



Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune-Albright

Deborah Gensburger, Roland D. Chapurlat

► To cite this version:

Deborah Gensburger, Roland D. Chapurlat. Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune-Albright. *Revue du Rhumatisme monographies*, 2019, 86, pp.76 - 83. <10.1016/j.monrhu.2018.12.005>. <hal-03486476>

HAL Id: hal-03486476

<https://hal.science/hal-03486476v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Dysplasie fibreuse et syndrome de Mc Cune-Albright

Fibrous Dysplasia and McCune- Albright syndrome

Deborah Gensburger ^{1,2}, Roland D. Chapurlat ^{1,2}

¹ INSERM UMR 1033, Université de Lyon, Hospices Civils de Lyon, Hôpital E Herriot, 69437 Lyon, France

² Centre National de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles - Réseau Dysplasie Fibreuse, Service de Rhumatologie et Pathologie osseuse, Hôpital E Herriot, 69437 Lyon, France

Auteur correspondant : Déborah Gensburger

Service de rhumatologie et pathologie osseuse, pavillon F, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon

Tel : 04 72 11 25 02

Mail : deborah.gensburger@chu-lyon.fr

RESUME

La dysplasie fibreuse des os est une affection osseuse bénigne rare, congénitale mais non héréditaire, caractérisée par la prolifération médullaire localisée d'un tissu fibreux en remplacement de l'os normal. Elle résulte d'une mutation postzygotique de GNAS, activatrice de la protéine G. Elle peut entraîner des douleurs osseuses, des déformations et des fractures. La lésion peut être unique (forme monostotique), multiple (formes polyostotiques), ou associée à d'autres atteintes, notamment cutanées et endocriniennes formant alors le syndrome de McCune-Albright (triade associant classiquement dysplasie fibreuse, taches café-au lait et puberté précoce). Le diagnostic se fait sur l'imagerie et si nécessaire sur l'examen anatomopathologique associé à la recherche génétique de la mutation de GNAS. Le pronostic est globalement bon dans les formes monostotiques ; les formes polyostotiques peuvent se compliquer de multiples fractures avec en conséquence un handicap fonctionnel. Le traitement repose tout d'abord sur la prise en charge de la douleur ; par ailleurs, diverses études non contrôlées ont montré l'intérêt des bisphosphonates sur les douleurs osseuses mais probablement aussi sur l'amélioration des images radiologiques ; une étude randomisée contre placebo n'a pas démontré l'efficacité des bisphosphonates par voie orale et la voie intraveineuse est à privilégier. D'autres thérapeutiques sont à l'étude (en particulier Tocilizumab et Denosumab) mais des études contrôlées sont nécessaires. Une prise en charge endocrinologique est bien sûr nécessaire en cas de syndrome de McCune-Albright, notamment en cas de puberté précoce. Enfin, une prise en charge orthopédique spécialisée sera indispensable pour la prévention et le traitement des complications fracturaires. En conclusion, une prise en charge multidisciplinaire et un suivi rigoureux, validé par l'HAS en 2012, sont indispensables.

Mots clés : dysplasie fibreuse, os, GNAS, McCune Albright

ABSTRACT

Fibrous dysplasia of bone (FD) is a rare congenital but not heritable bone disease, that is characterized by the replacement of normal bone structure with abnormal fibro-osseous connective tissue. This disease is caused by activating mutation of GNAS. FD may cause bone pain, bone deformity and fractures. It can affect one bone (monostotic FD) or multiple bones (polyostotic FD). FD may either occur as an isolated condition or as part of the McCune-Albright syndrome (MAS), which is characterized by the following triad : FD, hyperfunctioning endocrinopathies (mainly peripheral precocious puberty), and/or café-au-lait spots. Diagnosis relies on bone imaging and if necessary on pathological examination on bone biopsy with GNAS mutation search. The prognosis is usually good in monostotic disease; polyostotic diseases can lead to bone pain and fractures with significant disabilities. Treatment starts with the management of pain; moreover, various uncontrolled studies have shown the interest of bisphosphonates on bone pain but probably also on the improvement of radiological images; a randomized placebo-controlled study did not demonstrate the efficacy of oral bisphosphonates so the preferred route is intravenous. Other therapeutics are being studied (in particular Tocilizumab and Denosumab) but controlled studies are needed. Endocrinological management is of course necessary in cases of McCune-Albright syndrome, especially in cases of precocious puberty. Finally, specialized orthopedic care will be essential for the prevention and treatment of fracture complications

Keywords : fibrous dysplasia, bone, GNAS, McCune Albright

1. Généralités

1.1. Définition

La dysplasie fibreuse (DF) des os est une affection bénigne, congénitale mais non héréditaire, due à une mutation somatique d'une cellule-souche chez l'embryon, caractérisée par une prolifération médullaire d'un tissu fibreux renfermant une ostéogenèse immature, à l'origine parfois de douleurs, de fractures voire de déformations osseuses [1]. Son nom fut proposé par Jaffé et Lichtenstein en 1942 et le terme de Maladie de Jaffe et Lichtenstein fut parfois utilisé comme synonyme.

La DF peut être isolée ou s'inscrire dans un contexte syndromique, si elle est associée à des manifestations cutanées et endocriniennes entrant dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright (SMA). De façon plus rare, elle peut s'associer à des myxomes intramusculaires, ce qui constitue le syndrome de Mazabraud.

1.2. Épidémiologie

La DF des os est considérée comme une maladie rare puisque sa prévalence serait inférieure à 1 sur 2000 ; sa prévalence exacte est toutefois difficile à déterminer compte tenu de la fréquence des formes asymptomatiques. Elle représente environ 2,5 % des maladies osseuses et environ 7 % des lésions d'allure tumorale bénigne. On estime qu'il y a probablement en France entre 2000 et 2500 patients atteints de cette affection [2]. Le syndrome de McCune-Albright est encore plus rare avec une prévalence estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000.

La DF des os touche également les 2 sexes. L'âge au diagnostic est le plus souvent entre 5 et 30 ans. Tous les os peuvent être touchés ; l'atteinte peut être monostotique ou polyostotique. Dans les formes polyostotiques, la distribution des lésions est souvent unilatérale voire hémimélique.

La forme monostotique est la plus fréquente (60 % des cas) et ceci a été confirmé dans l'étude FRANCEDYS décrivant la cohorte du Centre National de Référence français [3] et portant sur 372 patients ; dans cette série les atteintes les plus fréquentes sont le fémur (43 % ainsi que l'extrémité céphalique (38 %). Au niveau des os longs, l'atteinte est typiquement métaphyso-diaphysaire.

1.3. Physiopathologie

Ces 20 dernières années ont vu se développer des avancées majeures dans la compréhension de la physiopathologie de la DF et du Syndrome de McCune-Albright avec la découverte de

mutations somatiques du gène codant la chaîne alpha de la protéine G activée Gs [4], au niveau du locus GNAS sur le chromosome 20q13. Il s'agit d'une mutation post-zygotique qui n'affecte que certaines cellules somatiques générant une mosaïque.

Les mutations GNAS sont activatrices, conduisant à une augmentation de l'activité du produit du gène muté. Ceci a pour conséquence une production constitutionnellement activée d'AMP cyclique dans divers tissus, dont les cellules osseuses et, via l'activation de la voie Gs α /PKA/CREB, induit une surexpression de c-fos dans les lésions de DF et entraîne finalement une différenciation anormale des ostéoblastes responsable d'un excès de prolifération d'un tissu fibreux [5].

2. Présentation clinique

2.1. Présentation classique et complications

Le plus souvent, la DF est asymptomatique et le diagnostic est posé fortuitement sur une radiographie réalisée pour un motif indépendant.

Les principales manifestations sont des douleurs osseuses : celles-ci peuvent évoluer par poussées, ou se chroniciser. En cas d'atteinte crânienne, on observera fréquemment des céphalées.

Les complications principales sont des déformations et des complications fracturaires ; en fonction de la localisation des lésions on peut observer des compressions neurologiques.

De façon exceptionnelle, des cas de transformation maligne ont été décrits.

2.1.1. Fissures - fractures

Les douleurs peuvent être aiguës et doivent alors faire craindre, notamment au niveau des membres, une fissure, prémonitoire d'une complication fracturaire. Une fracture pathologique sur os dysplasique peut être un mode de découverte de la maladie. Dans le cas des DF sévères, les complications fracturaires ont le plus souvent lieu dans l'enfance entre 6 et 10 ans, mais les fractures sont aussi possibles à l'âge adulte. Il est important de rappeler que les fissures ne sont pas toujours vues sur les radiographies simples ; il faudra en cas de doute compléter par un scanner centré.

2.1.2. Déformations

Les déformations varient bien sûr selon le site atteint ; on peut voir des déformations de la cage thoracique, un aspect en crosse de l'extrémité supérieure du fémur (« en crosse de bâton de berger » ou « sheperd's crook »), une incurvation tibiale. Les patients présentant une DF

polyostotique sévère peuvent présenter des complications rachidiennes conséquentes avec dans 40 % des cas une scoliose [6]. Les déformations 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.

2.1.3. Complications neuro-sensorielles

Les lésions céphaliques sont aussi la source de complications neuro-sensorielles dont la plus fréquente est une baisse d'acuité visuelle par compression du nerf optique. C'est pourquoi les patients atteints de DF cranio-faciale, notamment de la base du crâne, doivent tous avoir un scanner voire une IRM pour évaluer le diamètre du canal optique ; si celui-ci apparaît rétréci il faudra surveiller l'acuité visuelle et le champ visuel régulièrement (tous les 6 mois environ) (figure 1). Le pronostic à long terme reste toutefois bon et dans une série de patients sévèrement atteints seulement 5 % ont présenté une perte d'acuité visuelle [7]. Des troubles de l'acuité 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.

2.1.4. Transformation maligne

La transformation maligne est exceptionnelle dans la dysplasie fibreuse. Dans de larges séries, la fréquence des néoplasies varie de 0,3 % pour les DF monostotiques à 4 % pour les DF polyostotiques notamment associées à un syndrome de McCune-Albright [8,9]. Ces chiffres sont probablement surestimés car nombre de ces patients avaient subi une radiothérapie. L'irradiation est maintenant contre-indiquée dans la DF car il est établi que c'est le facteur de risque principal de dégénérescence. L'hypersécrétion de GH pourrait également constituer un facteur de risque [10]. Un article récent décrit dix cas de transformation maligne de dysplasie fibreuse monostotique ; parmi ces dix patients aucun n'avait été irradié [11].

Sur le plan anatomopathologique, il s'agit de sarcomes avec par ordre de fréquence : ostéosarcome, fibrosarcome et chondrosarcome. Les signes d'appel cliniques sont une intensification des douleurs et des signes inflammatoires locaux. Au moindre doute, on réalisera un scanner éventuellement associé à une IRM à la recherche d'une extension de la lésion aux parties molles.

On peut aussi être confrontés à des cas où le diagnostic initial de DF était erroné correspondant en fait à des sarcomes de bas grade qui ont évolué de façon péjorative. Ceci renforce l'importance de rechercher la mutation GNAS qui confirme de façon certaine le diagnostic de DF.

2.2. Associations et atteintes syndromiques

La mutation du gène GNAS peut affecter 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...) ce qui explique les atteintes syndromiques [12]. L'association d'une DF polyostotique à des lésions cutanées et à une endocrinopathie constitue le syndrome de McCune-Albright.

2.2.1. Atteinte cutanée

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, déchiquetés (« Côtes du Maine ») (Figure 2), ce qui les distingue des taches pigmentées à bords réguliers des phacomatoses (« côtes de Californie »). Leur distribution peut être unilatérale et classiquement dans le même territoire que la lésion osseuse. Elles sont présentes dans 50 % des DF polyostotiques.

2.2.2. Atteinte endocrinienne

Les atteintes endocriniennes sont connues depuis longtemps [14]. La puberté précoce est la plus classique. Elle est plus fréquente chez les filles mais peut être plus facilement méconnue chez les garçons, souvent associée à une avance de maturation osseuse. D'autres endocrinopathies ont été décrites, le plus souvent dans le cadre d'un SMA : hyperthyroïdie (20 à 50 % des SMA) [15], acromégalie avec hypersécrétion de GH (10 % des SMA) [16], plus rarement un hypercorticisme ou une hyperparathyroïdie primitive. Chez les adultes atteints de SMA, on conseille de doser de façon annuelle l'IGF1 (Insulin-like growth factor-1) afin de dépister une évolution vers une acromégalie. À noter que l'hypersécrétion de GH s'accompagne souvent d'une hypersécrétion de prolactine.

Enfin le risque de néoplasie mammaire semble être plus élevé et d'apparition plus précoce chez les patientes atteintes de DF, en particulier polyostotique ; on conseille donc de réaliser des mammographies chez ces patientes à partir de 40 ans [17].

2.2.3. Syndrome de Mazabraud

L'association à des myxomes intramusculaires est connue sous le nom de syndrome de Mazabraud [18]. Les myxomes, souvent multiples, sont voisins des lésions osseuses. Leur exérèse est souvent suivie d'une récurrence. Leur dégénérescence sarcomateuse est exceptionnelle [8].

2.2.4. Diabète phosphoré ou ostéomalacie hypophosphatémique

Cette anomalie est habituellement observée dans les DF polyostotiques [19] qui font partie des lésions mésenchymateuses sécrétrices de FGF-23, un facteur phosphaturiant. Celui-ci entraîne une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore, d'où une diminution de la phosphorémie et de la 1,25 dihydroxyvitamine D. Cette hypophosphorémie est corrélée à un trouble de minéralisation dans le tissu dysplasique mais aussi parfois dans l'os normal. 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. La phosphorémie peut être normale et la mesure de la clairance du phosphore ou du taux maximum de réabsorption tubulaire (taux maximum de réabsorption rapporté à la filtration glomérulaire [TmPi/GFR] plutôt que TRP classique) est préférable. La constatation d'une fuite tubulaire phosphatée nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique visant à corriger la phosphorémie, afin de limiter le trouble de minéralisation osseuse.

2.2.5. Autres

Des anomalies non endocriniennes ont également été décrites et notamment des cas de cholestase, ainsi que diverses anomalies cardiaques, de la rate et du tractus gastro-intestinal [20] et plus récemment des tumeurs hépato-biliaires et pancréatiques [20]. Dans les cas de DF polyostotiques et en particulier dans les SMA une IRM hépato-biliaire peut être préconisée.

3. Présentation radiologique

Les aspects radiologiques de la dysplasie fibreuse des os sont variés car les images reflètent le polymorphisme histologique de la maladie. L'aspect classique en radiographie conventionnelle est une image lytique endomédullaire, diaphysaire ou métaphysaire, s'étendant vers l'os cortical, ce dernier pouvant être aminci. On retrouve également de façon typique un aspect en verre dépoli (Figure 3).

3.1. Les différentes formes radiologiques :

On peut observer schématiquement trois types d'aspects : soit une clarté homogène, soit un aspect en volutes de fumée (Figure 4) soit un aspect légèrement condensé, de façon homogène dit en verre dépoli. On note fréquemment un aspect de dédifférenciation cortico-spongieuse. Dans les formes polyostotiques, chacune des structures peut avoir un aspect différent des structures avoisinantes, et ceci est d'ailleurs très évocateur du diagnostic.

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

Le degré d'expansion de la pièce osseuse varie, et a été schématisé en 3 types par Laredo [21] (figure 5). 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.

Chez l'enfant on limitera bien évidemment au maximum les explorations radiologiques et on privilégiera le système EOS qui permet une exploration « corps entier » avec une faible irradiation.

Dans certaines localisations comme le rachis ou les côtes (Figure 6a), le diagnostic radiologique peut être difficile et nécessiter des investigations complémentaires. Devant une lésion unique, en particulier au col fémoral, il n'est pas simple de différencier une dysplasie fibreuse d'un kyste essentiel (figure 6b).

3.2. Apport de la tomodensitométrie (TDM) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

La radiographie simple permet souvent de confirmer le diagnostic, mais la TDM apporte parfois une aide au diagnostic, notamment dans les atteintes crâniennes, et permet de rechercher des complications notamment fissuraires.

L'aspect IRM de la DF varie selon son degré de minéralisation et sa nature histologique.

L'IRM sera utile en particulier en cas de localisation crânienne à la recherche de complications neuro-sensorielles (compression du nerf optique) ou en cas de doute diagnostique avec un méningiome en plaque.

3.3. Apport de la scintigraphie

Les lésions de DF sont classiquement hyperfixantes en scintigraphie osseuse. Cet examen permet ainsi de réaliser une cartographie des lésions et est recommandé au moment du diagnostic (figure 7). Rarement les lésions peuvent être peu ou non fixantes, et il s'agit alors

le plus souvent de lésions condensantes, ou anciennes et peu actives. En effet, le degré de fixation est généralement proportionnel à l'activité métabolique de la DF.

4. Diagnostic

La prise en charge doit se faire dans un centre spécialisé et de façon multidisciplinaire.

La conduite à tenir est maintenant bien codifiée, détaillée dans le PNDS élaboré en 2012 sous l'égide de l'HAS et a conduit à un arbre décisionnel en fonction du contexte [22] :

Une DF est certaine :

- s'il existe une lésion typique associant plusieurs aspects radiologiques caractéristiques,
- ou s'il existe une lésion avec quelques caractéristiques radiologiques et des arguments cliniques (tâches café-au-lait, puberté précoce),
- ou s'il existe plusieurs lésions (notamment avec distribution métamérique ou hémimélique) avec quelques caractéristiques radiographiques

Il n'est alors pas nécessaire de réaliser d'autres examens d'imagerie hormis une scintigraphie pour la cartographie des lésions.

Si l'image radiologique est atypique ou suspecte : il est nécessaire de compléter par une imagerie complémentaire associée à un scanner centré sur la lésion, voire une IRM avec injection de contraste.

En cas d'atteinte de la base du crâne : il faudra réaliser un scanner et une IRM avec injection de produit de contraste pour le diagnostic différentiel du méningiome en plaque.

Enfin, en cas de doute persistant sur une lésion osseuse isolée, il faudra réaliser une biopsie osseuse en centre spécialisé avec recherche de la mutation GNAS. L'indication doit être généralement posée en réunion multidisciplinaire ; il peut s'agir d'une biopsie percutanée scannoguidée ou d'une biopsie chirurgicale.

L'examen anatomopathologique montre la présence de travées osseuses anastomotiques typiquement étirées, incurvées, en lettres chinoises, constituée de substance ostéoïde plus ou moins calcifiée (figure 8). Ces aspects sont variables au sein d'une même lésion, d'une lésion à l'autre et d'une localisation à l'autre [23].

La recherche de la mutation du gène GNAS est possible dans le sang mais n'a pas d'intérêt compte tenu de la distribution en mosaïque de la lésion. On recherchera donc la mutation uniquement sur la biopsie osseuse au sein d'une lésion de dysplasie fibreuse ; si elle est positive elle est pathognomonique de la maladie. Si elle est négative, cela n'élimine pas le diagnostic mais il faut rester prudent car le diagnostic différentiel avec un ostéosarcome de bas grade peut être difficile.

4.1. Biologie standard

Dans la plupart des cas de DF, le bilan phosphocalcique est normal. Il faudra toutefois rechercher systématiquement en cas de lésions polyostotiques une fuite urinaire de phosphore en calculant le taux maximum de réabsorption rapporté à la filtration glomérulaire (TmPi/GFR), et en cas de doute en réalisant des grandes clairances rénales.

En cas de lésion active, on peut retrouver une élévation des phosphatases alcalines (totales et spécifiques osseuses), des CTX sériques traduisant l'hyperremodelage osseux. On recherchera également systématiquement une carence en vitamine D, qu'il faudra bien supplémenter pour éviter d'aggraver les troubles de minéralisation.

4.2. Bilan endocrinien

Les enfants atteints de formes polyostotiques devraient consulter un pédiatre endocrinologue pour évaluer le développement sexuel et réaliser un bilan hormonal adapté. Les adultes ayant présenté des anomalies endocriniennes dans l'enfance doivent bénéficier d'un suivi endocrinien à l'âge adulte (dépistage de l'acromégalie par dosage annuel de l'IGF1, dosage de la TSH). Les individus ayant seulement une atteinte de la base du crâne doivent aussi bénéficier d'une recherche de l'acromégalie.

4.3. Diagnostic différentiel

Devant une lésion isolée, il faut se poser la question d'autres lésions fibreuses bénignes ; les multiples aspects de la DF expliquent la multitude de diagnostics différentiels et il est impossible d'être exhaustif ; citons-en quelques-uns :

- Le fibrome ossifiant, en particulier au niveau du massif facial souvent révélé par une douleur et une tuméfaction de la mâchoire inférieure, plus rarement du maxillaire, avec un déplacement des dents adjacentes.
- La dysplasie ostéo-fibreuse de Campanacci (ou adamantinome juvénile) : il s'agit d'un hamartome bénin, presque toujours localisé au tibia (78 %) avec parfois atteinte de la fibula ; elle survient généralement chez l'enfant de moins de 10 ans, et se manifeste par une courbure antérieure de la jambe avec augmentation de volume du tibia simulant une déformation pagétique de l'adulte. La douleur est rare et doit faire suspecter une fissure ; une fracture pathologique survient dans 25 % des cas. Contrairement à la DF qui est une lésion intra-médullaire, la dysplasie ostéofibreuse est intra-corticale.
- un chondrome, surtout lorsqu'ils ne présentent aucune calcification lésionnelle

Le diagnostic différentiel peut également se poser avec des lésions malignes et en particulier avec un ostéosarcome de bas grade [24].

Dans les formes crâniennes, le principal diagnostic différentiel est le méningiome en plaque ; en effet le méningiome infiltre l'os au niveau de la voûte du crâne le plus souvent, provoquant une réaction hyperostotique très proche de la DF. L'IRM avec injection, associée au scanner, permet en général de redresser le diagnostic en montrant une réaction périostée spiculée et une intense prise de contraste des méninges, ces deux critères n'étant jamais retrouvés dans les DF.

Dans les atteintes mandibulaires, il faudra également éliminer la dysplasie cémento-osseuse, le chérubisme et une ostéite aseptique dans le cadre d'un SAPHO.

5. Pronostic

Le pronostic à long terme est en général excellent pour les lésions monostotiques. Il est également bon dans la majorité des formes polyostotiques mais les complications sont en général fonction de l'étendue des lésions. L'étude FRANCEDYS a montré qu'il existe une corrélation entre l'extension de l'atteinte osseuse (formes polyostotiques), les douleurs et la survenue de fractures [3]. C'est pourquoi il est fondamental de réaliser une scintigraphie osseuse au moment du diagnostic.

Dans certaines formes sévères, on peut voir des fractures à répétition, qui s'accompagnent d'un préjudice fonctionnel ou esthétique. Il faudra donc devant une lésion de DF évaluer le risque fracturaire, en s'aidant éventuellement d'un scanner (respect de la corticale).

Les formes crâniennes ont un pronostic particulier en raison des complications neuro-sensorielles, et il faudra notamment évaluer le pronostic visuel de façon attentive (examen régulier du champ visuel). Elles peuvent également être responsables de déformations inesthétiques justifiant parfois d'une chirurgie plastique.

Les complications endocriniennes nécessitent une prise en charge en milieu spécialisé ; on peut noter en cas de puberté précoce un fréquent retentissement sur la taille à l'âge adulte, généralement inférieur à la moyenne.

Enfin le risque de dégénérescence maligne a été évoqué, il est rarissime mais impose une surveillance rigoureuse des patients.

6. Traitement

6.1 Traitement médical

Le principal symptôme étant la douleur, les antalgiques sont habituellement prescrits en première intention, le plus souvent à base de paracétamol. Parfois, en cas de douleurs aiguës sévères, des morphiniques peuvent être utiles. Enfin des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être essayés en cures courtes. Cependant, la physiopathologie de la douleur osseuse est bien spécifique, puisqu'elle inclut notamment les phénomènes de résorption osseuse [25]. Ainsi, des traitements spécifiques à visée osseuse ont été utilisés dans la DF.

En cas de douleurs rebelles aux antalgiques, il est recommandé d'utiliser des bisphosphonates associée à une supplémentation vitamino-calcique; le pamidronate est celui pour lequel les publications sont les plus nombreuses mais essentiellement sous forme d'essais non-contrôlés [26,27] ; une réduction des douleurs a été montrée ainsi qu'une diminution des marqueurs biochimiques du remodelage et une amélioration des images radiologiques.

Le protocole recommandé pour le pamidronate est le suivant :

- chez l'adulte : 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 l'enfant : pamidronate intraveineux à raison de 1 mg/kg par jour pendant 3 jours.

Cette cure est répétée tous les 6 mois, pendant au moins 2 à 3 ans, puis chez des patients ayant une forme ayant bien répondu au traitement, ou modérément sévère, les cures peuvent être espacées de manière annuelle, voire interrompues, en poursuivant la surveillance (clinique et éventuellement radiologique ou biologique).

Il est important de noter que l'alendronate n'avait pas montré d'efficacité et qu'une étude récente randomisée en double aveugle contre placebo a montré l'inefficacité du risedronate par voie orale. Il est donc important de privilégier la voie intra-veineuse.

Le zoledronate a également été tenté chez certains patients non répondeurs au pamidronate à raison de 4 mg tous les 6 mois, mais il n'a pas apporté d'amélioration significative ni sur le plan clinique, ni sur le plan radiographique [28].

Pour les patients en échec aux bisphosphonates, il n'y a pour l'instant pas d'alternative thérapeutique. Cependant, il est maintenant établi que dans les cellules ostéoblastiques mutées, une des conséquences de l'activation de la protéine Gs est une augmentation de la sécrétion d'IL-6, conduisant à une activation des ostéoclastes et donc à l'expansion de la lésion par le biais d'une ostéolyse. C'est pourquoi un essai randomisé contrôlé (*TOCIDYS*) a été réalisé, étudiant, chez des patients atteints de DF sévère, l'efficacité du Tocilizumab [24] ; les analyses sont en cours.

Enfin, le denosumab a également été testé [29,30], avec des effets discordants dans des études ouvertes, mais un essai contrôlé est bien sûr nécessaire pour encadrer cette prescription.

En cas de diabète phosphaté, il est important de supplémenter en phosphore pour éviter des troubles de la minéralisation surajoutée. La tolérance du traitement est souvent médiocre sur le plan digestif ; pour améliorer la tolérance et la stabilité de la phosphorémie, le phosphore peut être dilué dans 1.5 litres d'eau et bu tout au long de la journée. Il est possible également de le prescrire sous forme de préparation magistrale (potion de Joulié).

Le phosphore est à associer systématiquement à du calcitriol (Rocaltrol®) à raison de 0,25 à 1 µg/j. Avec ce traitement il est important de surveiller la calciurie des 24 heures et l'échographie rénale (néphrocalcinose).

6.2 Traitement chirurgical

Sur le plan orthopédique, la prise en charge va de l'ostéosynthèse préventive au traitement de la fracture. Dans un contexte préventif, on privilégiera un enclouage centro-médullaire.

En cas d'atteinte crânienne, l'attitude conservatrice est la règle car l'exérèse chirurgicale complète est souvent impossible. Même en cas d'atteinte ophtalmologique, les indications chirurgicales sont très limitées : en effet la décompression prophylactique peut entraîner une aggravation dans 30 % des cas [31]. En cas de baisse d'acuité visuelle, on tentera d'abord un traitement médical par corticoïdes et la chirurgie ne se discutera qu'en concertation multidisciplinaire.

6.3 Traitement des endocrinopathies

Le traitement des endocrinopathies des syndromes de Mac Cune-Albright doit être assuré par des équipes spécialisées. Les pubertés précoces sont caractérisées par une origine périphérique (le plus souvent sécrétion hormonale d'origine ovarienne) ; les thérapeutiques reposent donc sur un inhibiteur de l'aromatase, le letrozole et non pas les analogues de la GnRH. Seul le létrozole est recommandé car, contrairement aux autres anti-aromatases, son efficacité a été démontrée dans le SMA.

Le traitement de l'acromégalie ne peut pas être chirurgical à cause de l'épaississement de la base qui empêche l'exérèse transsphénoïdale de l'adénome hypophysaire. La réponse au traitement médical (somatuline et surtout pegvisomant) est toutefois satisfaisante.

7. Conclusion

La DF est une maladie rare de présentation très hétérogène, avec des formes bénignes asymptomatiques, des formes très sévères invalidantes et divers intermédiaires. Les bisphosphonates peuvent apporter un bénéfice antalgique, mais il persiste de nombreuses questions quant au traitement, ce qui justifie les essais thérapeutiques en cours.

Déclaration d'intérêt : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:385–98.
- [2] Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:55–69.
- [3] Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2016;31:2167–72.
- [4] Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:1688–95.
- [5] Zhang S, Kaplan FS, Shore EM. Different roles of GNAS and cAMP signaling during early and late stages of osteogenic differentiation. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* 2012;44:724–31.
- [6] Leet AI, Magur E, Lee JS, Wientroub S, Robey PG, Collins MT. Fibrous dysplasia in the spine: prevalence of lesions and association with scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:531–7.
- [7] Lee JS, FitzGibbon E, Butman JA, Dufresne CR, Kushner H, Wientroub S, et al. Normal vision despite narrowing of the optic canal in fibrous dysplasia. *N Engl J Med* 2002;347:1670–6.
- [8] Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994;73:1411–24.
- [9] Yabut SM, Kenan S, Sissons HA, Lewis MM. Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. *Clin Orthop* 1988;281–9.
- [10] Blanco P, Schaeferbeke T, Baillet L, Lequen L, Bannwarth B, Dehais J. Chondrosarcoma in a patient with McCune-Albright syndrome. Report of a case. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:177–9.
- [11] Qu N, Yao W, Cui X, Zhang H. Malignant transformation in monostotic fibrous dysplasia: clinical features, imaging features, outcomes in 10 patients, and review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e369.
- [12] Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Boney CM, et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993;123:509–18.
- [13] Gensburger D, Chapurlat R. Dysplasie fibreuse des os. *EMC Appareil locomoteur* 2012;7(1):1-10[Article 14-023-F-10].
- [14] Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev PER* 2007;4 Suppl 4:453–62.
- [15] 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 Off J Am Thyroid Assoc* 1997;7:433–9.
- [16] 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 Eur Fed Endocr Soc* 1994;131:229–34.
- [17] Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, Smit VT, Collins MT, Cleton-Jansen A-M, et al. Increased Risk of Breast Cancer at a Young Age in Women with Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2018;33:84–90.

- [18] Szendrői M, Rahóty 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.
- [19] Collins MT, Chebli C, Jones J, Kushner H, Consugar M, Rinaldo P, et al. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res* 2001;16:806–13.
- [20] Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, Rangheard A-S, Cros J, Belghiti J, et al. Hepatobiliary and Pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E97-101.
- [21] Laredo JD, Champsaur P, Hamzé B. [Fibrous dysplasia of bone and osteofibrous dysplasia. Focusing]. *Ann Radiol (Paris)* 1995;38:225–36.
- [22] Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo J-D, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol* 2014;83:1828–42.
- [23] Riminucci M, Liu B, Corsi A, Shenker A, Spiegel AM, Robey PG, et al. 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.
- [24] Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, Mercuri M, Picci P, Ruggieri P, et al. Osteosarcoma. Low-grade intraosseous-type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. *Cancer* 1993;71:338–45.
- [25] Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7 Suppl 1:S3.
- [26] Chapurlat RD, Huguency P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004;35:235–42. .
- [27] Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4569–75.
- [28] Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2006;21 Suppl 2:P114-119.
- [29] Boyce AM, Chong WH, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2012;27:1462–70.
- [30] Benhamou J, Gensburger D, Chapurlat R. Transient improvement of severe pain from fibrous dysplasia of bone with denosumab treatment. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2014;81:549–50.
- [31] Cutler CM, Lee JS, Butman JA, FitzGibbon EJ, Kelly MH, Brillante BA, et al. Long-term outcome of optic nerve encasement and optic nerve decompression in patients with fibrous dysplasia: risk factors for blindness and safety of observation. *Neurosurgery* 2006;59:1011-1017; discussion 1017-1018.

LA DYSPLASIE FIBREUSE DES OS (Figures)
Déborah GENSBURGER, Roland CHAPURLAT



Figure 1 : Localisation à la voûte et base du crâne de la dysplasie fibreuse, aspect en tomодensitométrie. Forme condensante en verre dépoli, avec dédifférenciation cortico spongieuse, élargissement et déformation osseuse. Risque de rétrécissement des forams de la base du crâne. Sur cette coupe axiale, on observe une sténose du canal optique droit, en rapport avec l'hypertrophie du corps sphénoïdal. (Image du Dr Aicha LTAIEF-BOUDRIGA, Lyon)



Figure 2 : tâches café-au lait chez une fillette atteinte de Syndrome de Mc Cune Albright ; les bords sont d'aspect irrégulier, déchiqueté. La localisation des tâches cutanées doit faire rechercher des lésions de dysplasie fibreuse particulièrement au bassin et au membre inférieur droit. (Image du Pr Marc Nicolino, Lyon [13])



Figure 3 : lésion de dysplasie fibreuse du radius gauche en radiographie standard ;
élargissement et déformation de la pièce osseuse, dédifférenciation cortico-spongieuse, et
aspect typique en verre dépoli [13]



Figure 4 : lésion de dysplasie fibreuse de l'aile iliaque droite en radiographie standard ; aspect typique en volute de fumée.

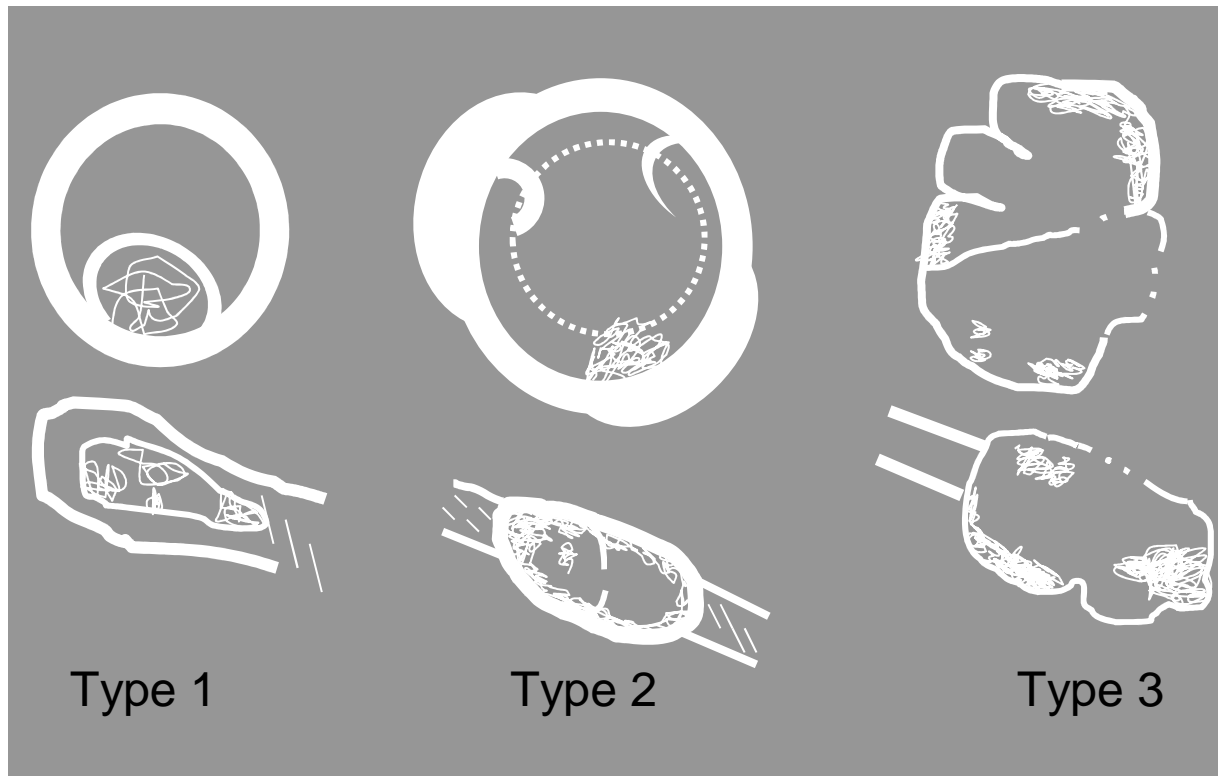
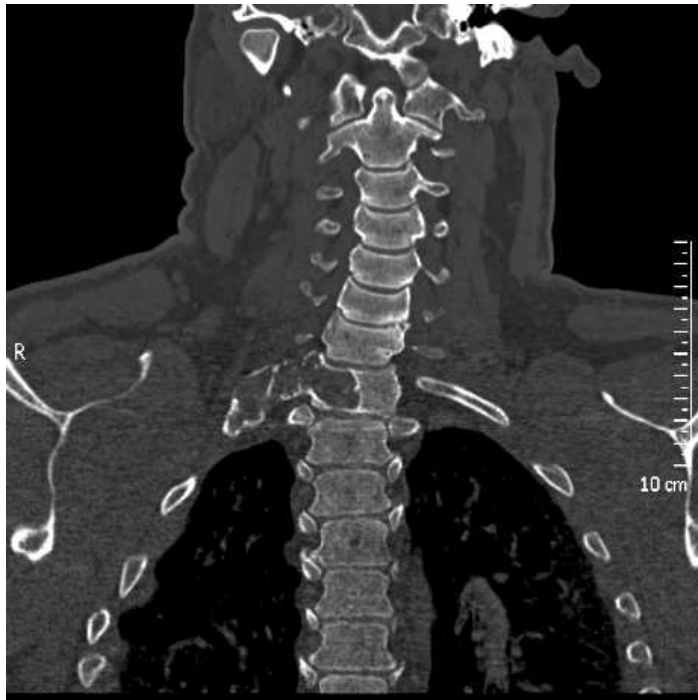


Figure 5: schématisation du degré d'expansion d'après Laredo [21].

- Type 1: la lésion respecte la périphérie de l'os sans modifier ses contours réalisant volontiers des images en cadre ou en lucarne
- Type 2: lésion soufflante à coque épaisse
- Type 3: lésion soufflante à coque fine ; celle-ci demeure continue, quoique parfois interrompue par endroits, sur quelques millimètres, ce qui se repère grâce à la TDM.



a



b

Figure 6a : lésions de dysplasie fibreuse au niveau de la vertèbre D1 et de la première côte visualisées sur un scanner cervico-dorsal.

Figure 6b : lésion kystique du col fémoral droit en radiographie standard pour laquelle il est difficile de trancher entre kyste essentiel et dysplasie fibreuse.

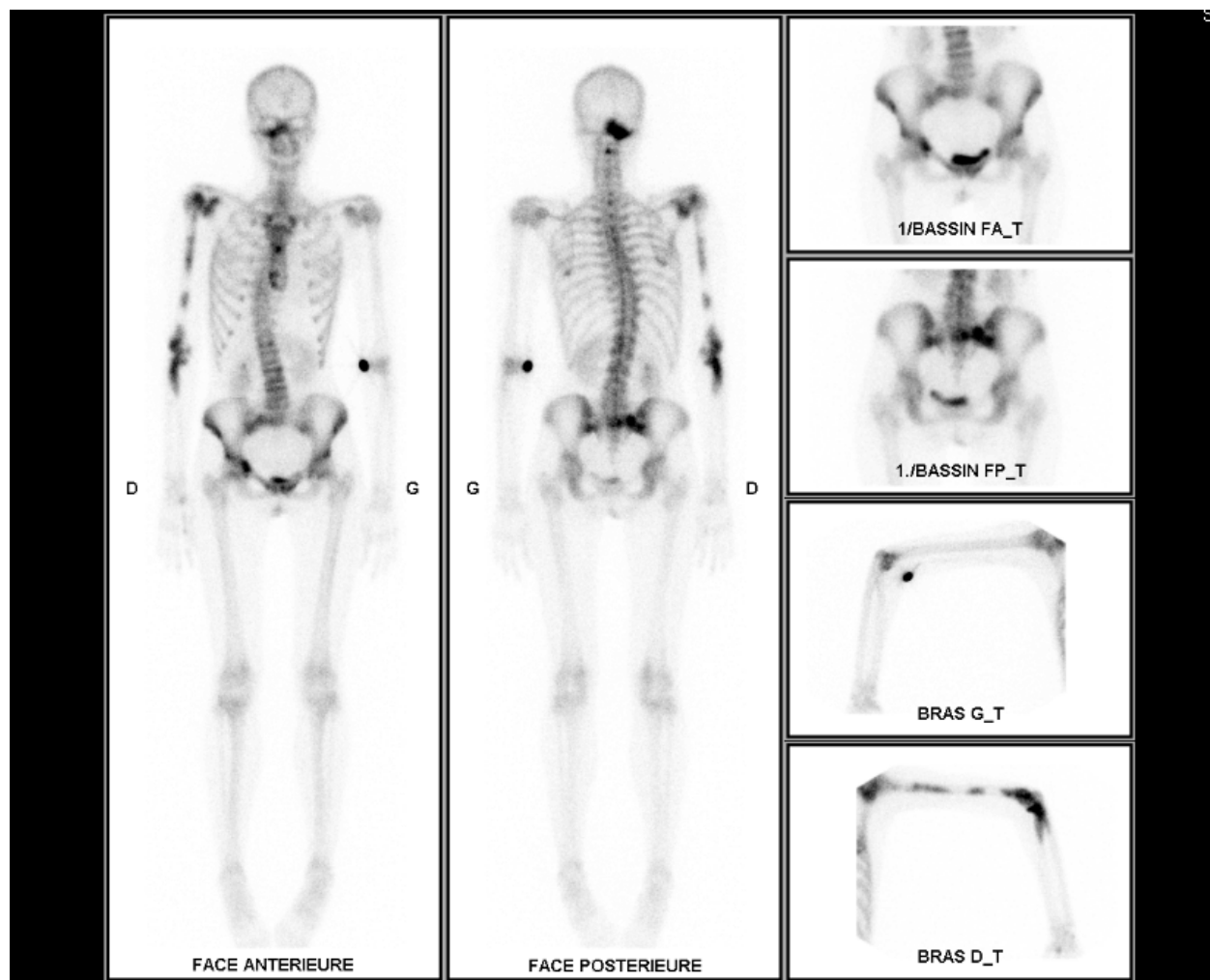


Figure 7 : scintigraphie osseuse montrant des hyperfixations multiples (humérus et ulna droits, omoplate droite, bassin, région occipitale droite, région manubrio-sternale) correspondant aux localisations de dysplasie fibreuse.

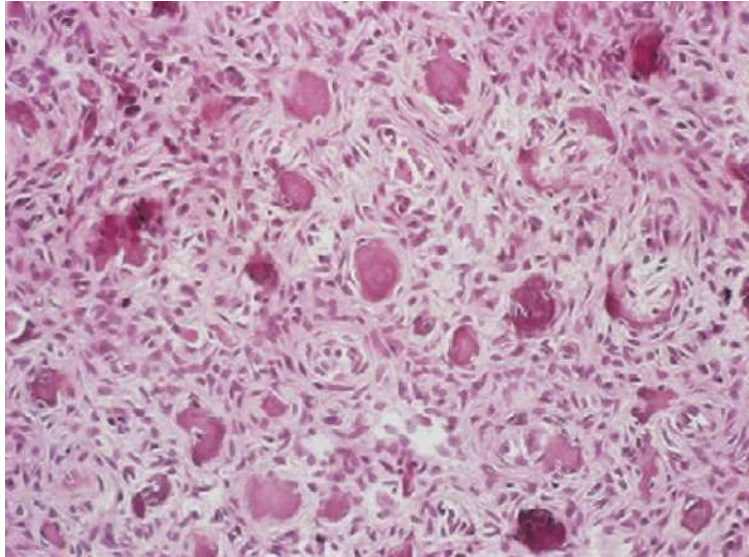


Figure 8 : aspect histologique d'une lésion de dysplasie fibreuse montrant l'accumulation de tissus fibreux dans la moelle osseuse.