

PRESENTATION

La dysplasie fibreuse est considérée comme une maladie rare (prévalence inférieure à 1 sur 5000). Toutefois, sa prévalence exacte est difficile à préciser du fait de la fréquence des localisations asymptomatiques. Bien que n'étant pas une tumeur (c'est en fait une maladie des cellules souches ostéoblastiques), elle est souvent classée dans la catégorie des tumeurs osseuses pour des raisons diagnostiques d'imagerie et le diagnostic différentiel anatomopathologique. Elles représentent environ 7 % des lésions osseuses d'allure tumorale bénigne.

La dysplasie fibreuse touche également les deux sexes. L'âge au diagnostic est le plus souvent compris entre 5 et 30 ans. Les lésions osseuses ne sont pas forcément visibles à la naissance, mais leur présence est programmée. Elles apparaissent généralement dans l'enfance et peuvent progresser avec la croissance squelettique. Le plus souvent, les lésions osseuses évoluent moins après la puberté. Il est exceptionnel que de nouvelles lésions apparaissent après la fin de la maturation osseuse.

Tous les os peuvent être affectés. L'atteinte peut être monostotique ou polyostotique. Dans la dysplasie fibreuse (DF) monostotique (60 à 80 % des cas), les atteintes les plus fréquentes sont les côtes (45 % de tous les sites, cause la plus fréquente de lésions costales bénignes), le col fémoral et l'extrémité céphalique (maxillaire, voûte du crâne et mandibule). Des atteintes pelviennes, vertébrales et des autres os longs (humérus, tibia...) sont aussi décrites. Aux os longs, l'atteinte est typiquement métaphyso-diaphysaire. Dans la DF polyostotique, on observe souvent une distribution unilatérale ou à prédominance unilatérale des sites osseux atteints (distribution hémimélique). Les formes polyostotiques sont pour 2/3 d'entre elles diagnostiquées avant l'âge de 10 ans.

PRESENTATION CLINIQUE

PRESENTATION CLASSIQUE

La DF est souvent asymptomatique. Il s'agit dans ce cas d'une « image de staff » découverte fortuitement sur un cliché demandé pour une autre raison.

Lorsqu'elle est symptomatique, la DF est à l'origine de douleurs osseuses, de déformations, d'un handicap locomoteur (limitation de mobilité d'un segment de membre, boiterie...), d'un préjudice esthétique, de complications fracturaires ou neurologiques (1). Les atteintes polyostotiques sont plus fréquemment symptomatiques, en particulier douloureuses, que les lésions isolées. Les douleurs osseuses évoluent souvent sur un mode chronique, généralement améliorées par un traitement par bisphosphonate (2). Les céphalées sont fréquentes en cas d'atteinte faciale ou crânienne, évoluant volontiers par crises intermittentes. Les douleurs des membres peuvent être aiguës, devant alors faire craindre une fissure, prémonitoire d'une complication fracturaire.

Les déformations sont décrites en fonction des sites atteints : déformation de la cage thoracique en cas de lésions costales multiples, déformation en crosse de l'extrémité supérieure du fémur, incurvation tibiale. Les déformations les plus spectaculaires et les plus préjudiciables d'un point de vue esthétique résultent des diverses atteintes céphaliques : bosses occipitale, pariétale ou frontale, léontiasis en cas d'atteinte du massif facial, prognathisme d'une atteinte mandibulaire, exophtalmie d'une atteinte orbitaire. Elles sont aussi la source de complications neuro-sensorielles dont la plus fréquente est la diplopie par compression oculomotrice. Des troubles de l'acuité visuelle ou auditive, des troubles fonctionnels naso-sinusiens, des problèmes d'alignement dentaire sont aussi possibles. Les atteintes rachidiennes se compliquent rarement de compressions radiculaires ou médullaires.

ASSOCIATIONS ET ATTEINTES SYNDROMIQUES

La mutation affecte d'autres types cellulaires que les précurseurs ostéoblastiques, notamment les mélanocytes de la peau et les cellules de nombreuses glandes endocrines (gonades, thyroïde, hypophyse, surrénales...) (3).

Les lésions cutanées caractéristiques sont des taches pigmentaires, uniques ou multiples, en général peu nombreuses, de coloration variable, typiquement « café au lait ». Elles sont de taille souvent supérieure à 2 cm, à bords irréguliers, « déchiquetées », ce qui les distingue des taches pigmentées à bords réguliers des phacomatoses. Comme pour les lésions osseuses, leur distribution peut être unilatérale. Ceci doit attirer l'attention, surtout si la tache pigmentaire est dans le même territoire de développement embryologique que la lésion osseuse. Elles sont présentes dans 50 % des DF polyostotiques.

Les atteintes endocriniennes sont variées (4). La puberté précoce est la plus classique. Elle est

plus fréquente chez les filles mais peut être plus facilement méconnue chez les garçons. Elle est souvent révélée par des saignements vaginaux et est associée à une avance de maturation osseuse importante. L'association d'une puberté précoce à une DF polyostotique et à des taches pigmentaires réalise le syndrome de McCune Albright (SMA), dont la prédominance féminine est importante (5). D'autres endocrinopathies ont été décrites, le plus souvent dans le cadre d'un SMA : hyperthyroïdie (20 à 50 % des SMA) (6), acromégalie avec hypersécrétion de GH (10 % des SMA) (7), de diagnostic difficile lorsque la dysplasie osseuse touche le massif facial, plus rarement un hypercorticisme ou une hyperparathyroïdie primitive. Leur sévérité est très variable d'un patient à l'autre et leur prise en charge, bien codifiée pendant la période pédiatrique, est moins connue à l'âge adulte (4,8).

L'association à des myxomes intramusculaires est connue sous le nom de syndrome de Mazabraud (9). Les myxomes, souvent multiples, sont voisins des lésions osseuses. La physiopathologie est inconnue. Leur exérèse est souvent suivie d'une récurrence. Leur dégénérescence sarcomateuse est exceptionnelle (10).

Il en est de même pour les lésions osseuses. La fréquence des sarcomes varie de 0,3 % pour les DF monostotiques à 4 % pour le SMA avec DF polyostotique. Il peut s'agir de diverses variétés de sarcomes : ostéosarcome, fibrosarcome, chondrosarcome ou histiocytofibrome malin.

La dernière association qui intéresse le rhumatologue est l'ostéomalacie hypophosphatémique (11). La DF, essentiellement dans les formes polyostotiques, fait partie des lésions mésenchymateuses sécrétrices de facteur(s) phosphaturiant(s) dont le FGF 23. Une fuite tubulaire phosphatée doit donc être cherchée chez tout patient ayant une DF polyostotique, chez lesquels elle est présente dans un cas sur 2 environ. Le dosage de phosphatémie peut être normal et la mesure de la clairance du phosphore ou du taux de réabsorption tubulaire (taux maximum de réabsorption rapporté à la filtration glomérulaire plutôt que TRP classique) est préférable. Cette recherche n'est pas sans conséquence pratique. L'hypophosphatémie est corrélée à un trouble de minéralisation dans le tissu osseux dysplasique, parfois aussi dans l'os non dysplasique. La constatation d'une fuite tubulaire phosphatée nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique visant à corriger la phosphatémie (voir la page sur le traitement).

Références

1. Isler M, Turcotte R, Doyon J. Dysplasie fibreuse. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Appareil locomoteur*, 14-740, 2001, 8 p.
2. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:1746-52.
3. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, et coll. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein G_s. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 509-18.
4. Chanson Ph. Syndrome de McCune-Albright à l'âge adulte. In : N. Guérité, J. Leclère. *Mises au point cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme* 2002. Franconville, Les 2ditions de Médecine Pratique, 2002. p. 23-36.
5. Albright F, Butter AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females : report of five cases. *N Engl J Med* 1937;216:727-46.
6. Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid* 1987;7:433-9.
7. Chanson P, Dib A, Visot A, Derome PJ. McCune-Albright syndrome and acromegaly : clinical studies and responses to treatment in five cases. *Eur J Endocrinol* 1994; 131 : 229-34.
8. Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ : McCune-Albright syndrome. Long-term follow-up. *JAMA* 1986;256:2980-4.
9. Szendroi M, Rahoty P, Antal I, Kiss J. Fibrous dysplasia associated with intramuscular myxoma (Mazabraud's syndrome) : a long-term follow-up of three cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124 : 401-6.
10. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994 ;73 :1411-24.
11. Orcel P, Burde MA, Kuntz D. Hypophosphatémies : le point. In : MF Kahn, D Kuntz, O Meyer, T Bardin, P Orcel, *L'actualité rhumatologique* 2004. Paris, Elsevier, 2004. p. 211-24.

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 α 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 Gs α 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 $Gs\alpha$ 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.

IMAGERIE

Les aspects radiologiques de la dysplasie fibreuse des os (DF) sont variés car les images

reflètent le polymorphisme histologique de la maladie. Ainsi, le degré d'ossification du tissu plus ou moins important correspondra à des lésions radiotransparentes ou au contraire condensantes.

1. ASPECTS GENERAUX

1.1 Les différentes formes

On peut observer schématiquement trois types d'aspects : soit une clarté homogène, soit un aspect en volutes de fumée soit un aspect légèrement condensé, de façon homogène dit en verre dépoli. La clarté homogène est l'aspect le moins évocateur, alors que l'aspect en volutes de fumée et celui en verre dépoli évoquent le diagnostic car la lésion est trop opaque pour la taille de la lacune.

La présence – fréquente – de calcifications lésionnelles s'observe en périphérie ou au centre des lésions. La calcification d'îlots cartilagineux peut simuler une tumeur cartilagineuse. Les limites de ces lésions radiotransparentes sont en général nettes et condensées.

La présence d'un liseré dense périphérique est fréquente, et oriente d'emblée vers une lésion bénigne.

1.2 Degré d'expansion de l'os

Le degré d'expansion de la pièce osseuse varie, et a été schématisé en 3 types par Laredo [1]. Les lésions respectant la périphérie de l'os sans modifier ses contours réalisent volontiers des images en cadre ou en lucarne (type 1). Le type 2 correspond aux lésions soufflantes à coque épaisse et la lésion soufflante de type 3 revêt une coque périostée fine. Celle-ci demeure continue, quoique parfois interrompue par endroits, sur quelques millimètres, ce qui se repère grâce à la TDM. Ces trois types peuvent s'associer au sein d'une même lésion, et la taille, le nombre et la forme des lésions varient beaucoup. L'existence de lésions multiples séparées par de l'os normal, une forme très irrégulière, allongée, polylobée sont plus évocatrices d'une DF que d'une tumeur osseuse. Les lésions de type 2 et 3 comportent souvent des encoches sur le versant endostéal. Elles ne posent en outre pas de réel problème mécanique car l'épaisseur corticale est respectée.

1.3 Apport de la tomодensitométrie (TDM) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

La radiographie simple permet souvent d'évoquer le diagnostic, mais la TDM apporte parfois une aide au diagnostic, ou permet d'évaluer l'extension. Spécifiquement, la TDM permettra une évaluation dans différents plans permettant de repérer des fissures ou des érosions corticales invisibles sur les clichés simples [2]. La TDM peut aussi être utile pour évaluer l'effet du traitement par bisphosphonates au niveau de lésions maxillo-faciales et crâniennes, avec de plus de facilité et d'exactitude qu'avec la radiographie simple [3]. Globalement, l'intérêt de la TDM réside surtout dans l'exploration des lésions crâniennes et maxillo-faciales à titre diagnostique et pour la recherche des complications, alors que l'intérêt est plus limité pour des os longs, et servira dans ce cas à dépister des érosions ou des fissures invisibles en radiographie simple, dans un contexte de patient douloureux avec radiographie inchangée.

L'aspect IRM de la DF varie selon son degré de minéralisation et sa nature histologique. Ainsi, en spin-echo T1 la DF se présente en hyposignal modéré assez homogène, alors que le signal varie beaucoup en T2 [4]. La lésion sera ainsi en hypersignal dans deux tiers des cas.

L'intensité du signal en T2 dépend en fait du degré de minéralisation intralésionnel. Les foyers très minéralisés sont marqués par un hyposignal intense sur les 2 séquences. Le diagnostic sera facilité par la constatation d'un liseré périphérique en franc hyposignal, qui sépare le tissu fibreux de l'os normal adjacent.

2. ASPECTS SELON LE SITE

1.4 Aux os longs

La DF se situe aux métaphyses ou à la diaphyse, et se retrouve plus souvent au centre de l'os qu'excentrée, en général de façon allongée.

1.5 Au rachis

On rencontrera des lésions de petite taille, soufflantes (posant alors un problème de diagnostic différentiel avec une tumeur maligne) ou totalement intra-osseuses, touchant quelquefois l'arc postérieur. Les fractures vertébrales sont possibles, et une soufflure osseuse peut être à l'origine d'une compression médullaire.

1.6 A la face et au crâne

A la face, on observera volontiers un aspect en verre dépoli dense, avec élargissement du diploé, avec un os globalement hypertrophié en région frontale, alors qu'au maxillaire et à la mandibule l'aspect sera plutôt mixte. Les dents sont souvent déplacées. On distinguera ces aspects de celui du chérubisme qui est une maladie génétique de transmission autosomique dominante se révélant pendant l'enfance, associant une hypertrophie symétrique des mandibules et de sérieux problèmes dentaires, et régressant partiellement après la croissance.

Au crâne, on pourra schématiquement observer 3 types d'aspects : les formes ostéolytiques, les formes condensantes, et des formes modérément condensantes ressemblant à l'os pagétique. Les formes condensantes se situent essentiellement à la base du crâne, de façon diffuse, ou plus limitées, atteignant seulement le sphénoïde. On note une densification de l'os spongieux et une hypertrophie osseuse aux dépens des deux faces de l'os, ce qui diminue le volume des sinus. Les formes lytiques de DF s'observent surtout au niveau de la voûte. Elles concernent un ou plusieurs os. La table externe est préférentiellement touchée, mais si les deux tables sont atteintes, l'amincissement sera global.

Le diagnostic différentiel de la maladie de Paget se fera grâce à la constatation de la persistance de la lame corticale. L'image en beignet, mesurant de 1 à 5 cm de diamètre et associant un centre clair et un liseré épais dense à limites nettes, est caractéristique de la DF.

1.7 Aux côtes

La DF est fréquemment soufflante, allongée selon le grand axe de la côte, et limitée par une coque périostée fine, distincte de l'os normal.

REFERENCES

1. Laredo JD, Champsaur P, Hamze B. Dysplasie fibreuse des os et dysplasie ostéofibreuse. *Ann Radiol (Paris)* 1995 ; 38: 225-36.
2. Yao L, Eckardt JJ, Seeger LL. Fibrous dysplasia associated with cortical bony destruction: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1994;18: 91-4
3. Marcin Kos, Klaudiusz Luczak, Jan Godzinski, Jan Klempous. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J Craniomaxillo Surg* 2004; 32: 10-15.

4. Utz J, Kransdorf MJ, Jelinek JS, et al. MR appearance of fibrous dysplasia. J Comput Assist Tomogr 1989; 13: 845-51.

THERAPEUTIQUES

La prise en charge thérapeutique de la dysplasie fibreuse des os (DF) découle des symptômes cliniques (douleurs, déformations, fractures, complications neurologiques) et des mécanismes physiopathologiques de la maladie. La DF est due à une mutation somatique de la sous-unité α de la protéine G, à l'origine d'une surexpression de *c-fos*, avec pour conséquence un défaut de différenciation des ostéoblastes. Ces cellules stromales indifférenciées synthétisent une matrice osseuse désorganisée, anormalement minéralisée, et un excès d'IL-6 responsable d'une hyperostéoclastose associée à une hyperrésorption osseuse. Chez certains patients, surtout ceux atteints de formes polyostotiques, un diabète phosphaté peut aussi être observé, parfois à l'origine de troubles de minéralisation. L'association de troubles endocriniens (essentiellement une puberté précoce d'origine périphérique), de taches café-au-lait et d'une dysplasie fibreuse réalise le syndrome de McCune-Albright.

Ces aspects biologiques et cliniques variés permettent de définir plusieurs axes thérapeutiques.

1. LE TRAITEMENT MEDICAL PAR BISPHOSPHONATES

L'existence d'une hyperrésorption osseuse, avec notamment présence sur les coupes histologiques de grands ostéoclastes actifs, a conduit à faire une analogie avec la maladie de Paget – maladie dépendant des ostéoclastes – et par conséquent à utiliser des agents antirésorptifs comme les bisphosphonates, même si la DF est à l'origine une maladie des ostéoblastes. Les premiers patients ont été traités à la fin des années 80, avec le régime le plus efficace alors utilisé dans le traitement de la maladie de Paget, le pamidronate intraveineux [1], perfusé à raison de 180 mg tous les 6 mois.

1.1 Résultats cliniques

L'efficacité des bisphosphonates a été évaluée dans quelques séries de quelques dizaines de patients, car du fait de la rareté de la maladie, il n'y a pas eu d'essais contrôlés contre placebo.

Les produits testés sont essentiellement le pamidronate (Arédia®, et génériques) [2-7], et quelques observations de patients ayant reçu de l'alendronate ont été publiées [4, 8]. Dans une série française suivie en moyenne pendant 4 ans (avec un maximum de 12 ans) [2, 3], une réduction significative de l'intensité des douleurs et du nombre de localisations douloureuses a pu être constatée. En moyenne, l'intensité des douleurs a été réduite des deux tiers. Six mois après la première perfusion, la moitié des patients ont connu un soulagement ou une disparition des douleurs. Un effet additif des perfusions a donc pu être constaté. Quatorze pour cent des patients n'ont pas connu de réduction significative de l'intensité des douleurs osseuses. Des rechutes douloureuses sont possibles, mais généralement accessibles à une nouvelle cure de pamidronate. Des effets similaires ont été observés dans d'autres séries de patients [4, 5, 8].

Le remodelage osseux est également réduit par le traitement chez les patients ayant un niveau élevé de résorption osseuse avant de commencer le traitement par bisphosphonate. La réponse au traitement par pamidronate est rapide, et l'effet des cures est additif, avec une normalisation des marqueurs du remodelage osseux qui peut prendre jusqu'à 2 ans. Les

marqueurs qui semblent les plus utiles en suivi thérapeutique sont la phosphatase alcaline totale, l'ostéocalcine et le CTX.

Un effet positif sur les radiographies a également pu être observé, chez environ la moitié des patients traités, sous forme de comblement partiel ou complet de zones ostéolytiques et/ou d'épaississement cortical. Ce phénomène a été noté dans plusieurs séries, sauf celle de Plotkin et al [6]. Le régime thérapeutique différent, sans supplément systématique en vitamine D et sans supplément en phosphore chez les patients ayant un diabète phosphaté, est peut-être responsable de cette différence de réponse radiologique. Chez les patients présentant une réponse radiologique franche, celle-ci ne s'observe en général qu'après une durée d'observation assez longue, supérieure ou égale à 18 mois.

Une augmentation de densité minérale osseuse, par rapport au côté sain, de l'ordre de 15% à la hanche, a été relevée sous pamidronate et alendronate [3, 7, 8], ce qui peut également laisser espérer un effet anti-fracturaire.

1.2 En pratique

Le régime thérapeutique utilisé en général chez l'adulte consiste en l'administration de pamidronate intraveineux à raison de 60 mg par jour pendant 3 jours, en perfusion lente sur 4 heures dans 500 ml de NaCl 9%. Chez les enfants, la cure comporte 3 jours raison de 1 mg/kg/jour. Cette cure est répétée tous les 6 mois, pendant au moins 2 à 3 ans, puis chez des patients ayant une forme ayant particulièrement bien répondu au traitement, ou modérément sévère, les cures peuvent être espacées de manière annuelle, voire interrompues, avec une surveillance clinique biologique et radiologique. Le traitement est bien toléré, avec la possibilité chez un tiers des patients d'une réaction fébrile pseudo-grippale, souvent accompagnée de myalgies ou de douleurs osseuses. Cette réaction ne dure que 24 à 48 heures, et répond bien au paracétamol. Elle ne se renouvelle pas lors des cures suivantes. La réalisation d'un traitement par bisphosphonates nécessite l'utilisation d'une contraception chez les femmes en âge de procréer.

Un supplément en calcium (1 g/jour) et vitamine D3 (800 UI/jour) en association aux bisphosphonates est recommandé car ces patients pourtant généralement jeunes au moment de la prise en charge présentent fréquemment une carence en vitamine D (25% dans la dernière série publiée [3]). En outre, le tissu osseux dysplasique est particulièrement sensible à l'hyperparathyroïdie secondaire, ce qui est susceptible d'aggraver les lésions [9]. Ce supplément devrait également pouvoir jouer un rôle préventif des troubles de minéralisation fréquents au cours de la DF.

2. LE SUPPLEMENT EN PHOSPHORE

1.3 Identifier la présence du diabète phosphaté

Environ la moitié des patients atteints de formes polyostotiques de DF présentent une fuite rénale de phosphore [10], ce qui représente un risque de troubles de minéralisation dans le tissu osseux dysplasique et sain [2]. La mesure de la phosphorémie n'est pas un bon test diagnostique chez ces patients, car elle s'abaisse de façon inconstante, ce qui lui fait préférer la mesure du taux maximum de réabsorption du phosphore rapporté à la filtration glomérulaire (TmPi/GFR). Cette mesure devrait être systématique lors du diagnostic de DF, afin de planifier correctement la prise en charge ultérieure.

1.4 Le supplément en phosphore en pratique

Deux produits sont commercialisés en France sous forme orale, le Phosphoneuros® et le

Phosphore Alko®. Le Phosphoneuros® se présente sous forme de soluté buvable, apportant 78,8 mg de phosphore élément pour 10 gouttes. La posologie habituelle est de 150 à 200 gouttes par jour à fractionner en 3 à 5 prises (soit 1,2 à 1,6 g/jour). La tolérance digestive est souvent médiocre, avec des nausées, gastralgies ou diarrhées. Le fractionnement et les prises à la fin du repas permettent d'améliorer ces symptômes. Le Phosphore Medifa® est plus facile à utiliser, à raison de deux comprimés à 750 mg par jour.

Ce supplément en phosphore est à prescrire systématiquement en association à du calcitriol (Rocaltrol®), à raison de 0,25 à 1 µg/jour. Dans le cas contraire, le phosphore seul ne pourrait pas normaliser la phosphorémie [11]. Toutefois, l'utilisation du calcitriol doit s'accompagner d'une surveillance étroite du fait du risque d'hypercalciurie et donc de lithiase urinaire. On recommande donc de doser régulièrement la calciurie de 24 heures, et d'adapter la dose de calcitriol, et éventuellement de réaliser des échographies rénales.

3. LE TRAITEMENT ORTHOPEDIQUE

1.5 Les différentes techniques

La chirurgie a longtemps été la seule possibilité thérapeutique dans la DF. Les interventions consistent, en cas de fracture, à réaliser une ostéosynthèse avec une éventuelle greffe osseuse. Celle-ci doit être réalisée en utilisant un greffon cortical (provenant du péroné), et non avec un greffon spongieux de crête iliaque, car ceux-ci sont toujours résorbés. Des interventions préventives sont également pratiquées, avec curetage d'une lésion et greffe osseuse (corticale). Une ostéosynthèse préventive est parfois réalisée dans le même temps. Les déformations osseuses font parfois l'objet d'une correction, par ostéotomie, généralement accompagnée d'un autre geste (ostéosynthèse...).

1.6 Les indications

La chirurgie préventive est indiquée lorsque le risque fracturaire est majeur, par exemple en présence d'une large lésion ostéolytique, d'un amincissement ou d'une fissure corticale, surtout sur un os porteur comme le fémur, dont la fracture a des conséquences graves.

Les enfants et les adolescents seront l'objet d'une attention toute particulière car la plupart des fractures surviennent pendant cette période. Les matériels d'ostéosynthèse sont spécifiques car adaptés à la croissance osseuse, avec par exemple l'utilisation de clous télescopiques.

4. LE TRAITEMENT DES PUBERTES PRECOCES

La spécificité de la puberté précoce au cours du syndrome de McCune-Albright réside dans son caractère périphérique, avec une sécrétion hormonale d'origine ovarienne (ou testiculaire, mais plus rarement), sans déclenchement de la puberté par une sécrétion trop précoce de gonadotrophines comme dans la plupart des autres étiologies de pubertés précoces.

La thérapeutique va donc reposer sur des médicaments différents, qui inhibent directement la synthèse de stéroïdes sexuels gonadiques, plutôt que sur les analogues de la LH-RH pris dans les pubertés précoces d'origine centrale. Il s'agira donc de l'acétate de cyprotérone ou de la testolactone.

5. LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Les localisations vertébrales ou crâniennes peuvent engendrer des complications neurologiques. Les compressions médullaires, exceptionnelles, du fait d'une DF vertébrale, feront l'objet d'une décompression chirurgicale, urgente.

Les compressions de nerfs crâniens sont également possibles, la plus fréquente étant la compression du nerf optique par la DF du fait d'une obstruction du canal optique, dans les cas de localisations ethmoïdiennes ou sphénoïdales. Même en cas d'obstruction du canal optique avec compression du nerf optique, le pronostic visuel n'est pas forcément mauvais à long terme (stabilité chez 90% des patients) [12]. La constatation de telles lésions ne doit donc pas forcément conduire à une décompression chirurgicale, qui est source de saignements avec un risque visuel certain. Les interventions de décompression seront donc pratiquées chez des patients dont la vision s'altère. Spécifiquement, il faut vérifier par scanner l'intégrité des canaux optiques chez les patients souffrant de DF crânio-faciale. S'il existe une obstruction uni- ou bilatérale, une surveillance du champ visuel pluri-annuelle est nécessaire, avec discussion d'une chirurgie de décompression en cas de dégradation nette lors d'un examen ophtalmologique.

CONCLUSION

Les traitements par bisphosphonates ont montré leur capacité à réduire l'intensité des douleurs, et à améliorer l'aspect radiologique, mais les indications ne sont pas encore parfaitement précisées. Il faut probablement traiter les patients ayant des formes comportant des zones ostéolytiques, avec risque fracturaire, et les formes douloureuses.

Toutefois, l'amplitude de l'effet antalgique demeure incertaine, car ces produits ont été évalués dans des études ouvertes. Les essais thérapeutiques en cours (alendronate contre placebo aux Etats-Unis, essai PROFIDYS en Europe) devraient permettre de préciser les indications thérapeutiques et la valeur de l'effet antalgique.

Les suppléments en calcium et vitamine D ou en phosphore et calcitriol peuvent être utiles afin d'optimiser les traitements par bisphosphonates et éviter les troubles de minéralisation.

REFERENCES

1. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994; 343: 953-4.
2. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1746-52.
3. Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: predictors of response to treatment and long-term effectiveness. *Bone* 2004; 35: 235-42.
4. Lane JM, Khan SF, O'Connor WJ, et coll. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 382: 6-12.
5. Isaia GC, Lala R, Defilippi C, et coll. Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 121-28.
6. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, et coll. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4569-75.
7. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone* 2003; 33: 582-8.
8. Weinstein RS. Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: spectacular increase in bone density. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1314-15.

9. 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.
10. Collins MT, Chebli C, Jones J, et coll. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 806-13.
11. Glorieux FH, Sriver CR, Reade TM, et coll. Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 1972; 287: 481-7.
12. Lee JS, Fitzgibbon E, Butman JA, et al. Normal vision despite narrowing of the optic canal in fibrous dysplasia. *N Engl J Med* 2002; 347: 1670-6.