

Information presse

Nanisme : une piste pour restaurer la croissance osseuse

La forme la plus commune de nanisme, l'achondroplasie, touche environ un enfant sur 15 000 naissances¹. Elvire Gouze, chargée de recherche à l'Inserm et ses collaborateurs de l'Unité Inserm 1065 "Centre méditerranéen de médecine moléculaire" à Nice, sont parvenus à restaurer la croissance osseuse de souris atteintes de cette pathologie du développement. Les chercheurs ont établi la preuve de concept d'un traitement basé sur l'injection d'un facteur de croissance humain, particulièrement prometteur, qui rétablit le processus de croissance des os longs. Il en résulte une baisse de la mortalité chez les souris traitées et l'absence de complications associées à la maladie. Aucune toxicité apparente n'a été observée à court terme.

Ces résultats sont publiés dans la revue *Science Translational Medicine* datée du 18 septembre.

L'achondroplasie est une maladie génétique rare caractérisée par un développement osseux anormal. Les personnes atteintes de ce défaut de croissance, qui touche les os des membres inférieurs et supérieurs ainsi que certains os du crâne, sont de petite taille, n'excédant pas les 135 cm environ à l'âge adulte. Dans les cas plus sévères, des déformations du crâne et des vertèbres peuvent aboutir à des complications neurologiques et/ou orthopédiques. L'origine de cette pathologie est la mutation du gène *FGFR3* (Fibroblast growth factor 3). La protéine issue de ce gène est un récepteur connu pour son rôle dans la régulation de la croissance des os. En temps normal, la croissance est permise uniquement par un mécanisme subtil au cours duquel le facteur de croissance FGF se fixe au récepteur FGFR3 et s'en détache. Dans le cas de l'achondroplasie, la perturbation du couple récepteur/facteur de croissance empêche la croissance des os de façon constante.

Une nouvelle stratégie pour restaurer la croissance osseuse

Dans cette étude, les chercheurs de l'Inserm et de l'université de Nice Sophia Antipolis ont trouvé un moyen de prévenir l'activation constante de la protéine. Ils ont mis en place une nouvelle stratégie qui consiste à utiliser un leurre, des récepteurs FGFR3 humains solubles fonctionnels injectés chez des souris atteintes de la maladie, pour rétablir l'équilibre nécessaire entre l'activation et l'inhibition de la croissance des os.

Les souris atteintes de nanisme ont reçu pendant 3 semaines, période où elles sont en pleine croissance, 2 injections par semaine de la solution contenant les récepteurs FGFR3 solubles. Grâce à ces récepteurs normaux supplémentaires, le facteur de croissance se fixe et se détache normalement, rétablissant la croissance des os. Les souris mutées grandissent alors normalement et atteignent la taille adulte moyenne. Les chercheurs ont ensuite suivi les souris pendant 8 mois après l'arrêt du traitement pour s'assurer qu'il n'y

¹ [Source : Orphanet Achondroplasie](#)

avait pas de signes de toxicité du traitement. Grâce à cette surveillance, ils ont par exemple constaté que l'augmentation de la taille du bassin permet une reproduction avec des portées identiques aux souris non atteintes de la pathologie.

"De façon surprenante, notre stratégie prévient les complications les plus sévères observées chez les souris (baisse de la mortalité, problèmes respiratoires...). De ce fait, on pourrait penser que le traitement pourrait permettre par simple injection, d'éviter la chirurgie chez des enfants atteints de la pathologie" explique Elvire Gouze, chargée de recherche à l'Inserm.

Prévenir le développement de l'achondroplasie

Actuellement, aucun traitement n'a fait ses preuves pour prévenir le développement de la maladie même si certains ont été testés comme l'injection d'hormone de croissance ou l'allongement chirurgical des os, sans résultats probants.

"Le produit que nous avons testé dispose d'atouts majeurs par rapport à ceux testés dans d'autres études en cours: sa durée de vie dans l'organisme est suffisamment longue pour ne pas nécessiter d'injections quotidiennes. Nous pensons que notre approche pourrait être efficace pour traiter les enfants atteints d'achondroplasie et peut être d'autres formes de nanisme" souligne la chercheuse, principal auteur de l'étude.

Les chercheurs vont désormais s'attacher à vérifier l'absence d'effets toxiques à long terme. Avant d'entreprendre des études cliniques chez l'Homme, ils devront également trouver la dose minimale pour laquelle le traitement est efficace et celle où il devient toxique. Une des pistes à explorer serait aussi de savoir s'il est possible de démarrer plus tardivement le traitement ce qui élargirait le nombre de personnes qui pourraient en bénéficier.

Sources

Postnatal Soluble FGFR3 Therapy Rescues Achondroplasia Symptoms and Restores Bone Growth in Mice

Stéphanie Garcia,^{1,2,3} Béatrice Dirat,^{1,3} Thomas Tognacci,^{1,3} Nathalie Rochet,⁴
Xavier Mouska,⁴ Stéphanie Bonnafous,^{1,3,5} Stéphanie Patouraux,^{1,3,6} Albert Tran,^{1,3,5}
AQ1 Philippe Gual,^{1,3,5} Yannick Le Marchand-Brustel,^{1,3} Isabelle Gennero,⁷ Elvire Gouze^{1,3*}
1 INSERM, U1065, Mediterranean Center for Molecular Medicine, Nice, France.
2 University of Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France.
3 University of Nice-Sophia Antipolis, Nice, France.
4 UMR CNRS 7277, INSERM U1091, Valrose Biology Institute, University of Nice Sophia Antipolis, Nice, France.
5 Department of Digestive Diseases, University Hospital Center of l'Archet, Nice, France.
6 Department of Biology, University Hospital Center of l'Archet, Nice, France.
7 INSERM, U1043, Center of Physiopathology of Toulouse Purpan, Toulouse, France.

Science Translational Medicine, 18 septembre 2013

<http://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.3006247>

Contact chercheur

Elvire Gouze

Chargée de recherche Inserm

Unité 1065 "Centre méditerranéen de médecine moléculaire" (Inserm/Université de Nice Sophia Antipolis)

04 89 06 42 27 / 06 04 51 01 77

Elvire.gouze@inserm.fr

Contact presse

Juliette Hardy / 01 44 23 60 98 / presse@inserm.fr