médecine/sciences 1995 ; 11 : 780-1

Des anomalies du récepteur 3 des facteurs de croissance fibroblastique sont responsables d'une chondrodysplasie létale : le nanisme thanatophore

La découverte de la lésion moléculaire de l'achondroplasie a constitué un jalon capital dans la connaissance des maladies de l'ossification. A la suite de la localisation du gène en 4p16 *(m/s n°4, vol. 10, p. 486)*, il a été possible d'incriminer un récepteur de facteur de croissance, FGFR3. *médecine/sciences* a relaté [1] comment deux équipes, une américaine et une française, avaient pu démontrer que tous les cas étudiés, une quarantaine, présentaient une mutation qui modifiait un même acide aminé au codon 380. Rappelons que le FGFR3 est un membre de la famille des FGFR, constitués d'un peptide signal, de 2 ou 3 domaines de type immunoglobuline, d'une zone transmembranaire unique, et de 2 domaines tyrosine kinase. C'est dans la zone transmembranaire que siège la mutation responsable de l'achondroplasie. Elle provoque, à l'état hétérozygote, une maladie dominante, invalidante mais non mortelle. En revanche, les rares cas connus d'homozygotie produisent un phénotype létal. Devant de tels résultats, on ne pouvait qu'être frappé de l'unicité de la lésion moléculaire, et nous faisions l'hypothèse que, si des anomalies de FGFR3 se produisaient en d'autres endroits de la molécule, elles donneraient probablement naissance à d'autres syndromes cliniques. Les résultats récents des deux équipes [2, 3] qui ont été à l'origine de l'identification du gène de l'achondroplasie montrent que des mutations de FGFR3 peuvent également être responsables d'une autre forme de chondrodysplasie cliniquement proche de la chondrodysplasie homozygote : le nanisme thanatophore. Cette entité clinique, individualisée en 1967 par P. Maroteaux [4], est une affection létale qui se caractérise par une micromélie* sévère, une macrocéphalie et une cavité thoracique réduite. La brièveté des os longs et des côtes, la forme particulière des ailes iliaques ainsi que l'aspect très typique des corps vertébraux en forme de U, permettent un diagnostic radiologique sans ambiguïté. L'étroitesse de la cavité abdominale est responsable de la mort qui survient rapidement après la naissance, du fait de troubles respiratoires. Sur la base de critères radiologiques incluant la forme des fémurs et l'aspect du crâne, deux types de nanisme thanatophore ont été décrits : TD-I et TD-II *(thanatophoric dwarfism)*. La forme la plus classique (type I) montre des fémurs incurvés et un crâne généralement déformé au niveau des lobes temporaux, avec parfois un aspect en trèfle.

La fréquence de ce syndrome, qui apparaît sporadiquement, est de l'ordre de 1/60 000 naissances. Il est souvent associé à une avance de l'âge paternel, suggérant l'existence de mutations *de novo* à l'état hétérozygote.

Les travaux de l'équipe américaine, qui a utilisé la DGGE *(denaturing gradient gel electrophoresis)* et le séquençage direct pour analyser les régions codantes du gène *FGFR3*, ont mis en évidence une même transition hétérozygote A → G au nucléotide 1948, entraînant la conversion d'une lysine du deuxième domaine tyrosine-kinase en acide glutamique chez tous les individus présentant un nanisme thanatophore de type II. Une deuxième mutation dans le domaine extracellulaire, au nucléotide 742, entraînant une substitution $Arg^{248} \rightarrow Cys$, était responsable d'environ la moitié des cas de type I. Un troisième type de mutation a été identifié dans certains cas de TD-I par l'équipe française, grâce à la technique SSCP *(single strand conformation polymorphism)* et au séquençage direct.

Ces substitutions, qui touchent les nucléotides 2458 et 2460, affectent toutes le codon stop du gène *FGFR3*, converti en glycine, arginine ou cystéine. Cette perte du signal d'arrêt de la traduction doit donc entraîner la synthèse d'une protéine allongée. Le séquençage de la région 3' non traduite du gène *FGFR3* a permis d'identifier un autre codon stop, 423 bases en aval du codon normalement utilisé. Une protéine allongée de 141 acides aminés, contenant un domaine hydrophobe d'une vingtaine d'acides aminés doit résulter de la traduction de cette séquence additionnelle. Ces mutations n'ont pas été retrouvées chez les parents, confirmant ainsi leur caractère *de novo*.

Ces découvertes complètent les connaissances acquises sur l'achondroplasie, en montrant que d'autres lésions sur le gène *FGFR3* sont délétères ; elles n'en posent pas moins de nombreuses questions : (1) on a maintenant découvert des anomalies dans les trois domaines majeurs de la protéine FCFR3 (extracellulaire, tyrosine kinase et transmembranaire) et dans le codon de terminaison. Contrairement à ce que l'on aurait pu penser, l'anomalie transmembranaire n'est pas la plus sévère. Autre paradoxe, les lésions extra- et intra-

* *Diminution des dimensions d'un ou plusieurs membres.*

cellulaires donnent des affections distinctes mais voisines. Comme nous l'avons signalé antérieurement [1], la délétion hétérozygote d'un segment du chromosome 4 incluant *FGFR3*, composante du syndrome de Wolf-Hirschhorn, n'entraîne pas de symptômes de ce type : il ne s'agit donc pas d'un effet d'haploïdie. Dans le cas de TD-II, la mutation d'un acide aminé jouxtant le site d'autophosphorylation pourrait provoquer des phosphorylations de substrats inappropriés, ou interférer avec la phosphorylation des protéines à domaine SH2 [5]. Il est plus difficile de formuler des hypothèses rendant compte de la gravité des anomalies associées au domaine extracellulaire et à la perte du codon stop. L'apparition d'une cystéine supplémentaire pourrait interférer avec la formation des boucles immunoglobulines et donc empêcher une fixation correcte du ligand. La formation de ponts disulfure entre récepteurs mutés ne peut également être exclue.

Les mutations des récepteurs des facteurs de croissance fibroblastiques ne se limitent pas au seul FGFR3 puisque l'on a découvert des mutations des récepteurs FGFRl et FGFR2 [6] qui ont été associées à au moins quatre formes de craniodysostoses, les types Pfeiffer (FGFR1 et FGFR2), Jackson-Weiss, Apert et Crouzon (FGFR2) *(voir m/s n°11, vol. 10, p. 1163)*. Toutes ces mutations ont un point commun : elles affectent la région extracellulaire de la molécule, le plus souvent le domaine Ig3.

Reste la question du mécanisme par lequel une anomalie de FGFR3 peut affecter la croissance osseuse, question déjà posée pour l'achondroplasie. Au cours du développement de la souris, les niveaux les plus élevés d'expression de *FGFR3* sont observés dans le cartilage et le système nerveux central [7]. Les rares cas de nanisme thanatophore qui ont survécu quelques mois avaient un retard de développement mental important. Si l'importance de la découverte des mutations à l'origine de l'achondroplasie et des TD est considérable, leur mécanisme ne sera compris que lorsque les intrications entre les multiples facteurs de croissance et leurs récepteurs auront été complètement mises à jour.

J.C.D., F.R., M.L.M., A.M., J.B.

1. Dreyfus JC, Rousseau F, Bonaventure J, Le Merrer M, Munnich A. L'achondroplasie est associée à une mutation dans le domaine transmembranaire du récepteur 3 des facteurs de croissance fibroblastiques (FGFR3). *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 936-7.
2. Tavormina PL, Shiang R, Thompson ELM, Zhu YZ, Wilkin W, Lachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet* 1995 ; 9 : 321-8.
3. Rousseau F, Saugier P, Narcy F, Sanak M, Le Merrer M, Munnich A, Delezoide AL, Maroteux P, Bonaventure J. Stop codon *FGFR3* mutations in thanatophoric dwarfism type 1. *Nature Genet* 1995 (sous presse).
4. Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. Le nanisme thanatophore. *Presse Méd* 1967 ; 75 : 2519-24.
5. Chardin P. Domaines SH2 et SH3 : un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 709-12.
6. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, *et al.* (12 auteurs). Identical mutations in the *FGFR2* gene cause both Pfeiffer and Crouzon phenotypes. *Nature Genet* 1995 ; 9 : 173-6.
7. Peters K, Ornitz D, Werner S, Williams L. Unique expression pattern of the FGF receptor 3 gene during mouse organogenesis. *Dev Biol* 1993 ; 155 : 423-30.

BRÈVES

Guérison d'un enfant contaminé par le virus du SIDA à la naissance. Voici la première description documentée de disparition du virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 du sang d'un enfant dont la contamination a été vérifiée à plusieurs reprises : à 19 et 51 jours, la culture du virus à partir des lymphocytes périphériques était positive, de même que la culture à partir du plasma (au 51e jour) ; au cours de la même période, les tests sériques étaient positifs ; en revanche, la recherche de l'antigène p24 fut constamment négative. Tous les examens faits après l'âge de 3 mois ont été négatifs. L'enfant, âgé aujourd'hui de 5 ans, est constamment séronégatif et n'a jamais eu le moindre problème de santé. La réalité de son infection initiale est attestée par la similitude des séquences virales examinées sur les virus des trois cultures positives, alors qu'elles sont très différentes de celles étudiées sur des isolats viraux d'enfants nés au cours de la même période, rendant improbable l'hypothèse d'une contamination de laboratoire. La négativité de la culture du virus à la naissance suggère que l'infection a été acquise au cours de l'accouchement. La séropositivité de la mère fut découverte à l'examen systématique du 4e mois. Elle était asymptomatique, son compte de lymphocytes T était normal ; elle avait probablement été contaminée par voie sexuelle au tout début de sa grossesse par un ancien toxicomane. Ses virus, étudiés pour la première fois un an plus tard, étaient hétérogènes mais une partie des virus étaient similaires à ceux de l'enfant, si bien que la contamination par la mère reste une hypothèse tout à fait plausible. L'hypothèse de la guérison semble donc raisonnable et rappelle ces études d'homosexuels et de prostituées restant indemnes malgré une exposition certaine et répétée au virus *(m/s n°3, vol. 11, p. 493)* [2, 3]. Elles suggéraient une réponse immunitaire cellulaire précoce efficace. Pour en revenir au cas actuel, il permet peut-être d'expliquer en partie pourquoi 70 % à 80 % des enfants nés de mère contaminées ne développent pas le SIDA : ils pourraient être beaucoup plus nombreux à être contaminés !

[1. Bryson YB, *et al. N Engl J Med* 1995 ; 332 : 833-8.]
[2. Clerici M, *et al. J Infect Dis* 1992 ; 165 : 1012-9.]
[3. Rowland-Jones S, *et al. Nature Med* 1995 ; 1 : 59-64.]