

ETIOLOGIE

Génétique de la DF

L'anomalie génétique est une mutation activatrice de GNAS, le gène codant la sous-unité α de la protéine stimulatrice G (Gs) sur le chromosome 20q13. Ces mutations activatrices de GNAS ont été détectées dans les lésions squelettiques des patients ayant un SMA (4) ou une dysplasie isolée, mono ou polyostotique (5). L'allèle de GNAS muté comporte une substitution d'une seule base dans le codon CGT de l'exon 8 codant pour une protéine mutée dans laquelle l'arginine en 201 (R201) est remplacée par une histidine (R201H, G>A), une cystéine (R201C, C>T) ou, plus rarement un autre acide aminé (R201S, C>A; R201G, C>G) (6,7).

Les mutations R201 de GNAS sont post-zygotiques, générant une mosaïque somatique, dans laquelle, pendant le développement embryonnaire, les cellules mutées coexistent avec les cellules normales dans les segments osseux affectés où la DF apparaîtra après la naissance. L'absence de transmission de la DF traduit le caractère léthal de la lignée mutée, qui engendrerait un organisme muté entier (8), ce qui indique que chaque patient représente un nouvel événement mutationnel.

Les mutations de GNAS sont associées à un gain de fonction, qui augmente l'activité du produit du gène muté. Gs est une protéine trimérique associée à des récepteurs à 7 domaines transmembranaires qui déclenche une réponse spécifique dans les cellules cibles grâce au système de l'AMPC. La sous-unité α joue un rôle critique dans la régulation de l'activité de Gs. Lors de la liaison ligand-récepteur, $Gs\alpha$ échange GDP pour GTP, se dissocie des sous-unités β et γ et active l'adénylate-cyclase, qui génère l'AMPC. Cela conduit à une séquence d'événements moléculaires activant les gènes cibles. Par son activité phosphatase intrinsèque, la sous-unité α libère rapidement après stimulation un phosphate à partir de GTP, ce qui éteint le système et le laisse disponible pour une nouvelle stimulation. Le remplacement de R201 dans la protéine GSA réduit de 30 à 100 fois son activité phosphatase (10), et conduit une élévation de l'AMPC dans les cellules mutées, indépendante de la fixation du ligand.

Pathogénie et anatomopathologie : la DF est une maladie de la cellule souche et de l'ostéoblaste

La reconnaissance de la nature ostéogénique de la moelle fibreuse de la DF a évacué certaines conceptions fausses, pourtant répandues, comme la nature métaplasique de l'os dysplasique (3).

Les cellules d'allure fibroblastique remplissant la moelle osseuse expriment des marqueurs ostéogéniques précoces, comme la phosphatase alcaline, alors que les cellules produisant la matrice osseuse le long des travées expriment des marqueurs ostéogéniques tardifs comme l'ostéocalcine et l'ostéonectine (3). Le phénotype *in vivo* des cellules de DF indique leur nature osseuse authentique et révèle le rôle de la voie de signalisation dépendant de $G\alpha$ et de l'AMPc dans la différenciation squelettique normale. Les cellules souches osseuses et leurs progéniteurs sont normalement situés dans le compartiment non hématopoïétique (stromal) de la moelle osseuse, et sont à l'origine des différents phénotypes cellulaires (ostéoblastes, adipocytes et cellules hématopoïétiques) (11). Les cellules souches portant la mutation de GNAS se différencient de façon anormale et ne sont pas capables de fournir des cellules hématopoïétiques et des adipocytes.

La surrégulation du gène de $G\alpha$ pendant les phases tardives de la différenciation ostéoblastique amplifie l'influence des mutations de GNAS sur les cellules ostéogéniques matures (3). Dans ce contexte, des aspects microscopiques de DF, considérés auparavant comme non spécifiques, ou même artéfactuels, peuvent être considérés comme une expression nette de l'excès d'AMPc dans les cellules ostéoblastiques matures. Dans la DF, les cellules ostéoformatrices se caractérisent par une forme rétractée, stellaire (les rendant méconnaissables, plutôt qu'absentes comme on le pensait jadis). Cette altération résulte de modifications du cytosquelette, dépendant de l'AMPc, reproductible facilement *in vitro* (3). Les cellules rétractées sont intimement associées aux fibres de collagène perpendiculaires aux surfaces osseuses (fibres de Sharpey), probablement du fait des forces exercées par la rétraction cytoplasmique des cellules ostéoblastiques. Ces deux modifications histologiques sont les points essentiels des lésions de DF, quelque soit le site squelettique ou le contexte clinique (13).

La DF est une maladie dans laquelle la biologie de la matrice osseuse est profondément affectée. L'expression des protéines non collagéniques par les ostéoblastes est déséquilibrée (3) et aggrave nettement la qualité biochimique et structurale de la matrice osseuse. L'accroissement de l'expression des enzymes impliqués dans la dégradation du collagène au sein des cellules mutées est probablement responsable du turnover accéléré de l'ostéoïde nouvellement déposé (14). Récemment, un os dysplasique sévèrement sous-minéralisé a été considéré comme un déterminant majeur des fractures et des déformations, et donc de la morbidité chez la plupart des patients (15). Ce défaut de minéralisation provient du facteur phosphaturiant FGF-23 (16). Les concentrations sériques de FGF-23 sont élevées dans un sous-groupe de patients ayant un diabète phosphaté et des troubles de minéralisation sévères des lésions dysplasiques. FGF-23 s'exprime normalement au sein des cellules ostéogéniques. L'expression de FGF-23 se maintient dans les cellules mutées, à un niveau comparable à la normale, au niveau cellulaire. L'élévation de la concentration sérique de FGF-23 chez les patients atteints de DF reflète donc le nombre accru de cellules ostéogéniques au sein du tissu dysplasique, plutôt qu'une augmentation de la synthèse dans chaque cellule (15).

Les effets biologiques de la mutation de GNAS et la stimulation des cellules ostéogéniques par l'excès d'AMPc ne se résument pas à des anomalies de formation osseuse. On retrouve souvent un excès d'ostéoclastes dans beaucoup – quoique pas toutes – les lésions de DF, avec des caractéristiques histologiques proches de celles de l'hyperparathyroïdie. La résorption en tunnel, c'est-à-dire à l'intérieur des travées, et des groupes solides d'ostéoclastes (semblables

à de mini tumeurs brunes) caractérisent souvent les lésions de DF (17). En outre, une résorption de l'os normal est visible à la frontière avec l'os normal, expliquant la croissance de la lésion. Elle semble liée, au moins en partie, à l'augmentation de l'expression d'IL-6 dans les cellules mutées (21).

REFERENCES

1. McCune DJ, Bruch H Osteodystrophia fibrosa. *Am J Dis Child* 1937; 54: 806-848.
2. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et coll. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:1688-1695.
3. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, et coll. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Pathol* 1997; 151:1587-600.
4. Shenker A, Weinstein LS, Sweet DE, Spiegel AM. An activating Gs alpha mutation is present in fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:750-755.
5. Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, et coll. Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2000; 15:120-8.
6. Candelieri GA, Roughley PJ, Glorieux FH. Polymerase chain reaction-based technique for the selective enrichment and analysis of mosaic arg201 mutations in G alpha s from patients with fibrous dysplasia of bone. *Bone* 1997 21:201-6.
7. Riminucci M, Fisher LW, Majolagbe A, et coll. A novel GNAS1 mutation, R201G, in McCune-albright syndrome. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1987-9.
8. Happle R The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genetics* 1986; 29:321-324.
9. Bianco P, Gehron Robey P, Wientroub S 2003 Fibrous Dysplasia. In: Glorieux FH PJ, Juppner H (ed.) *Pediatric Bone*. Elsevier, pp 509-539.
10. Bourne HR, Landis CA, Masters SB. Hydrolysis of GTP by the alpha-chain of Gs and other GTP binding proteins. *Proteins* 1989; 6: 222-30.
11. Bianco P, Riminucci M, Kuznetsov S, Robey PG. Multipotential cells in the bone marrow stroma: regulation in the context of organ physiology. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1999; 9:159-73.
12. Bianco P, Kuznetsov SA, Riminucci M, et coll. Reproduction of human fibrous dysplasia of bone in immunocompromised mice by transplanted mosaics of normal and Gsalpha-mutated skeletal progenitor cells. *J Clin Invest* 1998; 101:1737-44.
13. Riminucci M, Liu B, Corsi A, et coll. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999; 187:249-58.
14. Riminucci M, Yamada S, Festuccia C, et coll. Collagenolytic properties of GNAS1 mutated osteogenic cells from fibrous dysplasia and their in vivo correlate. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S212.
15. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et coll. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003; 112: 683-92.
16. White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, et coll. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-8.
17. Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, et coll. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. *Bone* 2003; 33: 434-42.

18. Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004; 145: 5459-64.
19. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, et coll. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: core biopsy studies and clinical correlations. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1235-46.
20. Kuznetsov S, Majolagbe A, Cherman N, et coll. The letal nature of activating GNAS1 mutations in the post-natal organism: selective age-dependent loss of mutated osteoprogenitor cells in fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S164.
21. Yamamoto T, Ozono K, Kasayama S, et al. Increased IL-6 production by cells isolated from the fibrous bone dysplasia tissues in patients with Mc-Cune-Albright syndrome. *J Clin Invest* 1996; 98: 30-35.