



**Université Abou bakr Belkaid**  
Faculté de médecine de Tlemcen



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine

**Aspect Clinique et radiologique des maladies osseuses  
constitutionnelles**

L'encadreur : Pr Bendeddouche

Co-encadreur : Dr Bouriche.K

Réalisé par :

- Benhaddou Khadidja Nour ELhouda
- Bentout Hadjer
- Arib Fatima zohra
- Bendimerad Imen

Année universitaire: 2018/2019

# Remerciements

Avant tous on remercie **ALLAH** tout puissant de nous avoir donné la force et le courage pour finir ce travail

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui on voulait témoigner notre gratitude. On voudrait tout d'abord adresser toute notre gratitude à l'encadreur de ce mémoire **Pr Bendeddouche**, et le Co-encadreur **Dr Bouriche** pour l'aide qu'ils nous ont fourni et les connaissances qu'ils ont su nous transmettre. On les remercie également pour leur disponibilité et la qualité de leurs conseils, et surtout pour le temps qu'ils nous ont consacré tout au long de la rédaction du mémoire.

*Nous tenons ainsi à remercier le chef **Pr Bendeddouche**, de nous avoir accueilli pour réaliser notre mémoire, soyez assuré, cher professeur de notre très haute considération et de notre profond respect.*

Nous tenons à saisir cette occasion pour gratifier l'effort de l'ensemble des responsables et personnel de l'université de MEDECINE DE TLEMCEM, nous leurs adressons nos profondes remerciements pour la qualité des enseignements fournis tout au long de notre scolarité.

Finalement, on remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

# Dedicaces

Moi Benhaddou khadidja Je dédie ce modeste travail :

À celui qui m'a toujours appris comment réfléchir avant d'agir, qui m'a soutenu tout au long de ma vie scolaire, qui n'a jamais épargné un effort pour mon bien-être, à mon cher père **Mustapha**.

À celle qui est toujours dans mon cœur, à celle qui m'apprit le vrai sens de la vie, à celle qui n'a hésité aucun moment à m'encourager, à ma chère mère **Yasmine Bendimerad**.

À mon adorable petit frère **Ahmed**, à mes sœurs **Hadjer, marwa et Aya**.

À mon fiancé **Belhanafi Hamada** quoi que je fasse ou je dise je saurais point te remercier comme il se doit, ton affection ton bienveillance et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À l'âme de mes grands-parents et mon beau père.

À mes copines **Fatna, Hanane Hadjer Manel et Hayet**.

À toute la famille **Benhaddou et Bendimred**.

**Bentout Hadjer**

## ***Je dédie ce travail***

*À ma maman **Atika** qui m'a soutenu et encourager durant ces années d'études.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et amour.*

*À mon très cher père **Ahmed** qui m'a appris à aimer le travail et le bon comportement, pour son amour infini et sa bienveillance jour et nuit.*

*C est à travers vos encouragements que j ai opté pour cette noble profession, j' espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisé aujourd'hui l un de vos rêves .*

*À mon frère **Soufiane** ma chère sœur **Saloua** mon beau-frère **Ibrahim** mes nièces (**Alaa, Hanaa**) et mes neveux (**Abdelghani, Mohammed**) qui ont partagé avec moi tous les moments difficiles tout au long de mon parcours.*

*À ma famille, mes proches , mes amis et ma chère copine Khadidja qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.*

**Arib Fatema zohra**

## ***Je dédie ce travail***

*À mes parents qui m'ont soutenu durant toutes mes années d'étude, Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé.*

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance*

*À mes frères et mes sœurs et ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail.*

*À tous mes amis qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.*

*À tous ceux que j'aime*

*Merci !*

**Bendimerad Imane**

## ***Je dédie ce travail***

*À mes chers parents*

*En témoignage de ma reconnaissance envers le soutien, les sacrifices et tous les efforts qu'ils ont fait pour mon éducation ainsi que pour ma formation*

*Mon cher frère Ali et ma chère sœur Nihel pour leur affection, compréhension*

*À mon cher époux et ma belle-famille.*

*À toutes personnes qui a contribué au sucée de ce modeste travail.*

*Merci*

# Table des matières :

<b>Remerciement</b>	
<b>Dédicaces</b>	
<b>Partie theorique.....</b>	<b>9</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>10</b>
<b>Chapitre 1 : Ostéochondrodysplasies létales.....</b>	<b>11</b>
Dysplasie thanatophore.....	11
Ostéogenèse imparfaite létale.....	14
Achondrogenèse.....	15
Syndromes des côtes courtes – polydactylie.....	17
Autres ostéochondrodysplasies létales.....	19
<b>Chapitre 2 : Ostéochondrodysplasies avec brièveté des membres.....</b>	<b>20</b>
Achondroplasie.....	20
Hypocondroplasie.....	26
Dysplasie diastrophique.....	28
Dysplasie métatropique.....	29
Chondrodysplasies ponctuées primitives.....	30
Dysplasies mésoméliques.....	32
<b>Chapitre3 :Ostéochondrodysplasies avec insuffisance staturale globale.....</b>	<b>34</b>
Dysplasie spondyloépiphytaire congénitale.....	34
Dysplasie de Kniest.....	36
Dysplasie spondyloépiphytaire tardive.....	37
Pseudo-achondroplasie.....	39
Dysplasie épiphysaire multiple.....	42
Dysplasies métaphysaires.....	44
<b>Chapitre4 :Ostéochondrodysplasies avec anomalies autres que le retard de croissance.....</b>	<b>48</b>
Côtes courtes.....	49
Incurvation des os longs prédominant aux membres inférieurs.....	52
Retard d'ossification.....	55
Anomalies oculaires : syndrome de Stickler.....	58
Dislocations multiples.....	59
Anomalies patellaires.....	60
Déformation de Madelung.....	63
Anomalies des extrémités.....	65
<b>Chapitre5 : Ostéochondrodysplasies avec transparence osseuse excessive...71</b>	
Ostéogenèse imparfaite.....	71
Ostéoporose juvénile idiopathique.....	84
Minéralisation défectueuse/hyperactivité de l'hormone phosphaturiante.....	86
<b>Chapitre6 : Ostéochondrodysplasies condensantes.....</b>	<b>87</b>
Rappels sur l'ossification du squelette.....	87
Classification des ostéochondrodysplasies condensantes.....	89

Ostéocondrodysplasies condensantes avec atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification enchondrale.....	90
Ostéocondrodysplasies condensantes avec atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification membraneuse.....	103
Ostéocondrodysplasies condensantes avec troubles marqués du modelage métaphysaire.....	116
Association de plusieurs ostéocondrodysplasies condensantes. ....	118
<b>Chapitre7 : Ostéocondrodysplasies du groupe 27</b> .....	119
Mucopolysaccharidoses.....	119
Oligosaccharidoses.....	127
<b>Chapitre8 : Dysplasies avec développement anarchique du cartilage ou du tissu fibreux</b> .....	130
Dysplasie épiphysaire hémimélique.....	130
Enchondromatose multiple (maladie d'Ollier).....	135
Autres enchondromatoses.....	137
Dysplasie fibreuse.....	138
Exostoses multiples .....	148
Chérubinisme.....	152
Syndrome de Jaffé-Campanacci.....	154
Fibrodysplasie ossifiante progressive.....	155
<b>Partie pratique</b> .....	<b>160</b>
Introduction.....	161
Objectifs.....	163
Materiels et methodes .....	164
Résultats .....	166
Discussion.....	219
Conclusion.....	223
Résumé .....	225
<b>Bibliographie</b>	

# ***Partie theorique***

# ***Introduction :***

Les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) forment un groupe hétérogène d'affections responsables d'insuffisance staturale associées ou non à des déformations ou d'anomalies de la structure de l'os. C'est une pathologie rare qui peut être grave car elle expose à de nombreuses complications pouvant engager le pronostic vital de l'enfant.

Les MOC sont regroupées en deux groupes : les ostéochondrodysplasies et les dysostoses. Une classification internationale de 2015, présence de 430 maladies réparties en 40 groupes différents.

*Les ostéochondrodysplasies* se caractérisent par des anomalies plus ou moins sévères, parfois létales, de formation et de croissance des structures osseuses (« ostéodysplasies ») et/ou cartilagineuses (« chondrodysplasies »).

Malgré les progrès spectaculaires de la génétique moléculaire, les informations apportées par la clinique et l'imagerie, en particulier les radiographies, demeurent fondamentales pour établir un diagnostic précoce. L'identification de l'ostéochondrodysplasie en cause permet en effet de formuler un pronostic, proposer un conseil génétique et suivre au mieux les grossesses futures.

À la différence des dysostoses, le phénotype (ensemble des manifestations clinico-radiologiques) des ostéochondrodysplasies est dynamique, c'est-à-dire que les anomalies présentes chez un patient dès sa naissance peuvent évoluer tout au long de sa vie et que les structures osseuses et/ou cartilagineuses initialement préservées peuvent être secondairement touchées. Ceci explique que certaines ostéochondrodysplasies ne soient découvertes que dans l'enfance ou à l'adolescence ou qu'un bilan radiographique nécessite parfois d'être répété.

*Les dysostoses* seront traitées dans le tome consacré aux pathologies locorégionales.

# Chapitre / : Ostéochondrodysplasies létales

Les ostéochondrodysplasies létales liées à des anomalies majeures de la structure de l'os et/ou du cartilage. Elles représentent les formes les plus sévères des maladies osseuses constitutionnelles. Elles sont repérées au cours des échographies anténatales, le plus souvent au 2e trimestre, parfois au 1er, devant une micromélie sévère, des signes de souffrance fœtale (hydramnios, hygroma kystique, anasarque, diminution des mouvements fœtaux, etc.) et des malformations viscérales éventuellement associées.

Le pronostic est estimé défavorable alors que le type précis de l'ostéochondrodysplasie peut être encore difficile à affirmer, malgré la réalisation d'imagerie complémentaire comme le contenu utérin ou le scanner 3D.

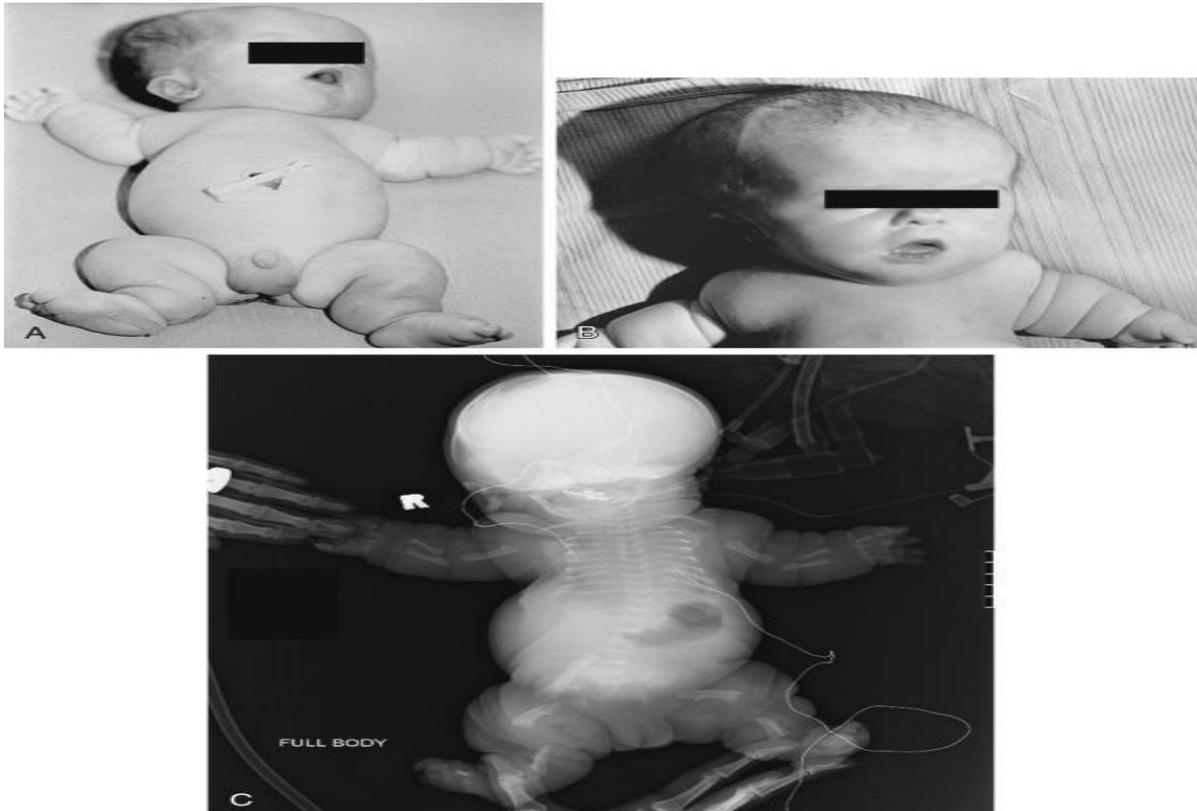
Les ostéochondrodysplasies létales les plus fréquentes sont la dysplasie (nanisme) thanatophore et l'ostéogénèse imparfaite létale.

Le scanner fœtal, les radiographies post-mortem et l'étude foetopathologique sont désormais essentiels dans la prise en charge de ces ostéochondrodysplasies.

Ostéochondrodysplasies létales
Dysplasie thanatophore Ostéogénèse imparfaite létale Achondrogénèse Syndrome des côtes courtes-polydactylie

## A) Dysplasie thanatophore

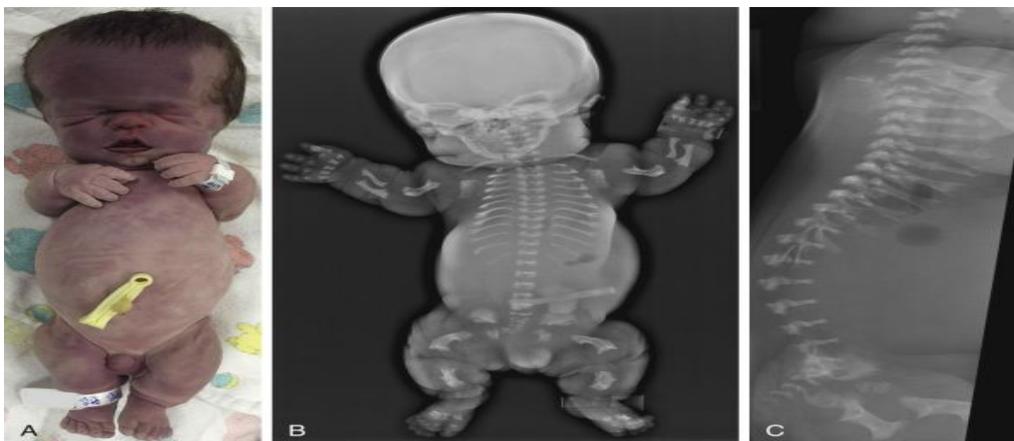
Encore appelée nanisme thanatophore, cette dysplasie est transmise sur un mode autosomique dominant. C'est une dysplasie squelettique sévère et généralement létale. Elle survient le plus souvent de manière sporadique au cours de la période prénatale. La mutation *de novo* concerne le gène du récepteur fibroblastique n° 3 (ou *FGFR3*) localisé sur le bras court du chromosome 4, également impliqué dans l'achondroplasie et l'hypochondroplasie. La dysplasie thanatophore est la plus fréquente des ostéochondrodysplasies létales dont le diagnostic de certitude fait appel à la biologie moléculaire (incidence : 1/40 000 à 50 000 naissances). Les enfants sont habituellement mort-nés ou meurent très rapidement après la naissance en raison de l'hypoplasie pulmonaire. On distingue 2 sous-types cliniques (types I et II), le type I étant le plus fréquent. Le crâne et l'abdomen sont volumineux et contrastent avec le thorax, étroit. La micromélie est sévère. La face est dysmorphique, pouvant prêter à confusion avec une achondroplasie. Les tissus mous se développent normalement, à l'inverse des structures osseuses, et apparaissent par conséquent hypertrophiés (aspect de « bonhomme Michelin »).



**A** : un nouveau-né atteint de dysplasie thanatophore qui présente une macrocéphalie, un thorax étroit, des membres courts avec des cuisses en abduction.

**B** : un nouveau-né qui présente une dysplasie thanatophore avec un front, un cou court, un nez aplati, très courts membres avec plusieurs plis.

**C** : une radiographie qui montre des côtes courtes avec un écartement antérieur, les corps vertébraux sont aplatis avec un court fémur courbé



**A** : un nouveau-né qui présente une macrocéphalie avec des membres courts ainsi que des doigts courts.

**B** : radiographie d'un nouveau-né qui présente une dysplasie thanatophore qui présente un thorax étroit et une micromélie et des corps vertébraux qui sont aplatis avec une densité osseuse normale.

**C** : radiographie qui présente une vue latérale de la colonne vertébrale chez un enfant qui présente une dysplasie thanatophore qui met en évidence un aplatissement des corps vertébraux (platyspondylie).

**En radiographie :**

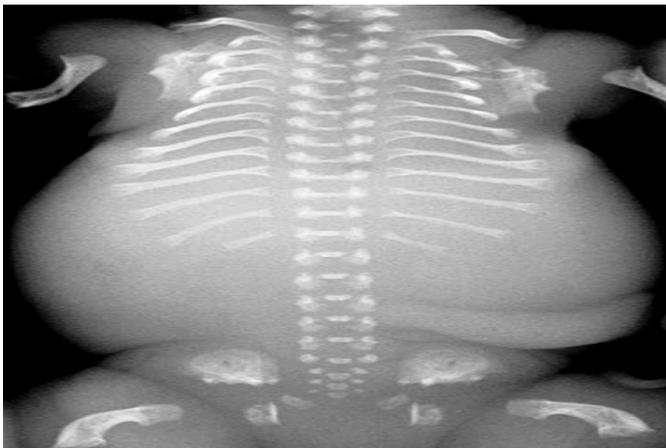
- *Un raccourcissement sévère de l'ensemble des os tubulaires, à prédominance rhizomélique, avec incurvation osseuse souvent associée.*
- Les métaphyses sont évasées, typiquement concaves.
- Au fémur, la métaphyse proximale élargie est anormalement pentue au lieu d'être rectiligne, ce qui est responsable sur l'incidence de face d'une hyperclarté ovalaire surmontant la diaphyse (aspect « en cornet à glace »), comme dans l'achondroplasie ;
- *Une platyspondylie marquée des corps vertébraux, avec une dépression centrale (aspect « en U ou en H » des corps vertébraux)*
- *Des côtes très courtes ;*
- *Des scapulas et ailes iliaques de petite taille, d'aspect carré ;*
- *Un acétabulum horizontal, avec parfois un éperon inférieur médial, central et/ou latéral, l'association des trois réalisant l'acétabulum « en trident »*

Dans la dysplasie thanatophore de type I, les fémurs sont très incurvés et il n'existe pas d'atteinte notable du crâne. Dans la dysplasie thanatophore de type II, les fémurs ne sont pas incurvés, une craniosténose est responsable d'une déformation du crâne « en feuille de trèfle » et la platyspondylie est plus sévère.

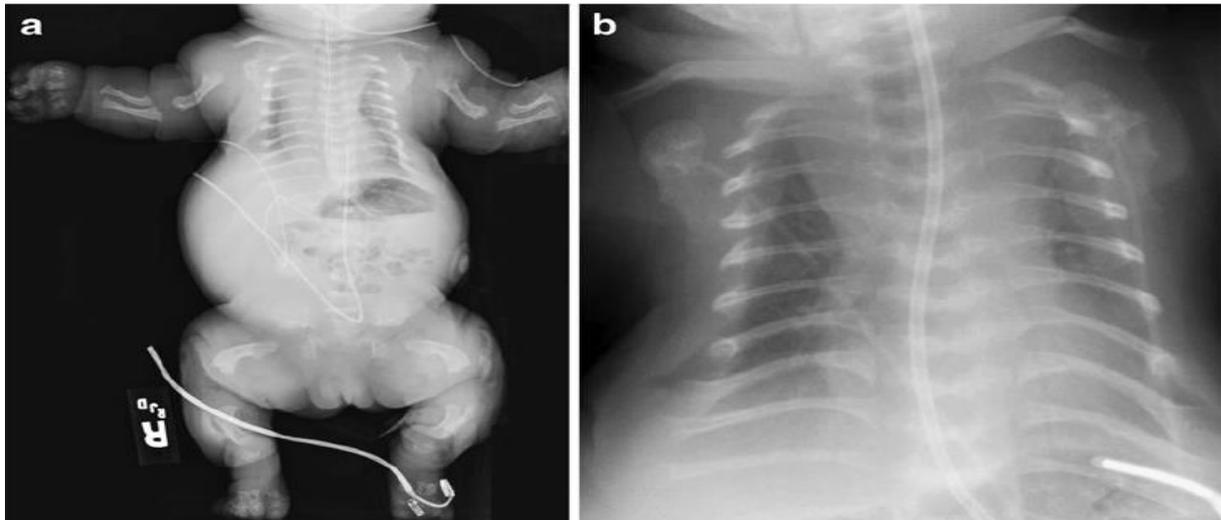
\*Le thorax est étroit et long prenant un aspect du « coup de hache ou de cloche » thoracique avec un abdomen proéminent. Les côtes sont très courtes avec des extrémités cupuliformes.

\*Les corps vertébraux sont aplatis en hauteur, mais des pédicules latéraux bien développés donnant aux vertèbres l'aspect radiologique.

\*Le bassin de forme carré avec les toits des cotyles horizontaux.



Notez le contraste entre le thorax étroit (côtes courtes) et l'abdomen volumineux, l'aspect dysmorphique des scapulas et des ailes iliaques, les éperons acétabulaires et l'incurvation marquée des fémurs (type I).



**A** : Noté une micromélie avec une inclinaison des os longs

**B** : un thorax étroit avec des cotes courtes ++++++

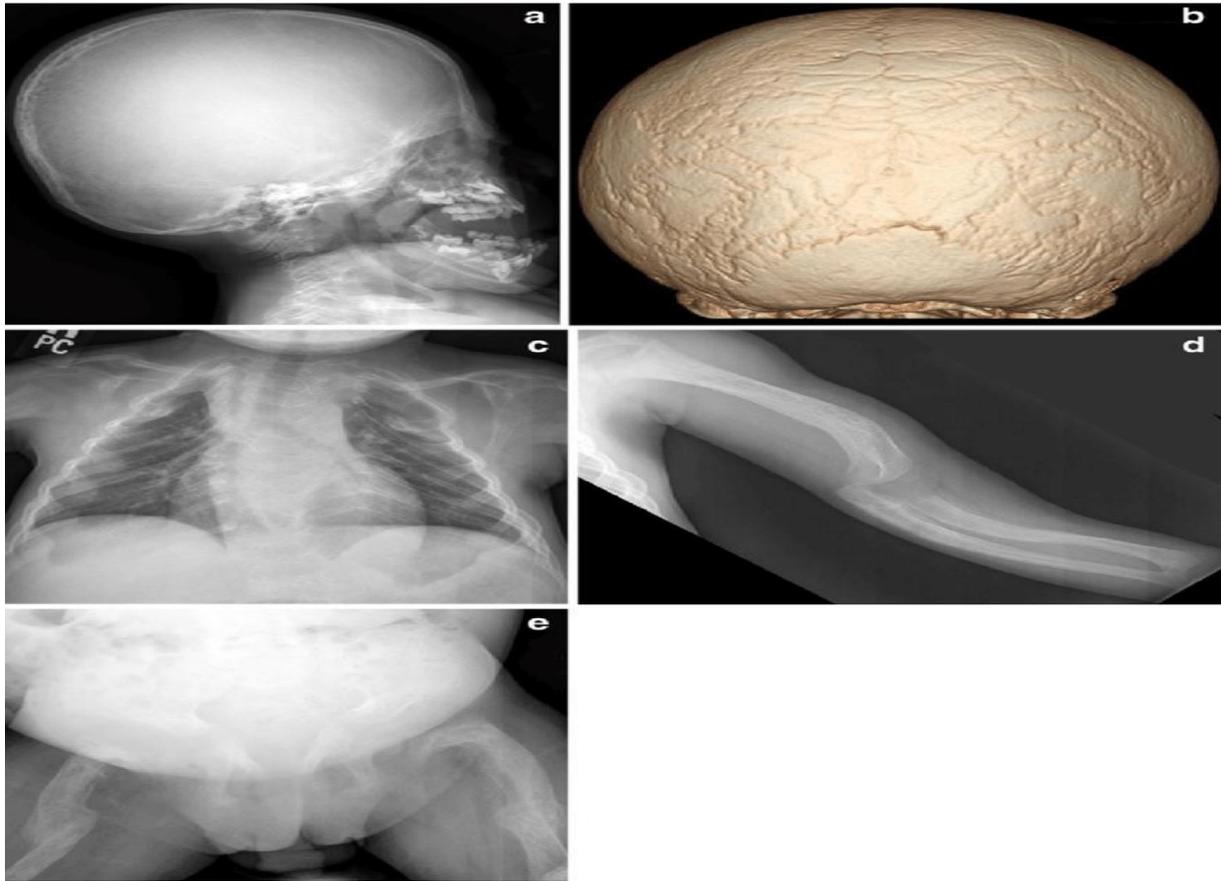
**Dysplasie thanatophore : points clés.**

Type I	Type II
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de déformation du crâne</li> <li>- Platyspondylie</li> <li>- Côtes courtes</li> <li>- Acétabulum « en trident »</li> <li>- Raccourcissement des os tubulaires</li> <li>- Fémurs incurvés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déformation du crâne « en feuille de trèfle »</li> <li>- Platyspondylie sévère</li> <li>- Côtes courtes</li> <li>- Acétabulum « en trident »</li> <li>- Raccourcissement des os tubulaires</li> <li>- Fémurs droits</li> </ul>

**B) Ostéogénèse imparfaite létale**

L'ostéogénèse imparfaite, appelée aussi « maladie des os de verre » est un groupe de maladie caractérisé par une fragilité osseuse excessive (signe typique de la maladie, due à un défaut congénital d'élaboration des fibres collagènes du tissu conjonctif qui forme la trame de l'os. La plupart du temps cette maladie est due à une mutation génétique spontanée de NOVO mais elle peut aussi être d'origine familiale et transmise seulement par l'un des deux parents (transmission autosomique dominante). Il existe 6 types d'ostéogénèse imparfaite. (À développer dans le chapitre ostéochondroplasie avec une transparence osseuse excessive).

**En radiographie :**



a : met en évidence une mauvaise minéralisation du crane ainsi que son aspect tacheté

b : à noter la présence d'une formation osseuse diffuse au niveau de la face postérieure du crane

c : une radiographie pulmonaire qui montre une consolidation d'une ancienne fracture de la clavicule avec des cotes graciles.

d : un cliché qui montre déformation osseuse à partir des os récemment guéris

e : une radiographie pelvienne qui présente une protrusion acétabulaire

### **C) Achondrogenès**

Cette ostéochondrodysplasie rare est caractérisée par un défaut d'ossification enchondrale et/ou membraneuse, c'est la seconde maladie constitutionnelle de l'os létale après la dysplasie thanatophore . Cette pathologie représente un nanisme par raccourcissement sévère généralisé des membres ou micromélie associée à un petit tronc et un crane anormalement grand. On différencie le type I, rare (20 % des cas) et sévère du type II (Langer-Saldino), encore appelé achondrogenèse imparfaite, plus fréquent (80 % des cas) et moins sévère. Le type I est subdivisé en types IA (Houston-Harris) et IB (Parenti-Fraccaro). Il se transmet sur un mode autosomique récessif tandis que le type II se transmet sur un mode autosomique dominant. La distinction est importante en raison des modes de transmissions différents entrainant des conseils génétiques différents.

## Clinique :

L'achondrogénèse présente certaines similarités avec la dysplasie thanatophore mais le thorax aussi est volumineux (« en tonneau ») et la micromélie encore plus sévère. Un hydramnios, un hygroma kystique ou une anasarque sont souvent associés.

Pour le type 1B (Achondrogénèse type FRACCARO), on trouve une mutation du gène SLC26A2 (sulfate transporter) situé sur le chromosome 5.

La mutation de ce gène est la seule mutation génique connue responsable de cette maladie.

Le nouveau-né présente des membres très courts (c'est le plus sévère des nanismes). Avec des doigts et des orteils raccourcis, un abdomen protubérant et aspect gras de l'enfant par excès du tissu mou par rapport au squelette. Le crane paraît disproportionné en comparaison au corps. Le visage est plat et le cou court. Le décès survient rapidement.

Pour le type 1A le gène est inconnu. Pour le type 2 on trouve une mutation du gène COL2A1 collagen, type 2 situé sur le chromosome 12, avec un mode de transmission dominant.



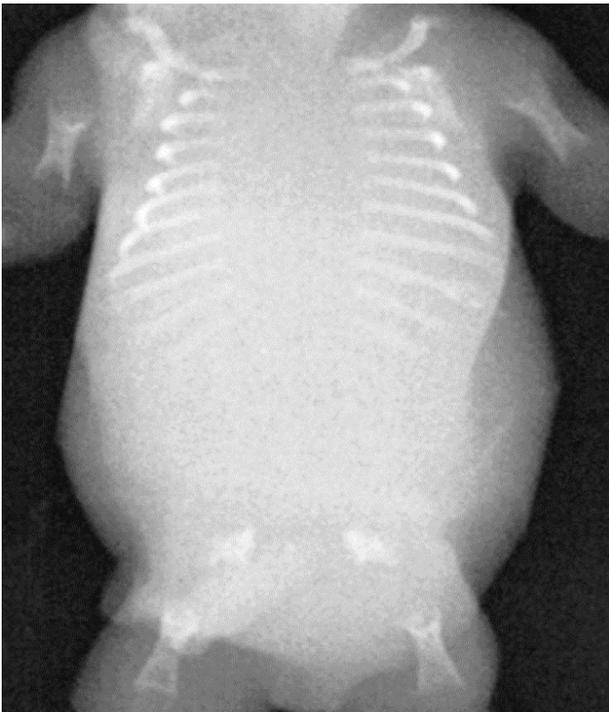
Un enfant atteint par une achondrogénèse type 2 mettant en évidence des membres courts avec une contracture des membres en flexion.

## Radiologie :

Les pièces osseuses, et en particulier les vertèbres, ne sont pas ou peu ossifiées.

Dans le type I, l'atteinte du crâne (globale dans le type IA, limitée à la voûte dans le type IB), du rachis (défaut d'ossification de l'ensemble des vertèbres), du bassin (défaut d'ossification de l'os iliaque) et des os tubulaires (amas calcifiés ou ossifiés dans le type IB) est plus marquée que dans le type II (respect relatif du crâne, ossification vertébrale possible mais incomplète ou tardive, ossification de l'os iliaque, meilleur modelage des os tubulaires).

Dans le type IA, les fractures costales sont fréquentes alors qu'elles font défaut dans le type IB.



Achondrogenese absence d'ossification du rachis  
et important raccourcissement des os tubulaire  
d'aspect cupuliforme

## **D) Syndromes des côtes courtes – polydactylie**

Ils constituent un groupe de malformation osseuses hétérogènes caractérisées par une étroitesse thoracique et une polydactylie (en général pré axial). elle se transmet sur un mode autosomique récessif .Sur le plan clinique on retrouve une micromélie et une polydactylie/polysyndactylie .Certaines d'entre elles sont létales, d'autres pas. Parmi les principales ostéochondrodysplasies létales, on distingue le type I (Saldino-Noonan), le type II (Majewski), le type III (Verma-Naumoff) et le type IV (Beemer-

Langer). Les anomalies viscérales associées aux anomalies osseuses diffèrent suivant le type rencontré

### Clinique :

On retrouve le plus souvent une polydactylie, une syndactylie, des côtes courtes avec un hydrops et parfois une macrocéphalie ...



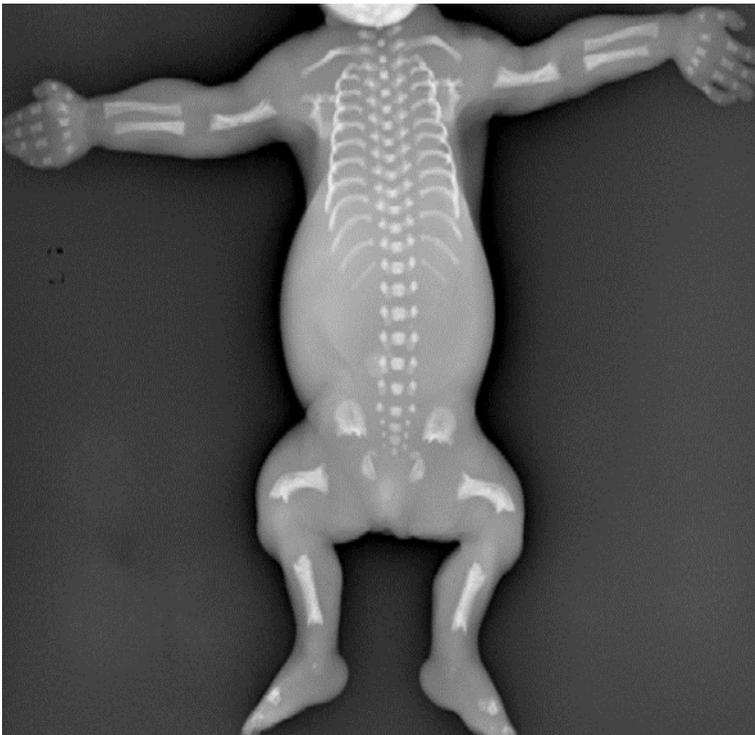
Un nouveau-né avec un hydrops, un thorax extrêmement étroit avec un abdomen distendu, des membres courts et une syndactylie.



Un nouveau-né qui présente une polydactylie, une syndactylie, une brachydactylie avec une hypoplasie unguéale

### Radiographie :

- des côtes courtes,
- un raccourcissement plus ou moins marqué des os longs (du tibia notamment),
- des anomalies métaphysaires (inconstantes) et une polydactylie.
- Cette dernière peut cependant manquer dans les types III et IV.



Ostéochondrodysplasie de type Verma-Naumoff. Notez la brièveté des côtes et des os longs ainsi que l'absence de polydactylie.

### **E) Autres ostéochondrodysplasies létales**

Elles sont très rares : nanismes létaux platyspondyliques (platyspondylie extrême) ; atélostéogenèse de type I, fibrochondrogenèse, dysplasie de Blomstrand, etc.

## Chapitre // : Ostéochondrodysplasies avec brièveté des membres

Elles sont détectées à la naissance ou au cours de la croissance en raison d'une brièveté des membres et d'un nanisme. La micromélie peut prédominer sur les segments proximaux (humérus, fémur) dans les dysplasies rhizoméliques, sur les segments intermédiaires (radius, ulna, tibia, fibula) dans les dysplasies mésoméliques ou sur les segments distaux (main, pied) dans les dysplasies acroméliques. Des associations sont possibles.

Ostéochondrodysplasies avec micromélie
<ul style="list-style-type: none"><li>• Achondroplasie</li><li>• Hypochondroplasie</li><li>• Dysplasie diastrophique</li><li>• Dysplasie métatropique</li><li>• Chondrodysplasies ponctuées primitives</li><li>• Dysplasies mésoméliques</li></ul>

### A) Achondroplasie

Elle appartient au groupe des achondroplasies caractérisé par une mutation du gène du récepteur fibroblastique n° 3 (ou *FGFR3*) exprimé dans le cartilage de croissance.

Ce groupe comprend par ordre de gravité décroissante la dysplasie thanatophore, la dysplasie de type SADDAN, l'achondroplasie et l'hypochondroplasie.

L'achondroplasie se caractérise par des membres courts, une lordose et une grosse tête (macrocéphalie) avec un grand front (M). SADDAN est un acronyme pour désigner l'association d'une achondroplasie sévère (*Severe Achondroplasia*), d'un retard de développement (*Developmental Delay*) et d'un acanthosis nigricans (hyperkératose et hyperpigmentation des plis de flexion).

#### **Épidémiologie**

L'achondroplasie est l'ostéochondrodysplasie non létale la plus fréquente (incidence : 1/10 000 à 30 000 naissances en moyenne), sans prédominance de sexe [19, 99]. Elle se transmet sur un mode autosomique dominant mais la majorité des cas observés est secondaire à une mutation *de novo* du *FGFR3* situé sur le bras court du chromosome 16.

Elle peut être détectée lors des échographies anténatales (étroitesse thoracique, micromélie, macrocraînie, etc.).

### **Clinique :**

À la naissance, le nouveau-né présente un nanisme à prédominance rhizomélique, une dysmorphie craniofaciale, des mains trapues avec un écart anormal entre les 3e et 4e doigts réalisant un aspect « en trident » avec le pouce et des plis cutanés excessifs .

Une hypotonie musculaire est la règle. Elle est responsable d'une cyphose thoracolombaire chez le nourrisson lors de la station assise . Avec la croissance, cette cyphose disparaît pour être habituellement remplacée par une hyperlordose lombaire tandis que le contraste entre la longueur normale du tronc et la brièveté des membres se majore.

Cependant, dans plus de 10 % des cas, la cyphose thoracolombaire peut se fixer et entraîner des complications neurologiques du fait de l'étroitesse associée du canal rachidien. Une limitation de l'extension des coudes est également fréquente.

Par ailleurs, L'achondroplasie est la forme la plus courante de chondrodysplasie. Elle se manifeste par un nanisme rhizomélique, une hyperlordose, une brachydactylie, une macrocéphalie avec front proéminent et une hypoplasie de la partie moyenne du visage

- Les caractéristiques cliniques (petite taille, rhizomélie, tronc long et étroit, macrocéphalie avec bosse frontale, hypoplasie de la partie moyenne du visage et arête nasale déprimée) sont visibles à la naissance.
- L'acquisition de la capacité motrice globale est retardée du fait des membres et du cou courts, de la tête large et de l'hypotonie.
- L'hypoplasie de la partie moyenne du visage en combinaison avec une hypertrophie adénoïde et tonsillaire peuvent provoquer une apnée du sommeil obstructive.
- Des otites moyennes chroniques récurrentes peuvent occasionner des troubles de l'audition.
- Le chevauchement dentaire est habituel.
- La cyphose thoraco-lombaire est très fréquente dans la petite enfance.
- Les articulations sont hyperlaxes et les mains sont courtes et en forme de trident.
- Une compression de la moelle épinière au niveau du trou occipital (foramen magnum) peut survenir dans l'enfance et provoquer des signes pyramidaux, une hypopnée centrale, une hypotonie .
- Un genu varum est souvent observé durant l'enfance.
- Il existe aussi un faible risque d'hydrocéphalie avec augmentation de la pression intracrânienne.
- Il y a un risque accru de sténose lombaire basse associée à des déficits neurologiques,
- ainsi qu'un risque de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. L'obésité est fréquente.
- Les patients atteignent une taille de 130 cm (hommes) et de 124 cm (femmes).
- Les femmes affectées doivent accoucher par césarienne du fait de la petite taille du pelvis.

## Radiographie :

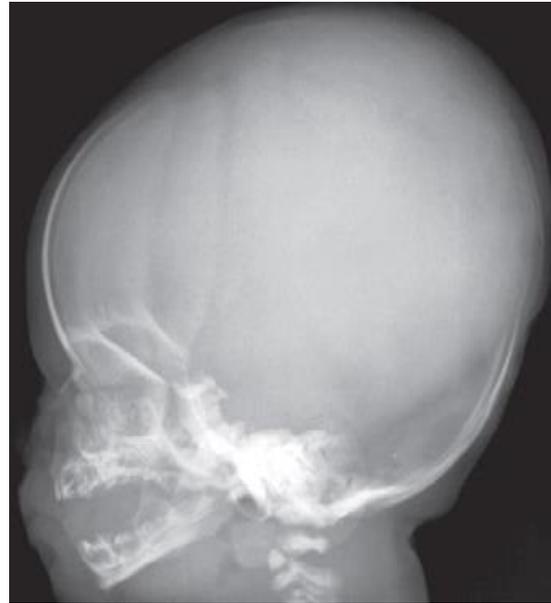
- Un développement excessif de la voûte du crâne (macrocrânie) contrastant avec une insuffisance de développement de la base du crâne. La selle turcique est de petite taille, de même que le foramen magnum ;
- un canal rachidien étroit, notamment aux étages cervical et lombaire . Chez le nouveau-né et le nourrisson, une platyspondylie avec parfois un aspect en rostre des corps vertébraux peut être observée. Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, l'étranglement canalaire est globale à l'étage lombaire, majorée par l'hyperlordose . Sur un cliché de face, la distance inter pédiculaire n'augmente pas de L1 à L5 tandis que sur un cliché de profil, les pédicules apparaissent courts et les corps vertébraux étroits en antéropostérieur avec une concavité postérieure anormalement marquée ;
- des côtes courtes, avec des extrémités antérieures évasées, cupuliformes et des scapulas d'aspect carré ;
  
- un bassin aux ailes iliaques petites et trapues (« en raquettes de ping-pong ») . Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'encoche ischiatique est étroite. L'acétabulum est horizontal et peut présenter un ou plusieurs éperons inférieurs (acétabulum « en trident »). Chez l'enfant, les épiphyses fémorales proximales sont élargies. À l'âge adulte, l'orifice pelvien est étroit, aplati dans le sens craniocaudal (déformation « en coupe de champagne »), potentiellement source de complications obstétricales chez la femme achondroplase. Les grands et petits trochanters sont anormalement saillants.
- Une coxa vara est fréquente ;
- Une brièveté de l'ensemble des os tubulaires et en particulier de l'humérus et du fémur.
- Les os longs sont trapus, parfois un peu incurvés (radius, tibia) et ils présentent un évasement métaphysaire . Chez le nouveau-né et le nourrisson, la métaphyse fémorale proximale élargie est anormalement pentue, au lieu d'être rectiligne, ce qui est responsable sur l'incidence de face d'une hyperclarté ovalaire surmontant la diaphyse (aspect « en cornet à glace »). Cet aspect radiographique, évocateur du groupe des achondroplasies, peut être détecté précocement au scanner fœtal ou lors des échographies anténatales. En échographie, l'angle diaphysométaphysaire externe apparaît émoussé et il existe un petit éperon osseux à la jonction diaphysométaphysaire, lié au soulèvement du périoste dont la croissance n'est pas affectée par la dysplasie, contrairement à celle de l'os sous-jacent. La métaphyse fémorale distale élargie est également déformée en « V » inversé. La fibula est anormalement longue par comparaison au tibia et peut entraîner une déformation en varus du squelette jambier. Un genou recurvatum est fréquent. Les petits os tubulaires des mains et des pieds sont également courts et élargis, notamment les phalanges proximales et intermédiaires . Ces

phalanges revêtent un aspect en cône tandis que les épiphyses métacarpiennes apparaissent enveloppées par les métaphyses (aspect de ball in socket) ;

- Un bombement postérieur de l'humérus distal expliquant la limitation de l'extension.



Macrocrânie, saillie des bosses frontales et ensellure nasale. La base du crâne est difficile à analyser sur les radiographies.



Écart anormal entre les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> doigts (main « en trident ») et brièveté des petits os tubulaires des doigts.



Aspect trapu et évasement métaphysaire des os longs. Les os des jambes sont également incurvés. Les métaphyses fémorales proximales pentues apparaissent sous forme d'une hyperclarté ovalaire. L'encoche ischiatique est étroite, bordée par un éperon inférieur (tête de flèche).



Importante sténose canalaire latérale avec brièveté et aspect trapu des pédicules.



Bombement postérieur de l'extrémité distale de l'humérus, limitant la flexion du coude.



Sur cette reconstruction du squelette fœtal en MIP centrée sur les membres inférieurs, notez l'aspect pentu (et non rectiligne) de l'extrémité proximale des fémurs (flèche).



Une micromélie , Déviation en varus et en rotation interne des squelettes jambiers

#### Achondroplasie : points clés

- Grosse voûte, petite base du crâne (complications neurologiques +++)
- Étroitesse du canal rachidien (complications neurologiques +++)
- Acétabulum « en trident » (non spécifique)
- Aspect « en cornet à glace » des métaphyses fémorales proximales (nouveau-né, nourrisson) (spécifique)
- Aspect court et trapu des os tubulaires
- Fibula longue

**Les principales complications** de l'achondroplasie sont les compressions nerveuses secondaires à l'étroitesse du canal rachidien (aggravée par les remaniements dégénératifs, l'hyperlordose lombaire ou la cyphose thoracolombaire) et de la base du crâne (compression bulbo médullaire et des nerfs crâniens pouvant entraîner des apnées respiratoires, voire une mort subite, hydrocéphalie, syringomyélie).

Une impression basilaire et une subluxation atlantoaxoïdienne peuvent aggraver leur risque de survenue. Ces complications neurologiques sont bien explorées par l'IRM.

Les autres complications sont d'ordre orthopédique (anomalies du tibia et de la fibula), ORL et dentaires (hypoplasie de l'étage moyen de la face et troubles de l'articulé dentaire) et psychologiques. La surcharge pondérale est fréquente.

À l'âge adulte, l'insuffisance staturale est sévère (environ 1,25 m). L'intérêt d'un traitement par hormone de croissance a été rapporté

\*Une **prise en charge préventive est essentielle**. Une décompression chirurgicale du trou occipital (foramen magnum) et/ou un shunt pour l'hydrocéphalie peuvent être nécessaires chez les nouveau-nés. Certains patients optent pour un allongement des membres, procédure controversée.

Le traitement des infections auriculaires et des otites moyennes séreuses, ainsi que l'évaluation des troubles auditifs potentiels est nécessaire.

L'orthophonie peut être proposée si besoin. Le traitement de l'apnée obstructive du sommeil inclut une adénotonsillectomie, une perte de poids, et/ou un appareillage (ventilation à pression positive continue).

Une correction chirurgicale peut réaligner la courbure des membres inférieurs. Une laminectomie lombaire est parfois nécessaire chez les patients adultes pour traiter la sténose vertébrale.

**La prise de poids doit être suivie dès l'enfance** pour éviter des complications. Les activités avec risques de blessures de l'articulation cranio-cervicale doivent être évitées. Un soutien psychologique et social doit être proposé à l'enfant et aux proches.

L'espérance de vie des patients n'est que très légèrement inférieure à celle de la population générale, en cas de maladie cardiovasculaire.

## **B) Hypochondroplasie**

Il s'agit d'une forme atténuée de la maladie (un tableau clinique qui est très proche de l'achondroplasie mais dont les signes sont moins marqués) également de transmission autosomique dominante, de découverte plus tardive. En dehors d'une discrète macrocraînie, la base du crâne est respectée et il n'existe pas de dysmorphie faciale, contrairement à l'achondroplasie.

À l'âge adulte, l'insuffisance staturale est moins sévère (environ 1,40 m).

Les complications (neurologiques, orthopédiques) sont classiquement **absentes**.

### **Physiopathologie**

La famille des récepteurs FGF (fibroblast growth factor) comprend 4 récepteurs (1-4) qui lient les facteurs de croissance fibroblastiques (FGF) avec différentes affinités. Ces FGF spécifiques sont au nombre de 18 et jouent un rôle important dans la différenciation de cellules mésenchymateuses et neuro-ectodermes.

Les 4 récepteurs partagent une organisation commune comprenant 3 domaines extra-cellulaires Ig-like, un domaine hydrophobe transmembranaire et deux sous domaines cytoplasmiques responsables de l'activité catalytique (tyrosine kinase).

### **Diagnostic :**

Le diagnostic est généralement évoqué chez l'enfant vers 2–4 ans sur une inflexion de la courbe de croissance. Les caractéristiques radiologiques strictes de l'hypochondroplasie ne font pas l'objet d'un consensus.

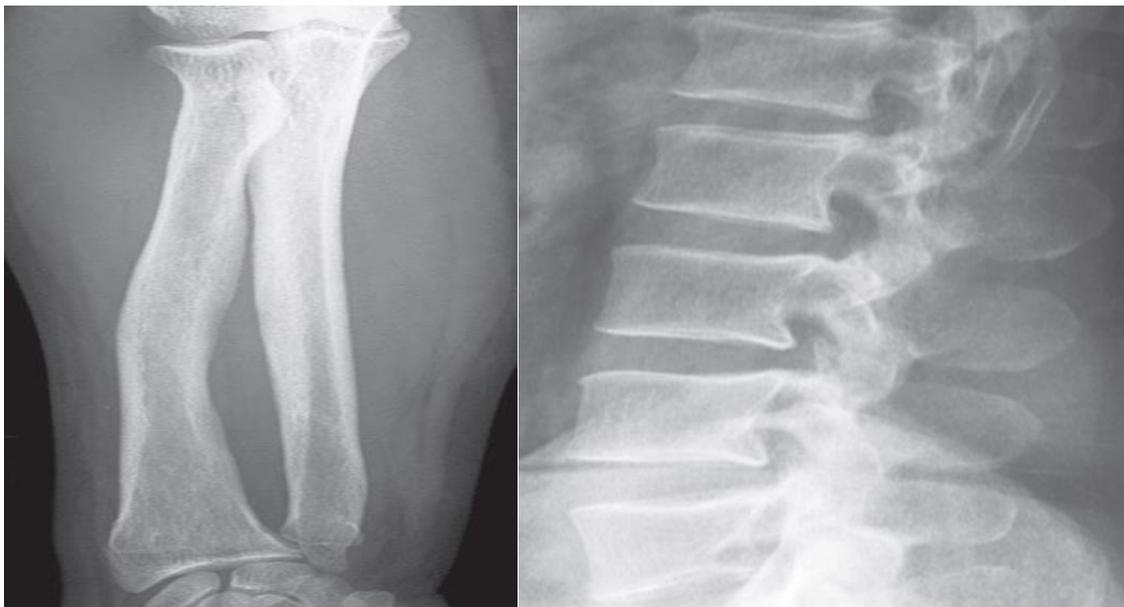
En période anténatale, le diagnostic d'hypochondroplasie se pose en diagnostic différentiel de l'achondroplasie, bien qu'à la naissance, les enfants hypochondroplastiques soient très souvent de taille et de poids normaux.

L'étude moléculaire prend toute son importance en période prénatale, en cas de découverte fortuite d'un retard de croissance intra-utérin. La recherche des mutations responsables d'hypochondroplasie permet un diagnostic de certitude.

En revanche, et contrairement à l'achondroplasie, l'absence des mutations principales n'élimine pas formellement le diagnostic.

**En radiographie**, on observe :

- *Un canal rachidien étroit à l'étage lombaire* mais ce signe peut manquer chez le jeune enfant ;
- *Un bassin aux ailes iliaques carrées* avec un aspect anormalement saillant des grands trochanters ;
- *Un aspect trapu des os longs* avec un allongement du processus styloïde ulnaire et de l'extrémité distale de la fibula.
- un relatif respect des extrémités.



Aspect trapu du radius et de l'ulna. Cette dernière est relativement courte avec un processus styloïde long.

Brièveté des pédicules de profil, témoignant de l'étroitesse du canal rachidien.

## **C) Dysplasie diastrophique**

Le nanisme diastrophique est une maladie rare caractérisée par une petite taille avec des extrémités courtes (la taille finale d'un adulte est de 120 cm + / - 10cm ) , et des malformations des articulations conduisant à des contractures articulaires multiples

Longtemps confondue avec l'achondroplasie, cette affection autosomique récessive se caractérise par des pieds bots varus équins et une implantation anormalement haute du pouce en abduction (« pouce d'autostoppeur »).

Une division palatine est observée dans un tiers des cas, parfois associée à une hypoplasie de la mandibule (syndrome de Pierre Robin) et à des déformations du pavillon de l'oreille. Les (sub)luxations articulaires sont fréquentes.

Le diagnostic prénatal est suspecté par une échographie sur les pieds bots et les membres courts.

### **En radiographie :**

- Une brièveté et un aspect trapu des os tubulaires (os tubulaire court et massif) qui présentent un évasement métaphysaire, les premiers métacarpiens courts et ovoïdes.

### **Cependant, à la différence de l'achondroplasie, le raccourcissement prédomine sur le segment mésomélisque.**

- Les épiphyses fémorales distales et tibiales proximales deviennent rapidement irrégulières et aplaties.
- le bassin et le rachis ne présentent pas les anomalies radiographiques caractéristiques de l'achondroplasie.
- D'importantes anomalies des épiphyses (aplatissement, irrégularités, retard d'ossification) et des métaphyses (élargissement, notamment de la métaphyse radiale distale) se majorant avec le temps, sources d'arthrose précoce
- une ossification précoce du carpe ;
- Des (sub)luxations articulaires (du radius notamment) avec une subluxation du pouce ;
- Une cyphoscoliose progressive, souvent grave.



**Dysplasie diastrophique.**

Notez chez ce foetus l'implantation anormalement haute du pouce en abduction (« pouce d'autostoppeur »), de même que la petite taille et l'aspect ovoïde des 1<sup>er</sup> métacarpiens.

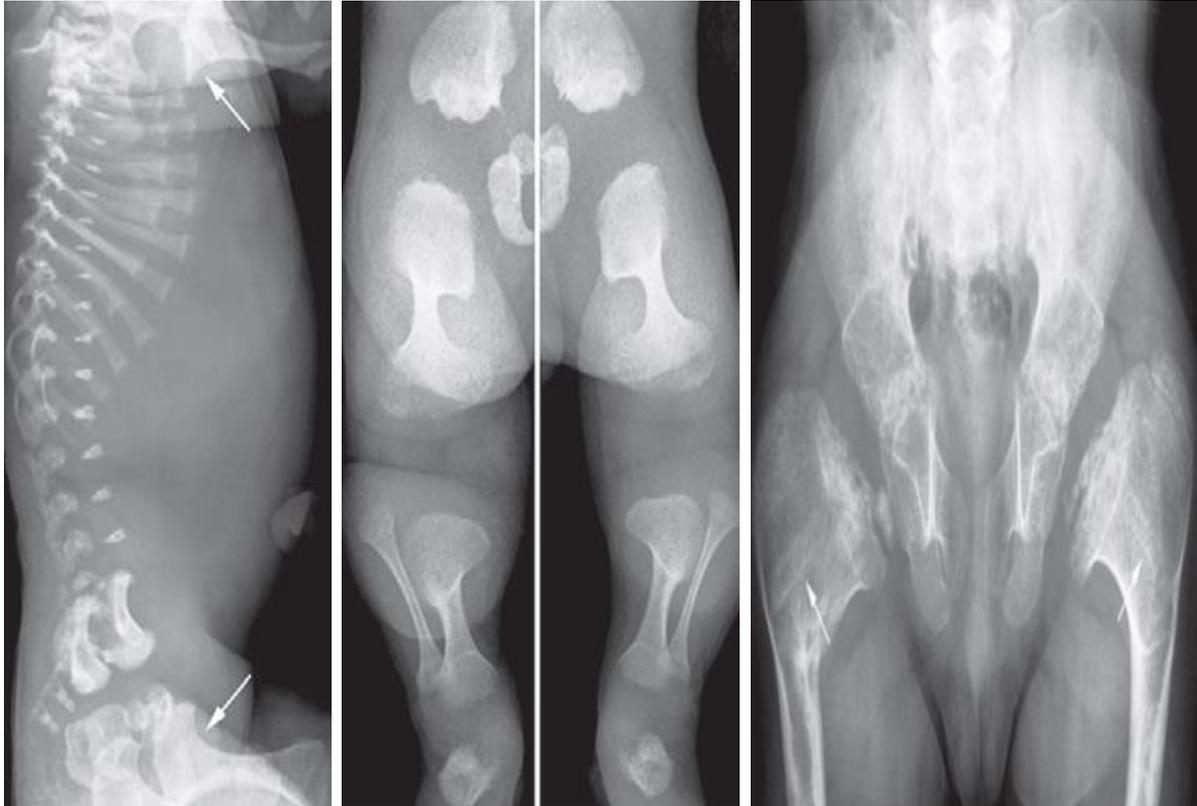
## **D) Dysplasie métatropique**

Ce nanisme micromélique se transmet, au moins pour certains patients, suivant un mode autosomique dominant. C'est une métaplasie spondylo-épi-métaphysaire rare caractérisée par un tronc long et des membres courts dans la petite enfance, suivi par une cyphoscoliose sévère et progressive, conduisant à une inversion des proportions au cours de l'enfance (tronc courts et membres longs) et à une petite taille finale à l'âge adulte (la taille adulte est d'environ 1,15 m

Le diagnostic différentiel se pose avec une MPS 4 et d'autres types de dysplasie spondylo-métaphysaire (en particulier la dysplasie type KOZLOWSKI)

**En radiographie**, on observe :

- *Une platyspondylie* initialement marquée, s'atténuant avec la croissance ;
- *Une hypoplasie de l'odontoïde* avec subluxation atlantoaxoïdienne ;
- *Une cyphoscoliose* d'aggravation progressive ;
- *Un aspect « en hallebarde » du bassin*, avec des ailes iliaques élargies contrastant avec une base iliaque étroite ;
- *Un évasement extrêmement marqué des métaphyses des os longs*, déformées en « haltères » et conférant aux os longs un aspect de « diabolos ».



Importante platyspondylie et évasement métaphysaire de l'humérus et du fémur (flèches).

Élargissement très important des métaphyses des os longs en forme « d'haltères ».

Déformation « en hallebarde » du bassin. Notez également l'aplatissement considérable et la fragmentation des épiphyses fémorales proximales. Séquelles par ailleurs d'ostéotomie (flèches) pour correction d'un flectum de hanche.

## **E) Chondrodysplasies ponctuées primitives**

Elles appartiennent au groupe 21 (groupe du même nom) de la classification internationale.

Ce sont des maladies peroxysomales caractérisées par un dysfonctionnement des enzymes du peroxysome, organite intracellulaire ayant, entre autres, un rôle antioxydant.

Elles sont caractérisées par la présence de calcifications punctiformes ou en « grain de plomb » au voisinage des articulations ou au rachis, ce qui a pour effet de perturber la croissance du squelette et d'altérer sa structure et sa morphologie

Ces calcifications disparaissent dans les premiers mois ou les 2 premières années de la vie. Des atteintes oculaires (cataracte) ou cutanées (ichtyose) sont fréquemment associées.

On en distingue trois formes, qui doivent faire discuter les chondrodysplasies ponctuées secondaires.

### **Chondrodysplasies ponctuées secondaires**

Prise maternelle d'antivitamines K (foetopathie coumarinique)  
Alcoolisme maternel (foetopathie alcoolique)  
Infection maternelle par le cytomégalovirus (CMV)  
Lupus érythémateux disséminé maternel  
Dysplasie de Pacman  
Certaines dysplasies spondylo-épimétaphysaires  
Certaines mucopolysaccharidoses

#### **1) Forme rhizomélique**

Transmise sur un mode autosomique récessif, elle est due à une anomalie du métabolisme des péroxysomes (la plupart des patients ont des mutations des gènes PEX7). Cette forme est caractérisée par une brièveté marquée des humérus et fémurs où siègent électivement les calcifications.

Le rachis est relativement épargné mais des fentes vertébrales coronales (bien visibles sur le cliché de profil) sont fréquentes.

Il existe par ailleurs une microcéphalie, un retard psychomoteur (un retard mental devient évident dans les années qui suivent), des contractures articulaires, et une cataracte est présente à la naissance ou apparaît dans les mois qui suivent. La plupart des sujets décèdent durant la 1<sup>re</sup> année de vie (la plupart des patients atteints ne survivent pas au-delà de 10 ans)

**Radiologiquement**, il existe des calcifications en point touchant les cartilages épiphysaires et métaphysaires.

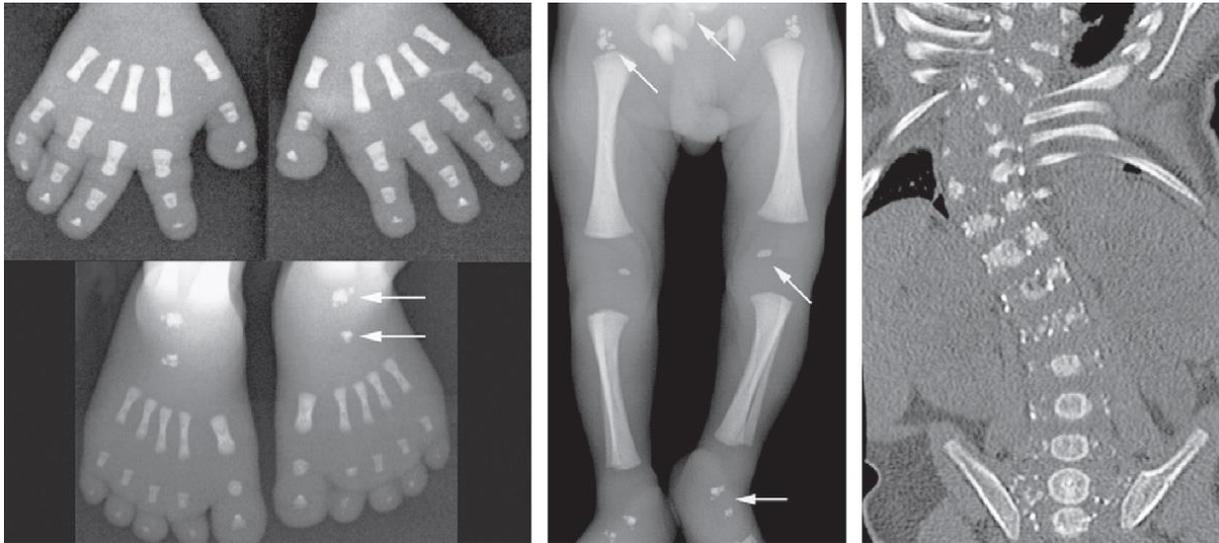
#### **2) Forme brachytéléphalangique**

Transmise sur un mode autosomique récessif lié à l'X, le gène impliqué est le gène ARSE cette forme touche que les garçons.

Elle est de meilleur pronostic et se caractérise par une dysmorphie faciale proche du syndrome de Binder et par une brièveté des phalanges distales.

Des formes sévères ont cependant été rapportées et s'accompagnent de calcifications laryngotrachéales et de compressions médullaires cervicales par des vertèbres anormales avec une scoliose et une instabilité de la colonne vertébrale, l'enfant peut présenter aussi un raccourcissement des phalanges terminales.

**Radiographiquement**, outre l'aspect franchement hypoplasique et triangulaire des phalanges distales des doigts et des pieds, on peut observer une hypoplasie métacarpienne, des calcifications transitoires du rachis, du carpe ou du tarse, de la hanche ou du genou.



Brièveté et aspect triangulaire des phalanges distales (forme brachytéléphalangique), calcifications du tarse (flèche).

Même enfant : calcifications (flèches) disséminées.

Cyphoscoliose et multiples calcifications rachidiennes dont la nature cartilagineuse est bien visible sur cette reconstruction frontale tomodynamométrique (forme de Conradi-Hünemann).

### **3) Groupe complexe dit de Conradi-Hünemann**

Transmise sur un mode autosomique dominant lié à l'X, cette forme affecte la croissance staturale avec une taille à l'âge adulte qui est généralement inférieure à 1.50 m. Elle se caractérise par une cyphoscoliose, un raccourcissement asymétrique des os longs, une ichtyose en bandes et des plages d'alopecie. En outre, la croissance des membres est asymétrique, ce qui peut conduire à terme à une inégalité de longueur des membres parfois importante. Cette pathologie touche électivement les filles et peut entraîner une atteinte des différents organes.

## **F) Dysplasies mésoméliques**

Il s'agit d'un groupe hétérogène caractérisé par l'atteinte prédominante du segment rhizomélique, dont la caractéristique principale est l'atteinte et la déformation des segments intermédiaire des membres et dont les formes graves provoquent un nanisme.

### **1) Forme homozygote de la dyschondrostéose**

Encore appelée nanisme ou dysplasie mésomélique de Langer, cette dysplasie très rare se transmet sur un mode autosomique récessif. Elle se caractérise par une brièveté et une déformation marquée des os de l'avant-bras et/ou de la jambe. L'ulna et la fibule sont hypoplasiques ou absentes. Les extrémités sont normales.

(contrairement aux dysplasies acromésoméliques). Elle se caractérise par une petite taille disproportionnée sévère avec un raccourcissement mésomélique et rhizomélique des membres supérieurs et inférieurs.

## **2) Groupe des dysplasies acromésoméliques « MAROTEAUX »**

Transmises le plus souvent sur un mode autosomique récessif, ces affections osseuses sont plus sévères car elles se caractérisent en outre par des anomalies des extrémités (brachymétopie, brachydactylie) et, parfois, de la segmentation rachidienne. Cette dysplasie est caractérisée cliniquement par un nanisme sévère avec raccourcissement des segments médians et distaux des membres et radiologiquement par des doigts courts et trapus, un raccourcissement des os longs médians avec une courbure du radius et des anomalies vertébrales. Il n'existe pas de dysmorphie faciale et l'intelligence est normale.

Il n'y a pas de complications majeures dans l'évolution de cette pathologie.

## **3) Syndrome de Robinow**

Cette dysplasie est une ostéochondrodysplasie avec un faciès caractéristique et des anomalies des organes génitaux et urinaires.

Elle associe un nanisme mésomélique, une dysmorphie faciale (front proéminent, hypertélorisme, nez court et éversé, face aplatie), des anomalies de la segmentation vertébrale et une hypoplasie génitale.

La forme autosomique dominante est la plus classique et s'accompagne d'une scoliose et d'hémivertèbres dans 25 % des cas. La forme récessive est la plus sévère, désignée par l'acronyme anglo-saxon « COVESDEM » (*Costo Vertebral Segmentation Defect and Mesomelia*) et s'accompagne d'une scoliose et d'hémivertèbres dans 75 % des cas. Les signes de la description permettant d'orienter la recherche de la mutation.

## **4) Syndrome de Grebe**

Transmis sur un mode autosomique récessif, cette dysplasie se caractérise par un raccourcissement majeur des membres et des extrémités (hypomélie) avec une déformation marquée des membres supérieurs et inférieurs. Les syndromes de Hunter-Thompson (atteinte moins sévère des extrémités, (sub)luxations articulaires multiples) et de Du Pan (aplasie ou hypoplasie fibulaire, brachydactylie) lui sont génétiquement apparentés.

**Radiologiquement**, on observe des os longs médians courts et déformés, une fusion des os du carpe et du tarse, une absence de quelques métacarpes et métatarses ainsi que des phalanges proximales et moyennes.

## **Chapitre III : Ostéochondrodysplasies avec insuffisance staturale globale :**

Les chondrodysplasies sont le plus souvent détectées à la naissance ou au cours de la croissance sur une insuffisance staturale associés parfois à des malformations , les progrès récent de la génétique ont permis d'identifier la plus part des gènes dont les mutations sont responsables des trouble de la croissance.

L'examen moléculaire permet la confirmation du diagnostic toujours suggérer par l'examen clinique et radiologique.

Cette insuffisance staturale intéresse à la fois le tronc et les membres.

L'ensemble des pathologies intéressant ces osteochondrodysplasies sont citées si dessous.

<b>Ostéochondrodysplasies avec insuffisance staturale globale</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dysplasie spondyloépiphytaire congénitale</li><li>• Dysplasie de Kniest</li><li>• Dysplasie spondyloépiphytaire tardive</li><li>• □Pseudo-achondroplasie</li><li>• Dysplasie épiphysaire multiple</li><li>• Dysplasies métaphysaires</li></ul>



### **A) Dysplasie spondyloépiphytaire congénitale**

La dysplasie spondyloépiphytaire congénitale est un trouble héréditaire de la croissance osseuse qui se transmet selon un schéma autosomique dominant, ce qui signifie qu'une copie du gène modifié dans chaque cellule suffit pour provoquer la maladie.

#### **Cause :**

La dysplasie spondyloépiphytaire congénitale fait partie d'un ensemble de troubles du squelette causés par des mutations du gène COL2A1. Ce gène fournit des instructions pour la fabrication d'une protéine formant le collagène de type II. Ce type de collagène se trouve principalement dans le cartilage et dans le gel transparent qui remplit le globe oculaire (le vitré). Le gène COL2A1 est essentiel au développement normal des os et des autres tissus qui constituent la structure de soutien de l'organisme (tissus conjonctifs). Des mutations dans le gène COL2A1 interfèrent

avec l'assemblage des molécules de collagène de type II, ce qui empêche les os et autres tissus conjonctifs de se développer correctement.

### **Fréquence :**

C'est une pathologie rare l'incidence exacte est inconnue.

### **Description clinique :**

Cette pathologie se traduit par une petite taille (nanisme), des anomalies du squelette et des problèmes de vision et d'ouïe. Cette affection touche les os de la colonne vertébrale (spondylo-) et les extrémités (épiphyses) des os longs des bras et des jambes. Congénitale indique que la maladie est présente depuis la naissance.

L'insuffisance staturale est décelable dès la naissance, significative à l'âge adulte (taille d'environ 1,35 m).

Les personnes atteintes de dysplasie spondyloépiphysaire congénitale ont une petite taille dès la naissance, avec un tronc et un cou très courts et des membres raccourcis. Cependant, leurs mains et leurs pieds sont généralement de taille moyenne. La taille adulte varie de 3 pieds à un peu plus de 4 pieds. La courbure anormale de la colonne vertébrale (cyphoscoliose et lordose) devient plus grave au cours de l'enfance. L'instabilité des os de la colonne vertébrale (vertèbres) dans le cou peut augmenter le risque de lésion de la moelle épinière.

Les autres caractéristiques du squelette incluent les vertèbres aplaties (platyspondylie) ; une anomalie de l'articulation de la hanche entraînant le retournement des os de la jambe (coxa vara) ; une déformation du pied appelée pied bot ; et un large coffre en forme de tonneau. Un développement thoracique anormal peut causer des problèmes respiratoires. L'arthrite et la diminution de la mobilité articulaire se développent souvent tôt dans la vie.

Les personnes atteintes de dysplasie congénitale spondyloépiphysaire présentent de légers changements au niveau de leurs traits faciaux. Les pommettes proches du nez peuvent apparaître aplaties. Certains nourrissons naissent avec une ouverture dans le toit de la bouche (une fente palatine). La myopie sévère est fréquente, de même que d'autres problèmes oculaires pouvant altérer la vision. Environ le quart des personnes atteintes de cette maladie ont une perte auditive.

L'atteinte sévère des hanches (flessum, cols fémoraux hypoplasiques, épiphyses peu ou pas ossifiées) associée à une bascule du bassin et à une hyperlordose lombaire grève le pronostic fonctionnel.

**En radiographie**, on observe :

- *Un aspect ovoïde, trapézoïdal ou piriforme des vertèbres à la naissance en raison de la réduction de hauteur de leur bord postérieur remplacé ensuite par une platyspondylie*
- *Un thorax globuleux, « en tonneau » ;*
- *Une brièveté des os longs ;*

- *Un retard d'ossification épiphysaire.* Les noyaux épiphysaires apparaissent de manière retardée (fémurs notamment), de même que les branches ilio et ischiopubiennes. Une fois ossifiées, les épiphyses s'aplatissent et se fragmentent.

Outre le risque d'arthrose précoce lié aux altérations épiphysaires, il existe un risque de compression médullaire par hypoplasie et/ou instabilité des premières vertèbres cervicales. Cette instabilité devra être systématiquement recherchée.

## **B) Dysplasie de Kniest :**

La dysplasie de Kniest est une collagénopathie sévère de type II caractérisée par un tronc et des membres courts, des articulations proéminentes et une hypoplasie médio-faciale (visage rond avec une racine du nez aplatie). Parfois anomalies des cartilages trachéaux avec trachéomalacie.

### **Épidémiologie**

Incidence < 1/10<sup>6</sup>

### **Étiologie**

La transmission est autosomique dominante. La maladie est due à des mutations du gène COL2A1 (12q13.11-q13.2) codant pour le collagène de type II. La plupart des cas est due à des mutations hétérozygotes de novo du gène COL2A1.

### **Description clinique**

La maladie se manifeste dès la naissance. Les signes fréquents incluent une fente palatine (associée parfois à un syndrome de Pierre-Robin), une scoliose cyphotique, une ostéoarthrite précoce, une myopie sévère (risque important du décollement de la rétine), et une surdité progressive. La taille des patients est variable, mais elle est souvent très inférieure à la normale. En général, l'intelligence est normale.

**En radiographie**, on observe :

- *Une hypertransparence osseuse ;*
- *Une platyspondylie* souvent associée à des fentes coronales ;
- *Un développement excessif des épiphyses.* L'incongruence articulaire qui en résulte est à l'origine d'une arthrose précoce ;
- *Un retard d'ossification des épiphyses fémorales proximales.* Initialement petites, fragmentées, peu ou pas ossifiées, elles contrastent avec les épiphyses fémorales distales et tibiales proximales anormalement développées. Lorsqu'elles finissent par s'ossifier, elles s'élargissent et s'aplatissent « en tampon de wagon » et peuvent prêter à confusion avec des séquelles d'ostéochondrite de hanche ;
- *La présence de ponctuations « nuageuses » au sein des épiphyses*, ossifiées ou pas.

**Sur le plan histologique**, l'épiphyse non ossifiée revêt un aspect caractéristique « en gruyère » : des plages de chondrocytes normaux alternent avec des plages de matrice collagène dégénérée résultant de l'accumulation de procollagène II. Secondairement, la matrice extracellulaire peut se calcifier (et être à l'origine des ponctuations denses visibles sur les radiographies) ou être complètement résorbée pour laisser place à de larges vacuoles.

En bonne concordance avec l'histologie, les séquences **IRM** pondérées T2 avec suppression du signal de la graisse révèlent la présence de ces zones de matrice extracellulaire dégénérée sous la forme d'hypersignaux épiphysaires, considérés comme spécifiques du diagnostic en anté et postnatal ;

■ *Un élargissement des métaphyses humérales et tibiales proximales « en haltères »* pouvant simuler une dysplasie métatropique ;

■ Un élargissement des articulations, notamment des genoux et des articulations MCP et interphalangiennes. Aux mains, la présence d'épiphyse surnuméraires, à la partie distale des phalanges proximales, est très évocatrice du diagnostic.

## **C) Dysplasie spondyloépiphysaire tardive**

La dysplasie spondylo-épiphysaire tardive (DSET) est une chondrodysplasie génotypique rare qui altère spécifiquement les épiphyses et les vertèbres, caractérisée par une petite taille disproportionnée à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Transmise le plus souvent sur un mode autosomique récessif lié à l'X, elle ne survient que chez les garçons. Elle est découverte dans l'enfance ou chez l'adulte jeune à l'occasion de douleurs rachidiennes ou d'une coxarthrose précoce. La taille finale est d'environ 1,50 m avec un tronc court.

### **Prévalence**

La prévalence est comprise entre 1: 150 000 et 1: 200 000 [Wynne-Davies & Gormley, 1985].

Des variantes pathogènes de TRAPPC2 ont été découvertes dans plusieurs groupes ethniques, notamment européen [Gedeon et al 2001], japonais [Matsui et al 2001] et Chinois [Shu et al 2002], une observation suggérant qu'aucune population spécifique n'est à risque accru.

### **Description clinique**

Chez l'adulte, la dysplasie tardive spondylo-épiphysaire liée à l'X se caractérise par une petite taille disproportionnée avec un tronc court et une envergure des bras significativement plus grande que la hauteur.

À la naissance, les hommes affectés ont une longueur normale et des proportions corporelles normales. Les hommes affectés présentent une croissance linéaire retardée commençant vers l'âge de six à huit ans. La taille adulte finale est typiquement de 137-163 cm. Il s'ensuit une douleur progressive aux articulations et au dos avec l'arthrose ; les articulations de la hanche, du genou et de l'épaule sont généralement impliquées, mais à un degré variable.

Le remplacement de la hanche est souvent requis dès l'âge de 40 ans. Les articulations inter phalangiennes sont généralement épargnées. Les jalons moteurs et cognitifs sont normaux.

Une dysplasie tardive spondylo-épiphysaire liée à l'X doit être suspectée chez les hommes présentant les constatations suivantes :

Petite taille disproportionnée à l'adolescence ou à l'âge adulte et un tronc relativement court et une poitrine en forme de tonneau.

Le rapport entre le segment supérieur et inférieur du corps est généralement d'environ 0,8.

L'envergure des bras dépasse généralement la hauteur de 10 à 20 cm. La puberté peut être une cause évidente de la cyphose dorsale, du cou et de l'hyperlordose lombaire.

Arthrose précoce, particulièrement au niveau des articulations de la hanche

Antécédents familiaux compatibles avec un héritage récessif lié à l'X.

Une histoire familiale positive est contributive mais pas nécessaire.

Absence de fente palatine et de décollement de la rétine (fréquemment présent dans le SED congénitale)

### **Radiographie :**

Les résultats radiographiques suivants peuvent ne pas être manifestes chez un homme atteint dans la petite enfance et apparaissent généralement avant la puberté.

- *Une platyspondylie* avec parfois une déformation caractéristique des corps vertébraux « en dos de tortue » (bombement des 2/3 postérieurs des corps vertébraux) ;



Dysplasie spondyloépiphysaire tardive. Notez la platyspondylie et l'aplatissement et les irrégularités des épiphyses fémorales

- Une atteinte des épiphyses fémorales proximales avec aplatissement

Processus odontoïde hypoplastique

- Cols fémoraux courts
- Coxa vara
- Preuve d'arthrose prématurée débutant au début de l'âge adulte.

## **D) Pseudo-achondroplasie**

Il s'agit d'une dysplasie spondylo-épimétaphysaire de transmission autosomique dominante mais comme pour l'achondroplasie, les mutations *de novo* sont fréquentes. Comme son nom l'indique, cette dysplasie ressemble à l'achondroplasie avec une brièveté des mains et des pieds encore plus marquée mais elle s'en différencie par une taille normale à la naissance

### **Cause :**

- Mutation du gène COMP localisé sur le locus p12-p13.1 du chromosome 19 qui code la protéine de la matrice cartilagineuse ou Cartilage Oligomeric Matrix Protein.
- Différents types de mutation du gène COMP existent.

- 

### **Prévalence**

Aucune donnée précise sur la prévalence de la pseudoachondroplasie n'est disponible ; il est estimé à 1/30 000.

## **Description clinique**

La pseudoachondroplasie est caractérisée par une petite taille disproportionnée des membres courts. On observe une variabilité intra familiale et interfamiliale.

Les individus affectés ont généralement une longueur normale à la naissance. En règle générale, le taux de croissance tombe en dessous de la courbe de croissance standard d'environ deux ans.

La taille moyenne des adultes est de 116 cm chez les femelles et de 120 cm chez les mâles.

Faciès et la forme de la tête sont normaux, sans dysmorphisme.

Elle est souvent découverte durant la 2e année de vie en raison d'une démarche dandinant et d'une insuffisance staturale rapidement progressive qui finira par aboutir à un nanisme micromélique plus sévère que celui de l'achondroplasie.

La pseudoachondroplasie est une forme de nanisme à membre court. L'extension au niveau des coudes peut être limitée et les coudes et les genoux peuvent sembler larges.

La scoliose / lordose peut être observée dans l'enfance et peut persister à l'âge adulte.

L'arthrose des membres supérieurs et de la colonne vertébrale peut survenir au début de la vie adulte. L'articulation dégénérative est progressive et environ 50% des personnes atteintes de pseudoachondroplasie doivent éventuellement subir une chirurgie de remplacement de la hanche.

L'hypoplasie odontoïde n'est pas une maladie fréquente, mais elle survient parfois. Une instabilité de la colonne cervicale peut en résulter, mais la fixation C1-C2 n'est généralement pas nécessaire.

### **En radiographie :**

- *un aspect ovoïde, biconvexe ou de languette antérieure des corps vertébraux, remplacé par des irrégularités des plateaux .Ces anomalies morphologiques sont souvent associées à une cyphoscoliose ou une lordose lombaire. Elles s'atténuent avec le temps si bien qu'après l'âge de 10 ans, certains enfants sont parfois considérés comme ayant une dysplasie épimétaphysaire ;*
- *des anomalies épiphysaires (retard d'ossification, petite taille, irrégularités, déformation), arthrogène ;*

- *des anomalies métaphysaires* (élargissement, irrégularités du bord métaphysaire du cartilage de croissance, éperons latéraux) ;
- Épiphyes du fémur majuscule, cols fémoraux courts et bords métaphysaires irréguliers et évasés
- petit bassin et acétabules mal modelés avec des marges irrégulières pouvant être sclérosées.
- Brachydactylie significative ; métacarpe et phalanges courtes montrant des épiphyses petites ou coniques et des métaphyses irrégulières ; petits os du carpe irréguliers.
- *une possible instabilité atlantoaxoïdienne* (à rechercher) par hypoplasie odontoïdienne.



Notez l'aspect ovoïde des corps vertébraux et l'ébauche de languette antérieure (flèche).

Brièveté des os tubulaires de la main, petite taille des épiphyses, retard d'ossification du carpe et éperons métaphysaires latéraux, notamment de l'extrémité distale des os de l'avant-bras.

Évasement métaphysaire des os longs se prolongeant par des éperons latéraux.

## **E) Dysplasie épiphysaire multiple**

Encore appelée dysplasie polyépiphysaire, elle correspond à un groupe génétiquement hétérogène d'affections transmises essentiellement sur un mode autosomique dominant, d'expressivité variable. Les dysplasies polyépiphysaires sont caractérisées par une atteinte des épiphyses responsable de douleurs articulaires apparaissant tôt dans la vie, d'ostéochondroses répétées et d'arthrose précoce et d'une insuffisance staturale modérée. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies osseuses d'expressivité variable classées en 6 types.

Elles sont habituellement découvertes durant les premières années de vie à l'occasion de troubles de la marche (démarche dandinant) et/ou de douleurs articulaires ou plus tardivement, en raison de remaniements dégénératifs précoces des hanches et des genoux.

L'insuffisance staturale à l'âge adulte est modérée (taille d'environ 1,50 m). Il en existe 6 types différents mais on distingue classiquement deux formes cliniques:

La dysplasie polyépiphysaire de type Fairbank, forme sévère et multifocale, et la dysplasie polyépiphysaire de type Ribbing, forme modérée et principalement localisée à la hanche.

### **Épidémiologie**

La prévalence moyenne est estimée à environ 1/20 000.

#### **Cause :**

Le type 1 est transmis selon un mode autosomique dominant et est lié à des mutations du gène *COMP* (19p13.1) codant pour la protéine COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein). D'autres dysplasies épiphysaires dominantes, cliniquement moins caractérisées, sont liées à des mutations de gènes codant pour diverses composantes de la matrice extracellulaire du cartilage: *COL9A2* (1p33-p32.2) pour le type 2, *COL9A3* (20q13.3) pour le type 3 et *COL9A1* (6q13) pour le type 6 (dysplasies épiphysaires dues à des anomalies du collagène IX; voir ce terme), et *MATN3* (2p24-p23) pour le type 5 (voir ce terme). Une forme atypique de dysplasie épiphysaire (type 4 ; voir ce terme), caractérisée par un pied bot et une double rotule, est transmise selon le mode autosomique récessif et est due à des mutations du gène *SLC26A2* (5q32-q33.1).

### **Description clinique**

Le type 1 (voir ce terme) est cliniquement la forme la mieux caractérisée et est associé à des troubles de la marche, des douleurs et une petite taille modérée. La complication essentielle est l'arthrose de hanche précoce. Certaines dysplasies sont localisées, touchant particulièrement les têtes fémorales (dysplasie de Meyer). Enfin,

il existe des syndromes associant une dysplasie épiphysaire à d'autres manifestations cliniques telles qu'une myopie, une surdité et une dysmorphie faciale.

### En radiographie :

- *des anomalies épiphysaires* (retard d'ossification, petite taille, spicules, irrégularités, fragmentation, déformation). Les hanches et les genoux sont particulièrement touchés mais la localisation préférentielle dépend du gène affecté.

Les modifications de forme et d'orientation (*coxa vara, genu varum, genu valgum*, inclinaison de l'interligne talocrural, etc.) des épiphyses sont à l'origine d'une arthrose précoce.

-On mentionnera également la fréquence des ostéonécroses et épiphysiolyse des têtes fémorales.

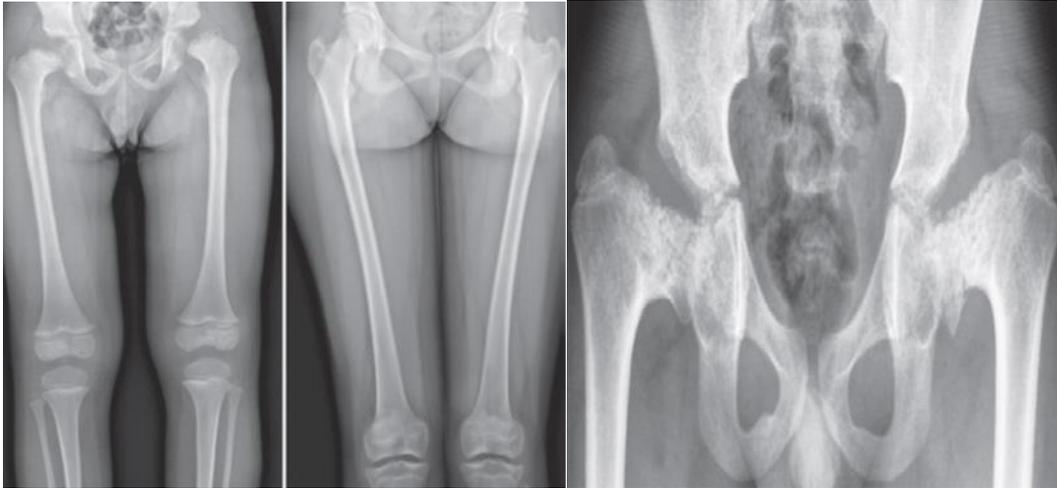
L'IRM peut être utile pour étudier des épiphyses peu ou pas ossifiées avant chirurgie ou pour différencier des remaniements dysplasiques d'une ostéonécrose ;

- *des anomalies éventuelles des extrémités* avec des os tubulaires de petite taille, parfois élargis ;
- *une possible duplication du noyau d'ossification de la patella* (dans le type 4 à transmission autosomique récessive), parfois associée à un pied-bot varus équin. La persistance de deux noyaux d'ossification distincts peut être à l'origine d'un dédoublement de la patella, évocateur mais non spécifique du diagnostic, tandis que la fusion de ces deux noyaux peut entraîner une hypertrophie de la patella.



Aplatissement bilatéral des épiphyses fémorales proximales.

Petite taille des épiphyses des doigts et absence d'ossification du versant radial du carpe (même patient).



À gauche, atteinte prédominante des hanches alors que les genoux sont relativement épargnés ; à droite, les hanches sont respectées mais les genoux sont atteints (aplatissement bilatéral des condyles fémoraux).

Importante *coxa vara* bilatérale et fragmentation majeure des épiphyses fémorales proximales.

## **F) Dysplasies métaphysaires**

Elles appartiennent au groupe 11 (groupe du même nom) de la classification internationale.

Elles affectent les métaphyses des os longs dont elles perturbent la croissance longitudinale mais elles respectent les épiphyses (et ont par conséquent un pronostic fonctionnel meilleur que celui des dysplasies épiphysaires).

### **1) Type Schmid**

C'est la plus fréquente des dysplasies métaphysaires. Mais reste une maladie rare caractérisée par un taille modérément petite avec des membres courts, un coxa vara, un tibia vara et une démarche anormale.

Elle se transmet sur un mode autosomique dominant. Elle apparait le plus souvent dans l'enfance et la petite enfance.

**Prévalence** : inconnue.

**Cause** :

La maladie est causée par des mutations du gène *COL10A1* (6q21-q22) qui code la chaîne alpha-1(X) du collagène.

Elle affecte de façon élective les membres pour aboutir à un nanisme micromélique (taille adulte d'environ 1,40 m).

### En radiographie,

- les bords métaphysaires des cartilages de croissance sont plus ou moins irréguliers et condensés.
- Contrairement au rachitisme carenciel (principal diagnostic différentiel), les rebords métaphysaires sont nets, bien minéralisés, voire condensés et surtout, l'épaisseur des cartilages de croissance ne sont pas augmentés.
- Les extrémités sont normales.
- L'atteinte des métaphyses fémorales proximales, souvent marquée, s'accompagne d'une *coxa vara*.
- De discrètes anomalies vertébrales sont possibles.



**Dysplasie métaphysaire de type Schmid.** Notez les irrégularités et la condensation des rebords métaphysaires.

### **2) Type Mac Kusick**

La **chondrodysplasie métaphysaire de McKusick**, aussi nommé **hypoplasie cartilage-cheveux** fait partie des maladies de l'héritage finlandais bien que les premiers cas décrits soient dans la population Amish.

Elle se transmet sur un mode autosomique récessif.

Contrairement au type Schmid, elle épargne davantage les métaphyses fémorales proximales mais elle affecte les extrémités.

Outre l'insuffisance staturale, il existe un défaut de l'extension du coude, des déformations de la paroi thoracique, un genu varum et une distance anormale entre le tibia et le péroné. Les doigts présentait un écart important et les ongles raccourcis.

Les cheveux sont fins, peu abondants et de couleur claire. (Clairsemé de la chevelure *cartilage hair hypoplasia*)

Le déficit immunologique est important, responsable d'une mortalité importante notamment en cas d'infection par la varicelle responsable de pneumopathie mortelle. Les individus atteints ont un risque augmenté de cancer de la peau et de lymphome. Une hyperlaxité articulaire est fréquemment associée

### En radiographie,

- une incurvation fémorale (régressive avec le temps),
- des anomalies métaphysaires (progressives avec le temps),
- des épiphyses arrondies et volumineuses dans l'enfance et aux os longs (fémur distal notamment),
- des anomalies des extrémités (brachymétopie, épiphyses en cônes)
- une angulation antérieure du sternum
- De discrètes anomalies vertébrales sont possibles.



**Dysplasie métaphysaire de type Mac Kusick.** Brièveté des petits os tubulaires de la main et brachymétopie des 4e et 5e rayons.

### 3) Type Jansen

C'est la plus rare et la plus sévère des dysplasies métaphysaires.

Elle se transmet sur un mode autosomique dominant mais les mutations *de novo* sont fréquentes

C'est une anomalie de l'ostéogénèse touchant principalement la métaphyse des os longs par retard de la maturation des chondrocytes. Appelée aussi Dysostose métaphysaire.

### **Cause :**

Mutation du gène PTHR situé au niveau du chromosome 3 codant le récepteur de la protéine PTHrp (Parathyroid Hormone related protein). Quatre mutations sont connues du gène *PTH1* qui code pour le récepteur PTH/PTHrP ont été identifiées chez des malades non apparentés.

In vitro, le *PTH1* muté provoque une accumulation de cAMP agoniste-indépendante. *PTH1* appartient à la famille des récepteurs liés à la protéine G. Il est abondamment exprimé au niveau des os et des reins, où il opère la médiation de la régulation du métabolisme phospho-calcique par la PTH, ainsi qu'au niveau du cartilage de croissance, où il intervient dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des chondrocytes par la PTH. Les mutations fonctionnelles de *PTH1* expliquent donc les anomalies de la régulation de l'homéostasie des ions minéraux et du développement du cartilage de croissance de la chondrodysplasie métaphysaire de Jansen.

**Incidence et prévalence :** Très rare. <1 / 1 000 000

### **Description clinique :**

L'enfant à la naissance peut sembler normal ou être porteur d'une insuffisance staturale par raccourcissement des membres. Le nouveau-né peut manifester des signes d'hypercalcémies sévère dès la naissance. Elle apparaît à l'âge néonatal ou dans la petite enfance.

Les personnes atteintes sont petites (la mère du premier cas mesurait 102 centimètres).

Les dernières phalanges sont très courtes.

La colonne vertébrale, le pelvis et les membres inférieurs sont déformés.

Un faciès caractéristique avec menton fuyant, joues proéminentes.

Une surdité peut apparaître par compression nerveuse résultant de la sclérose crânienne.

### **En radiographie :**

- d'importantes irrégularités des métaphyses prolongées par des éperons, secondairement associées à des calcifications anarchiques (métaphyses d'aspect « flocculeux »),
- Une ostéocondensation de la base et/ou de la voûte du crâne

## **Chapitre IV : Ostéochondrodysplasies avec anomalies autres que le retard de croissance**

Certaines ostéochondrodysplasies sont découvertes devant des anomalies autres que le retard de croissance mais ce dernier est souvent présent, plus ou moins marqué selon les cas

Ostéochondrodysplasies avec anomalies autres que le retard de croissance.

Côtes courtes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysplasie chondroectodermique (syndrome d'Ellis-Van Creveld)</li> <li>– Dysplasie thoracique asphyxiante (syndrome de Jeune)</li> </ul>
Incurvation des os longs prédominant aux membres inférieurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysplasie campomélique</li> <li>– Syndrome de Stüve et Wiedemann</li> <li>– Syndrome oto-palato-digital de type II</li> <li>– Syndrome kyphomélique</li> </ul>
Retard d'ossification	Dysplasie cléidocrânienne
Anomalies oculaires	Syndrome de Stickler
Dislocations multiples	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Syndrome de Larsen</li> <li>– Syndrome de Desbuquois</li> </ul>
Anomalies patellaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéo-onychodysplasie (<i>nail patella syndrome</i>)</li> <li>– Dysplasie ischiopatellaire (<i>small patella syndrome</i>)</li> <li>– Aplasie/hypoplasie de la patella</li> </ul>
Déformation de Madelung	Dyschondrostéose de Léri-Weill
Anomalies des extrémités	<p>Dysplasies acroméliques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– syndrome trichorhinophalangien</li> <li>– syndrome de Saldino-Mainzer</li> <li>– acrodysostose</li> <li>– brachydactylies</li> </ul> <p>Ostéolyses et acro-ostéolyses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ostéolyses des phalanges</li> <li>– ostéolyses des carpes et tarse</li> <li>– ostéolyse extensive familiale</li> </ul>

## **A) Côtes courtes**

### **1) Dysplasie chondroectodermique**

#### **Epidémiologie**

C'est une affection rare, avec environ 150 cas rapportés dans le monde. Sa prévalence exacte est inconnue, mais le syndrome semble plus fréquent dans la communauté Amish.

#### **Description clinique**

Après la naissance, les manifestations majeures sont une petite taille, des côtes courtes, une polydactylie, et une dysplasie des ongles et des dents. Des malformations cardiaques, et particulièrement des anomalies des cloisons interauriculaires, surviennent dans 60% des cas. Le développement psychomoteur est normal.

#### **Étiologie**

Des mutations des gènes *EVC1* et *EVC2*, situés sur le chromosome 4p16 et de sens de lecture opposé, sont responsables du syndrome.

#### **Diagnostic(s) différentiel(s)**

Après la naissance, le diagnostic différentiel comprend la dystrophie de Jeune, le syndrome de McKusick-Kaufman et le syndrome de Weyers.

#### **Diagnostic prénatal**

Les anomalies prénatales (pouvant être détectées à l'échographie) incluent un thorax étroit, un raccourcissement des os longs, une hexadactylie et des malformations cardiaques. Le syndrome d'EVC appartient au groupe des syndromes côtes courtes-polydactylie qui doivent être évoqués lors du diagnostic prénatal (surtout le syndrome de Verma-Naumoff de type III).

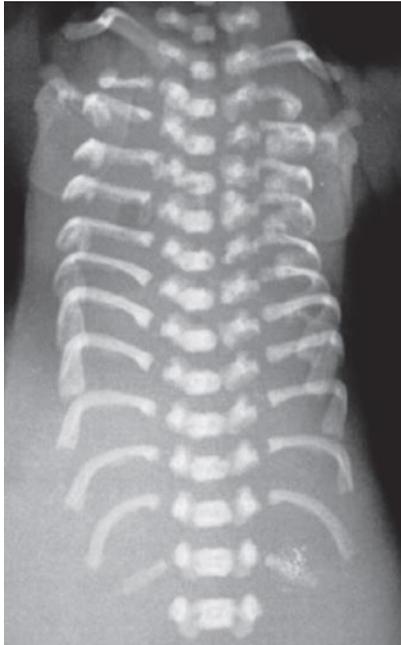
#### **Prise en charge et traitement**

La prise en charge du syndrome d'EVC est pluridisciplinaire. En période néonatale, la prise en charge est principalement symptomatique, incluant le traitement des problèmes cardiaques et de la détresse respiratoire due à l'étroitesse de la cage thoracique. Un suivi orthopédique est nécessaire en raison des déformations osseuses. Les manifestations orales de la maladie doivent faire l'objet de soins dentaires.

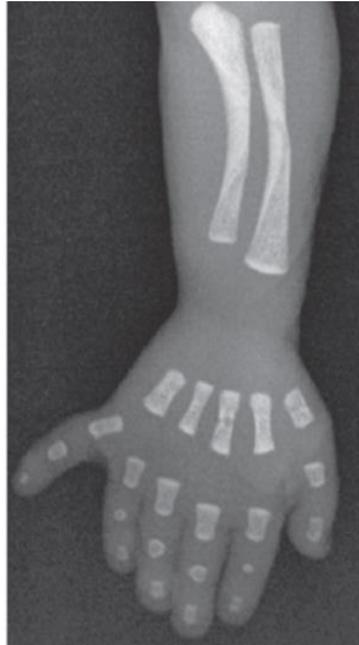
#### **Pronostic**

Le pronostic dépend des difficultés respiratoires rencontrées dans les premiers mois de vie et des éventuelles malformations cardiaques. Il est difficile d'estimer la taille définitive des personnes atteintes

**En radiographie :**



Étroitesse du thorax et  
brièveté des côtes.



Hexadactylie post-axiale  
bilatérale.



Ulna courte,  
brachymétacarpie des 3e,  
4e et 5e rayons,  
brachyphalangies  
multiples et aspect  
d'épiphyses en cônes aux  
phalanges proximales.  
L'hexadactylie post-axiale  
a été opérée.

- *Un thorax étroit avec des côtes courtes.* La dysplasie chondroectodermique appartient au groupe des syndromes des côtes courtes-polydactylie mais l'étroitesse thoracique est moindre ;
- *Un acétabulum horizontal, « en trident », en période néonatale ;*
- *Un aspect court et trapu des os longs avec présence de petits éperons métaphysaires ;*
- *Une hexadactylie ou ébauche d'hexadactylie post-axiale* pouvant être associée à d'autres anomalies (brachymétacarpie, brachyphalangies, synostoses du carpe, épiphyses en cônes) ;
- *Une hypoplasie du plateau tibial latéral.*

## **2) Dysplasie thoracique asphyxiante :**

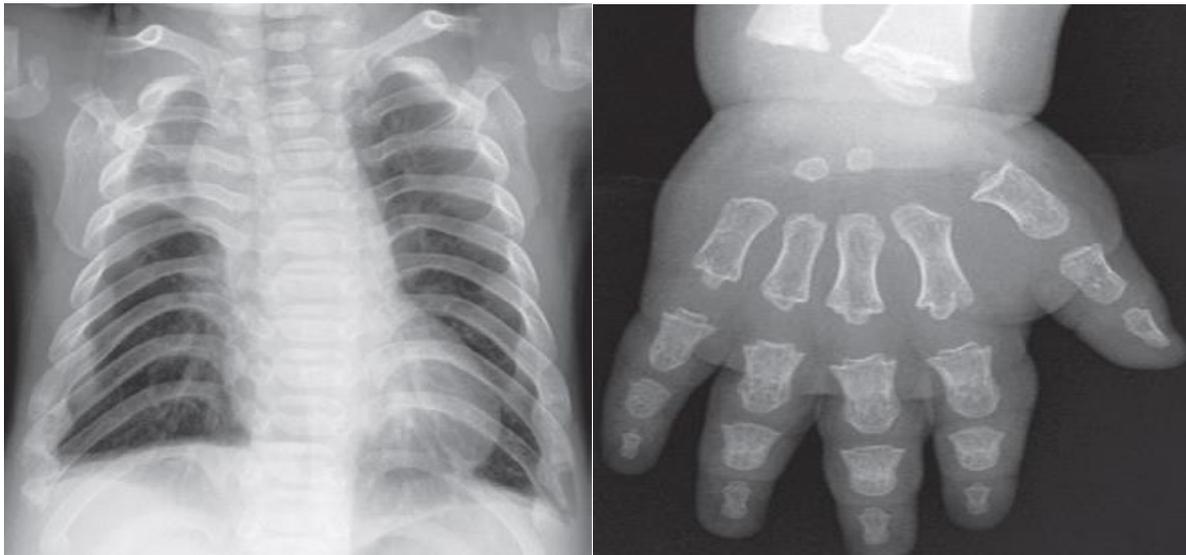
Encore appelée syndrome de Jeune, cette dysplasie se transmet sur un mode autosomique récessif.

Elle se caractérise par une étroitesse thoracique souvent associée à une hypoplasie pulmonaire et à des membres courts.

Les enfants survivants développent des complications rénales ou hépatiques.

### **En radiographie :**

- *Un thorax étroit « en cloche » avec des côtes courtes et des clavicules « en barres de traction » ;*
- *Un acétabulum horizontal, « en trident », en période néonatale ;*
- *Des anomalies des extrémités (brachyphalangies, épiphyses en cônes).*



Étroitesse du thorax, côtes courtes et angulation claviculaire.

Notez l'aspect trapu des petits os tubulaires de la main.

**Dysplasie thoracique asphyxiante (syndrome de Jeune).**

## **B) Incurvation des os longs prédominant aux membres inférieurs :**

L'incurvation des os longs est une anomalie congénitale caractérisée par la présence d'une angulation et d'un raccourcissement symétriques ou asymétriques des os longs, en particulier des fémurs, des tibias et des cubitus.

La prévalence est inconnue.

**A la radiographie**, une incurvation postéro-médiane avec un épaississement de la corticale au niveau de la concavité de la courbure sont visibles ainsi que, dans certains cas, un élargissement diaphysaire.

**L'analyse phénotypique** des malades atteints d'incurvation congénitale des os longs permet de les classer dans trois groupes :

1) trame osseuse normale, incurvation confinée aux fémurs, os relativement fins sans anomalies épiphysaire ni métaphysaire, association fréquente à d'autres malformations ou à des anomalies du CNS ;

2) ostéopénie, incurvation généralisée, os longs relativement épaissis, ossification des épiphyses ;

3) trame osseuse normale, os relativement épaissis, incurvation des membres supérieurs et inférieurs, anomalies métaphysaires.

### **1) Dysplasie campomélique**

Sa prévalence à la naissance est de 1/300 000 environ

Il existe une variante de ce syndrome appelé dysplasie campomélique « acampomélique » qui se distingue par l'absence d'incurvation des os longs. Quelques cas ont été décrits

#### **Cause :**

Le syndrome est associé à des anomalies du gène *SOX9*, localisé en 17q24, soit lors de réarrangements chromosomiques impliquant son locus (au milieu ou à distance du gène), soit par mutation hétérozygote de ce gène survenue *de novo*

**Le diagnostic** est généralement évoqué lors de l'échographie morphologique du 2ème trimestre de la grossesse devant l'association d'un retard de croissance, d'anomalies osseuses avec incurvation des membres et éventuellement d'un pseudohermaphrodisme

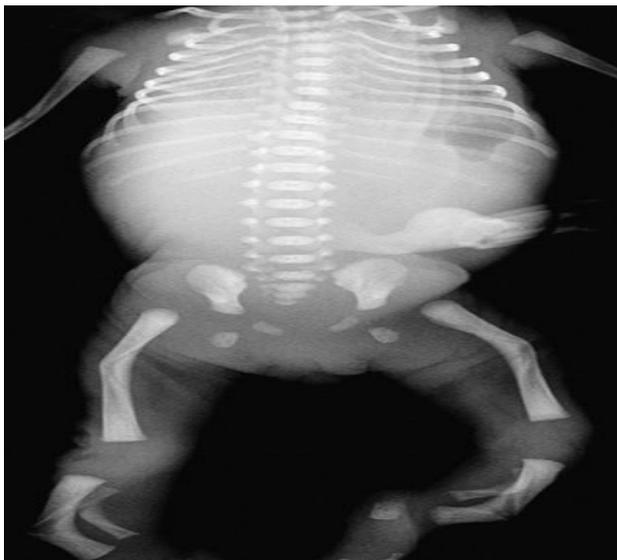
Une étude génétique prénatale peut être réalisée par amniocentèse ou sur un prélèvement de villosité chorale en cas de suspicion diagnostic ou dans les cas familiaux où une anomalie de cette région chromosomique a déjà été identifiée.

#### **Pronostic**

Les nouveau-nés atteints de syndrome campomélique décèdent souvent rapidement après la naissance dans un tableau de détresse respiratoire, mais environ 5 à 10% des individus atteints survivent. Apparaissent alors des complications telles qu'une cyphoscoliose, des infections respiratoires récurrentes, une perte d'audition, des difficultés d'apprentissage légères à modérées, une petite taille et une dislocation des hanches.

## En radiographie :

- *Un aspect grêle et une incurvation diaphysaire plus ou moins marquée des os longs (fémur, tibia). L'incurvation fémorale à sommet antérolatéral intéresse la jonction tiers proximal – deux tiers distaux du fémur ; l'incurvation tibiale à sommet antérieur, souvent associée à une petite fossette cutanée, intéresse le tiers distal du tibia. Le fémur est également anormalement court ;*
- *Une hypoplasie ou une absence de fibula ;*
- *Une hypoplasie des scapulas (critère diagnostique majeur), notamment de leur portion distale ;*
- *Des côtes grêles, souvent au nombre de 11 paires ;*
- *Des ailes iliaques hautes et étroites, d'aspect piriforme (critère diagnostique majeur) ;*
- *Un défaut d'ossification des pédicules vertébraux à l'étage thoracique (critère diagnostique majeur) ou des corps vertébraux, notamment à l'étage cervical, responsable d'une cyphose ;*
- *Un défaut d'ossification des ailerons sacrés et des branches ischiopubiennes;*
- *Un aspect court des phalanges.*



Hypoplasie des scapulas, absence d'ossification des pédicules vertébraux thoraciques, aspect piriforme des ailes iliaques et incurvation marquée des fémurs, tibias et fibulas.

## 2) Syndrome de Stüve et Wiedemann

Il est transmis sur un mode autosomique récessif et s'accompagne d'une incurvation des os longs.

Il aboutit souvent au décès de l'enfant en période néonatale.

Une camptodactylie et un pied-bot varus équien peuvent être associés.

**En radiographie**, on observe :

- *Un aspect trapu* (et non grêle comme dans la dysplasie campomélique) *et une incurvation diaphysaire des os longs (fémur, tibia, fibula)*. L'incurvation osseuse est plus marquée que dans la dysplasie campomélique, moins angulaire. Les métaphyses sont élargies ;
- *Un aspect hétérogène de la trame osseuse*, avec une hyperclarté métaphysaire contrastant avec la densification diaphysaire ;
- *Un épaississement cortical diaphysaire* dans la concavité de la courbure osseuse, notamment au tibia
- *Un aspect normal de la voûte crânienne*, contrairement à l'ostéogenèse imparfaite.

### **3) Syndrome oto-palato-digital de type II**

Il est transmis sur un mode autosomique récessif lié à l'X.

Il associe une dysmorphie faciale (front haut, hypertélorisme, nez plat à base élargie, implantation basse des oreilles, microrétrognathie, division palatine), des anomalies des extrémités (chevauchement des doigts, écartement des orteils, pouce et hallux larges et courts, renflement des extrémités digitales, syndactylies) et une incurvation des os longs.

**En radiographie**, on observe :

- *Un aspect trapu et une incurvation diaphysaire des os longs (fémur, tibia)*, avec discrète densification de la partie incurvée ;
- *Une hypoplasie ou aplasie fibulaire* ;
- *Des anomalies osseuses des extrémités* (raccourcissement, hypoplasie, déformation, syndactylie osseuse, clinodactylie, polydactylie post-axiale) ;
- *Des anomalies du rachis* (platyspondylie, augmentation de la distance interpédiculaire lombosacrée).

### **4) Syndrome kyphomélique**

Extrêmement rare, il est transmis sur un mode autosomique récessif.

Il ressemble à la dysplasie campomélique mais s'en distingue par une angulation diaphysaire fémorale plus marquée, une brièveté plus importante et un aspect plus massif du fémur, par l'absence d'atteinte tibiale et scapulaire et par un pronostic meilleur (les anomalies osseuses ont tendance à régresser avec la croissance et le développement psychomoteur est normal).

## **C) Retard d'ossification :**

### **Dysplasie cléidocrânienne :**

Il s'agit d'une ostéochondrodysplasie bénigne, rare, de transmission autosomique dominante (mutations du gène *RUNX2*).

Les symptômes d'une dysplasie cléido-crânienne sont :

- Découverte à la naissance, chez les enfants descendant de familles où le syndrome est déjà connu.
- Retard de fermeture de la grande **fontanelle**.

- Modification de la forme du crâne qui dans son ensemble, est augmentée de volume et présente des bosses au niveau frontal, pariétal, et occipital (devant, dessus, et derrière).
- **Brachycéphalie** : crâne tronqué en arrière (vu du dessus, le crâne est aussi large que long).
- Les bords inférieurs de l'**orbite** (partie arrondie de l'os du visage contenant les yeux) sont en retrait (vers l'intérieur). Il existe des formes avec seulement un retard d'ossification (processus de formation de l'os définitif) situé au niveau de la voûte du crâne, apparaissant de façon isolée, et ne semblant pas évoluer de façon péjorative.
- Atteinte de la **dentition** définitive (dents sortant après les dents de lait) avec retard d'apparition, et possibilités de dents surnuméraires (supplémentaires) pouvant poser des problèmes fonctionnels et esthétiques.
- **Prognathisme** de la mâchoire inférieure (mandibule) : proéminence (accentuation vers l'avant) de cette mâchoire.
- Mouvements anormaux de l'épaule.
- Troubles de la marche.
- Retard de croissance.
- **Aplasie** de la clavicule, ne gênant que très peu le patient. Elle est parfois décelée à cause de mouvements inhabituels comme le rapprochement des deux épaules. Cette atteinte de la clavicule peut entraîner une modification de la forme du thorax (qui apparaît en cloche par exemple). Elle entraîne quelquefois des problèmes respiratoires (rarement), ou une scoliose dorsale (déviation sur le côté de la colonne vertébrale dans la région des vertèbres dorsales, c'est-à-dire correspondant à la partie arrière du thorax).
- **Genu valgum** : déviation du genou vers l'extérieur, par rapport à l'axe du corps.
- Il existe quelquefois des troubles de l'articulation de la hanche pouvant être à l'origine des problèmes lors de la marche, et des douleurs.
- Doigts plutôt courts (notamment le pouce).
- Ongles bombés, quelquefois cassants, toujours de mauvaise qualité.

#### En radiographie :

- *Un pseudo-élargissement des sutures crâniennes* par défaut d'ossification, avec présence de multiples os wormiens en projection des sutures lambdoïdes ;
- *La persistance de la grande fontanelle antérieure* ;
- *Une hypoplasie et un défaut de pneumatisation des sinus* ;
- *Une absence complète (10 % des cas) ou partielle des clavicules.* Cette dernière peut affecter la partie latérale, centrale ou plus rarement médiale de la clavicule. Les clavicules peuvent aussi être normales ;
- *Un défaut d'ossification des branches ilio et ischiopubiennes* responsable d'une pseudo-déhiscence pubienne qui disparaît avec la croissance. Les ailes iliaques sont fréquemment hypoplasiques. Les cols fémoraux sont courts et une *coxa vara*, principale complication, est souvent associée.

Chez certains patients, les épiphyses fémorales proximales sont plus hautes que larges, déformées en « toque de chef » tandis que chez d'autres, un fragment osseux triangulaire est observé à la base des cols fémoraux ;

- Une amputation des houppes phalangiennes et autres anomalies des extrémités (brachymésophalangie, épiphyses surnuméraires, épiphyses en cônes, retard d'ossification du carpe/tarse).



Persistance de la grande fontanelle antérieure (flèches) et multiples os wormiens (astérisques).

Absence quasi complète des clavicules d'aspect punctiforme.



Déhiscence pubienne liée à l'absence d'ossification des branches ilio et ischiopubiennes. Les ailes iliaques sont de petite taille et les épiphyses fémorales proximales déformées « en toque de chef ».



Acro-ostéolyse, retard d'ossification du carpe et présence d'épiphyses surnuméraires (parties distales du 1<sup>er</sup> métacarpien et proximales des autres métacarpiens).

## D) Anomalies oculaires : syndrome de Stickler

Le syndrome de Stickler, aussi appelé syndrome de Marshall-Stickler est une maladie génétique héréditaire avec une incidence de 1/7000 à 1/9000 naissances.

Cette pathologie est principalement caractérisée par une atteinte osseuse entraînant un retard de croissance, des atteintes ophtalmologiques, auditives et des malformations du palais (fente palatine).

Il s'agit d'une affection très variable cliniquement conduisant à un retentissement variable sur la vie quotidienne des personnes atteintes.

**En radiographie**, les anomalies sont peu marquées au départ :

- Des os longs fins et graciles ;
- Une ossification irrégulière des épiphyses. Ces dernières peuvent être volumineuses au genou, contrastant avec l'aplatissement des têtes fémorales ;
- Un aplatissement des épiphyses ;
- Une hypoplasie de la partie latérale de l'épiphyse tibiale latérale (particulièrement caractéristique) ;
- Une platyspondylie modérée des corps vertébraux avec irrégularités des plateaux ;
- Des remaniements dégénératifs prématurés à l'âge adulte.



Aspect fin et gracile des os de la main et aplatissement des épiphyses.



Aspect aplati et irrégulier de l'épiphyse fémorale.

## **E) Dislocations multiples :**

### **1) Syndrome de Larsen :**

Il s'agit d'une collagénopathie rare transmise sur un mode autosomique dominant ou plus rarement, récessif, caractérisée par une luxation congénitale des grosses articulations, une déformation des pieds, une dysplasie du rachis cervical, une scoliose, des phalanges distales en forme de spatule et une dysmorphie crâniofaciale incluant une fente palatine.

La découverte de ce syndrome est plus ou moins tardive car la gravité en est variable. Il serait plus fréquent sur l'île de la Réunion.

**Les radiographies** révèlent de multiples luxations articulaires (coudes, hanches, genoux, extrémités et parfois, C1-C2).



**Syndrome de Larsen.** Notez la subluxation fémorotibiale prédominant à gauche.

On citera également les déformations rachidiennes (parfois associées à des anomalies morphologiques des vertèbres), les multiples noyaux d'ossification du calcaneus, les os accessoires surnuméraires et les anomalies du pouce (base de la phalange distale élargie, spatulée).

### **2) Syndrome de Desbuquois**

Encore appelé dysplasie de Desbuquois, ce syndrome se transmet sur un mode autosomique récessif et se caractérise par une hyperlaxité articulaire (moins marquée que dans le syndrome de Larsen), des luxations congénitales multiples, une dysmorphie faciale et une insuffisance staturale sévère (taille adulte d'environ 1,20 m).

Un retard mental peut être associé.

**Les radiographies** révèlent de manière caractéristique un aspect « en clé anglaise » de la partie proximale des fémurs liés à l'élargissement et à l'aspect pointu des petits trochanters, une ossification précoce du carpe/tarse et une déviation de l'index liée à la présence d'une phalange triangulaire surnuméraire à la base de la phalange moyenne.

## **F) Anomalies patellaires**

Les dysplasies avec anomalies patellaires appartiennent au groupe 36 (groupe du même nom) de la classification internationale.

### **1) Ostéo-onychodysplasie :**

Encore appelée *nail patella syndrome*, l'ostéo-onychodysplasie se transmet sur un mode autosomique dominant.

Elle est liée à des mutations du gène *LMX1B* localisé sur le chromosome 9.

Elle associe des anomalies unguéales (ongles petits, rugueux, grisâtres, avec une lunule triangulaire) à des anomalies osseuses (genoux, bassin, coudes).

Un iris de couleur inhomogène (car partiellement dépigmenté) est également évocateur du diagnostic.

Des complications oculaires (glaucome, hypertension oculaire) et rénales (néphropathie glomérulaire) sont associées dans environ 1/3 des cas.

Le traitement est symptomatique ; en cas de néphropathie, il vise notamment la réduction de la protéinurie afin de ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale terminale, qui survient dans un tiers des cas aux alentours de l'âge de 30 ans.

**En radiographie**, on observe :

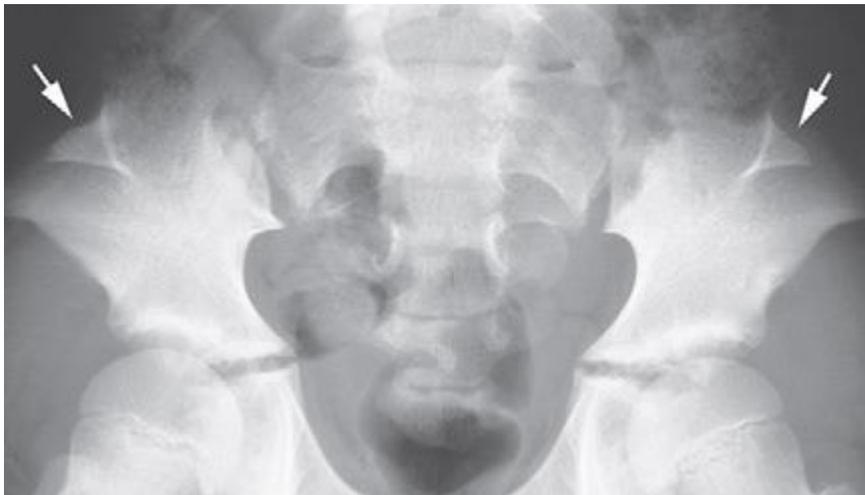
- *Une patella absente ou hypoplasique*, parfois bipartite ou subluxée, à l'origine d'une instabilité à la marche qui peut faire découvrir le syndrome
  
- *Une hypoplasie et une (sub)luxation postérieure de la tête radiale*, associée à une hypoplasie des épiphyses humérale et ulnaire ;
  
- *La présence de « cornes iliaques »* (signe de Fong), excroissances osseuses obliques en dehors et en arrière, situées sur le versant postérieur des ailes iliaques, un peu en dehors des articulations sacro-iliaques.



Notez l'absence de patella



L'hypoplasie de la tête radiale (subulée) et des épiphyses humérale et ulnaire



La présence des cornes iliaques (flèches).

## **2) Dysplasie ischiopatellaire**

Encore appelée *small patella syndrome* (SPS), elle se transmet sur un mode autosomique dominant.

Elle serait liée à une mutation du gène *TBX4*.

### **Radiologie :**

- Elle associe des anomalies de la patella (aplasie , hypoplasie, subluxation latérale),
- du bassin (défaut d'ossification des jonctions ischiopubiennes, des ischiurns)
- des pieds (élargissement du 1<sup>er</sup> espace intermétatarsien [ou signe de la sandale], pied-plat, brachymétatarsie des 4e et 5e rayons, synostose

talocalcanéenne, exostose calcanéenne plantaire, cheville en *ball-and-socket*).

D'autres anomalies peuvent être associées :

- hypertrophie des jonctions ischiopubiennes,
- *coxa vara* ou *valga*
- hypoplasie du petit trochanter
- Il n'existe pas de cornes iliaques ni d'atteinte des coudes



Absence de patella.



Cheville en *ball-and-socket*.



Absence d'ossification des branches ischiopubiennes, *coxa valga* bilatérale, dysplasie acétabulaire gauche.

### **3) Aplasie/hypoplasie de la patella**

Elle peut être isolée, de transmission autosomique dominante (mutation d'un gène du chromosome 17)

Exception faite des syndromes précédents (*nail patella syndrome* et *small patella syndrome*), l'aplasie/hypoplasie patellaire peut également s'intégrer dans certaines affections chromosomiques ou syndromiques dont les plus fréquentes sont la trisomie 8, le syndrome génitopatellaire, le syndrome TAR (thrombocytopénie, agénésie du radius), le syndrome de Coffin-Siris et le syndrome de Meier-Gorlin. Enfin, patellaire elle peut être associée à une absence plus ou moins complète de muscle quadriceps.

## **G) Déformation de Madelung :**

### **Dyschondrostéose de Léri-Weill**

Elle est liée à une mutation hétérozygote ou à une délétion du gène SHOX et se transmet sur un mode autosomique dominant.

Son expression est plus fréquente et plus sévère chez les femmes.

Dans sa forme hétérozygote, elle est caractérisée par une insuffisance staturale (1,45 m chez la femme, 1,55 m chez l'homme) et une atteinte mésomélique modérée.

Le retard statural est présent dès la naissance mais la déformation de Madelung s'exprime souvent de manière retardée, dans l'enfance ou à l'adolescence.

Celle-ci est le plus souvent bilatérale, responsable d'une déformation du poignet en « baïonnette » ou en « dos de fourchette », de douleurs, d'une limitation de la pronosupination et de l'extension du poignet ou d'un préjudice esthétique.

**En radiographie**, on observe :

- *Une obliquité anormale de la surface articulaire radiale distale* en haut et en dedans (en raison de la fusion prématurée du versant médial du cartilage de croissance). Cette surface articulaire regarde en direction de la face palmaire du poignet. Il s'y associe un élargissement de l'interligne articulaire radio-ulnaire distal ;
- *Une disposition triangulaire des os du carpe* qui se logent dans la déformation en « V » résultante du radius et de l'ulna. L'angle carpien est ainsi diminué ;
- *Une convexité dorsale de l'ulna* dont l'extrémité distale est souvent subluxée ou luxée en arrière. Cette (sub)luxation est responsable de la déformation clinique ;
- *Une incurvation du radius* en dehors. La tête radiale peut être normale ou aplatie, hypoplasique et/ou luxée.
- Un raccourcissement du radius et de l'ulna est également présent lorsque la totalité du radius est affectée par la déformation
- *Une brièveté très modérée du tibia*, avec parfois un spicule ou une petite exostose de son bord médial.

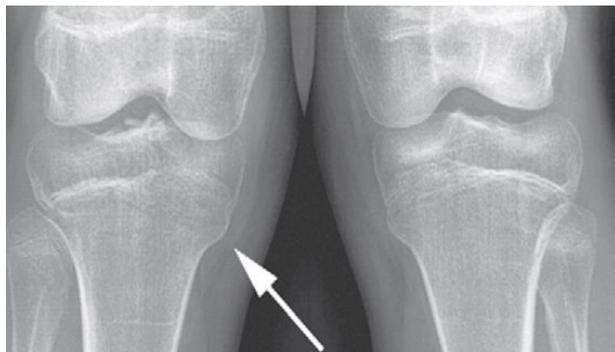
- À la jambe et contrairement à l'avant-bras, la fibula peut être plus longue ou plus courte que le tibia. Cette disproportion tibiofibulaire peut être source de varus tibial.

### Déformation de Madelung dans le cadre d'une dyschondrostéose de Léri-Weill



Notez l'aspect pentu de la surface articulaire distale du radius, l'aspect triangulaire du carpe et l'élargissement radio-ulnaire distal.

Luxation dorsale de l'extrémité distale de l'ulna responsable d'une tuméfaction clinique. La bascule palmaire de la surface articulaire distale du radius est bien visible.



Présence d'un spicule osseux (flèche) sur le versant médial des tibias et le varus tibial.



Notez de gauche à droite l'atteinte croissante du radius (raccourcissement, incurvation et hypoplasie de la tête radiale).

La déformation de Madelung, qui **se complique** parfois d'une rupture des tendons extenseurs, peut s'observer dans d'autres pathologies.

## Pathologies associées à une déformation de Madelung

- Dyschondrostéose de Léri-Weill
- Traumatisme du radius
- Syndrome de Turner
- Maladie des exostoses multiples
- Enchondromatose multiple (maladie d'Ollier)
- Achondroplasie

Elle peut aussi être idiopathique mais en réalité secondaire à la présence d'un ligament surnuméraire, radiolunaire ou radiolunotriquétral, encore appelé ligament de Vickers.

L'insertion radiale de ce ligament est visible en radiographie sous la forme d'une fossette triangulaire.

## H) Anomalies des extrémités

Les dysplasies acroméliques appartiennent au groupe 15 (groupe du même nom) de la classification internationale. Elles se caractérisent par des anomalies des extrémités, à savoir une brièveté anormale des mains et des pieds et la présence d'épiphyses en cônes sur les radiographies. Diverses anomalies extra-squelettiques sont associées.

### **1) Dysplasies acroméliques :**

#### **a) Syndromes trichorhinophalangiens :**

Outre la brièveté anormale des mains et des pieds, ces dysplasies se caractérisent par une petite taille, des cheveux clairsemés, un nez bulbeux, en « poire ». Elles se transmettent sur un mode autosomique dominant. On en distingue trois types :

■ **Le syndrome trichorhinophalangien de type 1**, caractérisé par une déformation des doigts (désaxation et brièveté des phalanges) faisant habituellement découvrir la dysplasie dans l'enfance ou l'adolescence.

**En radiographie,**



Notez la brièveté des phalanges intermédiaires, la déviation et la présence d'épiphyses en cônes aux 2e, 3e et 4e rayons.

- les anomalies prédominent aux phalanges intermédiaires des 2e et 3e rayons qui présentent des épiphyses en cône.
- Les métaphyses sont élargies, inversées et l'épiphyse correspondante est mince, déformée et se soude de façon prématurée.
- Les phalanges intermédiaires sont par conséquent raccourcies et déviées latéralement en raison de l'asymétrie de l'atteinte métaphysaire.
- Une brachymétacarpie plus ou moins étendue peut également s'observer.
- Des épiphyses « ivoire » ont été rapportées aux phalanges distales.
- Les pieds sont également concernés.
- Une surveillance des hanches est nécessaire chez ces patients car ils développent volontiers une ostéochondrite ;



Séquelles d'ostéochondrite de hanche.

### ■ **Le syndrome trichorhinophalangien de type 2 :**

Ou syndrome de Langer-Giedion, est caractérisé par l'association d'un déficit intellectuel et de nombreuses anomalies incluant une peau en excès, des exostoses cartilagineuses multiples, un visage caractéristique.

La sévérité et le nombre de symptômes varient d'un patient à l'autre. Les traits du visage comprennent un nez bulbeux, un philtrum large et proéminent, une lèvre supérieure fine, des oreilles décollées, des cheveux clairsemés et une petite mandibule. Il peut exister un retard de croissance, une microcéphalie, une hypotonie ou des troubles de l'audition. La présence d'exostoses (différenciant le syndrome de type 2 du type 1) concerne surtout l'extrémité des os longs, et peut provoquer des douleurs, des problèmes fonctionnels ou des déformations. Les exostoses et les épiphyses en cône apparaissent pendant les cinq premières années de vie, durant lesquelles les infections respiratoires sont fréquentes.

### ■ **Le syndrome trichorhinophalangien de type 3,**

Comportant des symptômes plus marqués que le type 1 (très petite taille, brachydactylie très sévère).

### **b) Syndrome de Saldino-Mainzer :**

Le syndrome de Saldino-Mainzer est caractérisé par l'association d'une maladie rénale, d'une dystrophie pigmentaire de la rétine, d'une ataxie cérébelleuse et d'une dysplasie osseuse. Une taille petite à moyenne a été rapportée.

**Les examens radiologiques** ont révélé des phalanges raccourcies avec une épiphyse en forme de cône.

Des anomalies de l'épiphyse et de la métaphyse fémorales sont fréquentes.

Elle se transmet sur un mode autosomique récessif.

### **c) Acrodysostose**

Elle se caractérise par une petite taille, une dysmorphie faciale et des mains et pieds anormalement courts.

**Les radiographies** révèlent

- une brièveté marquée et un aspect massif de tous les os des mains et des pieds .



Acrodysostose. Notez l'aspect massif et la petite taille des os.

- La brachymétopie prédomine classiquement sur les 2e et 5e rayons.
- Une obésité et un retard mental sont souvent associés.

## 2) Ostéolyses et acro-ostéolyses

### a) Ostéolyses des phalanges :

- **Syndrome de Hajdu-Cheney**

Ce syndrome est transmis suivant un mode autosomique dominant ou survient de manière sporadique. Il inclut une petite taille, une chute prématurée des dents et une hyperlaxité articulaire. Il n'y a pas d'anomalies biologiques, en particulier de la fonction rénale.

**En radiographie**, on note :

- Une ostéolyse en bande des phalanges distales des mains et des pieds.



Syndrome de Hajdu-Cheney. Notez l'ostéolyse en bande de la phalange distale du 1er rayon droit.

- Une ostéolyse des os tubulaires, de la branche mandibulaire, des os métatarsiens et tarsiens et des articulations acromioclaviculaires peut également s'observer ;
- Un crâne dolichocéphale avec impression basilaire, retard de fermeture des sutures crâniennes, os wormiens multiples, sinus frontaux absents ou hypoplasiques ;
- Une ostéoporose généralisée avec tassements vertébraux ;
- Une cyphose ou une cyphoscoliose, une déformation en valgus des genoux, une hypoplasie ou une subluxation de la partie proximale du radius.

**En scintigraphie**, il existe une hyperfixation du traceur radioactif au site d'ostéolyse.

**L'IRM** peut être utilisée pour évaluer le degré d'atteinte du canal rachidien chez les patients ayant une impression basilaire et chez ceux qui développent une instabilité du rachis cervical.

- ***b) Autres acro-ostéolyses à début phalangien***

On citera :

- L'acro-ostéolyse de Joseph. Transmise suivant un mode récessif, elle affecte les phalanges distales de garçons par ailleurs normaux. Son évolution est imprévisible soit vers une stabilisation soit vers une extension au niveau des autres os des mains et des pieds
- L'acro-ostéolyse de Shinz. Transmise suivant un mode dominant, cette ostéolyse des phalanges des mains et des pieds est associée à des ulcérations cutanées, sans anomalie neurologique associée.

**b) Ostéolyse des carpes et des tarses**

- ***Ostéolyse idiopathique multicentrique (ou ostéolyse carpotarsienne multicentrique idiopathique).***

Cette pathologie rare se caractérise par une ostéolyse marquée des carpes et des tarses. On en distingue essentiellement deux types :

- **L'ostéolyse multicentrique associée à une néphropathie.** Elle débute dans les premières années de vie et est associée à une insuffisance rénale souvent fatale entre 20 et 30 ans. Il n'y a pas d'antécédent familial d'ostéolyse ou d'anomalie rénale. Les poignets sont tuméfiés et douloureux ; les pieds sont ou non déformés. Sur les radiographies, on note une disparition progressive des carpes et, de façon moins frappante, des tarses avec une résorption des os tubulaires adjacents [187]. Peuvent également s'y associer une ostéolyse du coude, des déformations congénitales du pied, rarement d'autres sites affectés ;

- **L'ostéolyse multicentrique héréditaire :** Rarissime. Transmission autosomique récessive d'une mutation du gène MMP2 en 16q13-q21 ou du gène MMP14 en 14q11-q12. Premières manifestations entre 1 et 5 ans. Affection chronique des os qui regroupe des syndromes autrefois distincts dont les

phénotypes sont similaires et l'origine génétique commune (mutations différentes du même gène et grande variabilité intrafamiliale). Association de :

- lésions ostéolytiques qui débutent au niveau du carpe et du tarse avec un élargissement du carpe et du tarse, et qui s'étendent aux articulations proches avant de se généraliser : ces lésions produisent des mains et des pieds de petite taille
- érosion des articulations inter phalangiennes qui entraîne des contractures
- nodules fibreux sous-cutanés douloureux ou non
- dysmorphie faciale : hypertélorisme, bosses frontales proéminentes, hypertrophie gingivale, opacité cornéenne, hypertrichose.
- parfois aussi : ostéoporose généralisée, petite taille, scoliose
- parfois : prolapsus de la valve mitrale, transposition des gros vaisseaux, CIA, CIV, bicuspidie aortique

- ***b) Syndrome de Winchester (ou Torg-Winchester)***

Transmis suivant un mode récessif, il associe une ostéolyse progressive et marquée des carpes, tarses et coudes débutant dans l'enfance, un nanisme, un faciès épaissi, des opacités cornéennes, des anomalies cutanées et généralement, une ostéoporose marquée.

- ***c) Ostéolyse extensive familiale***

Cette dysplasie, transmise suivant un mode autosomique dominant, se révèle dans la jeune enfance, l'adolescence ou chez l'adulte jeune par une surdité (souvent avant 5 ans), des douleurs osseuses, des anomalies dentaires et, en radiographie, par des anomalies de la trame osseuse (aspect réticulé de l'os trabéculaire, discrets troubles du modelage) et des lacunes ostéolytiques expansives puis destructrices, métaphysaires ou diaphysaires, observées principalement au squelette appendiculaire et en particulier, aux membres inférieurs.

## **Chapitre V : Ostéochondrodysplasies avec transparence osseuse excessive**

La transparence osseuse accrue sur les radiographies peut être en rapport avec une anomalie de la structure osseuse (ostéogenèse imparfaite), une augmentation de la résorption osseuse (ostéoporose juvénile idiopathique), une anomalie du métabolisme phosphocalcique (rachitisme), une minéralisation osseuse défectueuse (hypophosphatasie) ou une anomalie du métabolisme du phosphore (hypophosphatémie liée à l'X).

La densité minérale osseuse est généralement diminuée en absorptiométrie biphotonique à rayons X.

### **A) Ostéogenèse imparfaite**

Elle appartient au groupe 25 (« ostéogenèse imparfaite et transparence osseuse excessive ») de la classification internationale. Elle est connue sous diverses dénominations :

Syndrome de Van der Hoeve, maladie des os de verre, maladie de Porak et Durante (forme à révélation précoce), maladie de Lobstein (forme à révélation tardive). C'est une maladie osseuse constitutionnelle caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une fragilité osseuse accrue.

Elle se rencontre aussi bien chez le garçon que chez la fille. Sa prévalence varie suivant les auteurs (1 sur 2 000 à 6 000 naissances).

#### **1) Physiopathogénie :**

L'anomalie observée porte sur une protéine appelée collagène de type I qui entre dans la constitution du tissu osseux.

Il s'agit soit d'une diminution du nombre de fibres de collagène (anomalies quantitatives), soit de la production d'un collagène anormal (anomalies qualitatives).

Le collagène de type I entre dans la composition de la peau, des dents, des ligaments et des os.

Trois chaînes protéiques le constituent : deux chaînes alpha 1 et une chaîne alpha 2.

Le gène COL1A1 (localisé sur le chromosome 17) code pour la chaîne alpha 1 du collagène I et

Le gène COL1A2 (localisé sur le chromosome 7) code pour la chaîne alpha 2.

Des anomalies multiples portant sur l'un des deux gènes ou sur les 2 gènes sont observées dans l'ostéogenèse imparfaite. Il est à noter qu'en cas de manifestations cliniques proches, des anomalies génétiques complètement différentes peuvent être observées

## **2) Classification de Sillence et Glorieux**

En 1979, Sillence distinguait 4 types d'ostéogénèse imparfaite en fonction des manifestations cliniques.

Sa classification a été ensuite modifiée par Glorieux et le type IV, très hétérogène, subdivisé en types V, VI et VII.

Les types I à V se transmettent sur un mode autosomique dominant, les types VI et VII sur un mode autosomique récessif

Les mutations du collagène de type I se rencontrent dans les types I à IV mais sont absentes dans les types V, VI et VII.

L'ostéogénèse imparfaite de type V s'accompagne de manifestations cliniques, radiographiques et histomorphométriques spécifiques : cals osseux hypertrophiques, ossification des membranes interosseuses et bandes denses métaphysaires.

Au microscope à lumière polarisée, en lieu et place d'une organisation lamellaire normale, le tissu osseux adopte alors une organisation particulière, en mailles.

En pratique, la classification de Sillence et Glorieux est imparfaite : de nombreux patients ne peuvent y être inclus (et d'autres mutations génétiques restent à identifier).

Il est souvent plus pratique de distinguer les ostéogénèses imparfaites découvertes in utero ou à la naissance (formes sévères) de celles découvertes après la naissance (formes plus modérées).

### Classification de Silience et Glorieux.

<b>OI de type I (bénigne)</b>	Fractures ; déformations minimales Taille quasi normale Sclérotiques bleutées Dentinogénèse imparfaite possible
<b>OI de type II (létale)</b>	Fractures <i>in utero</i> Détrousse respiratoire Décès pendant la période périnatale
<b>OI de type III (grave)</b>	Fractures, cyphoscoliose, déformations des membres Très petite taille Sclérotiques de couleur variable Dentinogénèse imparfaite fréquente
<b>OI de type IV (modérée)</b>	Fractures Petite taille Sclérotiques de couleur variable Dentinogénèse imparfaite possible
<b>OI de type V</b>	Fractures, cals osseux hypertrophiques, ossifications des membranes interosseuses, bandes denses métaphysaires Sclérotiques de couleur normale Dentinogénèse imparfaite absente
<b>OI de type VI</b>	Absence d'os wormiens, stries de Looser
<b>OI de type VII</b>	Fractures, coxa vara Sclérotiques de couleur normale Dentinogénèse imparfaite absente Rhizomélie

### **3) Diagnostic anténatal**

Il concerne le plus souvent les formes sévères d'ostéogénèse imparfaite (type II), mais pas toujours.

**Au 1er trimestre de grossesse**, une augmentation de la clarté nucale peut être observée mais elle n'est pas spécifique du diagnostic. Le caryotype sur sang foetal est normal.

**Au 2e trimestre de grossesse**, diverses anomalies peuvent être constatées :

- Retard de croissance intra-utérin ;
- Hydramnios ;

- Anomalies céphaliques : hydrocéphalie, macrocéphalie, déformabilité accrue du crâne, aspect trop bien visible des structures cérébrales à travers la voûte crânienne faiblement ossifiée ;
- Anomalies thoraciques : thorax petit et étroit ; déformations, fractures et cals osseux parfois responsables d'un aspect moniliforme des côtes ;
- Anomalies des membres : raccourcissement et/ou déformations (incurvation, angulation) des os longs et notamment du fémur, diminution de l'ombre acoustique des os longs, fractures et cals osseux. Le raccourcissement des os longs est parfois très marqué (micromélie majeure) ;
- Dysmorphie faciale : elle reste modérée.



Ostéogénèse imparfaite, forme létale (foetus de 23 semaines). Notez le raccourcissement et l'incurvation des membres. La voûte crânienne n'est pas ossifiée, il existe une hypertransparence osseuse diffuse et de multiples fractures et déformations.

**L'IRM** anténatale détecte les fractures et déformations osseuses mais elle permet également d'évaluer le volume et la maturation pulmonaires (dont dépend le pronostic vital) et la maturation cérébrale.

#### **4) Clinique**

L'expression clinique, extrêmement variable, reflète la grande hétérogénéité génétique et phénotypique.

Les **fractures** observées au cours de l'ostéogénèse imparfaite surviennent sur les os longs (notamment ceux des membres inférieurs) et les os plats (côtes, vertèbres).

Les fractures du fémur sont les plus fréquemment observées. Ces fractures sont souvent horizontales, peu déplacées et consolident dans les mêmes délais que les fractures survenant sur un os normal. La survenue de ces fractures diminue avec

l'âge surtout chez les femmes de la puberté à la ménopause grâce à la production d'oestrogènes.

Les **déformations osseuses** (fémur, tibia, côtes, os du bassin) surviennent spontanément ou sont liées à des cals vicieux.

Des tassements vertébraux peuvent être à l'origine de déformations fréquentes de la colonne vertébrale (scoliose).

Un déplacement vers le haut du trou occipital (ouverture au niveau de la base du crâne laissant passer la moelle épinière) caractérisent les déformations crâniennes (appelées aussi « impression basilaire »).

Des maux de tête (céphalées), des réflexes ostéo-tendineux vifs avec faiblesse des membres inférieurs ou une atteinte des nerfs crâniens (nerf trijumeau) sont des complications de ces déformations crâniennes et justifient la pratique d'une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).

Enfin, le visage peut être un peu déformé (aspect triangulaire avec un petit menton).

Les radiographies du crâne permettent de mettre en évidence des os wormiens (ressemblant à des os surnuméraires et liés à un défaut d'ossification).

Une petite taille est fréquemment observée dans l'ostéogenèse imparfaite.

Enfin, d'autres manifestations sont possibles :

- l'**atteinte oculaire (sclérotique) avec un aspect bleuté du blanc de l'œil**.

- l'hyperlaxité ligamentaire, présente chez plus des deux tiers des patients peut être responsable de pieds plats.

- la surdité pouvant survenir dans l'enfance est fréquente à l'âge adulte. Elle n'est jamais profonde. La perte de l'audition est liée à une atteinte de l'oreille interne ou de l'oreille moyenne. Ces anomalies sont liées à une ossification déficiente, à la persistance de cartilage dans des zones normalement ossifiées et à des dépôts anormaux de calcium.

- des saignements de nez et des hématomes (surtout chez l'enfant) témoignent de la fragilité de la peau et des capillaires.

- une atteinte dentaire appelée **dentinog nese imparfaite**. Elle touche autant les dents de lait (qui sont plus petites que la normale) que les dents permanentes (aspect en cloche, rétrécies à leur base) et correspond à une fragilité de la dentine. L'émail se fend facilement laissant la dentine à nu. Ces dents s'usent très prématurément et des abcès peuvent se développer. Elle donne aux dents une teinte ambrée et les rendent plus globuleuses. Certaines familles présentent des défauts dentaires transmis génétiquement, tout à fait identiques, sans évidence d'ost og nese imparfaite.

- enfin, des anomalies cardio-vasculaires ont été signalées chez l'adulte :  
 régurgitation aortique, prolapsus de la valve mitrale, insuffisance mitrale, dilatations,  
 anévrismes ou rupture des cavités cardiaques, de l'aorte ou des vaisseaux sanguins  
 cérébraux

## 5) Biologie

La calcémie est normale mais il peut exister une hypercalciurie en l'absence  
 d'immobilisation prolongée

Le taux de vitamine D est souvent abaissé (défaut d'exposition solaire)

Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont surtout utiles au suivi sous  
 traitement par biphosphonates.

### 5) Aspects généraux en imagerie

Le diagnostic positif et le suivi sous traitement reposent, entre autres, sur les  
 radiographies. Une imagerie complémentaire peut être requise lorsqu'on suspecte  
 une complication (neurologique notamment).

Squelette axial	<b>Crâne</b>	– Amincissement et déformations de la voûte crânienne – Nombreux os wormiens – Impression basilaire
	<b>Rachis</b>	– Hypertransparence osseuse – Cyphoscoliose – Tassements vertébraux
	<b>Gril thoracique</b>	– Aspect gracile des côtes – Fractures (côtes, clavicules)
	<b>Bassin</b>	– Coxa vara – Protrusion acétabulaire
Squelette appendiculaire	Os longs	– Hypertransparence osseuse – Amincissement des corticales – Déformations – Fractures

### Crâne

On peut observer :

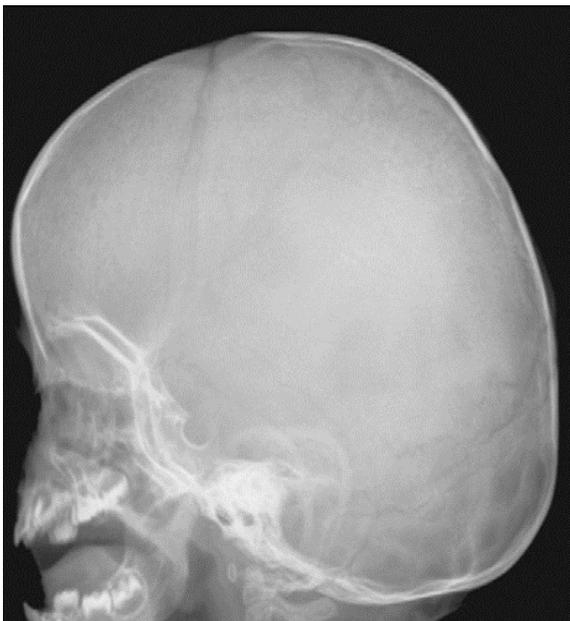
- Un amincissement de la voûte crânienne ou, plus exceptionnellement, une hyperostose de la voûte crânienne ;
- Une macrocéphalie ;
- De nombreux (plus de 10) os wormiens (os surnuméraires suturaux). De siège volontiers postérieur, ils donnent un aspect « pavimenteux » ou en « mosaïque » à la voûte crânienne. Ils s'observent dans les ostéogénèses imparfaites sévères, comme

dans d'autres affections (dysostose cléidocrânienne, hypothyroïdie, picnodysostose)  
;



Ostéogenèse imparfaite.  
Présence de multiples os  
wormiens en projection des  
sutures lambdoïdes.

■ Des déformations de la voûte crânienne : aplatissement transversal en « béret basque » ou bathrocéphalie (déformation occipitale en « chignon » ou en « casque de Dark Vador »)



Ostéogenèse imparfaite, forme sévère.  
Déformation occipitale en « chignon ».

■ Une impression basilaire : présente dans environ 1/3 des cas, elle devra être systématiquement recherchée, sur la radiographie du crâne de profil ou au scanner,

sur les reconstructions sagittales : le processus odontoïde dépasse la ligne unissant le bord postérieur du palais osseux au bord postérieur du trou occipital encore appelée ligne de Chamberlain

### **Paroi thoracique**

On peut observer :

- Des fractures pluriétagées en « chapelet » et/ou des déformations costales ;
- Des fractures claviculaires ;
- Un aspect gracile des côtes ;
- Une déformation pseudo-tumorale du manubrium sternal, pouvant prêter à confusion avec une masse calcifiée sur les coupes tomodynamétriques. L'échographie et la radiographie (cliché de profil centré) permettent de redresser le diagnostic.



Ostéogenèse imparfaite. Aspect très grêle des arcs postérieurs de côtes (flèches) et fractures costales.

### **Rachis**

On peut observer :

- Une hypertransparence osseuse diffuse et homogène ou prédominant sur l'os trabéculaire (corticales vertébrales trop bien visibles, « surlignées au crayon ») ;
- Des tassements vertébraux souvent biconcaves, parfois en coin ou intéressant un seul plateau vertébral. Une platyspondylie peut être notée;
- Une cyphoscoliose ;
- Une lyse isthmique en L5-S1, uni ou bilatérale.



Ostéogenèse imparfaite. Notez les platyspondylies pluriétagées.

### **Squelette appendiculaire**

Aux membres inférieurs comme aux membres supérieurs, on peut observer :

- Une hypertransparence osseuse diffuse ;
- Des corticales amincies avec des os graciles ;



Ostéogenèse imparfaite.  
Hypertransparence osseuse et aspect grêle des os tubulaires du pied.

- Des os longs courts et trapus initialement ;
- Des déformations des os longs (fémurs en « crosses », tibias en « lames de sabre ») ;
- Des anomalies du modelage diaphysaire conférant parfois à l'os atteint un aspect de « colonne bambou » ;
- Des fractures, complètes ou incomplètes.



Ostéogenèse imparfaite. Troubles du modelage osseux fémoral et fracture associée (flèche).

## **7) Aspects particuliers en imagerie**

### **a) Cal osseux hypertrophique**

La survenue d'un cal osseux hypertrophique est rare (6 % des patients).

Il se rencontre dans le type V, plus souvent aux membres inférieurs (fémur notamment) et chez le garçon.



Ostéogenèse imparfaite. Hypertransparence osseuse et cal osseux hypertrophique associé à une fracture fémorale.

L'humérus peut également être affecté. Il peut apparaître dans les suites d'une fracture, d'une intervention chirurgicale ou plus rarement, de manière spontanée. Il pose le problème du diagnostic différentiel avec l'ostéosarcome, d'autant que la clinique peut être inquiétante (douleurs, tuméfaction, inflammation locale), de même que l'anatomopathologie.

Son aspect radiographique est variable : masse lobulée, calcifiée et bien limitée (cal osseux « mature ») ou au contraire, réaction périostée spiculaire, perpendiculaire à la corticale osseuse (cal osseux « immature »).

**L'imagerie complémentaire (scanner, IRM)** est utile pour écarter le diagnostic d'ostéosarcome : absence d'ostéolyse et d'infiltration de la moelle osseuse et surtout, présence d'un épais liseré calcique, bien visible au scanner et en IRM (en hyposignal T1 et T2).

À noter qu'une réaction oedémato-inflammatoire des tissus mous adjacents est possible, de même qu'un rehaussement significatif du cal osseux après injection intraveineuse de gadolinium.

On signalera qu'un ostéosarcome a exceptionnellement été rapporté sur ce terrain.

### **b) Ossification des membranes interosseuses**

Elle se rencontre dans l'ostéogenèse imparfaite de type V. Elle intéresse l'avant-bras ou la jambe et peut être associée à une luxation antérieure de la tête radiale.



Ostéogenèse imparfaite. Ossification de la membrane interosseuse et incurvation plastique des deux os de l'avant-bras.

### **c) Bandes denses métaphysaires**

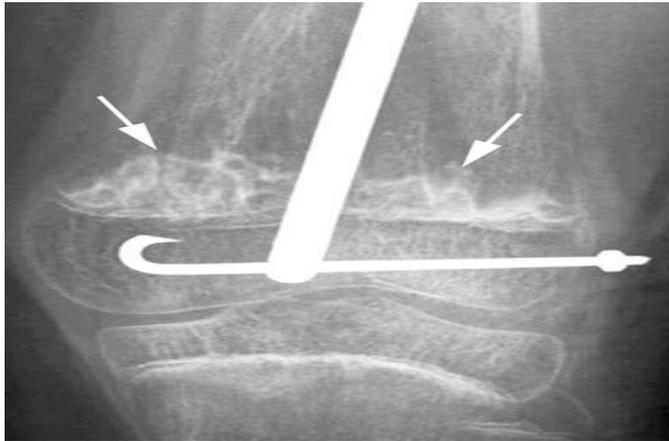
On peut les observer dans l'ostéogenèse imparfaite de type V, indépendamment de l'administration de biphosphonates.

### **d) Métaphyses en « pop-corn »**

Elles se rencontrent dans l'ostéogenèse imparfaite de type III (formes sévères). Les métaphyses sont élargies et renferment des lacunes radiotransparentes, polylobées, cerclées d'un liseré d'ostéocondensation (images en « pop-corn ») qui résulteraient de la fragmentation microtraumatique du cartilage de croissance.

Les épiphyses peuvent également renfermer ce type de lacunes.

Les extrémités distale du fémur et proximale du tibia sont plus particulièrement affectées.



Ostéogenèse imparfaite.  
Métaphyse fémorale  
distale en « pop-corn »  
(flèches) et enclouage  
centromédullaire  
télescopique.

## **8) Diagnostic différentiel**

En anténatal, les formes sévères (micromélie majeure) d'apparition précoce peuvent faire discuter d'autres diagnostics et notamment une dysplasie thanatophore, une achondrogenèse, une hypophosphatasie ou une dysplasie campomélique.

Le scanner fœtal peut être utile au diagnostic différentiel en permettant de mieux apprécier la minéralisation osseuse du squelette.

En postnatal, l'ostéogenèse imparfaite doit faire discuter une malabsorption intestinale (maladie coeliaque), une carence en vitamine D ou une tubulopathie rénale, diagnostics différentiels facilement éliminés par les dosages biologiques.

Chez le petit enfant, la maltraitance constitue le principal diagnostic différentiel et il n'est pas toujours facile en pratique de différencier un traumatisme non accidentel de l'enfant d'une ostéogenèse imparfaite.

Outre le contexte clinique et les éventuelles lésions associées, notamment cérébrales et/ou rétiniennes, les radiographies sont très utiles pour rechercher des lésions osseuses spécifiques de maltraitance.

En dernier recours et en l'absence d'étiologie évidente, le diagnostic d'ostéoporose juvénile idiopathique est souvent retenu.

## **9) Traitement**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de l'ostéogenèse imparfaite. La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle repose sur :

■ **La prévention.** Elle vise à prévenir les fractures et à améliorer la qualité de vie des patients (adaptation de l'environnement, rééducation fonctionnelle, ergothérapie, supplémentation en calcium et en vitamine D, etc.) ;

■ **Le traitement médicamenteux.** Il s'agit de la prise en charge de la douleur (fractures, déformations, douleurs iatrogènes) et plus récemment, de l'administration de biphosphonates;

■ **Le traitement orthopédique.** Il vise à traiter les fractures en les immobilisant le moins longtemps possible, à surveiller et parfois traiter les déviations rachidiennes (port d'un corset) ;

■ **Le traitement chirurgical.** Il permet de traiter les fractures et les déformations osseuses (ostéosynthèse, ostéotomie) et/ou de les prévenir (enclouage télescopique des os longs, arthrodeses).

**Les biphosphonates** constituent actuellement le traitement médical de référence de l'ostéogénèse imparfaite, en particulier des formes sévères.

Ils se comportent comme de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse en freinant l'activité ostéoclastique.

La prescription se fait hors AMM. Le biphosphonate le plus utilisé est le pamidronate. Il s'administre par voie intraveineuse durant 3 jours consécutifs, en cures espacées d'environ 3 mois.

Ce traitement peut être débuté très précocement dans les formes sévères.

La tolérance est en général excellente. Sur le plan osseux, quelques observations de retard de consolidation osseuse après fracture et surtout après ostéotomie ont été signalées.

Aucun effet délétère sur la qualité osseuse ou sur la croissance osseuse n'a été constaté.

Contrairement à l'adulte, aucun cas d'ostéonécrose de la mandibule n'a été décrit.

#### **Les effets à court terme sont bénéfiques à plus d'un titre :**

Disparition des douleurs osseuses, augmentation du tonus musculaire, diminution de l'incidence des fractures, augmentation de la densité minérale osseuse, possibilité d'enclouage d'une fracture suivi d'une verticalisation précoce.

Ces effets bénéfiques perdurent à l'arrêt du traitement pendant environ 2 ans . La durée idéale du traitement reste à déterminer.

**Les effets à long terme** sont moins bien connus, d'autant que les biphosphonates demeurent « piégés » dans l'os pendant plusieurs années.

### **10) Traduction en imagerie du traitement par biphosphonates**

De manière générale, l'hypertransparence osseuse diminue (mais son appréciation demeure subjective). Au squelette axial, on peut observer :

■ Un gain en hauteur des vertèbres tassées ;

■ Un aspect « d'os dans l'os » des corps vertébraux ou des ailes iliaques (équivalent des stries d'arrêt de croissance aux os longs).

Au squelette appendiculaire, on peut noter :

- Un épaissement des corticales des os longs (avec augmentation de l'index corticodiaphysaire) ;
- La présence de stries « d'arrêt de croissance » (ou stries scalaires) au niveau des métaphyses et parfois, des diaphyses des os longs.

Elles se présentent sous la forme de fines lignes denses parallèles au cartilage de croissance. Un aspect « d'os dans l'os » peut aussi être observé à l'arrière pied ou au médiopied.

Chacune de ces stries correspond à l'administration d'une cure de biphosphonates. Elles apparaissent dans les 2 mois qui suivent l'administration du médicament. L'espacement entre chaque strie est corrélé à la vitesse de croissance osseuse et à l'intervalle de temps séparant 2 cures de biphosphonates.

Ces stries d'arrêt de croissance sont inconstantes mais très fréquentes ;

- La présence de bandes denses métaphysaires résultant de la juxtaposition des stries lorsque la croissance osseuse est ralentie.



Ostéogenèse imparfaite. Multiples stries en « barreaux d'échelle » en rapport avec l'administration de biphosphonates.

## **B) Ostéoporose juvénile idiopathique :**

L'ostéoporose idiopathique juvénile (OIJ) est une déminéralisation osseuse primitive qui se manifeste par des douleurs du dos et des extrémités, des difficultés à la marche, des fractures multiples et des signes radiologiques d'ostéoporose.

Sa prévalence exacte est inconnue mais plusieurs centaines de cas ont été rapportés dans la littérature à ce jour.

### **Description clinique**

L'OIJ débute en général en période prépubertaire, entre 8 à 12 ans. Des douleurs localisées au bas du dos, aux hanches et aux pieds, sont habituellement le premier signe de la maladie.

Des douleurs des genoux et des chevilles, une cyphose, une diminution de la taille et un pectus excavatum peuvent également être observées.

Une densité minérale osseuse basse, des tassements vertébraux et des fractures métaphysaires des os longs par compression sont habituelles.

### **Étiologie**

L'étiologie de l'ostéoporose idiopathique juvénile reste inconnue.

### **Diagnostic(s) différentiel(s)**

Le principal diagnostic différentiel est l'ostéogénèse imparfaite.

**En radiographie**, on peut noter :

- Une hypertransparence osseuse généralisée avec diminution du rapport corticodiaphysaire aux os longs ;
- Des fractures qui touchent volontiers les métaphyses, notamment aux genoux et chevilles. Cette prédominance métaphysaire des fractures est très évocatrice de l'affection. Elle s'expliquerait par une diminution marquée du volume trabéculaire osseux mais également, de façon beaucoup plus marquée que dans l'ostéogénèse imparfaite, du turnover osseux, notamment dans les zones fragilisées par la croissance osseuse. La formation du cal osseux est normale et la consolidation satisfaisante mais des déformations secondaires peuvent s'observer ;
- Des tassements vertébraux souvent biconcaves, plus rarement cunéiformes. Une cyphose thoracolombaire et/ou une scoliose sont parfois associées.

### **Prise en charge et traitement**

La prise en charge a pour objectif est de limiter le risque de fractures osseuses, notamment vertébrales. Elle repose sur la kinésithérapie, l'activité physique (à l'exclusion des activités impliquant le port de charges) et d'autres mesures d'appoint. Aucune stratégie thérapeutique n'est formellement validée. Les traitements par calcium et/ou vitamine D, fluor, calcitonine et biphosphonates (dans les cas sévères et persistants) se sont avérés efficaces.

### **Pronostic**

L'évolution spontanée est favorable, vers la guérison après le début de la puberté. La maladie n'est que rarement, dans les cas les plus sévères, à l'origine d'un handicap fixé (cyphoscoliose et déformation costale).

## **C) Minéralisation défectueuse/hyperactivité de l'hormone phosphaturiante**

Les ostéochondrodysplasies avec transparence osseuse excessive comportent également les pathologies associées à une minéralisation osseuse défectueuse ou une hyperactivité de l'hormone phosphaturiante

# Chapitre VI : Ostéochondrodysplasies condensantes

## A) Rappels sur l'ossification du squelette

L'ossification du squelette aboutit au remplacement du tissu mésenchymateux par du tissu osseux. C'est l'ensemble des mécanismes qui permettent la formation de l'**Os Lamellaire** (=Os définitif) à partir d'un tissu initial.

- Ce tissu initial peut être soit du tissu fibreux (= membraneux) ou cartilagineux, ce qui explique pourquoi il existe 2 types d'ossification.

- Même si le tissu initial est différent, l'ossification membranaire et endochondrale présente une « trame » de formation qui est similaire. En effet, la formation de l'os va s'établir en passant par une étape intermédiaire **d'os Réticulaire** et une étape finale **d'os Lamellaire** (qui lui-même va se différencier en 2 types d'os : **Spongieux** ou **Haversien**.)

Elle se déroule en trois étapes :

■ **L'ossification primaire** à partir du tissu mésenchymateux, pour aboutir à l'os primaire (os immature) ;

■ **L'ossification secondaire** à partir de l'os primaire, pour aboutir à l'os secondaire (os mature) ;

■ **L'ossification tertiaire**, correspondant au remodelage osseux permanent (renouvellement osseux physiologique).

Les deux premières étapes débutent dès la 7<sup>e</sup> semaine de vie embryonnaire par la condensation des cellules mésenchymateuses. Interviennent ensuite trois types d'ossification :

### ■ **L'ossification enchondrale,**

#### **a) Présentation et Os concernés**

- C'est l'ossification qui prend son origine à partir d'un **tissu cartilagineux**.

- Ce Type d'ossification est majoritaire et concerne les os long, courts, les vertèbres, les côtes...

- Il va être visible sur des radiographies simples jusqu'à la fin de la Puberté.

#### **b) Déroulement de l'Ossification Endochondrale**

##### **1 – Croissance en Longueur**

1 – Initialement, le tissu cartilagineux contient, entre autre, des **Chondrocytes désorganisés** et est entouré intégralement par du **Périchondre**.

2 – Les Chondrocytes vont s'aligner et se multiplier dans le sens de la longueur du futur os par formation de **groupements isogéniques axiaux**.

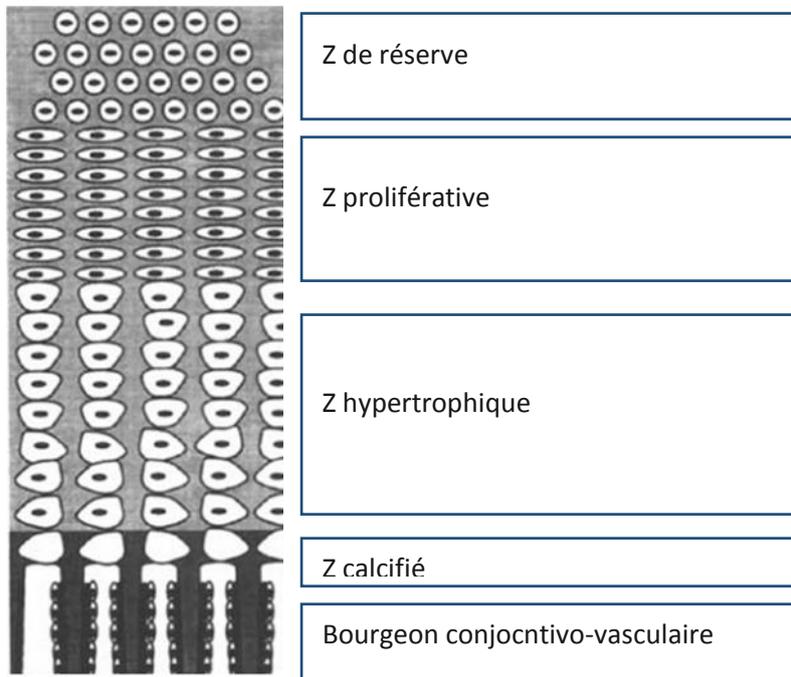
3 – Une fois alignés, Ces Chondrocytes vont s'hypertrophier jusqu'à en mourir pour calcifier la Matrice Cartilagineuse.

4 – Simultanément à cette hypertrophie, on constate l'apparition de **bourgeons vasculaires** qui vont apporter 2 éléments essentiels à la formation de l'os : Les

**Cellules Mésenchymateuses** et les **monocytes sanguins**. Les C.

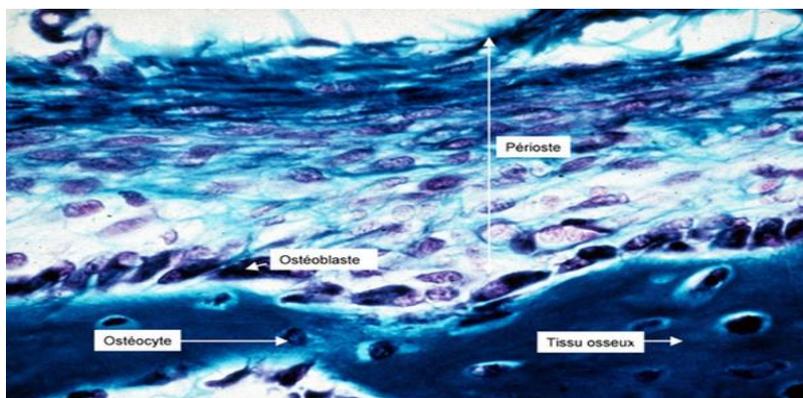
Mésenchymateuses vont se différencier en **Ostéoblastes** et les monocytes sanguins en **Ostéoclastes**.

5 – Les Ostéoclastes vont creuser des tunnels au sein des Chondrocytes calcifiés (« **ligne d'érosion** ») et les ostéoblastes vont remanier le cartilage calcifié par formation de spicules d'os réticulaire. Ces Ostéoblastes vont former une **bordure pseudo-épithéliale** du côté de la Cavité Médullaire (pour les diaphyses des os long.)  
[120]



## 2 – Croissance en Largeur

- Simultanément à cette croissance en longueur de l'os, on observe une croissance en Largeur de l'Os à partir du **Périchondre**. Ce dernier va (par ossification membraneuse) donner des spicules d'os périostique qui vont former des couches successives et ainsi permettre cette croissance en largeur.



## ■ l'ossification membraneuse,

### A) Présentation & Os concernés

- C'est donc la formation de l'os lamellaire à partir d'un **tissu fibreux**.
- Ce type d'ossification concerne surtout les os de la voûte du crâne et certains os de la base du crâne.
- **Ce type d'ossification est retrouvé dans les phases précoces d'ossification endochondrale.**

### B) Déroulement de l'Ossification Membranaire

1 - Initialement, notre tissu membraneux est indifférencié. Il est composé de **cellules mésenchymateuses** et de **fibroblastes**.

2 - A partir de ces cellules « neutres », nous allons observer la formation d'**ostéoblastes** qui vont se regrouper en îlots au sein même du tissu mésenchymateux. Ces îlots d'ostéoblastes vont former dans un premier temps de l'**Ostéoïde** (*Portion de Matrice Osseuse Organique*) qui va se différencier par la suite en **os réticulaire** sous forme de spicules qui, en fusionnant, vont former un **os immature**.

3 – Au sein de ces zones de fusions, certains ostéoblastes vont positionner des **fibres de collagène** afin de créer les premières lamelles larges de l'**os Haversien**.

■ l'ossification périostique, encore appelée périchondrale, produite à partir du tissu conjonctif recouvrant l'os (périoste) ou le cartilage (périchondre). Ce tissu est formé d'une couche externe fibreuse et d'une couche interne cellulaire. Les cellules ostéoformatrices de la couche interne génèrent des couches successives d'os lamellaire périostique qui sera ensuite remanié en os compact haversien (tables externe et interne de la voûte crânienne, corticale des os longs). Ce type d'ossification permet d'assurer la croissance en épaisseur de l'os.

## B) Classification des ostéochondrodysplasies condensantes

Les ostéochondrodysplasies condensantes appartiennent aux groupes 24 (« ostéocondensation sans modification de forme des pièces osseuses ») et 25 (« ostéocondensation avec atteinte métaphysaire et/ou diaphysaire ») de la classification internationale.

**Radiographiquement**, elles ont en commun une densité osseuse accrue, focale ou diffuse. Elles peuvent s'accompagner de troubles plus ou moins marqués du modelage métaphysaire.

Certaines d'entre elles s'accompagnent d'une atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification enchondrale par anomalies de résorption de l'os primaire ou secondaire.

D'autres s'accompagnent d'une atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification membraneuse, avec atteinte essentiellement diaphysaire, crânienne ou craniodiaphysaire.

Enfin, les dysplasies ostéocondensantes peuvent s'associer entre elles

<b>Atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification enchondrale</b>	
<b>Anomalies de résorption de l'os primaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéopétrose</li> <li>– Pycnodysostose</li> <li>– Ostéoméso-pycnose</li> </ul>
<b>Anomalies de résorption de l'os secondaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Énostose (îlot condensant bénin)</li> <li>– Ostéopoecilie (ostéopoïkilose)</li> <li>– Ostéopathie striée</li> <li>– Dysplasie sponastrime</li> </ul>
<b>Atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification membraneuse</b>	
<b>Atteinte diaphysaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mélorhéostose</li> <li>– Dysplasie diaphysaire progressive (maladie de Camurati-Engelmann)</li> <li>– Sclérose diaphysaire multiple héréditaire (maladie de Ribbing)</li> <li>– Dysplasie diaphysaire avec anémie</li> <li>– Dysplasie de Kenny-Caffey</li> </ul>
<b>Atteinte crânienne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperostose endostée</li> <li>– Maladie de van Buchem</li> <li>– Maladie de Worth</li> <li>– Sclérostéose</li> </ul>
<b>Atteinte craniodiaphysaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysplasie craniodiaphysaire</li> <li>– Dysplasie de Lenz-Majewski</li> <li>– Hyperphosphatasie héréditaire (maladie de Paget juvénile ou ostéoectasie)</li> </ul>
<b>Troubles marqués du modelage diaphysaire</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysostéosclérose</li> <li>– Dysplasie de Pyle</li> <li>– Dysplasie craniométaphysaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysplasie frontométaphysaire</li> <li>– Dysplasie oculodento-osseuse</li> <li>– Dysplasie trichodento-osseuse</li> </ul>
<b>Associations de plusieurs dysplasies ostéocondensantes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Type I</b> : mélorhéostose, ostéopoecilie et ostéopathie striée</li> <li>– <b>Type II</b> : ostéopathie striée, sclérose crâniale</li> <li>– <b>Type III</b> : ostéopathie striée, ostéopoecilie et sclérose crâniale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Type IV</b> : ostéopathie striée, hyperostose corticale généralisée</li> <li>– <b>Type V</b> : ostéopathie striée, ostéopétrose</li> <li>– <b>Type VI</b> : ostéopoecilie, dysplasie diaphysaire progressive</li> </ul>

## **C) Ostéochondrodysplasies condensantes avec atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification enchondrale**

### **1) Anomalies de résorption de l'os spongieux primaire :**

Ces ostéochondrodysplasies condensantes sont caractérisées par l'accumulation d'une matrice cartilagineuse calcifiée dans la cavité médullaire (d'où une importante ostéocondensation radiographique). Il peut s'y associer un défaut du modelage métaphysaire en raison d'une diminution concomitante de la résorption endostée.

#### **a)Ostéopétrose**

Elle correspond à un groupe hétérogène d'affections caractérisées par une diminution de la résorption osseuse en raison d'un dysfonctionnement des ostéoclastes.

Il s'agit d'une maladie héréditaire liée à des mutations géniques, principalement des gènes TCIRG1, CICN7 ou OSTM1.

On distingue 4 formes principales en fonction du mode de transmission, des aspects cliniques et radiologiques et du pronostic, mais il en existe d'autres :

■ **Ostéopétrose maligne infantile** de transmission autosomique récessive. Elle est découverte à la naissance, voire avant, ou dans la jeune enfance. Elle est habituellement spontanément létale dans les premières années de vie en raison d'une anémie sévère et des infections à répétition. Ceci explique qu'elle soit appelée « ostéopétrose maligne ».

**Cliniquement**, les patients présentent une macrocrânie, des complications nerveuses (surdité, cécité) et surtout, une insuffisance médullaire sévère pouvant entraîner le décès en l'absence de greffe de moelle osseuse.

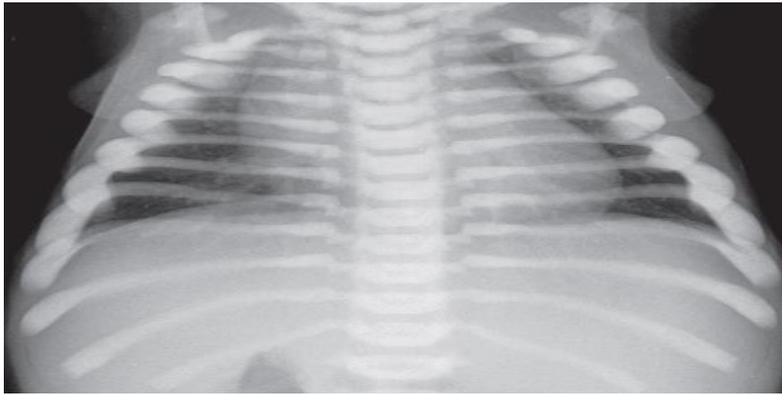
**Radiographiquement**, l'ostéopétrose infantile se traduit par une ostéocondensation diffuse, homogène, du squelette. Un aspect de striations denses longitudinales ou transversales est parfois observé, plus rarement un aspect « d'os dans l'os »

**Au crâne**, l'ostéocondensation intéresse la base du crâne et s'accompagne d'un rétrécissement des foramens nerveux et vasculaires, dont le retentissement sur les structures vasculonerveuses est bien objectivé par l'IRM.

**Aux os tubulaires**, on note une perte de la différenciation entre l'os cortical et la cavité médullaire et une oblitération de la cavité médullaire.

**Les métaphyses** présentent des troubles du modelage qui se majorent avec le temps (métaphyses déformées en « flacon d'Erlenmeyer »).

Ostéopétrose maligne infantile (patients différents). Ostéocondensation diffuse et homogène du rachis cervical avec fracture de l'arc postérieur de C2



Ostéocondensation diffuse et homogène du rachis cervical avec fracture de l'arc postérieur de C2

Du rachis et du gril costal



Aspect d'os dans l'os du membre supérieur

Troubles de modelage métaphysaire (aspect en « flacon d'Erlenmeyer »)

Fracture du col fémoral gauche

**Les complications** fracturaires sont fréquentes

Chez le nourrisson, des appositions périostées et un rachitisme (élargissement du cartilage de croissance et irrégularités de son bord métaphysaire) peuvent être observés.

**En IRM**, la moelle osseuse est en hyposignal marqué sur l'ensemble des séquences. Des zones d'hyperactivité hématopoïétique sont parfois visibles sous la forme de plages plus hyperintenses en T2 (lesquelles sont plus radiotransparentes et plus hyperfixantes en scintigraphie Tc-99m). Leur distribution témoigne de celle de la moelle hématopoïétique (crâne et extrémité des os longs avant un an, voûte du crâne et diaphyse entre 3 et 5 ans).

**Le traitement** repose sur la transplantation de moelle osseuse ou l'administration d'Interféron humain recombiné et de corticoïdes ;

Ostéopétrose : points clés.

Forme maligne infantile	Forme « bénigne » juvénile ou adulte
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéocondensation uniforme du squelette</li> <li>– Troubles du modelage métaphysaire</li> </ul>	<p><b>Type I</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéocondensation uniforme du squelette</li> <li>– Pas de risque fracturaire accru</li> </ul> <p><b>Type II (maladie d'Albers-Schönberg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéocondensation en « maillot de rugby » du rachis</li> <li>– Aspect « d'os dans l'os »</li> <li>– Risque fracturaire accru</li> </ul>

■ **ostéopétrose « bénigne » juvénile ou adulte** de transmission autosomique récessive. Elle est découverte plus tardivement chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte. Les patients présentent une anémie modérée, des douleurs osseuses ou des fractures. Ils peuvent aussi être asymptomatiques. On en distingue deux sous-types :

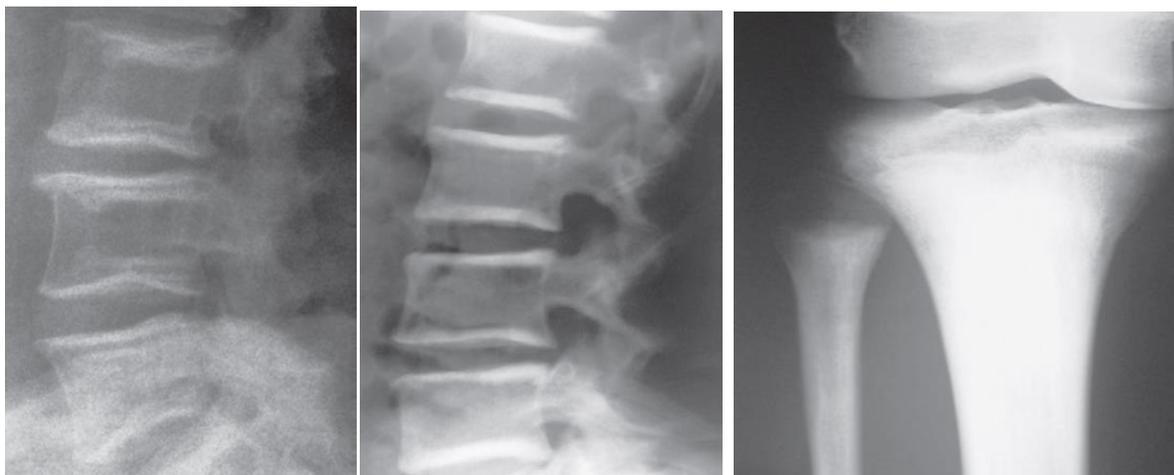
**-type I** : les patients sont asymptomatiques ou présentent des douleurs osseuses mais il n'existe pas de risque fracturaire accru.

**Radiographiquement**, l'ostéocondensation est uniforme et prédomine au crâne (voûte notamment), au rachis et aux os longs,

**- type II** (ou maladie d'Albers-Schönberg) : les patients présentent des douleurs osseuses ou des compressions des nerfs crâniens. Le risque fracturaire est accru (incluant la déformation du col fémoral en coxa vara, l'épiphyseolyse et la spondylolyse), de même que le risque d'infection osseuse.

## Radiographiquement,

- l'ostéocondensation n'est pas uniforme, il existe une alternance de bandes ostéocondensées et de bandes d'os normal, suggérant une évolution cyclique (périodes de formation osseuse défectueuse alternant avec des périodes de formation osseuse normale).
- Au crâne, l'ostéocondensation prédomine à la base.
- Au rachis, l'ostéocondensation présente une distribution en « maillot de rugby »
- Au bassin, elle revêt l'aspect « d'os dans l'os », particulièrement à l'os iliaque. Aux os tubulaires, l'ostéocondensation est plus uniforme et peut s'accompagner ou non de troubles du modelage métaphysaire ;



Aspect d'os dans l'os des corps vertébraux.

Ostéocondensation en maillot de rugby des corps vertébraux,

Ostéocondensation métaphysodiaphysaire du tibia avec discrets troubles du modelage associés

■ **ostéopétrose intermédiaire**, de transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une forme extrêmement rare. Les signes cliniques et radiographiques sont plus modérés que dans l'ostéopétrose infantile ;

■ **ostéopétrose associée à une acidose tubulaire rénale** (marble brain disease). Transmise sur un mode autosomique récessif, cette forme est secondaire à une mutation du gène de l'anhydrase carbonique de type II. Elle se révèle dans la jeune enfance par une petite taille, une hypotonie avec faiblesse musculaire, des fractures pathologiques et dans la plupart des cas, un retard mental. Les signes radiographiques sont très similaires aux autres types d'ostéopétrose mais il semble y avoir un certain degré de régression spontanée de l'ostéocondensation à la fin de l'enfance. Tous les patients présentent des calcifications intracérébrales des noyaux gris centraux.

## **b)Pycnodysostose**

### **Définition**

La pycnodysostose est une maladie génétique lysosomale caractérisée par une ostéosclérose du squelette, une petite taille et une fragilité osseuse.

### **Epidémiologie**

La pycnodysostose est très rare, sa prévalence exacte est inconnue mais elle est inférieure à 1/100 000.

### **Description clinique**

La maladie est découverte à un âge variable, allant de 9 mois à 50 ans. En général, le diagnostic est posé dans l'enfance mais il arrive que l'affection ne soit décelée qu'à l'âge adulte, à l'occasion d'une fracture ou d'un examen systématique.

Les manifestations très fréquentes sont une ostéosclérose, une petite taille ou un nanisme, une acro-ostéolyse des phalanges distales, une fragilité osseuse avec fractures spontanées et une dysplasie des clavicules. Les patients présentent des malformations crâniennes caractéristiques : un crâne volumineux avec présence d'os wormiens et persistance de la fontanelle antérieure, une mandibule petite.

Des anomalies dentaires telles que des dents cariées, mal implantées ou de forme anormale (pointues ou coniques) et un retard d'éruption dentaire peuvent être observés. Les ongles sont parfois irréguliers et fendillés. Très rarement, la maladie est associée à une anémie, une hépatosplénomégalie, des altérations hématologiques, une détresse respiratoire et des apnées du sommeil. L'insuffisance staturale est variable mais plutôt modérée (1m35 à 1m50).

### **Étiologie**

La pycnodysostose est due à des mutations du gène de la cathepsine K (localisé en 1q21), une enzyme lysosomale sécrétée par les ostéoclastes qui permet le clivage des protéines de la matrice osseuse (collagène de type I, ostéonectine ou ostéopontine).

### **Méthode(s) diagnostique(s)**

Le diagnostic est clinique et doit être confirmé par un examen radiographique complet du squelette et des radiographies du crâne.

### **Diagnostic(s) différentiel(s)**

Le diagnostic différentiel inclut l'ostéoporose, l'ostéopétrose, la dysplasie cleidocrânienne et l'acroostéolyse idiopathique.

### **Transmission :**

La transmission est autosomique récessive.

**Radiographiquement**, l'ostéocondensation squelettique est diffuse et uniforme (pas de striation ni d'aspect « d'os dans l'os »).

Elle peut cependant revêtir un aspect en cadre aux corps vertébraux.

**Au crâne**, l'ostéocondensation de la base et de la voûte s'accompagne d'os wormiens, d'une persistance anormale de la fontanelle antérieure, d'une hypoplasie de l'angle mandibulaire et d'un défaut de pneumatisation des sinus de la face.

**Au rachis**, chez le petit enfant, la fente vasculaire antérieure est parfois anormalement marquée, à l'origine d'un aspecten « bobine de fil » des corps vertébraux. Une hypoplasie du versant acromial de la clavicule est souvent présente.

**Aux os tubulaires**, les anomalies du modelage métaphysaire sont absentes ou discrètes. Aux extrémités, les phalanges distales des mains et des pieds sont partiellement amputées (acro-ostéolyse distinctive).



Pycnodysostose.  
Ostéocondensation uniforme du bassin et absence de troubles de modelage de l'extrémité proximale des fémurs.

### **Prise en charge et traitement**

La prise en charge est symptomatique et multidisciplinaire. Elle inclut une surveillance orthopédique, une prise en charge des fractures dont la consolidation est parfois ralentie, et une surveillance de la statique vertébrale afin de dépister les fréquents spondylolisthésis.

### **Pronostic**

Le pronostic est favorable, la maladie est peu évolutive

## **c)Ostéomésopycnose**

### **Définition**

L'ostéomésopycnose est un trouble squelettique bénin très rare caractérisé par une dysplasie qui se manifeste par une sclérose en aires de l'axe squelettique et une densité minérale osseuse augmentée

## Épidémiologie

La prévalence et l'incidence sont inconnues. Moins de 5 familles ont été rapportées, principalement en France.

## Description clinique

L'ostéomésopycnose peut être sous-diagnostiquée du fait de la confusion avec l'ostéopétrose (ostéopétrose d'Albers-Schönberg, voir ce terme).

Cette condition est généralement identifiée accidentellement à la radiographie, elle est très légère et parfois accompagnée de douleur. L'augmentation de la densité des plaques vertébrales, du pelvis et parfois du phémur supérieur a été rapportée dans quelques cas, ainsi qu'une cyphoscoliose et que des kystes phémoraux.

## Étiologie

Le mécanisme génétique de la maladie est inconnu.

## Transmission

La maladie suit un mode de transmission autosomique dominant

**En radiographie**, une ostéocondensation grossière, hétérogène s'observe essentiellement au rachis avec un discret renforcement le long des plateaux vertébraux (aspect en « maillot de rugby »), au bassin et parfois, à la partie proximale des os longs (fémur principalement) [268]. Il n'y a pas d'anomalie biologique ni scintigraphique



Ostéomésopycnose.

a. Ostéocondensation en « maillot de rugby », d'aspect plus grossier par comparaison avec l'ostéopétrose.

b. : Ostéocondensation plus hétérogène du bassin par comparaison avec la pycnodysostose (c).

## **2) Anomalies de résorption de l'os spongieux secondaire**

Ces dysplasies ostéocondensantes, caractérisées par un défaut de résorption et de modelage de l'os spongieux secondaire par les ostéoclastes, se traduisent par la présence de densités focales ou de striations de l'os trabéculaire.

### **a) Énostose (îlot condensant bénin)**

Il s'agit d'une plage d'os lamellaire compacte, mature, située dans l'os spongieux. L'énostose est fréquente, asymptomatique et s'observe à tout âge.

Elle peut être unique ou multiple (20 % des cas). Elle prédomine au squelette axial (côtes, rachis, bassin, cols fémoraux) mais les os longs et les petits os des extrémités peuvent être affectés.

Aux os longs, l'énostose siège essentiellement dans l'épiphyse ou la métaphyse.

Sa taille est variable, habituellement de l'ordre de quelques millimètres mais des énostoses de grande taille (plus de 2 cm), encore appelées énostoses géantes, sont parfois observées au rachis ou au bassin.

L'énostose ne fixe classiquement pas en scintigraphie, bien que quelques exceptions aient été rapportées, notamment en cas d'énostoses de grande taille.

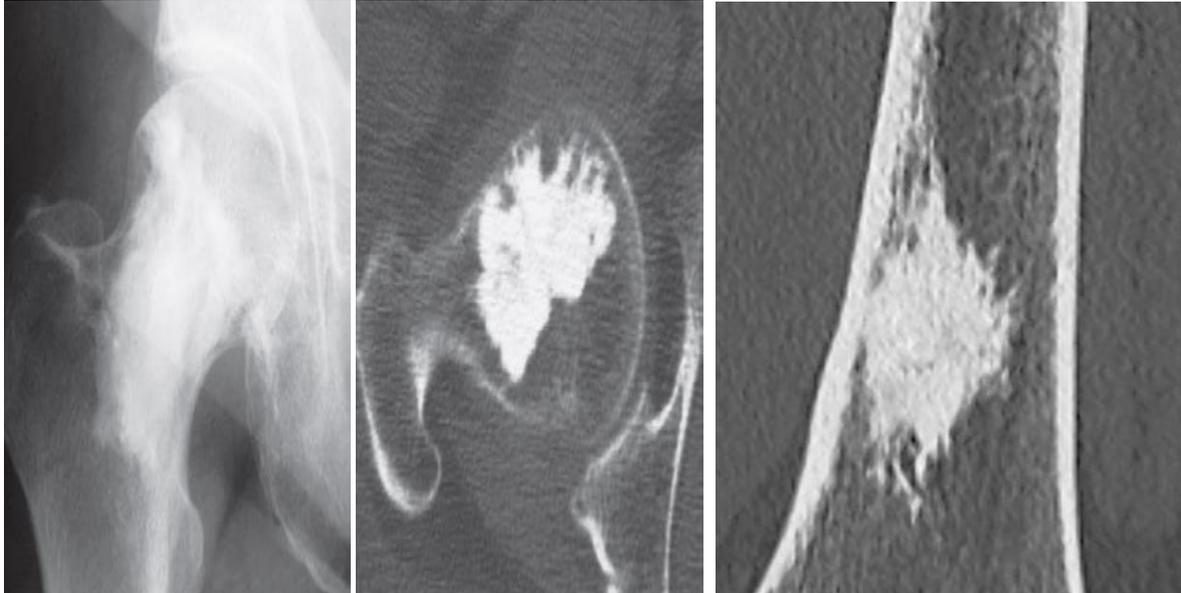
### **En radiographie et au scanner, l**

- la lésion est dense de façon homogène, ronde ou volontiers oblongue dans l'axe des travées osseuses.



Énostose (îlot condensant bénin). Notez l'ostéocondensation arrondie et l'aspect spiculé des contours de cette énostose d'une base métacarpienne (a) et l'ostéocondensation oblongue, de contours spiculés et de siège juxtacortical de cette énostose du pouce (b).

- Elle se situe souvent (mais pas toujours) au voisinage d'une corticale. Elle peut être de grande taille (énostose « géante ») .



Énostose (îlot condensant bénin) « géante » du col fémoral (a) dont l'aspect spiculé des contours est bien visible au scanner (b).

Énostose (îlot condensant bénin) « géante » du fémur

- Ses contours sont nets et spiculés en raison de l'épaississement des travées osseuses adjacentes. Ces éléments permettent habituellement de la différencier d'une métastase ostéocondensante, souvent moins dense, de contours flous et non spiculés.

**En IRM**, l'énostose est en hyposignal sur l'ensemble des séquences. L'aspect spiculé de ses contours est parfois visible et il n'existe habituellement pas d'anomalie de signal de la moelle osseuse environnante.

Le plus souvent, la taille de l'énostose est stable dans le temps mais elle peut lentement augmenter ou diminuer, avec parfois disparition de la lésion.

Une augmentation de taille rapide (supérieure à 25 % en 6 mois ou 50 % en 1 an) doit conduire à une biopsie osseuse.

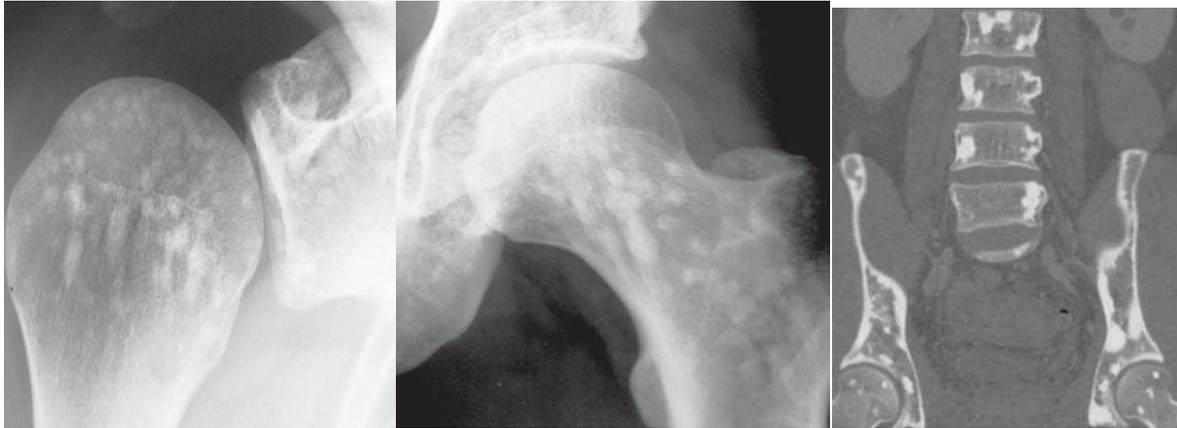
### **b) Ostéopocilie (ostéopoïkilose)**

L'ostéopocilie est une dysplasie osseuse sclérosante bénigne et rare. Le terme utilisé par Ledoux-Lebard pour désigner une affection du **tissu osseux** se transmettant héréditairement selon le mode dominant (il suffit que l'un des deux parents porte l'anomalie chromosomique pour que la descendance présente cette affection).

Une mutation du gène LEMD3 en serait la cause, comme dans l'ostéopathie striée et la mélorhéostose, auxquelles elle peut être associée.

L'ostéopocilie est habituellement de découverte radiographique fortuite mais elle peut être associée (un quart des cas) à une dermatofibrose lenticulaire disséminée (syndrome de Buschke-Ollendorf). De vagues douleurs articulaires sont rarement rapportées.

**En radiographie**, elle se manifeste comme de multiples énostoses de distribution habituellement symétrique, avec une prédilection pour les épiphyses et les métaphyses des os longs, le carpe, le tarse, la scapula et le bassin.



Ostéopocilie. Notez les nombreuses érostoses de l'épaule ,du fémur, du rachis et du bassin.

L'atteinte des autres pièces osseuses est plus rare et habituellement moins marquée. Ces érostoses ne sont généralement pas objectivées avant l'âge de 3 ans.

On n'observe habituellement pas d'hyperfixation scintigraphique.

### **c)Ostéopathie striée**

Encore appelée ostéopocilie striée ou maladie de Voorhoeve, l'ostéopathie striée survient de manière sporadique ou est transmise sur un mode autosomique dominant (mutation du gène LEMD3).

Elle est habituellement asymptomatique mais les formes associées à une ostéocondensation craniofaciale peuvent être source de rétrécissement des foramens nerveux et vasculaires de la base du crân.

### **Physiopathologie**

L'ostéopathie striée proprement dite, est une anomalie de la structure du tissu osseux qui en plus des caractéristiques précédemment citées dans l'ostéopocilie,

s'observe avec une grande fréquence dans certains syndromes (maladie se caractérisant par la présence de plusieurs symptômes) dont les plus fréquents sont :

- **L'hypoplasie dermique en aire.**
- Le syndrome associant une intensification du tissu composant le crâne et une ostéopathie striée. Cette maladie signalée par **Bloor et Hurt** semble être transmise selon le mode génétique dominant autosomique

Ce syndrome de la sclérose de la voûte de la base du crâne avec ostéopathie striée, se complique quelquefois d'une compression des nerfs crâniens, qui sont les nerfs rattachés à l'encéphale. Le nerf le plus particulièrement touché est le **nerf auditif** ce qui entraîne une diminution de l'audition. En plus de ce symptôme, on a remarqué des anomalies portant sur les vertèbres, et tout particulièrement un **spondylolisthésis**. Il s'agit d'un glissement vers l'avant d'une vertèbre par rapport à une autre vertèbre située en dessous. Ce type de symptôme s'observe essentiellement au niveau de la cinquième vertèbre lombaire, qui va glisser sur le sacrum. Certains auteurs qui ont décrit cette maladie (Kornreich et Coll) ont remarqué également, la présence d'un palais divisé.

- Le syndrome de Pierre Robin est une malformation rare, qui associe une diminution de volume et une mauvaise position de la **mandibule** une fissure du palais, une langue anormalement placée dans la bouche (glossoptose), et des troubles de l'appareil respiratoire. Certains patients présentent également des malformations cardiaques. Il s'agit du syndrome du 1er arc. Ce syndrome (ensemble de signes) consécutif à un problème du 1er arc branchial, ou parfois des deux premières poches branchiales, associe des malformations de la face, et les oreilles. Chez l'homme, les arcs branchiaux, au cours du développement de l'embryon, vont devenir au fur et à mesure que se déroule la morphogenèse, les régions correspondant aux faces latérales de la tête et du cou (mâchoire, oreille).

**En radiographie**, elle se traduit par des striations denses, verticales de tous les os de formation enchondrale (base du crâne et clavicule exceptées). Aux os longs, ces striations habituellement bilatérales prédominent dans la région métaphysaire, notamment aux fémurs .

Une augmentation de la densité osseuse peut être observée aux côtes, vertèbres, bassin , carpe et tarse.



Ostéopathie striée. Notez les striations verticales des métaphyses fémorale et tibiale et l'aspect radiaire des striations aux ailes iliaques et l'ostéocondensation du bassin.

Il n'y a pas d'hyperfixation scintigraphique. L'ostéopathie striée peut être associée à une ostéoporose juvénile idiopathique ou au syndrome de Goltz-Gorlin.

Ce dernier comporte des anomalies cutanéomuqueuses, oculaires, rénales, dentaires et des malformations du squelette appendiculaire et/ou axial.

Les striations des os longs sont alors plus étendues (striations diaphysaires). L'acronyme « FOCAL » est parfois utilisé par les Anglo-Saxons pour désigner le spectre syndromique : Female (prédominance féminine), Osteopathia striata (ostéopathie striée), Coloboma (colobome oculaire), Absent ectodermis-mesodermis-endodermis derived elements (absence d'éléments ecto, méso ou endodermiques) et Lobster claw deformity (ectromélie avec main en « pince de homard »).

#### **d) Dysplasie sponastrime**

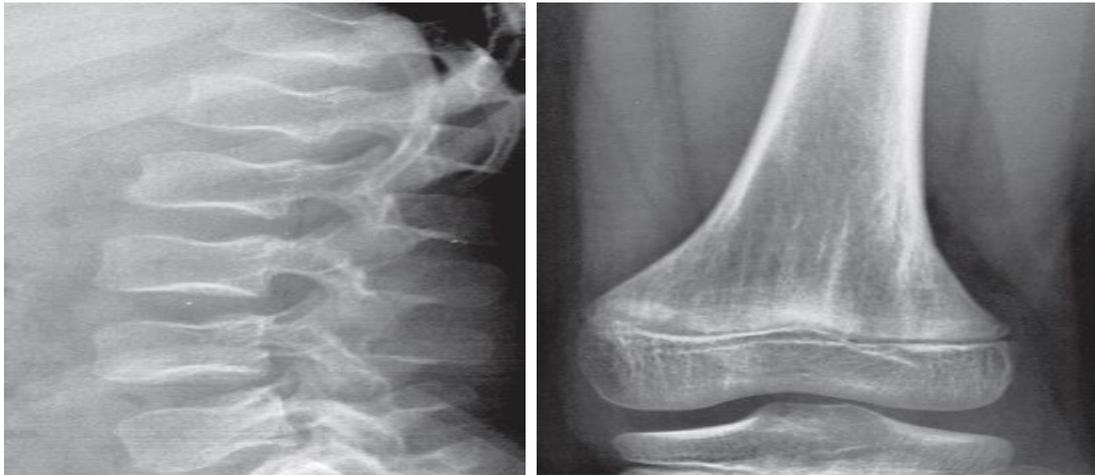
« Sponastrime » est un acronyme anglo-saxon (Spondylo Nasal Striated Metaphyse) utilisé pour désigner une dysplasie osseuse transmise sur un mode autosomique récessif et incluant des anomalies rachidiennes (platyspondylie), nasales et des striations métaphysaires des os longs.

Les autres signes cliniques les plus fréquents sont un nanisme modéré et un aspect pseudo-oriental de la face en raison d'une hypoplasie de l'étage moyen et de l'ensellure nasale.

**Les radiographies** du rachis n'objectivent pas d'ostéocondensation vertébrale (à la différence de l'ostéopathie striée) mais des anomalies morphologiques caractéristiques, visibles dès le plus jeune âge mais s'atténuant avec la croissance osseuse : vertèbres « en poire » (aspect globuleux de la partie antérieure des corps vertébraux contrastant avec la partie postérieure, normale ; scalloping postérieur des corps vertébraux). Un aspect « en bulbe » de l'extrémité proximale des humérus et/ou des fémurs peut aussi être observé précocement mais il s'atténue avec le temps.

À l'inverse, les striations verticales des métaphyses des os longs apparaissent plus tardivement et persistent dans le temps. Elles prédominent au genou.

Un retard de maturation osseuse non spécifique est fréquent



Dysplasie sponastrime. Notez la déformation des corps vertébraux (a) et les striations verticales de la métaphyse fémorale distale, peu nombreuses (b).

## **D) Ostéocondrodysplasies condensantes avec atteinte prédominante ou exclusive de l'ossification membraneuse**

Elles sont caractérisées par une formation osseuse périostée exubérante et/ou une résorption osseuse endostée déficiente en différents sites d'ossification membraneuse.

### **1) Atteinte essentiellement diaphysaire**

#### **a) Mélorhéostose**

Elle survient de manière sporadique et affecte principalement le squelette appendiculaire et beaucoup plus rarement le squelette axial.

Sa pathogénie reste incertaine : mutation du gène LEMD3 comme l'ostéopathie striée et l'ostéopocilie, infection embryonnaire précoce d'un nerf sensitif induisant des anomalies dans le sclérotome correspondant, mosaïcisme.

Elle peut être découverte à un âge variable mais volontiers durant l'enfance.

Elle est asymptomatique ou se traduit par des douleurs, une tuméfaction, une limitation de la mobilité articulaire ou, dans les formes sévères, une inégalité de longueur et/ou une déformation osseuse.

Des anomalies des tissus mous en regard peuvent être associées (fibrose et atrophie sous-cutanées, anomalies de la pigmentation, masses para-articulaires). Ces dernières précèdent souvent les anomalies osseuses et sont volontiers symptomatiques. La mélorrhéostose peut affecter un seul os (forme monostotique), un membre (forme monomélique) ou plusieurs os (forme polyostotique).

Une atteinte bilatérale est exceptionnelle. Le membre inférieur est beaucoup plus souvent touché que le membre supérieur tandis que le crâne et la face, les côtes et les vertèbres sont rarement affectés.

**L'aspect radiographique** est celui d'une prolifération osseuse ondulée « en coulée de bougie », parallèle au grand axe de l'os, le long d'un ou plusieurs os.

Cette hyperostose n'affecte qu'un seul versant de la pièce osseuse et peut être associée, plus tardivement, à une hyperostose endostée rétrécissant ou oblitérant le canal médullaire.

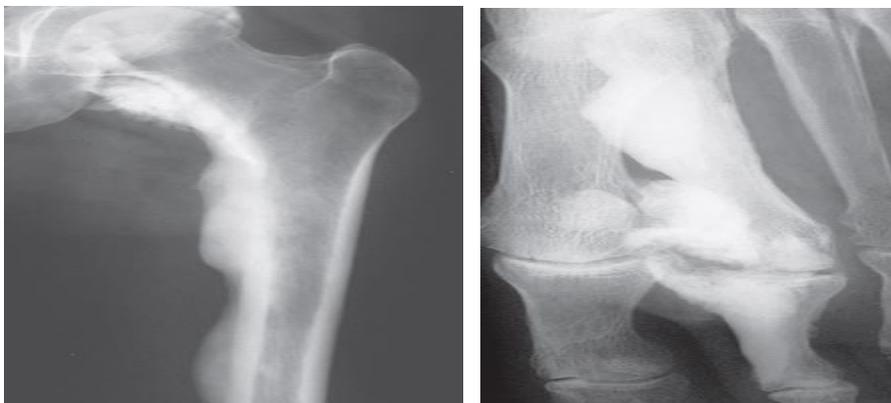
L'aspect est habituellement caractéristique aux os longs.

L'autre aspect radiographique que l'on peut rencontrer mime une ostéopathie striée (les deux dysplasies peuvent cependant être associées) mais dans la mélorrhéostose, les striations sont plus larges, unilatérales et excentrées.

Un aspect proche de celui d'un ostéome (bassin) ou d'une ostéopocilie (carpe, tarse) est également possible.

Des ossifications para-articulaires peuvent prolonger la coulée osseuse dans les tissus mous et aboutir parfois à une ankylose de l'articulation affectée.

Une extension intra-articulaire est très rare mais possible.



Mélorrhéostose. Notez l'atteinte périarticulaire au fémur et au 2e rayon du pied.

**En IRM**, la coulée osseuse est en hyposignal quelle que soit la séquence.

Une prise de contraste immédiatement au contact de la coulée de même qu'un hypersignal T2 focal de la moelle osseuse peuvent parfois s'observer et pourraient témoigner de la présence d'un os moins mature.

L'IRM est surtout utile pour l'étude des tissus mous para-articulaires lorsqu'une intervention chirurgicale correctrice est envisagée.

Le signal des masses osseuses des tissus mous est plus variable. Il peut être très hétérogène selon le degré de minéralisation et la présence de tissu graisseux ou fibrovasculaire.

L'IRM permet également d'objectiver le développement éventuel d'une bursite au contact d'une coulée osseuse de forme agressive pour les tissus mous adjacents.

**En scintigraphie**, la coulée osseuse fixe intensément le traceur radioactif.

La mélorrhéostose peut être associée à d'autres dysplasies squelettiques.

Elle a également été rapportée en association à une neurofibromatose, une sclérose tubéreuse de Bourneville, un rachitisme hypophosphatémique et diverses lésions des tissus mous.

**Le traitement** est habituellement symptomatique. Un effet bénéfique des biphosphonates a été rapporté dans une forme très étendue de mélorrhéostose.

### **b) Dysplasie diaphysaire progressive : (maladie de Camurati-Engelmann)**

La maladie de Camurati est une ostéopathie hyperostosante qui se caractérise par des scléroses localisées de la diaphyse des os longs, et plus rarement du crâne, avec parfois une compression des nerfs crâniens.

La maladie de Camurati se transmet selon le mode autosomique dominant (il suffit que l'un des deux parents porte l'anomalie génétique pour que la descendance ait la maladie), ou apparaît congénitalement (à la naissance).

### **Classification**

On distingue deux types de pathologies :

- Le **SCE** lié à des mutations du gène TGFB1 (acronyme issu de l'anglais Transforming Growth Factor Beta 1).
- Le **syndrome de Camurati-Engelmann de type II** correspondant à une pathologie sans relation avec une mutation génétique, c'est-à-dire une transformation d'un gène situé sur un chromosome. Plus précisément, un gène est un segment d'ADN capable de donner des ordres pour que soit fabriqué n'importe quel élément de l'organisme. L'ADN est le constituant intime des chromosomes, qui permet ainsi de transmettre les propriétés héréditaires de tous les êtres vivants

### **Symptômes**

Les symptômes de la maladie de Camurati apparaissant durant l'enfance sont :

- Des douleurs osseuses dans les jambes associées à une faiblesse des muscles et une diminution du volume de ceux-ci (**hypotrophie**).
- **céphalées**.
- Un retard pubertaire avec **hypogonadisme**.
- Une **maigreur**.
- Une **asthénie**.
- Des difficultés à marcher : le patient présente une démarche dandinante (mouvement régulier est rythmé), s'associant parfois à des pieds plats.
- Un retard de croissance.
- Quelques patients seulement présentent des troubles de l'audition.

### **Physiopathologie**

La maladie de Camurati fait partie des **ostéochondrodysplasies** se caractérisant par une atteinte osseuse, s'accompagnant d'une exagération de la fabrication du tissu osseux de certains os comme le fémur, ou humérus, entre autres. Cette pathologie d'origine congénitale et génétique, exceptionnelle, est associée à d'autres symptômes.

Les autres os concernés sont :

- Le tibia.
- Le cubitus.
- Le radius.
- La base du crâne.

### **Biologie :**

- Anémie.
- Leucopénie (diminution du nombre des globules blancs).
- Augmentation de la vitesse de sédimentation.
- Les *examens histologiques* (observation des tissus au microscope) montrent des anomalies de structure des fibres musculaires, et des cellules constituant les muscles.

### **sur le plan radiographique**

- par un épaississement cortical, périosté et endosté, habituellement bilatéral et symétrique, et une ostéocondensation.

L'épaississement cortical périosté entraîne un élargissement des os longs alors que le manque de résorption endostée entraîne un rétrécissement de la cavité médullaire.

Cet épaississement cortical prédomine à la partie moyenne de la diaphyse des os longs mais il peut être associé à une atteinte métaphysaire.

- Les épiphyses sont épargnées.
- Le fémur, le tibia et la fibula sont les os le plus souvent touchés.
- La base du crâne peut être modérément condensée, de même que la partie postérieure des corps vertébraux, leur arc postérieur et les côtes.



Dysplasie diaphysaire progressive (maladie de Camurati-Engelmann). Notez l'élargissement fusiforme des tibias et des fibulas qui présentent un épaississement cortical.

La **scintigraphie** pourrait permettre évaluer l'extension de la dysplasie et son amélioration sous traitement.

### Traitement

- Les équipes médicales spécialisées (service hospitalier de pédiatrie) utilisent, pour traiter cette pathologie, des **corticoïdes** (cortisone) qui apportent une nette amélioration en ce qui concerne le tableau clinique symptomatologique (symptômes que présentent le jeune patient), et plus spécifiquement les douleurs.
- Les autres symptômes améliorés sont ceux apparaissant à la radiographie (épaississement en particulier).

### **c) Sclérose diaphysaire multiple héréditaire**

(Maladie de Ribbing)

Elle est très similaire à la maladie de Camurati-Engelmann mais s'en différencie par son caractère a ou paucisymptomatique, son début plus tardif (adolescence), son atteinte osseuse plus modérée et par l'absence d'ostéocondensation du crâne.

### **d) Dysplasie diaphysaire avec anémie**

La dysplasie hémato-diaphysaire de Ghosal (DHDG) est une maladie rare caractérisée par une densité osseuse augmentée (prédominant au niveau des diaphyses) et une anémie arégénérative corticosensible

Elle se transmet de manière autosomique récessive.

### **Epidémiologie**

La prévalence exacte est inconnue. La DHDG a été décrite dans plusieurs familles non apparentées d'origine indienne et du Moyen-Orient.

### **Etiologie**

La DHDG est associée à des mutations du gène *TBXAS1* (codant pour la thromboxane synthase).

Elle est également très similaire à la maladie de Camurati-Engelmann mais elle s'en différencie par la présence d'une anémie avec ou sans splénomégalie, des anomalies de modelage des os longs pouvant entraîner une déformation « en flacon d'Erlenmeyer » et par l'absence d'ostéocondensation du crâne.

### **e) Dysplasie de Kenny-Caffey**

Cette dysplasie de transmission autosomique dominante (type I) ou récessive (type II) se traduit par un épaissement endosté symétrique de la corticale diaphysaire des os longs, entraînant un rétrécissement de la cavité médullaire. Au crâne, un défaut de différenciation entre l'espace diploé et les tables externe et interne a été rapporté. Les patients présentent par ailleurs une petite taille avec un retard d'âge osseux, des hypocalcémies transitoires, des anomalies oculaires et l'absence de tissu parathyroïdien.



Dysplasie de Kenny-Caffey. Notez le rétrécissement de la cavité médullaire des os longs, bien visible à l'humérus.

<b>Dysplasie diaphysaire progressive (maladie de Camurati-Engelmann)</b>	<b>Dysplasie diaphysaire avec anémie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéocondensation et épaissement cortical de la diaphyse des os longs (atteinte bilatérale symétrique)</li> <li>– Ostéocondensation modérée de la base du crâne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéocondensation et épaissement cortical de la diaphyse des os longs (atteinte bilatérale symétrique)</li> <li>– Possibles troubles du modelage</li> <li>– Pas d'atteinte de la base du crâne</li> </ul>
<b>Sclérose diaphysaire multiple héréditaire (maladie de Ribbing)</b>	<b>Dysplasie de Kenny-Caffey</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéocondensation et épaissement cortical de la diaphyse des os longs (atteinte uni ou bilatérale asymétrique)</li> <li>– Pas d'atteinte de la base du crâne</li> </ul>	Épaississement cortical de la diaphyse des os longs (atteinte bilatérale asymétrique)

## **2) Atteinte essentiellement craniodiaphysaire**

### **a) Dysplasie craniodiaphysaire**

La dysplasie cranio-diaphysaire est une sclérose osseuse rare, d'expression phénotypique variable. Elle a été décrite chez moins de 20 cas dans la littérature. Une sclérose avec hyperostose massive généralisée du crâne et des os de la face conduit à des déformations sévères.

La plupart des cas décrits sont sporadiques, mais une observation de transmission apparemment récessive autosomique a concerné une mère et sa fille, chez lesquelles le degré d'hyperostose et de sclérose était plus sévère que chez les autres patients connus, et elles présentaient aussi une atteinte significative des métaphyses. Afin d'exclure le diagnostic de maladie de Camurati-Engelmann, une recherche de mutation du gène *TGFb1* doit être effectuée.

**Clinique** : elle se caractérise par un épaississement de la voûte crânienne et une diminution du volume crânien par rétrécissement des foramina de la face et du crâne, avec possible compression cérébrale par dépôts osseux illimités. La compression des nerfs crâniens, du foramen magnum, et de toutes les structures intracrâniennes peut conduire à la cécité, à la perte de l'audition, à une diplopie faciale, à une épilepsie et à un retard mental.

Un rétrécissement du canal vertébral par hyperostose au niveau cervical peut se compliquer à terme d'une quadriparésie. On observe au niveau des diaphyses des os longs une hyperostose avec sclérose et parfois un défaut de modelage des métaphyses. On peut observer un certain degré de sclérose au niveau des côtes, des clavicules et du bassin avec un défaut de modelage osseux, mais ces structures sont moins sévèrement atteintes.

**L'histologie** montre un nombre accru d'ostéoblastes, une biopsie de l'os pariétal montre une réduction des espaces aériens de la mastoïde, du conduit auditif externe et de l'oreille moyenne par hyperostose. Les osselets peuvent également être déformés. Une compression mécanique des fibres nerveuses et/ou un défaut de vascularisation lié à l'hyperostose peuvent conduire à un dysfonctionnement des nerfs crâniens. De même, on a observé des cas d'obstruction naso-lacrymale.

Un suivi des patients, avec des **IRM** à intervalles réguliers est important pour contrôler la progression de la dysplasie cranio-diaphysaire.

#### **Traitement :**

La chirurgie s'impose dans la plupart des cas à un certain degré d'évolution, sachant que les patients atteints posent des problèmes à l'anesthésiste, susceptible en particulier de rencontrer des difficultés de ventilation et d'intubation. Les compressions cérébrales avec signes d'hypertension intra-crânienne doivent faire l'objet de craniotomie de décompression avec élargissement de la fosse cérébrale antérieure et moyenne. Les bénéfices de la chirurgie, qu'elle concerne la sténose des choanes, le remodelage facial ou la dacryocystorhinostomie, sont souvent de courte durée. Une décompression de l'orbite et du nerf optique doit être pratiquée en cas d'œdème papillaire, mais là encore la reconstitution du tissu osseux peut être rapide, avec récurrence de l'œdème papillaire. Le seul traitement à long terme réside dans le contrôle de la néoformation osseuse rapide. Un traitement par calcitriol/calcitonine avec régime pauvre en calcium, ou l'administration de prednisone peut ralentir la progression de la maladie. Le diagnostic précoce de la maladie est important parce que les traitements ont plus de chance d'être efficaces s'ils débutent dans la petite enfance.

### **b) Dysplasie de Lenz-Majewski**

Le syndrome de Lenz-Majewski, est un ensemble de malformations, comportant :

- Un élargissement du crâne.
- Un développement insuffisant de la peau.
- Une syndactylie partielle.
- Une hernie inguinale.

Ce nanisme très rare survient de manière sporadique. Il associe une ostéocondensation et un épaissement progressif du crâne, de la face, des os tubulaires, des clavicules, des côtes et du rachis. Il existe également de fréquentes anomalies des extrémités. Les patients présentent par ailleurs des anomalies cutanées évocatrices, ainsi qu'un retard mental, une dysmorphie faciale et une dysplasie de l'émail dentaire. Il n'y a pas d'atteinte associée des nerfs crâniens.

Dans cette pathologie, les examens complémentaires (et plus particulièrement la radiographie), montrent :

- Une **hyperostose** (développement exagéré du tissu osseux) de nombreux os (base du crâne, face, os longs).
- La présence d'**abcès arthrifluents**, c'est-à-dire d'abcès froids (sans foyer infectieux), développés dans une articulation habituellement tuberculeuse, dont il entraîne la destruction.

### **c)Hyperphosphatasie héréditaire (maladie de Paget juvénile ou ostéoectasie)**

Transmise sur un mode autosomique récessif, elle est habituellement découverte dans la petite enfance en raison de douleurs osseuses et d'incurvation des membres, notamment des tibias.

La maladie de Paget se caractérise par une augmentation de volume (hypertrophie osseuse) et une déformation de certaines pièces osseuses du squelette humain. Parallèlement les os à proximité des os déformés sont quant à eux indemnes.

#### **Épidémiologie**

La maladie de Paget osseuse touche certaines pièces squelettiques alors que les os voisins sont indemnes.

Elle présente une incidence familiale bien que son mode de transmission génétique soit pour l'instant obscur.

Environ 2 à 3 % des sujets dont l'âge dépasse 40 ans présentent une maladie de Paget. Les hommes semblent plus atteints que les femmes.

Certains pays sont plus touchés que d'autres : la Nouvelle-Zélande, la Grande-Bretagne, l'Europe occidentale et l'Europe orientale.

Il existe des formes familiales de maladie osseuse de Paget TNFRSF11 (locus 18.q2211), SQSTM1 (locus 5q35) ou TNFRSF11D (locus 8q24) et la mutation est associée à une forme juvénile de la maladie qui est transmise selon le mode autosomique récessif c'est-à-dire qu'il est nécessaire que les deux parents portent l'anomalie génétique pour que la descendance présente la pathologie.

## Symptômes

Dans de nombreux cas la maladie de Paget est asymptomatique (sans signe) au début. Puis progressivement apparaissent des douleurs et une certaine fatigabilité. Les autres signes sont :

- Une raideur.
- Des déformation osseuses ( *tibias et fémurs incurvés, thorax aplati latéralement, bassin évasé, déformations de la colonne vertébrale à type de cyphose*).
- *Des maux de tête (céphalées) .*
- *Une baisse de l'acuité auditive et visuelle peut survenir.*
- *Une augmentation du périmètre du crâne.*
- *Des douleurs osseuses pénibles et non soulagées par les antalgiques. Elles sont essentiellement nocturnes et quelquefois secondaires à des compressions nerveuses ou à une arthrose des os de voisinage.*
- *Une dilatation des veines du cuir chevelu.*
- *Une ou des déformations du thorax avec apparition d'une cyphose donnant un aspect de singe au patient.*
- *Une démarche défectueuse.*
- *Des changements de forme des membres s'accompagnant d'une augmentation de la chaleur locale*
- *Des douleurs à la palpation des os.*
- *Un rétrécissement du canal rachidien.*

## Physiopathologie

La maladie de Paget de l'os touche l'ensemble du squelette il n'existe donc pas de discrimination osseuse. Néanmoins se sont essentiellement les os du bassin, le

fémur, le crâne, les vertèbres, la clavicule, l'humérus et surtout le tibia qui sont atteints.

Une variété de cellules : les ostéoclastes (cellules détruisant la matrice osseuse pour permettre de la reconstruire par les ostéoblastes qui une autre variété de cellules osseuses) sont anormalement actifs. Ils sont le plus souvent de grande taille et possèdent plusieurs noyaux. Les ostéoblastes qui servent à réparer l'os présentent également une activité accélérée.

Cette modification de la reconstruction osseuse a pour résultat un os hypertrophique et surtout fragile.

Cette variété d'os se caractérise également par une hyper calcification (excès de dépôt de carbonate de calcium) mais aussi par son remodelage à l'origine d'une transformation des os.

Les conséquences seront reprises dans le chapitre évolution mais dès maintenant on peut préciser que ce remodelage est quelquefois à l'origine d'une compression des nerfs de voisinage, d'arthrose des os à proximité de ceux atteints par cette maladie.

### **Diagnostic différentiel**

La maladie ne doit pas être confondue avec

- L'hyperparathyroïdie
- Des métastases d'un cancer osseux (plus particulièrement d'un cancer de la prostate ou du sein)
- Le myélome multiple.
- Une dysplasie fibreuse.

### **Biologie :**

- On constate une élévation des taux des phosphatases alcalines ou des phosphatases alcalines typiquement osseuses.

Les phosphatases alcalines, dont le taux est de :

1,5 à 4 unités pour 100 millilitres (Bodansky)

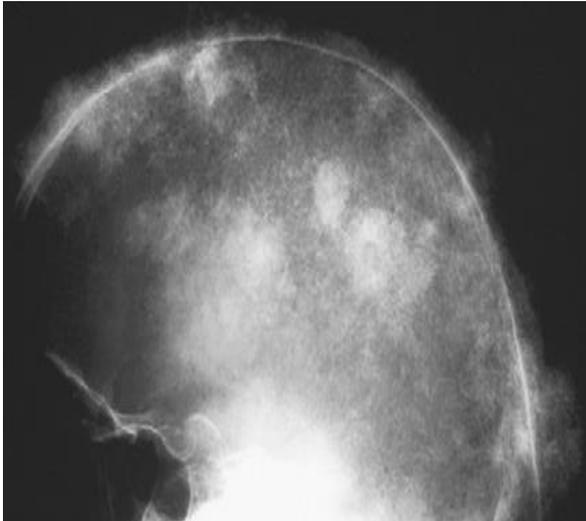
4 à 20 unités pour 100 ml (King Armstrong)

60 à 170 (UI) unités internationales par litre...

- On constate également une augmentation des liens croisés de pyridinoline dans les urines.

- L'hydroxyprolinurie est le témoin d'un important remaniement de la structure osseuse. Ceci est le résultat de l'ostéolyse plus ou moins compensée par une refabrication désordonnée avec néovascularisation trop importante de certaines pièces osseuses.
- La calcémie augmente quelquefois pendant le repos allongé, mais habituellement la calcémie est normale.
- La phosphorémie est normale.
- La calciurie est souvent augmentée.

**En radiographie**, les os longs sont élargis et incurvés, les corticales sont épaissies et présentent un aspect feuilleté caractéristique. La trame osseuse est floue, hétérogène. Les mains, le rachis, les côtes et le bassin présentent le même type d'anomalies. Au crâne, on observe un élargissement considérable du diploé et la présence de plages denses cotonneuses.



Hyperphosphatasie héréditaire. Notez la présence de plages cotonneuses denses d'aspect pagétoïde de la voûte du crâne.

L'administration de calcitonine donne de bons résultats.

Le pronostic de la maladie de Paget est d'autant plus favorable que l'âge d'apparition est avancé.

Les complications sont essentiellement rénales. Elles sont liées à l'hypercalciurie.

L'insuffisance cardiaque est la deuxième complication susceptible de survenir.

Enfin la dégénérescence sarcomateuse peut également aggraver le pronostic.

### **3)Atteinte essentiellement crânienne : hyperostose endostée (ou endostéale)**

Encore appelée hyperostose corticale généralisée, elle correspond à un groupe de dysplasies caractérisées par une sclérose endostée diffuse et symétrique des os tubulaires.

Trois formes ont été rapportées et diffèrent par leur mode de transmission, l'âge de début et l'atteinte associée ou non des nerfs crâniens :

■ **la maladie de van Buchem**. Transmise sur un mode autosomique récessif (lié au chromosome 17), elle semble débuter dès le jeune âge mais c'est essentiellement une maladie de l'adulte. Elle est plus fréquente en Hollande.

Se caractérise par :

- Une hyperostose corticale généralisée (exagération de la synthèse osseuse au niveau de la corticale de l'os ce qui entraîne une hypertrophie)
- une déformation de la mandibule Ceci entraîne une compression des nerfs crâniens aboutissant à une paralysie et à une surdité.
- Épaississement et sclérose de la voûte et de la base du crâne. La mandibule est également épaissie.



Maladie de van Buchem. Condensation osseuse et absence de modelage diaphysaire.

**Le scanner** objective facilement les atteintes de la base du crâne et plus spécifiquement les rétrécissements du conduit auditif interne ainsi que ceux du canal du nerf facial.

Cette dysplasie semble s'aggraver avec l'âge ;

■ **la maladie de Worth**. Elle est très similaire à la maladie de van Buchem mais elle est transmise sur un mode autosomique dominant et peut s'observer dès l'enfance.

C'est un trouble de l'ossification caractérisé par une densification squelettique généralisée, plus particulièrement de la voûte crânienne et des os longs tubulaires, qui n'est pas associée à un risque élevé de fractures.

### **Étiologie**

Le syndrome est dû à une mutation du gène *LRP5* qui conduit à une augmentation de la production osseuse.

### **Épidémiologie**

Le syndrome a été décrit dans moins de 10 familles.

### **Description clinique**

Les anomalies craniofaciales se développent durant l'adolescence et consistent en un front proéminent, des mâchoires larges et profondes, une racine du nez élargie, un torus palatin et un angle mandibulaire augmenté. Il n'y a pas d'atteinte des nerfs crâniens et les branches montantes de la mandibule sont épargnées ;

■ **la sclérostéose**. Elle est très similaire à la maladie de van Buchem mais elle est transmise sur un mode autosomique dominant et s'associe à une syndactylie et une dysplasie unguéale. Les manifestations cliniques débutent également plus précocement (vers l'âge de 5 ans).

## **E) Ostéochondrodysplasies condensantes avec troubles marqués du modelage métaphysaire :**

L'ostéocondensation anormale est la conséquence de troubles prédominant sur l'ossification enchondrale (pour les quatre premières dysplasies présentées) ou membraneuse (pour les deux dernières).

### **1)Dysostéosclérose**

Cette dysplasie, transmise sur un mode autosomique récessif ou lié à l'X, se manifeste durant la jeune enfance par une petite taille, des anomalies dentaires, une fragilité osseuse accrue et parfois une compression des nerfs crâniens.

La dysostéosclérose est une dysplasie squelettique caractérisée par une ostéosclérose et une platyspondylie progressives.

### **Etiologie**

La maladie est due à des mutations en *SLC29A3*. Ce gène code pour un transporteur nucléosidique. Les mutations de ce gène peuvent aussi être à l'origine

de l'histiocytose sinusale familiale avec lymphadénopathie massive, du syndrome H, et de l'hypertrichose pigmentée avec diabète insulino-dépendant (voir ces termes). Une consanguinité parentale a été notée dans quelques cas.

## **Épidémiologie**

Moins de 30 cas ont été rapportés dans la littérature à ce jour.

## **Description clinique**

Il existe une sclérose de la base du crâne, des côtes, de la clavicule, des omoplates, des régions médioclaviculaires et une fragilité osseuse importante. Les patients présentent un front proéminent, un visage étroit, un aplatissement des corps vertébraux et des anomalies dentaires. Une petite taille, une atrophie optique, un déficit auditif, une épilepsie, des signes cutanés et un déficit psychomoteur progressif sont fréquemment observés.

**En radiographie**, l'ostéocondensation ressemble à celle de l'ostéopétrose mais il existe typiquement une platyspondylie avec des plateaux vertébraux irréguliers, une hypoplasie du bassin et un trouble du modelage marqué des métaphyses qui sont considérablement élargies.

### **a) Dysplasie de Pyle (dysplasie métaphysaire familiale)**

Cette dysplasie, transmise sur un mode autosomique récessif, se caractérise par un élargissement de la métaphyse des os longs « en flacon d'Erlenmeyer », voire « en massue », une expansion de l'extrémité médiale des clavicules, des os pubiens et ischiatiques, un certain degré d'ostéocondensation de la base du crâne et une platyspondylie.

En dehors de ces sites de formation enchondrale, la voûte du crâne peut également être condensée.

Les sinus de la face et les mastoïdes sont peu développés.

Malgré les signes radiographiques marqués, cette dysplasie est habituellement asymptomatique ou se traduit par de discrètes déformations des membres, particulièrement un genu valgum.

Les douleurs articulaires et les fractures sont rares.

### **b) Dysplasie craniométaphysaire**

Transmise sur un mode autosomique dominant ou récessif, cette dysplasie ressemble à la dysplasie de Pyle mais avec une atteinte beaucoup plus sévère de la face (leontiasis ossea) et du crâne.

L'atteinte de la base du crâne peut être responsable de la compression de nerfs crâniens.

Une ostéocondensation du rachis et des côtes a été également décrite

### **c) Dysplasie frontométaphysaire**

Très similaire à la dysplasie craniométaphysaire, elle s'en différencie par une atteinte prédominante des crêtes supraorbitaires, une absence de pneumatisation des sinus frontaux et une arachnodactylie.

### **d) Dysplasie oculodento-osseuse**

Transmise sur un mode autosomique dominant ou récessif, elle associe une hyperostose crânienne marquée et un défaut de modelage métaphysaire à une microphthalmie, des anomalies dentaires, une expansion marquée du tiers médial de la clavicule et des anomalies des extrémités (syndactylies, brachymésophalangies).

### **e) Dysplasie trichodento-osseuse**

Transmise sur un mode autosomique dominant, cette autre forme de dysplasie osseuse est associée à des anomalies des ongles, des cheveux et des dents.

## **F) Association de plusieurs ostéochondrodysplasies condensantes**

Plusieurs associations ont été rapportées mais le type I associant mélorhéostose, ostéopoeilie et ostéopathie striée est le plus fréquent [100, 218]. Ces associations suggèrent des facteurs communs dans la pathogénie et le mode de transmission

## Chapitre VII : Ostéochondrodysplasies du groupe 27

Les mucopolysaccharidoses (MPS) et les oligosaccharidoses appartiennent désormais au groupe 27 (« maladies lysosomales avec atteinte squelettique ou groupe de la dysostose multiple ») de la classification internationale.

Ce sont des maladies génétiques rares, de gravité variable, liées à un déficit ou un fonctionnement anormal des enzymes contenues dans le lysosome (hydrolases acides). Les MPS entraînent l'accumulation de glycosaminoglycanes (GAG, anciennement dénommés mucopolysaccharides acides) dans les lysosomes tandis que les oligosaccharidoses entraînent l'accumulation de chaînes glucidiques plus courtes.

Ces substrats, non ou partiellement dégradés, se déposent dans l'ensemble des tissus conjonctifs de l'organisme (maladie multisystémique progressive et invalidante) et s'éliminent en excès dans les urines des patients.

### **A) Mucopolysaccharidoses**

Les MPS constituent un groupe de pathologies rares appartenant aux erreurs innées du métabolisme. Elles sont dues à un déficit de l'activité d'une des enzymes lysosomales, impliquées dans le catabolisme des glycosaminoglycanes (GAGs). Les GAGs sont un constituant du tissu conjonctif y compris les cartilages. Le blocage de ce métabolisme entraîne l'accumulation de GAGs dans divers organes et tissus des patients, entraînant une atteinte multisystémique (système ostéo-articulaire, coeur, poumons, yeux, foie, rate, sphère ORL), progressive et dans certains cas une atteinte cérébrale.

À ce jour, onze déficits enzymatiques ont été décrits, responsables de sept types de MPS. Les MPS sont des maladies génétiques à transmission autosomique récessive, à l'exception de la MPS de type II qui est liée à l'X

Il en existe 7 types différents mais la dénomination de MPS de type V n'est plus utilisée actuellement car elle correspond au phénotype de la MPS de type I-S.

Un cas de MPS de type IX a été rapporté plus récemment. La prévalence des MPS, tous types confondus, est de 1 cas pour 25 000 naissances.

Les MPS sont caractérisées entre autres, et à des degrés variables, par un ensemble de manifestations ostéoarticulaires parfois désignées sous le terme de « dysostose multiple ».

**Le diagnostic** repose sur l'identification et le dosage des produits accumulés dans l'urine (GAGs) puis sur la mise en évidence du déficit enzymatique spécifique dans le sang (leucocytes et éventuellement sérum) en fonction du type de GAGs excrétés.

L'étude en biologie moléculaire permet de proposer un diagnostic prénatal aux parents d'un enfant déjà atteint, et de préciser le pronostic en intégrant les corrélations génotype-phénotype. Depuis 1980, la TCSH par cellules de moelle osseuse ou cellules de sang de cordon utilisé dans certains types de MPS (initialement MPS I) a pour objectif de rétablir la fonction enzymatique dans le tissu

hématopoïétique et par contiguïté dans les autres tissus avec des degrés de correction variables. Plus récemment depuis 2003, ont été développés des traitements par enzymothérapie substitutive (TES) pour les MPS I (2003), VI (2006), II (2007) et IV (2014): l'enzyme manquante est administrée par voie veineuse lors de perfusions hebdomadaires. La thérapie génique par le rétablissement de l'activité normale du gène grâce aux vecteurs viraux est le challenge des futures années pour le traitement de ces maladies, notamment celles avec atteinte cérébrale.

Ces maladies multisystémiques nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque type de MPS et à chaque patient.

L'allogreffe de moelle osseuse et la transplantation de cellules souches sont surtout utilisées dans les MPS de type I et doivent être réalisées précocement, avant le développement d'une dégradation mentale.

L'allogreffe de moelle osseuse est de moins en moins pratiquée, au profit de la transplantation de cellules souches.

Cette dernière est généralement réservée aux formes sévères (MPS de type I-H, encore appelée maladie de Hurler) avant l'âge de 2 ans.

Elle donne des résultats intéressants pour prévenir la dégradation intellectuelle et faire régresser les anomalies viscérales mais ne semble pas influencer sur la progression des lésions ostéoarticulaires (nécessité d'interventions orthopédiques). L'enzymothérapie substitutive est surtout utilisée dans les MPS I, II et VI et permet d'améliorer les anomalies viscérales (mais pas neurologiques).

<b>Mucopolysaccharidoses</b>
Mucopolysaccharidose de type I
Maladie de Hurler (ou MPS I-H)
Maladie de Scheie (ou MPS I-S)
Maladie de Hurler-Scheie (ou MPS I-H/S)
Mucopolysaccharidose de type II
Maladie de Hunter A
Maladie de Hunter B
Mucopolysaccharidose de type III
Maladie de Sanfilippo A
Maladie de Sanfilippo B
Maladie de Sanfilippo C
Maladie de Sanfilippo D
Mucopolysaccharidose de type IV
Maladie de Morquio A
Maladie de Morquio B
Mucopolysaccharidose de type V (correspond à la MPS I-S)
Mucopolysaccharidose de type VI
Maladie de Maroteaux-Lamy
Mucopolysaccharidose de type VII
Maladie de Sly
(Mucopolysaccharidose de type IX)

## 1) Mucopolysaccharidoses de type I

Elles se caractérisent par un déficit en alpha-L-iduronidase, enzyme responsable de la dégradation du dermatane sulfate et de l'héparane sulfate. Selon la mutation génique en cause, on distingue trois formes de sévérité variable.

### **a)Maladie de Hurler (MPS de type I-H)**

les enfants sont normaux à la naissance avec des signes qui apparaissent progressivement dès les 1ers mois de vie et un âge de diagnostic entre 4 et 18 mois devant des signes morphologiques, viscéraux et orthopédiques (hernies inguinales/ombilicales, cyphose thoraco-lombaire, enraidissement articulaire, déformation des doigts en flexion irréductible , dysmorphie faciale , macrocéphalie, un souffle cardiaque, des infections ORL récidivantes ou encombrement respiratoire chronique). Le tableau s'enrichit progressivement vers une atteinte multi viscérale et neurodégénérative (hépatosplénomégalie, cardiomégalie, opacités cornéennes

On signalera la possibilité d'un syndrome du canal carpien.

L'examen hématologique montre la présence de cellules de Gasser (lymphocytes vacuolés). L'espérance de vie est réduite (décès dans l'enfance).

**Le diagnostic** repose sur le dosage des GAG urinaires et/ou **le dosage de l'activité enzymatique de l'α-L-iduronidase sur leucocytes (prélèvement de sang) ou fibroblastes** (prélèvement de peau).

### **L'examen radiographique retrouve :**

- Un crâne augmenté de volume, un épaissement de la voûte crânienne, une déformation de la selle turcique en « J », une scaphocéphalie (fermeture prématurée de la suture sagittale) et une densification de la suture métopique ;
- Une hypoplasie antérosupérieure des corps vertébraux à la charnière thoracolombaire, responsable d'une saillie anormale de la partie antéro-inférieure des corps vertébraux « en rostre » ou « en éperon » de profil

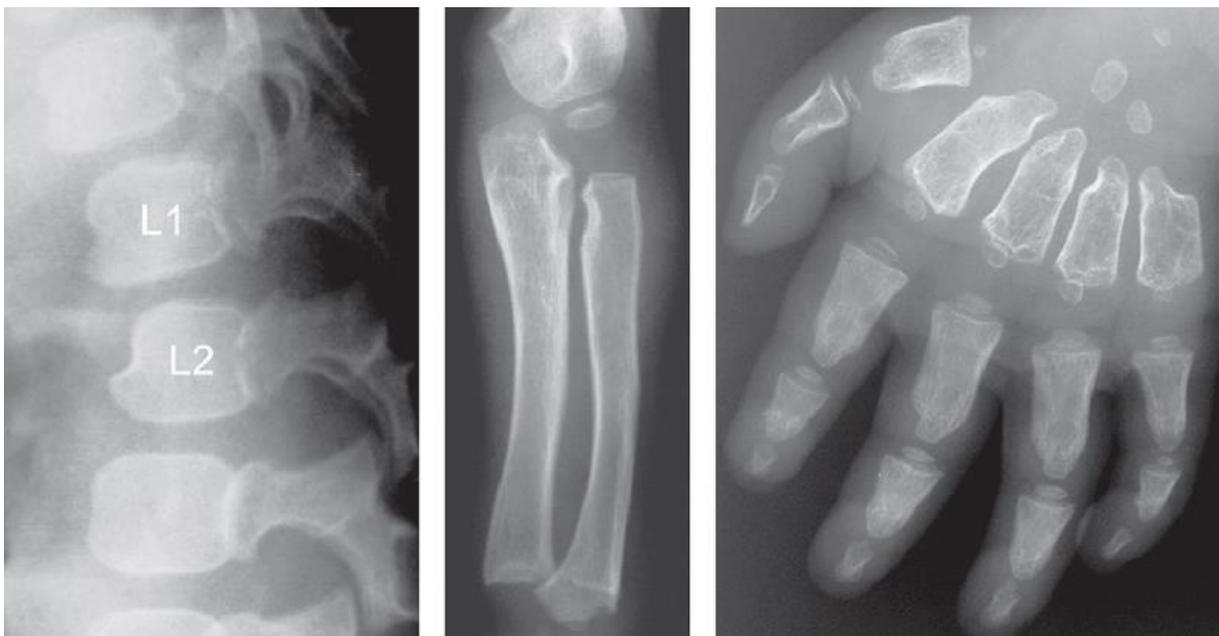
Il s'agit le plus souvent de T12 ou de l'une des deux premières vertèbres lombaires. Les corps vertébraux adjacents peuvent être plus ou moins déformés de façon analogue et il s'ensuit une cyphose thoracolombaire. Les autres corps vertébraux sont par ailleurs volontiers aplatis ou ovalaires ;

- Un aspect trapu et élargi de la diaphyse des os longs, un élargissement de la métaphyse, un retard de l'ossification épiphysaire et une hypertransparence osseuse. Ces anomalies prédominent aux membres supérieurs.
- Les extrémités distales de l'ulna et du radius sont effilées, en « V »
- Des anomalies de modelage des métacarpiens qui sont trapus et présentent une extrémité proximale effilée.
- Les phalanges proximales et intermédiaires sont également courtes, massives et trapézoïdales. Les phalanges distales sont hypoplasiques. Les os du carpe

sont petits et déformés. Les métatarsiens et les tarse présentent les mêmes types d'anomalies mais plus modérées. On notera également une hypertransparence osseuse ;

- Un bassin petit et rétréci, notamment la partie distale des ailes iliaques, une coxa valga fréquente, des têtes fémorales et une cavité acétabulaire peu développées ;
- Des clavicules courtes et épaisses et des côtes élargies à leur partie antérieure (« en rames »), effilées à leur partie postérieure.

Contrairement à la maladie de Morquio ,une hypoplasie de l'odontoïde avec instabilité atlantoaxoïdienne associée et risque accru de compression médullaire cervicale est possible dans la maladie de Hurler mais elle est beaucoup moins fréquente.



**Maladie de Hurler** (MPS de type I-H). Aspect « en rostre » de L1 et L2 (a) ; aspect trapu de la diaphyse du radius et de l'ulna (b) des métacarpiens dont l'extrémité proximale est effilée, des phalanges et flexion irréductible des doigts (c).

**Principales affections comportant une ou plusieurs vertèbres « en rostre » (ou « en éperon »)**

Mucopolysaccharidoses  
Mucolipidoses  
Dysplasie spondyloépiphysaire  
Achondroplasie  
Pseudo-achondroplasie  
Trisomie 21  
Hypothyroïdie  
Maladies neuromusculaires  
Neurofibromatose  
Variantes de la normale

**b) Maladie de Scheie (MPS de type I-S)**

C'est une forme modérée de MPS d'une grande hétérogénéité clinique, les 1ers signes apparaissent après 5 ans avec un diagnostic fait le plus souvent dans la 2ème ou parfois la 3ème décennie devant un enraidissement polyarticulaire invalidant, un syndrome du canal carpien, des opacités cornéennes, une surdité, parfois une atteinte valvulaire cardiaque et une compression médullaire, une déformation des mains en griffe, d'une obstruction bronchique chronique ou d'un syndrome d'apnée du sommeil.

La taille est un peu réduite, la dysmorphie faciale est limitée, l'intelligence est normale. Les symptômes s'aggravent généralement après 30 ans. L'espérance de vie est quasi-normale. La « dysostose multiple » est très modérée en radiographie.

**c) Maladie de Hurler-Scheie (MPS de type I-H/S)**

C'est une forme de gravité intermédiaire où les patients sont possiblement atteints de déficience intellectuelle modérée avec des manifestations physiques, osseuses et viscérales moins sévères que dans le type I-H et plus sévères que dans le type I-S.

**2) Mucopolysaccharidoses de type II**

Encore appelée maladie **de Hunter**, la MPS de type II se caractérise par un déficit en iduronate 2-sulfatase, enzyme responsable de la dégradation du dermatane sulfate et de l'héparane sulfate.

Cette MPS est très proche de la maladie de Hurler si ce n'est sa transmission récessive liée à l'X (seuls les garçons sont touchés), l'absence d'opacités cornéennes à l'examen à la lampe à fente et une évolution un peu moins rapide, bien que variable.

L'atteinte intellectuelle dépend de la sévérité de la maladie : précoce dans les formes sévères (type A), absente ou peu marquée dans les formes modérées (type B).

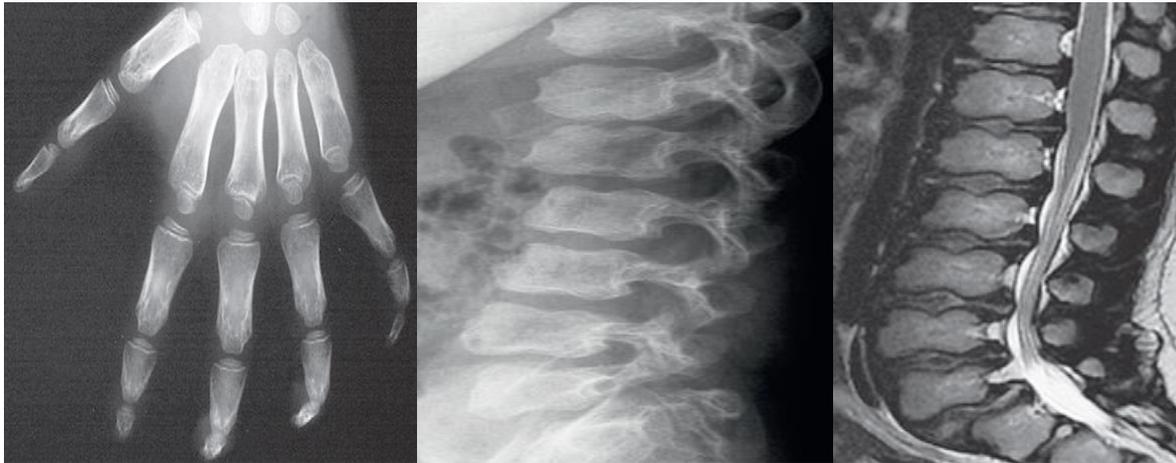
**Type II-A** : le tableau est proche de celui de la MPS I-H avec une atteinte neurodégénérative au 1er plan (troubles comportementaux importants dès la 1ère année de vie) et des atteintes viscérales et orthopédiques proportionnellement moins marquées. Le diagnostic est habituellement plus tardif entre 18 mois et 4 ans. Le

tableau neurocognitif est proche de celui de la MPS III avec une dégradation neurologique entre 6 et 10 ans, pouvant être accompagnée d'une épilepsie. Une atteinte cutanée caractéristique est possible avec des lésions nodulaires de couleur ivoire situées au niveau de la région sacrée, des fesses et des membres supérieurs.

**Type II-B** : il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative bien qu'une atteinte intellectuelle modérée et fixée puisse être présente. L'atteinte viscérale et ostéoarticulaire peut être aussi importante que dans la forme neurodégénérative.

Il n'y a pas d'opacités cornéennes dans la MPS

**En radiographie**, par comparaison à la maladie de Hurler, la « dysostose multiple » est globalement moins marquée notamment aux vertèbres (discrète platyspondylie, rareté des vertèbres « en rostre »), aux os longs (raccourcissement plus modéré) et aux extrémités (absence d'effilement proximal des métacarpiens, raccourcissement plus modéré des métacarpiens et des phalanges).



Maladie de Hunter (MPS de type II). a. Aspect moins trapu des métacarpiens et des phalanges ; b. Platyspondylie modérée. c. Notez l'étalement discal pluriétagé et hypointense en T2.

Encore appelée maladie de Sanfilippo, la MPS de type III est liée à un déficit de quatre enzymes responsables de la dégradation de l'héparane sulfate : héparane sulfamidase dans le type IIIA, alpha-N-acétylglucaminidase dans le type IIIB, acétyl-CoA : alpha-glucosaminide-N-acétyltransférase dans le type IIIC et N-acétylglucosamine-6-sulfatase dans le type IIID.

L'atteinte du système nerveux central domine le tableau avec une atteinte somatique plus tardive. Des accès de cris ou pleurs inexplicables peuvent survenir chez le nourrisson dès le 1er mois de vie. Il existe une atteinte neurodégénérative progressive avec un syndrome pyramidal et extra-pyramidal associé à une épilepsie conduisant à une perte de l'autonomie progressive et un état grabataire avec démence au cours de la deuxième décennie. Certains patients, notamment ceux porteurs des types C et D ont un phénotype plus atténué et des altérations morphologiques plus discrètes. L'hépatosplénomégalie est inconstante et tardive par rapport aux signes de régression neurodéveloppementale

**En radiographie**, par comparaison à la maladie de Hurler et comme pour la maladie de Hunter, la « dysostose multiple » est globalement moins marquée.

**L'évolution** se fait vers la mort dans un tableau de dégradation mentale profonde.

#### **4) Mucopolysaccharidoses de type IV**

Encore appelée maladie de Morquio, la MPS de type IV est liée à un déficit de deux enzymes responsables de la dégradation du kérotane sulfate (substance particulièrement abondante dans le cartilage, le disque intervertébral et la cornée) : N-acétylgalactosamine-6-sulfatase dans le type A (forme classique) et bêta-D-galactosidase dans le type B.

**Type IV-A** : il existe des formes sévères dont les premiers signes peuvent être visibles avant l'âge de 1 an, voire en anténatal à type d'anasarque foetoplacentaire, des formes intermédiaires (1-5 ans), des formes à progression lente dont les premiers signes peuvent apparaître au-delà de l'âge de 20 ans. L'âge moyen au diagnostic est 5 ans. L'atteinte orthopédique est au 1<sup>er</sup> plan avec une dysostose multiple, un retard statural sévère, une déformation thoracique en carène, une cyphose thoraco-lombaire, une micromélie, un cou court, une protrusion du massif facial inférieur, une hyperlaxité articulaire contrastant avec les autres formes qui sont enraidissantes, et un genu valgum marqué. Il existe un risque de compression médullaire aiguë par rétrécissement majeur de la filière cervicale occipito-atloïdo-axoïdienne.

**Type IV-B** : atteinte essentiellement orthopédique avec déformation rachidienne et retard statural variable. L'enfant est normal à la naissance et les symptômes débutent entre 1 et 3 ans : démarche dandinante, chutes fréquentes et genu valgum, puis apparition d'un thorax en carène. Il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative ni d'opacité cornéenne. Néanmoins les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie.

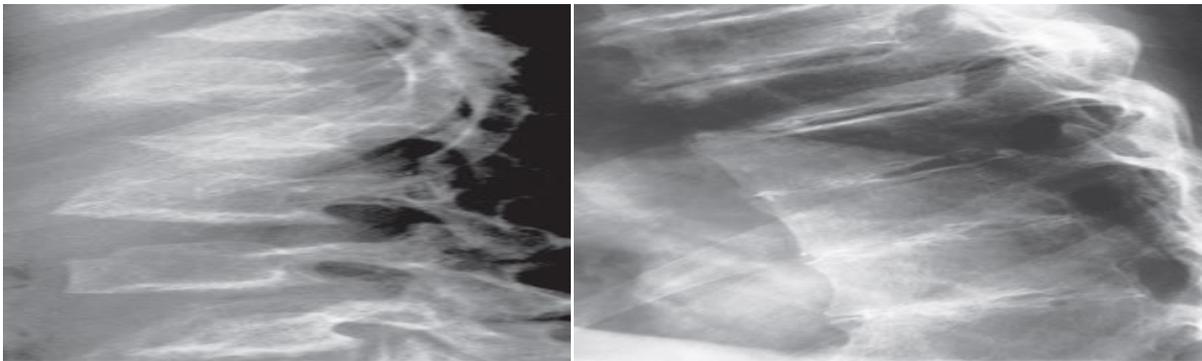
L'intelligence est normale (élément important dans le diagnostic différentiel avec les autres MPS).

**En radiographie**, on observe :

- Une platyspondylie d'apparition secondaire : avant l'âge de 1–2 ans, les corps vertébraux sont à peine déformés par une ébauche de languette antérieure, notamment à la charnière thoracolombaire.
- Progressivement, la platyspondylie s'accroît et, dès l'âge de 2–3 ans, elle devient évidente.
- Tous les corps vertébraux ont une hauteur très réduite de profil et se prolongent par un éperon (ou rostre) antérieur, typiquement médian, avec le plus souvent une hypoplasie antérieure de T12, L1 ou L2 .

Une cyphose thoracolombaire parfois sévère peut être associée

- Une hypoplasie fréquente de l'odontoïde. Associée à l'hyperlaxité ligamentaire, elle peut être responsable d'une instabilité atlantoaxoïdienne et d'une compression médullaire cervicale ;
- Une brièveté des os longs : diaphyses courtes mais sans anomalies du modelage, métaphyses souvent un peu irrégulières, développement insuffisant des épiphyses qui présentent des anomalies de forme et de structure. Ces anomalies s'aggravent progressivement au cours de la croissance. Les têtes fémorales peuvent ainsi disparaître complètement.
- Un aspect conique ou crénelé de l'extrémité proximale des métacarpiens mais ces os ont conservé un modelage diaphysaire normal, à la différence de la maladie de Hurler. Les phalanges sont courtes ;
- Un genu valgum sévère quasiment constant, secondaire à la laxité ligamentaire ;
- D'autres déformations : coxa valga, pieds plats, valgus du coude, déviation ulnaire du poignet.



**Maladie de Morquio** (MPS de type IV). Platyspondylie avec aspect de languette antérieure et hypoplasie antérieure des corps vertébraux (a). Chez ce sujet adulte (b), notez la platyspondylie compliquée d'une fusion vertébrale antérieure. c. Absence de visibilité des épiphyses fémorales, coxa valga et aspect élargi des cavités acétabulaires.

## **5) Mucopolysaccharidoses de type VI**

Encore appelée maladie de Maroteaux-Lamy, la MPS de type VI est liée à un déficit en arylsulfatase B, enzyme responsable de la dégradation du dermatane sulfate. L'existence de nombreuses mutations géniques explique l'hétérogénéité clinique.

Dans les formes sévères, le diagnostic se fait en général avant l'âge de 2 ans devant une diminution de la vitesse de croissance, des déformations squelettiques, des opacités cornéennes, des traits du visage épais et une obstruction des voies aériennes supérieures. Les formes cliniques rappellent la MPS-I mais il n'y a pas d'atteinte neurodégénérative. Néanmoins les problèmes sensoriels et la limitation motrice peuvent retentir sur les apprentissages et l'autonomie. Des formes lentement progressives avec atteintes essentiellement ostéo-articulaire et cardiopulmonaire ont été décrites.

Dans les formes modérées, l'atteinte clinique se résume à des raideurs articulaires et une baisse de l'acuité visuelle tandis que la « dysostose multiple » est atténuée. L'espérance de vie est variable, fonction de la gravité de la maladie.

## **6) Mucopolysaccharidoses de type VII**

L'âge de révélation est le plus souvent anténatal par un anasarque foeto-placentaire et le pronostic est sombre. Le tableau clinique est proche de celui de la MPS I (forme sévère ou atténuée) lorsque le début se fait dans l'enfance

La symptomatologie clinique est extrêmement hétérogène, des formes anténatales aux formes très modérées en passant par les formes néonatales sévères et les formes infantiles.

## **7) Mucopolysaccharidoses de type IX**

Elle est liée à un déficit en hyaluronidase 1, enzyme responsable de la dégradation de l'acide hyaluronique (ou hyaluronane), codée par un gène situé sur le chromosome 3. Le seul patient décrit présentait une dysmorphie faciale modérée, des otites à répétition et des lésions nodulaires périarticulaires dans les tissus mous et des kystes synoviaux . C est la dernière MPS décrite et exceptionnelle.

## **B) Oligosaccharidoses**

Elles se transmettent sur un mode autosomique récessif et regroupent les anomalies de dégradation des glycoprotéines secondaires à un déficit enzymatique spécifique et les mucopolysaccharidoses pour lesquelles le déficit enzymatique est responsable d'une absence de transport des enzymes lysosomales .

### **1) Aspartylglucosaminurie**

Elle est liée à un déficit en N-aspartylglucosaminidase. Elle est fréquente en Finlande. Le tableau clinique est dominé par un retard mental lentement progressif.

### **2) Fucosidose**

Elle est liée à un déficit en alpha-L-fucosidase. Elle est fréquente en Italie du sud. Le tableau clinique est variable. Les formes sévères s'apparentent radiographiquement aux MPS (« dysostose multiple », hypoplasie de l'odontoïde, platyspondylie cervicale).

### 3) Alpha-mannidose

Elle est liée à un déficit en alpha-mannosidase. C'est la plus fréquente des oligosaccharidoses. Habituellement découverte à l'âge de 2–3 ans, sa présentation clinique et radiographique est très proche de celle de la maladie de Hurler.

### 4) Bêta-mannidose

Très rare, elle est liée à un déficit en bêta-mannosidase. Sa présentation clinique est très hétérogène.

### 5) Sialidose

Elle est due à un déficit en alpha-D-neuraminidase (ou sialidase)

### 6) Galactosialidose

Elle est due à un déficit en neuraminidase et bêta-galactosidase. On distingue 3 formes de gravité variable :

■ **le type 1**, forme anténatale ou infantile précoce associant un syndrome oedémateux-ascitique, une dysmorphie faciale, une atteinte neurologique et viscérale diffuse, des anomalies osseuses (« dysostose multiple ») et oculaires (tâches rouge cerise au fond d'oeil)

■ **le type 2**, forme infantile tardive (7 mois – 3 ans), qui diffère du type 1 par le caractère limité de l'atteinte neurologique ;

■ **et le type 3**, forme juvénile ou adulte (3–30 ans), fréquent au Japon, associant une atteinte neurologique lentement progressive, des anomalies osseuses, oculaires et cutanées (angiokératomes).

### 7) Maladies de Schindler et de Kanzaki

Très rares, elles sont dues à un déficit en alpha-N-acétylgalactosaminidase. La présentation clinique est variable, depuis les formes sévères de l'enfant avec retard mental important (maladie de Schindler) jusqu'aux formes modérées de l'adulte (maladie de Kanzaki).

### 8) Mucopolysaccharidoses

Elles sont liées à un déficit en UDP-N-acétylglucosamine.

**La mucopolysaccharidose de type II** se rapproche de la maladie de Hurler mais débute plus précocement ;

**La mucopolidose de type III** se rapproche des maladies de Hurler-Scheie ou Scheie mais la dysmorphie faciale et le retard statural sont plus modérés ;

**La mucopolidose de type IV** est très rare (mais fréquente dans la population ashkénaze) et se caractérise par un retard psychomoteur et des anomalies oculaires.

**La mucopolidose de type I** correspond désormais à la sialidose.

### Oligosaccharidoses

<b>Glycoprotéinoses</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Aspartylglucosaminurie</li><li>– Fucosidose</li><li>– Alpha-mannidose</li><li>– Bêta-mannosidose</li><li>– Sialidose</li><li>– Galactosialidose</li><li>– Maladies de Schindler et de Kanzaki</li></ul>
<b>Mucopolidoses</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Mucopolidose de type II</li><li>– Mucopolidose de type III</li><li>– Mucopolidose de type IV</li></ul>

## Chapitre VIII : Dysplasies avec développement anarchique du cartilage ou du tissu fibreux

Les dysplasies avec développement anarchique du cartilage ou du tissu fibreux appartiennent au groupe 29 (groupe du même nom) de la classification internationale. Elles regroupent différentes affections qui se rencontrent habituellement dans l'enfance ou à l'adolescence (exception faite de la dysplasie fibreuse monostotique qui peut être découverte à tout âge).

Elles peuvent avoir des répercussions sur la croissance osseuse et/ou sur les articulations. Certaines d'entre elles peuvent dégénérer à l'âge adulte (maladie des exostoses multiples, enchondromatose multiple).

### Dysplasies avec développement anarchique du cartilage ou du tissu fibreux

- Dysplasie épiphysaire hémimélique (maladie de Trévor)
- Maladie des exostoses multiples (maladie de Bessel-Hagen)
- Enchondromatose multiple (maladie d'Ollier)
- Autres enchondromatoses
- Dysplasie fibreuse
- Chérubinisme
- Syndrome de Jaffé Campanacci
- Fibrodysplasie ossifiante progressive

### **A) Dysplasie épiphysaire hémimélique**

Encore appelée « maladie de Trévor », la dysplasie épiphysaire hémimélique (DEH) est un trouble rare du développement du squelette caractérisé par une croissance asymétrique du cartilage épiphysaire. Cliniquement et pathologiquement, HED ressemble à l'ostéochondrome épiphysaire et touche le plus souvent les os des membres inférieurs.

La maladie a été décrite pour la première fois en 1926 par Mouchet et Belot, qui l'appelaient tarsomégalie. Cependant, en 1950, Trevor a décrit 10 cas consécutifs et les a regroupés dans une entité distincte, qu'il a nommée tarso epiphysary aclasia.

En raison de précédentes désignations inappropriées, Fairbank a renommé la maladie de Trevor en HED. L'atteinte du tarse est inconstante et montre une véritable dysplasie épiphysaire.

HED se caractérise par la présence de centres d'ossification isolés irréguliers impliquant l'épiphyse. Dans quelques cas cependant, l'épiphyse peut être totalement impliquée. Pendant la croissance, les centres d'ossification se développent individuellement ou ensemble, entraînant une augmentation de la masse osseuse et une épiphyse asymétrique ressemblant à des exostoses.

Elle survient généralement de manière sporadique. Elle se caractérise par une prolifération ostéochondromateuse anormale à partir d'une ou de plusieurs épiphyses ou à partir d'un équivalent épiphysaire, tubérosité tibiale antérieure, talus.

Un seul versant de l'épiphyse est habituellement concerné (le versant médial deux fois plus souvent que le versant latéral), d'où le terme « hémimélique ».

Le membre inférieur est souvent affecté, notamment le genou et la cheville, habituellement de manière unilatérale.

Plus rarement, la hanche, le membre supérieur (carpe en particulier) ou le rachis.

Une atteinte bilatérale a également été rapportée.

### **Prévalence**

La DEH concerne les patients de tous les âges, mais ceux de 2 à 14 ans sont plus susceptibles

Les hommes sont trois fois plus touchés que les femmes

L'incidence est de 1 patient pour 1 000 000 de naissances vivantes

Les os les plus touchés sont le tibia et le péroné distaux (22%), le talus et le calcanéum (22%), le fémur distal (21%), le tibia proximal (11%), le naviculaire, le cuboïde, les cunéiformes (10%), scaphoïde (2%) et omoplate (1%). HED implique souvent un seul membre dans de nombreux endroits et est responsable de la dénomination hémimélique. HED se produit dans l'épiphyse interne 2 fois plus que latérale. La prédominance des membres latéraux est sans importance.

**La physiopathogénie** de l'affection demeure discutée mais elle pourrait résulter de l'activité cellulaire anormale d'un centre d'ossification.

Différentes théories ont été décrites pour expliquer l'origine de HED, mais aucune n'est considérée comme définitive. Elles sont :

- Prolifération cellulaire irrégulière dans la zone superficielle du cartilage articulaire
- Modifications du bouton de développement apical du membre inférieur
- Modifications de la disposition des vaisseaux épiphysaires sanguins.
- Déséquilibre entre prolifération et mécanisme de mort cellulaire.

-Modifications de l'ectoderme apical des membres foetaux, entraînant des troubles pré ou post-axiaux.

**L'étiologie** de HED reste inconnue et les auteurs n'ont trouvé aucune référence à une transformation maligne dans la littérature.

**Sur le plan anatomopathologique**, elle se caractérise par la présence d'une masse lobulée, volontiers calcifiée, plus ou moins ossifiée et recouverte d'une coiffe cartilagineuse. Cette masse est initialement séparée de l'épiphyse par un plan de clivage mais les deux finissent par fusionner (d'où le terme de « pseudo-ostéochondrome » épiphysaire parfois utilisé pour désigner la DEH). Hormis la topographie juxtaépiphysaire, la distinction avec un ostéochondrome est impossible à l'examen anatomopathologique. La prolifération ostéocartilagineuse peut se majorer pendant la croissance osseuse mais à la différence de l'ostéochondrome.

#### **Clinique :**

La présentation clinique la plus fréquente est une masse indolore à croissance lente, localisée du côté médial du genou ou de la cheville.

La masse se durcit progressivement et devient douloureuse, suivie d'une raideur articulaire et anisomèle. Selon les conclusions de Fairbank, les patients jeunes présentent une douleur, un œdème et une raideur articulaire. Les résultats dégénératifs sont plus fréquents chez les patients âgés (arthrose).

Des déformations peuvent se développer avec la progression de la maladie, en fonction du segment d'épiphyse affecté. L'équinisme du pied et les déformations angulaires de la cheville et du genou sont fréquents. À la fermeture de l'épiphyse, la maladie arrête la progression.

HED présente trois types cliniques :

Localisé : Une épiphyse est touchée

Classique : plus d'une épiphyse est affectée dans un membre (la présentation la plus courante)

Généralisé : le membre entier est affecté (par exemple : du bassin au pied).

**A la radiographie**, on observe :

■ Une excroissance osseuse bien limitée, plus ou moins régulière, développée aux dépens d'une épiphyse ou d'un équivalent épiphysaire

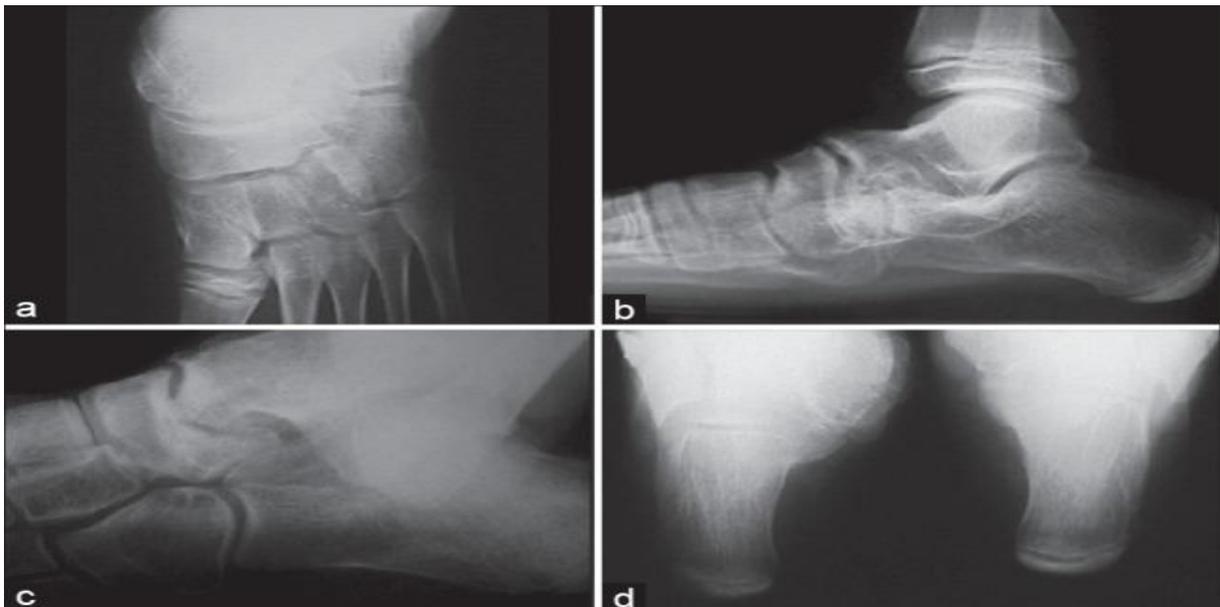
■ Ou une masse bien limitée, plus ou moins ossifiée, au voisinage d'une épiphyse ou d'un équivalent épiphysaire.



Dysplasie épiphysaire hémimélique (maladie de Trevor) unilatérale de la cheville. La prolifération osseuse demeure en continuité avec le versant médial du dôme du talus. Le versant médial de l'épiphyse tibiale distale est également affecté.

Dysplasie épiphysaire hémimélique (maladie de Trevor) unilatérale de la cheville. La masse ossifiée est bien visible en regard du versant médial du talus dont elle reste séparée.

Une étude radiographique des autres épiphyses du membre inférieur est nécessaire pour rechercher une atteinte multifocale.

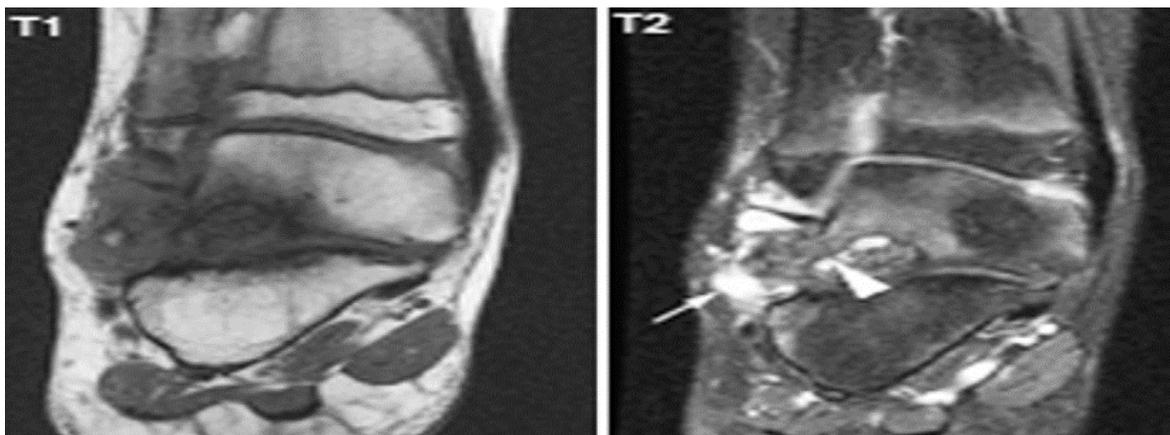


Radiographie du pied gauche: (a) vue antéropostérieure; (b) vue latérale; (c) vue oblique et (d) vue axiale calcanéenne. Irrégularité globale de la tête du talus avec des zones denses imprégnées de zones radio transparentes, semblables à celles de l'ostéochondrome.

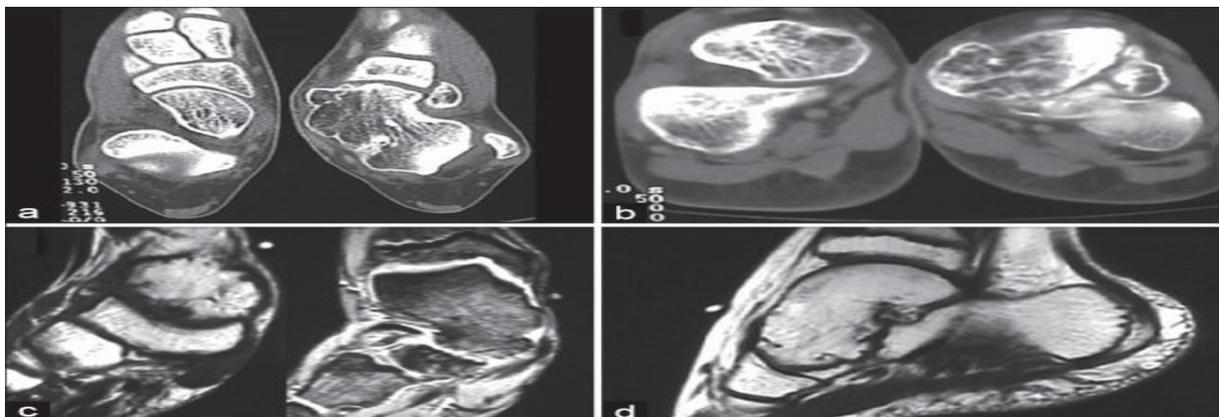
**Le scanner et l'IRM** permettent de préciser la topographie exacte des éléments ostéocartilagineux, leur degré de fusion à l'épiphyse adjacente (notamment en scanner), les rapports avec les structures adjacentes (os, articulations, tissu mou) et le retentissement sur ces structures (cartilage de croissance), notamment en IRM

**Le scanner** est un excellent examen pour définir la limite entre les tissus osseux pathologiques et normaux. Il est également très important dans la planification chirurgicale.

**L'imagerie par résonance magnétique** détermine en toute sécurité le degré d'atteinte des tissus mous et de l'épiphyse. C'est un outil important dans le diagnostic différentiel d'autres maladies tumorales.



Dysplasie épiphysaire hémimélique (maladie de Trévor) bilatérale de la cheville. Notez le signal hétérogène en T1 et en T2 de la masse ostéocartilagineuse, l'oedème osseux et l'épanchement articulaire réactionnels. Une ébauche de continuité (tête de flèche) est visible entre la masse et le talus droit adjacent. La composante cartilagineuse (flèche) est en hypersignal T2.



Images de tomodensitométrie du pied gauche et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) - déformation globale de la tête et du cou du talus produisant des irrégularités de la surface articulaire et un blocage de l'arrière-pied. Les caractéristiques des os sont similaires aux tissus normaux en IRM

**Le traitement** dépend des symptômes, de la sévérité de la maladie et du siège des lésions et peut aller de la simple surveillance clinique à la résection chirurgicale, parfois complétée d'une ostéotomie correctrice. Une exérèse même incomplète de ou des lésions peut être suffisante, en raison du potentiel involutif.

## **B) Enchondromatose multiple (maladie d'Ollier)**

Les enchondromes sont des tumeurs bénignes communes, généralement asymptomatiques, qui se développent dans les métaphyses et peuvent s'intégrer aux diaphyses de longs os tubulaires, à proximité immédiate du cartilage des plaques de croissance. L'enchondromatose (OMIM 166000) ou la maladie d'Ollier (terminologie de l'Organisation mondiale de la Santé) se définissent par la présence d'enchondromes multiples et se caractérisent par une distribution asymétrique des lésions cartilagineuses pouvant être extrêmement variable (taille, nombre, localisation, évolution).

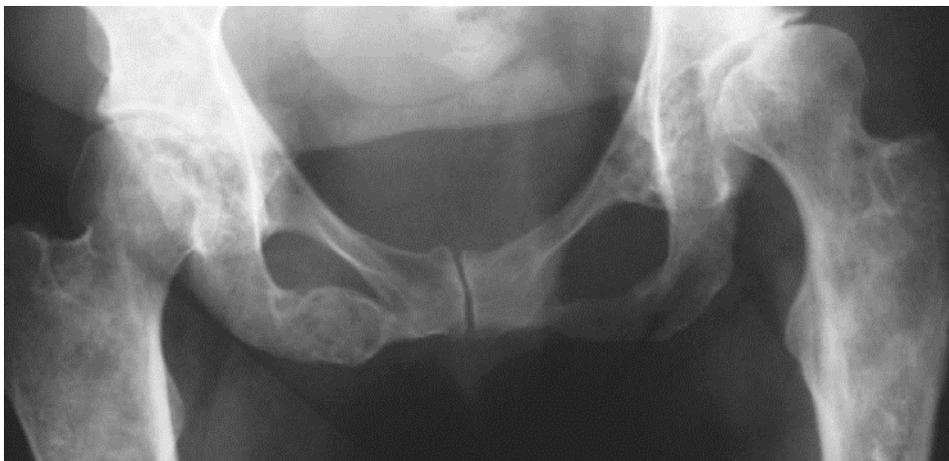
La condition dans laquelle l'enchondromatose multiple est associée aux hémangiomes des tissus mous est connue sous le nom de syndrome de Maffucci.

### **Épidémiologie :**

La prévalence estimée de la maladie d'Ollier est de 1/100 000.

**Le diagnostic** d'enchondromatose multiple est habituellement porté dans l'enfance car les os affectés sont courts, déformés et se fracturent volontiers. Les chondromes siègent essentiellement aux métaphyses des os longs, aux extrémités, au bassin et à la scapula. Des localisations à la base du crâne (clivus notamment) ont été rapportées.

Ces chondromes forment des lésions polycycliques responsables d'une expansion osseuse ou sont disposés en colonnes (enchondromatose striée).



Enchondromatose multiple. Notez la présence de multiples lésions polycycliques modérément expansives, parfois calcifiées du bassin.



Enchondromatose multiple du genou. Notez les troubles du modelage osseux associés à la présence de multiples enchondromes.

Enchondromatose multiple du genou (même patient que précédemment). Sur cette coupe IRM frontale pondérée en T2, on distingue des enchondromes nodulaires au fémur et en bandes verticales au tibia

Enchondromatose multiple du genou. Notez les traînées radiotransparentes verticales de cartilage.

D'abord proches du cartilage de croissance, ils migrent avec la croissance. Ils cessent d'évoluer à la fin de la croissance. La sémiologie de ces enchondromes en imagerie reste superposable à celles des enchondromes sporadiques.

On signalera une forme particulière, la chondromatose de la main, plus fréquente chez le garçon.



Enchondromatose multiple de la main. Notez la présence de multiples enchondromes et chondromes périostés. Le reste du squelette était indemne de lésion osseuse (en dehors d'une atteinte plus modérée de l'autre main).

**Le risque principal** de cette affection est la dégénérescence sarcomateuse (chondrosarcome, plus rarement ostéosarcome) rapportée dans 5 à 30 % des cas. Celle-ci est plus rare aux extrémités mais elle est possible. Le risque de tumeurs cérébrales primitives semble également accru dans cette population.

Principalement dans les tissus mous sous-cutanés et sont principalement veineuses, exceptionnellement lymphatiques.

Les phlébolithes sont très évocateurs.



Syndrome de Maffucci.  
Enchondromatose et multiples  
phlébolithes des tissus mous.

**Le diagnostic** est généralement précoce, parfois dès la naissance devant les déformations ou tuméfactions. Le risque de dégénérescence est très important.

Il se fait aux dépens des enchondromes (15 à 51 % des patients) ou des malformations vasculaires (hémangiosarcome) (3 à 5 % des cas).

## **C) Autres enchondromatoses**

### **1) Spondylo-enchondromatose**

Encore appelée spondylo-enchondrodysplasie, la spondylo-enchondromatose se transmet sur un mode autosomique dominant. Elle associe une enchondromatose modérée épargnant les extrémités à une platyspondylie avec irrégularités des plateaux vertébraux. Cette dernière est responsable d'une petite taille. Des manifestations neurologiques (spasticité, calcifications intracrâniennes, retard mental), une dysmorphie faciale et une prédisposition aux maladies auto-immunes peuvent être associées.

### **2) Métachondromatose**

Cette affection autosomique dominante rare associe une enchondromatose en colonnes, des ostéochondromes de petite taille dirigés vers l'épiphyse, particulièrement fréquents aux mains et aux pieds, des ossifications périarticulaires et des remaniements fréquents des têtes fémorales. Bien que l'ensemble du squelette puisse être atteint, cette affection prédomine volontiers aux extrémités. Les

ostéochondromes atteignent de manière préférentielle les métacarpiens, les métatarsiens et les phalanges et n'entraînent pas de retentissement sur la croissance osseuse. Des enchondromes polycycliques peuvent s'observer en projection des crêtes iliaques ou des cols fémoraux. Certaines lésions osseuses peuvent régresser au cours de la croissance, voire disparaître complètement. Les remaniements des têtes fémorales évoquent une ostéochondrite de hanche (maladie de Legg-Perthes-Calvé), complication possible par ailleurs de la métachondromatose.

### **3) Génochondromatose**

Cette affection autosomique dominante rare se caractérise par l'absence de retentissement sur la croissance osseuse, le caractère relativement symétrique des lésions osseuses et la possibilité d'une régression spontanée pour certaines d'entre elles en fin de croissance. Une découverte fortuite est possible. Dans la génochondromatose de type I, les clavicules sont atteintes (les enchondromes médiaux entraînent une tuméfaction clinique caractéristique), de même que l'humérus proximal et le fémur distal. Les extrémités sont épargnées. Dans le type II, les clavicules sont épargnées mais les petits os tubulaires des extrémités sont touchés.

### **D) Dysplasie fibreuse**

Encore appelée maladie de Jaffé-Lichtenstein, la dysplasie fibreuse est une affection congénitale non héréditaire secondaire à une mutation post-zygotique du gène GNAS. Ce gène code pour la sous-unité alpha de la protéine Gs. Le moment où survient cette mutation durant l'embryogenèse détermine les tissus affectés et la sévérité de l'expression clinique (atteinte osseuse, cutanée, endocrinienne).

**La prévalence** de l'affection est inférieure à 1/2 000. Elle touche indifféremment le garçon ou la fille.

#### **1) Atteinte osseuse**

La mutation génique entraîne une altération de la différenciation et de la maturation des ostéoblastes qui produisent un os anormal sous la forme d'un tissu fibreux blanchâtre contenant des travées osseuses métaplasiques immatures, faiblement calcifiées, sans agencement lamellaire et non bordées d'ostéoblastes. Il existe également, en abondance variable, des îlots de cartilage hyalin pouvant se calcifier et des plages kystiques ou myxoïdes susceptibles de modifier la sémiologie radiologique classique de cette affection. L'atteinte osseuse peut être unique (forme monostotique, deux tiers des cas) ou multiple (forme polyostotique, un tiers des cas).

La forme **monostotique** est souvent asymptomatique, diagnostiquée dans l'enfance ou à l'âge adulte de manière fortuite en raison d'une fracture, de douleurs liées à des fissures osseuses ou d'une déformation osseuse.

La forme polyostotique est habituellement diagnostiquée dans l'enfance en raison de fractures ou de fissures des os affectés.

Celles-ci consolident dans des délais normaux mais elles peuvent être à l'origine de déformations et de troubles de la croissance osseuse.

L'atteinte maxillofaciale et celle du crâne peuvent entraîner une compression des structures de voisinage ou des nerfs de la base du crâne rarement des crises comitiales.

Un préjudice esthétique est parfois rencontré en raison de l'atteinte faciale : aspect de leontiasis ossea (faciès léonin) par hypertrophie du maxillaire, prognathisme par hypertrophie de la mandibule, parfois associée à un trouble de l'articulé dentaire.

## **2) Atteinte cutanée**

Des taches cutanées « café au lait » s'observent dans plus de la moitié des formes polyostotiques, rarement en cas de forme monostotique. Elles sont uniques ou peu nombreuses et, dans ce dernier cas, souvent proches de la ligne corporelle médiane. Elles sont de grande taille et à bords déchiquetés. Elles se différencient des lésions cutanées de la neurofibromatose de type 1 par leurs contours plus irréguliers, leur couleur plus foncée et leur nombre moins important.

## **3) Endocrinopathies**

Elles sont secondaires à des sécrétions endocrines périphériques sans contrôle hypothalamohypophysaire. On peut ainsi observer :

- une pseudo-puberté précoce (caractères sexuels externes seulement) chez la fille entre 2 et 10 ans (2–3 %). **Le syndrome de MCCune-Albright** (3 % des cas de dysplasie fibreuse) correspond à l'association dysplasie fibreuse polyostotique, taches cutanées pigmentées et pseudo-puberté précoce ;
- d'autres endocrinopathies (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, acromégalie et hypercorticisme notamment).

## **4) Distribution**

**Les formes monostotiques** sont les plus fréquentes (70–80 % des cas). Les os affectés sont, par ordre de fréquence décroissante :

les côtes (45 %), le fémur (15 %), le tibia (12 %), le maxillaire (10 %), la voûte du crâne, la mandibule, l'humérus et l'ulna.

**Les formes polyostotiques** affectent le crâne dans la moitié des cas (notamment l'os frontal, l'os temporal, le sphénoïde, l'os pariétal et l'orbite) et, par ordre de fréquence décroissante :

La face, le fémur, le tibia, l'humérus, le bassin, les côtes et les vertèbres. À la base du crâne, le clivus est souvent touché.

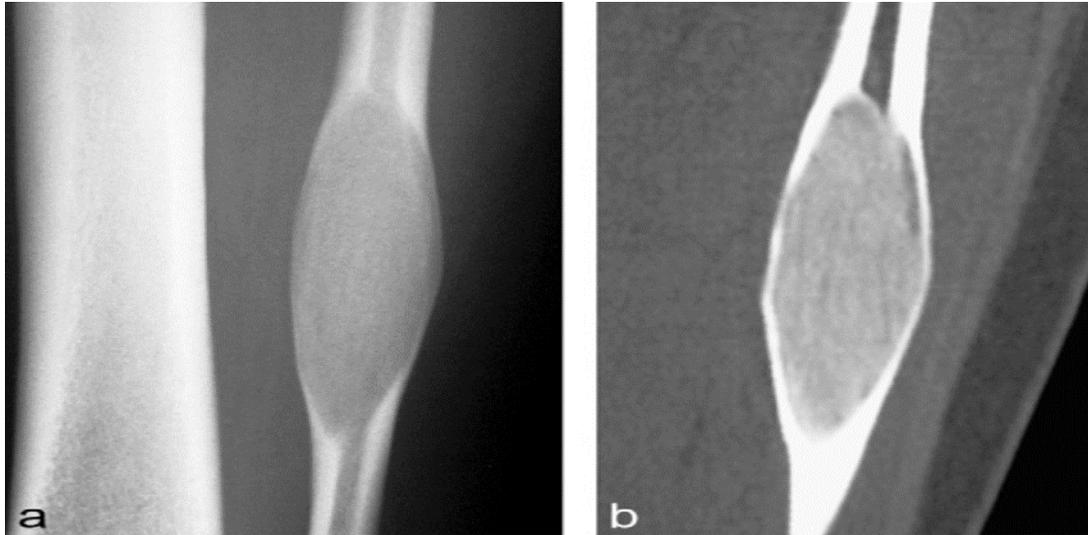
Dans les formes sévères très étendues, l'atteinte prédomine plutôt au membre inférieur et affecte beaucoup plus modérément le crâne et la face. La distribution des lésions est volontiers unilatérale ou prédomine très nettement d'un côté.

## **5) Radiographies**

L'aspect radiographique est variable en fonction du siège de la lésion, de son étendue et de son contenu anatomopathologique. Les lésions sont habituellement intramédullaires, modérément expansives et bien limitées.

### Os longs

L'atteinte est essentiellement diaphysaire, centrée ou excentrée. Les lésions sont plutôt radio transparentes avec souvent un contenu caractéristique en « verre dépoli », c'est-à-dire « brumeux » mais le degré de minéralisation peut être très variable.



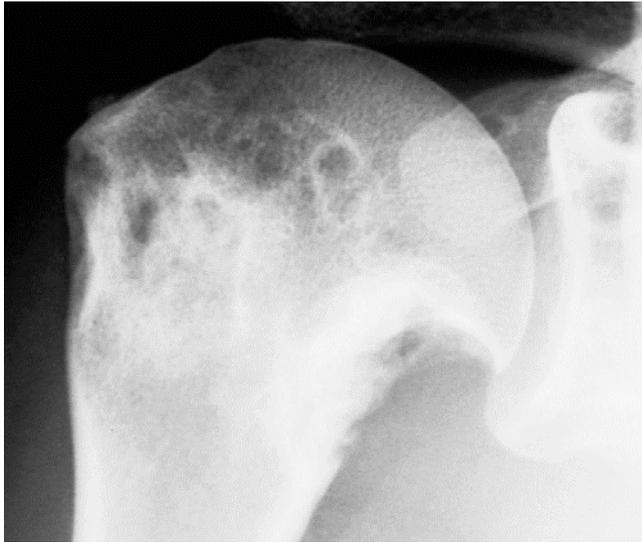
Dysplasie fibreuse de la fibula. Notez l'expansion osseuse régulière et l'aspect de verre dépoli en radiographie (a) et scanner (b).

Les lésions focales sont parfois cerclées d'un liseré périphérique dense et très épais extrêmement évocateur.



Dysplasie fibreuse du fémur. Lésion focale avec une densité de type verre dépoli, cerclée d'un épais liseré de sclérose.

Les formes très excentrées peuvent cependant être plus atypiques.



Dysplasie fibreuse de l'humérus.  
Lésions excentrées mimant des érosions marginales. Notez l'épais liseré d'ostéocondensation périphérique.

Dans les formes plus étendues, il existe volontiers un amincissement cortical ou une expansion osseuse régulière donnant à l'os un aspect bosselé ou ondulé très caractéristique.



Dysplasie fibreuse étendue de la fibula.  
Notez l'expansion de la fibula et l'amincissement cortical.

Des trabéculations et des plages calcifiées ou ossifiées intralésionnelles peuvent être responsables d'un aspect un peu hétérogène de la lésion. Des déformations avec accentuation des courbures, notamment au fémur (déformation en « crosse de berger ») se voient dans les formes étendues.



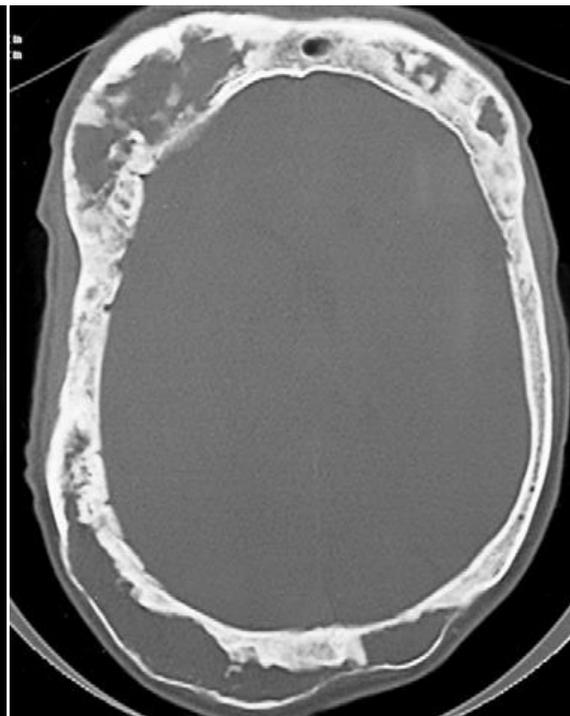
Dysplasie fibreuse  
polyostotique.

### Crâne et face

Les lésions, volontiers expansives, peuvent être focales ou plurifocales, uniques ou multiples. La voûte du crâne présente souvent des remaniements pseudo-kystiques en raison d'un bombement de la table externe surplombant des lésions en « verre dépoli », cerclées d'un liseré d'ostéocondensation. La base du crâne est en revanche souvent très condensée, notamment le sphénoïde. Le maxillaire et la mandibule associent les deux types de lésions.



Dysplasie fibreuse de la voûte du crâne



Dysplasie fibreuse de la voûte du crâne  
au scanner. Notez l'expansion osseuse  
et l'amincissement de la table externe.

## Côtes

Leur atteinte se traduit par l'expansion fusiforme d'une ou de plusieurs pièces osseuses. Dans ce dernier cas, les côtes affectées siègent typiquement du même côté. Les lésions costales sont habituellement de découverte fortuite. L'atteinte de la 1<sup>re</sup> côte peut entraîner un syndrome de la traversée cervicothoracobrachiale.

## Rachis

L'atteinte est rare. Elle est plus fréquente en cas de dysplasie fibreuse polyostotique que monostotique.

Tous les étages rachidiens peuvent être affectés, même si l'atteinte cervicale semble la plus rare. Une ou plusieurs vertèbres peuvent être concernées.

Les compressions médullaires et radiculaires sont rares. Des lacunes de formes variables, cerclées d'un liseré dense, sont visibles au sein du corps vertébral et/ou de l'arc postérieur et peuvent donner en radiographie un aspect d'os dans l'os.

Parfois, c'est une plage d'ostéocondensation plus ou moins marquée et une expansion osseuse qui dominant le tableau. Un tassement vertébral peut être associé. **En IRM**, la présence d'un liseré périlésionnel en hyposignal est évocatrice. Chez l'enfant, l'atteinte polyostotique rachidienne peut entraîner une scoliose et à ce titre, justifie une surveillance clinique particulière.

## **6) Examens complémentaires**

Les radiographies sont souvent caractéristiques de l'affection. Une imagerie complémentaire n'est requise qu'en cas de doute diagnostique, pour apprécier l'extension topographique d'une forme polyostotique ou en cas de complication.

### Scanner

En cas de doute diagnostique, le scanner représente l'imagerie de choix en objectivant l'aspect en « verre dépoli » des lésions.



Dysplasie fibreuse du sphénoïde en scanner. Notez l'aspect en verre dépoli marqué

La densité des lésions (70–130 UH) est cependant très variable. Leurs contours sont nets avec parfois, dans les formes focales, un liseré d'ostéocondensation épais particulièrement caractéristique. Dans les formes étendues, l'amincissement cortical du fait du caractère expansif des lésions est particulièrement bien objectivé. La possibilité de calcifications intralésionnelles, notamment de type cartilagineux, ne doit pas égarer.

## **IRM**

Le signal IRM de la dysplasie fibreuse et son rehaussement après injection de gadolinium sont très variables car ils dépendent de l'abondance du tissu fibreux et de sa cellularité, de la présence de travées osseuses, de tissu cartilagineux et de remaniements hémorragiques ou kystiques. Le liseré périlésionnel, lorsqu'il est présent sur les radiographies, est en hyposignal en T1 et T2. L'IRM corps entier pourrait être une technique intéressante pour préciser l'étendue des lésions osseuses dans formes polyostotiques.

## **Scintigraphie osseuse**

Les lésions de dysplasie fibreuse sont responsables d'une hyperfixation scintigraphique. La scintigraphie osseuse est par conséquent très utile pour déceler des lésions osseuses asymptomatiques, dresser une cartographie de l'atteinte osseuse ou orienter une imagerie complémentaire (scanner et/ou IRM) en cas d'hyperfixation de l'extrémité céphalique.

## **Biologie**

Le bilan biologique est souvent normal mais il peut exister, en particulier dans les formes polyostotiques, une augmentation des phosphatases alcalines ou plus rarement mais de manière évocatrice, une hypophosphorémie. Celle-ci est liée une fuite tubulaire phosphatée (diabète phosphaté).

## **7) Cas particuliers**

### **a) Dysplasie fibrocartilagineuse**

Il s'agit de la différenciation cartilagineuse marquée d'une dysplasie fibreuse monostotique ou plus souvent polyostotique.

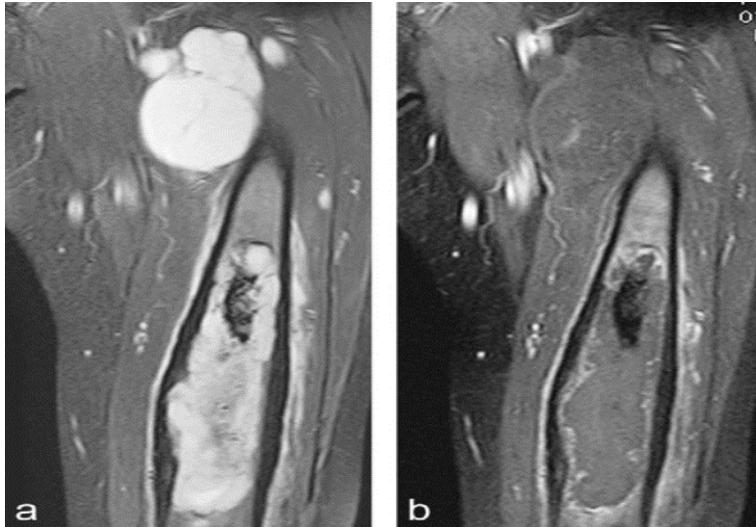
Dans ce dernier cas, elle peut être observée dans une ou plusieurs lésions. Des calcifications ponctuelles ou en anneaux peuvent être observées sur les clichés standard, en nombre parfois tellement important qu'elles peuvent mimer une tumeur cartilagineuse. Dans certains cas, on peut également observer des colonnes de cartilages comme dans l'enchondromatose multiple. On signalera une association plus fréquente au syndrome de McCune-Albright (27 % des cas) et une atteinte rare du crâne et de la face.

### **b) Syndrome de Mazabraud**

Il associe une dysplasie fibreuse volontiers polyostotique à un ou plusieurs myxomes intramusculaires. Ces hamartomes siègent habituellement dans les muscles

adjacents aux lésions osseuses, notamment dans le muscle quadriceps. Ils peuvent atteindre une grande taille et récidiver après exérèse.

Ces lésions, uniques ou plus souvent multiples, présentent habituellement un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2 susceptible de mimer une lésion liquidienne.



Syndrome de Mazabraud. Notez le myxome des tissus mous fortement hyperintense en T2 (a) et peu rehaussé après injection de gadolinium (b). Notez par ailleurs le signal de type cartilagineux de la lésion, avec des calcifications hypointenses.

Cependant, après injection de gadolinium, il existe habituellement un rehaussement volontiers hétérogène de la lésion, dépendant de l'abondance en tissu myxoïde et en septums fibreux.

Un rehaussement périphérique en anneau est fréquent.

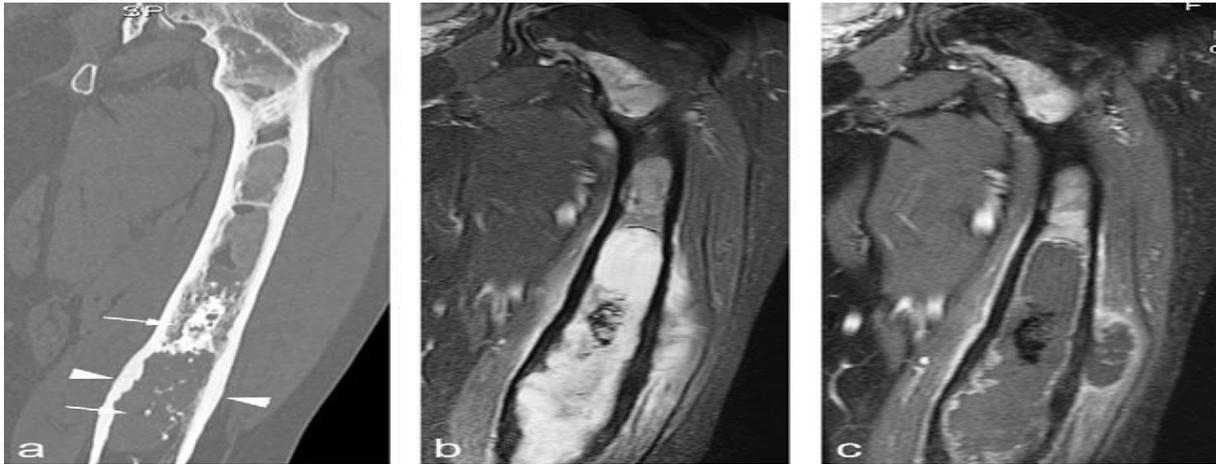
En **échographie**, le myxome apparaît sous forme d'une lésion de siège intramusculaire, bien limitée, hypoéchogène et homogène, entourée d'un liseré hyperéchogène. La présence d'une vascularisation intralésionnelle est possible en mode Doppler couleur ou énergie. Le syndrome de Mazabraud est plus fréquent chez la femme. Les lésions osseuses prédominent au bassin et au membre inférieur et le risque de dégénérescence (ostéosarcome) est plus important.

## **8) Complications**

### **a) Dégénérescence sarcomateuse**

Elle est rare (0,4–1 % des cas). Dans les formes monostotiques, elle survient essentiellement au crâne et à la face ; dans les formes polyostotiques, le fémur et la face sont préférentiellement touchés. Il s'agit essentiellement d'ostéosarcomes et de fibrosarcomes. La présence fréquente de cartilage dans la dysplasie fibreuse peut rendre délicate l'individualisation d'un chondrosarcome.

**Sur le plan radiologique**, la dégénérescence sarcomateuse se traduit par la disparition du liseré dense périphérique, l'apparition d'une ostéolyse mal limitée et d'une masse des tissus mous.



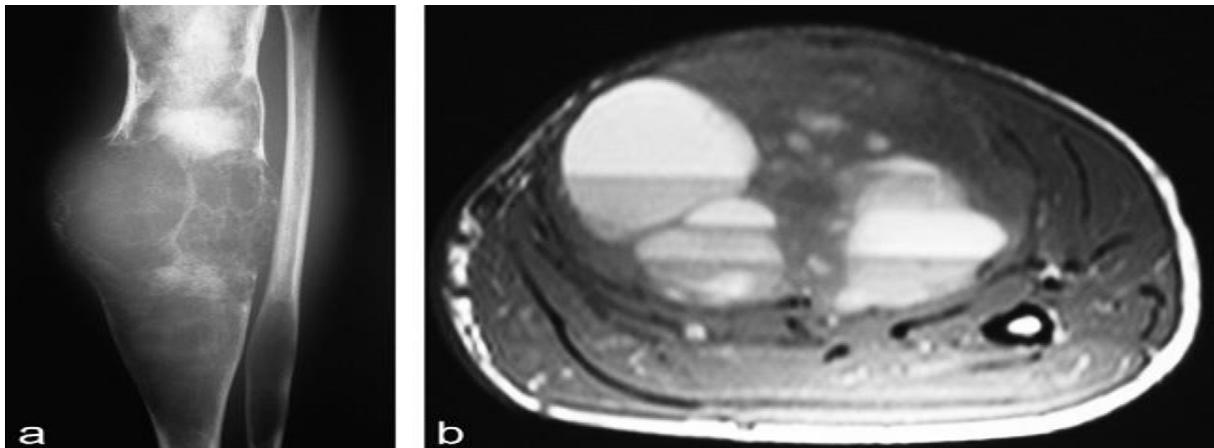
Dégénérescence chondrosarcomateuse de la dysplasie fibreuse . Notez les calcifications cartilagineuses de la partie distale de la lésion en scanner (flèches) et l'apposition périostée épaisse suspecte en regard (tête de flèche)

(a). En IRM (coupes frontales pondérées en T2 (b) et T1 après injection de gadolinium (c)), notez l'extension tumorale dans les tissus mous.

En IRM, une infiltration de la moelle osseuse adjacente à la lésion doit la faire évoquer. Une élévation des phosphatases alcalines sériques doit également y faire penser.

### b) Kyste osseux anévrysmal

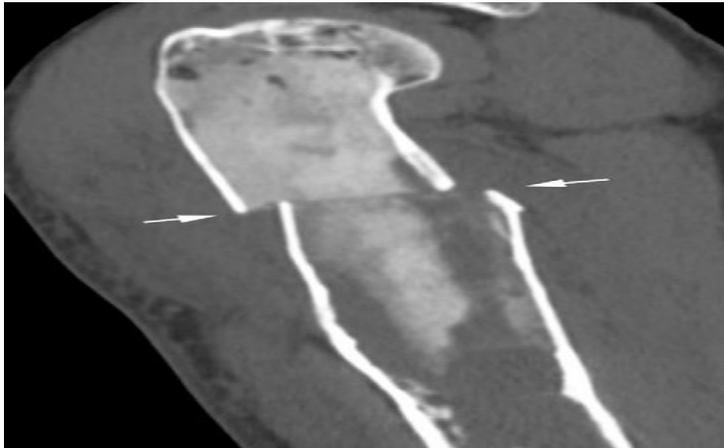
Ce type de lésion peut se développer sur une dysplasie fibreuse et être responsable d'une évolution rapide des lésions radiographiques qui présentent une expansion marquée et parfois une perte de la visibilité corticale. Des niveaux liquide-liquide peuvent être visualisés en IRM.



Kyste osseux anévrysmal sur dysplasie fibreuse. Notez l'aspect agressif de la lésion en radiographie (a) et les niveaux liquide-liquide sur la coupe axiale pondérée en T2 (b).

### c) Fractures

Il s'agit le plus souvent de fractures post-traumatiques ou par insuffisance osseuse mais elles peuvent également révéler une dégénérescence sarcomateuse.



Fracture transversale d'une dysplasie fibreuse humérale.

### d) Rachitisme ou ostéomalacie hypophosphatémiques

Un facteur hormonal synthétisé par les cellules de la dysplasie fibreuse semble responsable d'une diminution du transport du phosphate dans l'intestin, à la différence de celui synthétisé par les tumeurs fibreuses qui inhibe le transport du phosphate dans le rein. Ces anomalies métaboliques, parfois révélatrices de l'affection, disparaissent classiquement après exérèse chirurgicale de la lésion.

### 9) Évolution

En dehors des dysplasies fibreuses très sévères, le nombre de lésions n'évolue pas dans le temps et l'affection devient typiquement quiescente à la puberté. Le pronostic dépend donc de l'extension des lésions et de l'importance des déformations osseuses qui en résultent. Une ré-évolution des lésions pendant la grossesse ou sous oestrogénothérapie et une disparition spontanée ont rarement été rapportées.

### 10) Traitement

Les douleurs osseuses sont traitées par des antalgiques ou des anti-inflammatoires. Les corticoïdes peuvent être utilisés chez les patients présentant une complication neurologique (notamment optique) évolutive.

En cas de douleurs osseuses résistantes aux traitements symptomatiques habituels, de lésions osseuses asymptomatiques mais à risque de fracture (et sans indication chirurgicale) ou de lésions osseuses associées à une élévation des marqueurs du remodelage osseux, les biphosphonates sont recommandés.

Un curetage comblement peut être indiqué dans les formes localisées. Une chirurgie correctrice des lésions tibiales et fémorales est parfois réalisée. Certaines lésions rachidiennes peuvent bénéficier d'une cimentoplastie.

### 11) Diagnostic différentiel

## **Au crâne**

- **Maladie de Paget.** L'atteinte de la voûte et de la base du crâne est le plus souvent symétrique (atteinte progressivement diffuse et non plurifocale). L'atteinte des sinus, des orbites, du maxillaire et de la cavité nasale est rare, le bombement de la table externe est inhabituel, la corticale est épaisse et non amincie, et il n'y a pas d'aspect en « verre dépoli » ou pseudo-kystique.
- **Méningiome intraosseux.** L'ostéocondensation de la voûte du crâne s'associe à une hyperostose d'aspect spiculé caractéristique.
- **Métastase ostéocondensante.** Elle s'accompagne fréquemment d'une composante tissulaire dans les tissus mous.

## **Aux os longs**

- **Kyste osseux.** La différenciation peut être difficile chez l'enfant. Les contours sont typiquement plus fins. La densité et le signal sont de type liquidien. Un rehaussement périphérique après injection de gadolinium est possible mais pas au centre de la lésion.
- **Infarctus osseux.** Le liseré périphérique, lorsqu'il est présent, est moins épais. L'infarctus présente une forme en « carte de géographie » dont la densité TDM et le signal IRM sont habituellement de type graisseux.
- **Dysplasie ostéofibreuse.** Les os affectés sont essentiellement le tibia et/ou la fibula et les patients habituellement jeunes (enfants et adolescents).

## **E) Maladie des exostoses multiples (maladie de Bessel-Hagen)**

Encore appelée maladie exostosante ou maladie de Bessel-Hagen, la maladie des exostoses multiples est une dysplasie osseuse héréditaire qui se transmet sur un mode autosomique dominant à pénétrance variable.

Des mutations de plusieurs gènes sont été identifiées (EXT1 sur le chromosome 8, EXT2 sur le chromosome 11 et EXT3 sur le chromosome 19).

Quel que soit le gène incriminé, les manifestations cliniques sont sensiblement les mêmes mais les formes liées aux mutations du gène EXT1 seraient plus sévères et comporteraient un risque de dégénérescence maligne accru.

La prévalence de l'affection est estimée à 1/20 000 ; elle semble un peu plus fréquente chez le garçon. Elle correspond à un trouble de la formation osseuse enchondrale entraînant la formation de multiples ostéochondromes. Une anomalie du périchondrium qui recouvre de manière circonférentielle le cartilage de croissance (anneau de Ranvier) en serait la cause, entraînant une croissance latérale aberrante de cartilage.

Les ostéochondromes, absents à la naissance, se développent progressivement au cours de la croissance osseuse.

Leur nombre est variable d'un patient à l'autre. Leur taille se majore jusqu'à la fermeture des cartilages de croissance.

L'atteinte est grossièrement bilatérale et symétrique. Elle prédomine au squelette appendiculaire (en particulier aux genoux et aux poignets) mais le squelette axial peut aussi être affecté, à l'exception de la voûte crânienne.

La maladie des exostoses multiples se révèle généralement dans l'enfance. Les modalités de découverte sont variables : apparition d'une excroissance dure, parfois douloureuse, déformations et/ou raccourcissement d'un membre, insuffisance staturale. La dégénérescence en chondrosarcome est possible à l'âge adulte et doit être suspectée lorsqu'un des ostéochondromes augmente de taille (intérêt de l'autopalpation) et/ou devient douloureux.

**En radiographie**, on observe :

- la présence de multiples ostéochondromes sessiles ou pédiculés dont la sémiologie est identique à celle de l'ostéochondrome solitaire. Ils siègent principalement aux os longs mais les petits os tubulaires des mains et des pieds peuvent aussi être affectés.



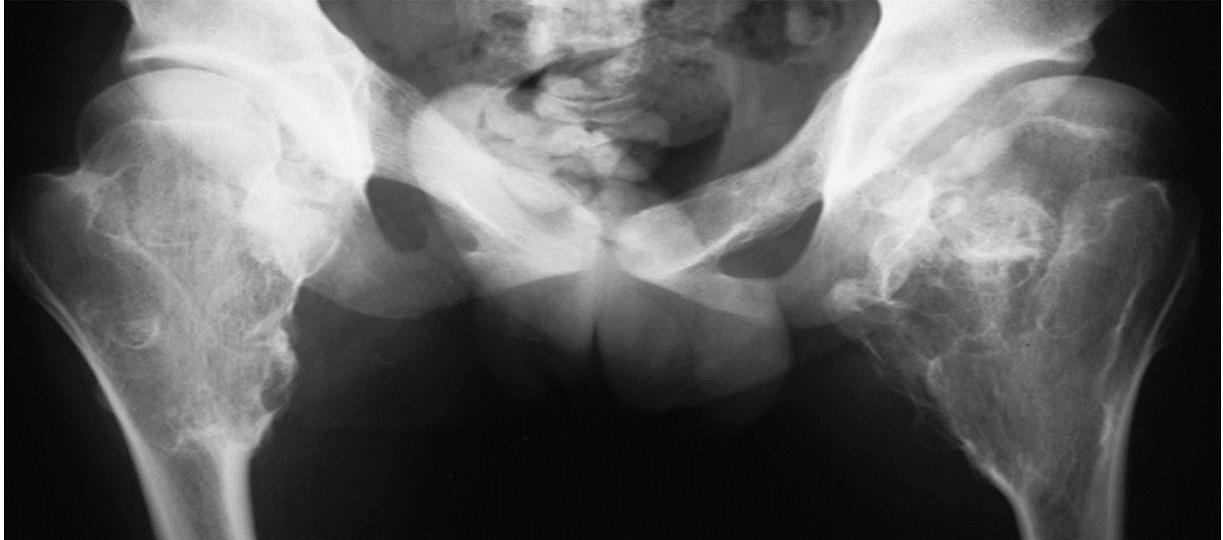
Maladie des exostoses multiples explorée par EOS.



Maladie des exostoses multiples. Notez la présence d'ostéochondromes (flèches) en voie de développement aux dépens d'un métacarpien et de deux phalanges.

L'EOS paraît être une technique particulièrement intéressante pour le bilan et le suivi de cette maladie étant donnée sa faible irradiation ;

- Des troubles du modelage métaphysaire avec en particulier, un élargissement de l'extrémité proximale du fémur (fig. 23.61) et moins souvent de l'extrémité distale du fémur ou de l'extrémité proximale de l'humérus (fig. 23.59 et 23.62)



Maladie des exostoses multiples du bassin.



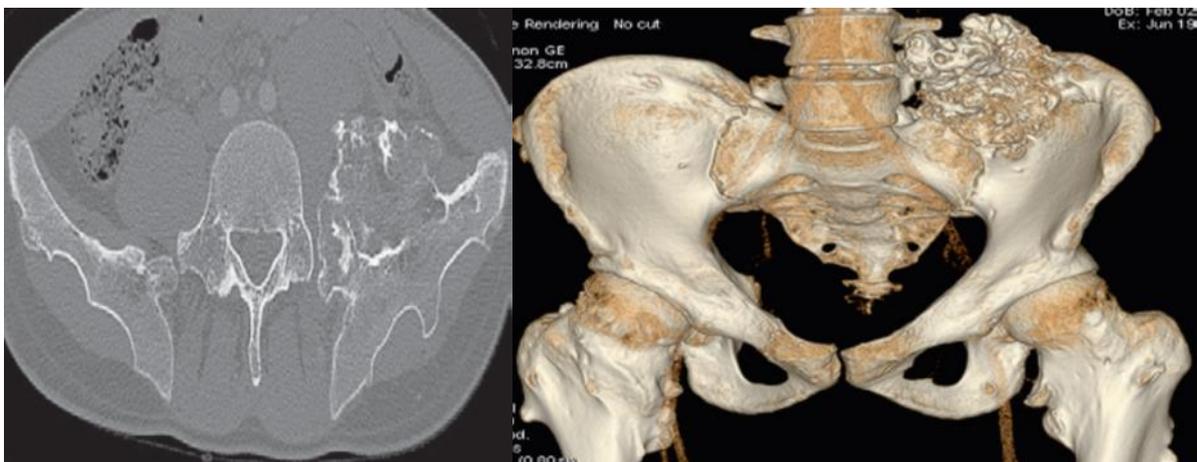
Maladie des exostoses multiples. Notez l'élargissement de la partie proximale de l'humérus.

- Un raccourcissement osseux, notamment de l'extrémité distale de l'ulna, déformée en « pointe d'asperge » et souvent associée à une déformation de Madelung ;
- Des déformations : coxa valga , déformation de Madelung, luxation de la tête radiale . Les ostéochondromes sessiles seraient associés à des déformations angulaires plus sévères des os.



Maladie des exostoses multiples. Luxation de la tête radiale, raccourcissement de l'ulna et déformation de Madelung.

**L'imagerie complémentaire (scanner, IRM, échographie)** peut être utile pour rechercher des complications, notamment lorsqu'un ostéochondrome devient douloureux ou pour évaluer en préopératoire l'importance des déformations osseuses associées et/ou le retentissement sur les structures adjacentes.



Maladie des exostoses multiples. Notez la volumineuse exostose non dégénérée de l'aile iliaque gauche.



Maladie des exostoses multiples.  
Volumineux ostéochondrome tibial  
postérieur refoulant l'artère  
poplitée (flèche).

**Les complications** sont superposables à celles des ostéochondromes solitaires mais les déformations sont plus sévères et peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale. Le taux de dégénérescence a été diversement rapporté : 1 à 25 % des cas selon les séries et les tranches d'âge concernées.

Le risque est plus important lorsque les ostéochondromes sont de grande taille et/ou de siège axial. Ils dégénèrent habituellement de manière différée ou plus exceptionnellement, de manière synchrone en plusieurs endroits.

Des complications neurologiques peuvent être liées à la présence d'ostéochondromes rachidiens.

## **F) Chérubinisme**

Décrit initialement sous le terme de « maladie familiale multiloculaire kystique des maxillaires », le chérubinisme ou chérubisme se caractérise par la survenue dans l'enfance d'une atteinte bilatérale de la mandibule et parfois du maxillaire.

L'hypertrophie osseuse qui en résulte est responsable d'un aspect joufflu du visage rappelant celui des chérubins des tableaux de la Renaissance.

Il s'agit d'une dysplasie osseuse héréditaire, parfois confondue à tort en imagerie avec une forme héréditaire de dysplasie fibreuse (d'où l'appellation de « dysplasie fibreuse familiale des mâchoires » parfois utilisée).

Le chérubinisme se transmet le plus souvent sur un mode autosomique dominant à pénétrance variable (partielle chez les filles, complète chez les garçons) mais des cas sporadiques peuvent survenir à la suite d'une mutation spontanée (gène SH3BP2).

L'affection prédomine chez le garçon. Elle débute dans l'enfance (entre 2 et 12 ans) par une tuméfaction bilatérale et indolore de la mâchoire. Des anomalies dentaires sont très fréquemment associées.

L'affection s'aggrave progressivement jusqu'à la puberté pour ensuite régresser partiellement ou complètement.

**Sur le plan histologique**, la mandibule est infiltrée par un tissu fibreux renfermant un grand nombre de cellules géantes multinucléées, de cellules fibroblastiques et de vaisseaux.

**Cliniquement**, la mandibule est élargie. Parfois, l'ensemble du maxillaire est touché, entraînant un hypertélorisme et un déplacement vers le haut des globes oculaires (« regard céleste »). Des tâches café-au-lait ou des adénopathies sous mandibulaires sont possibles.

**En radiographie**, on observe :

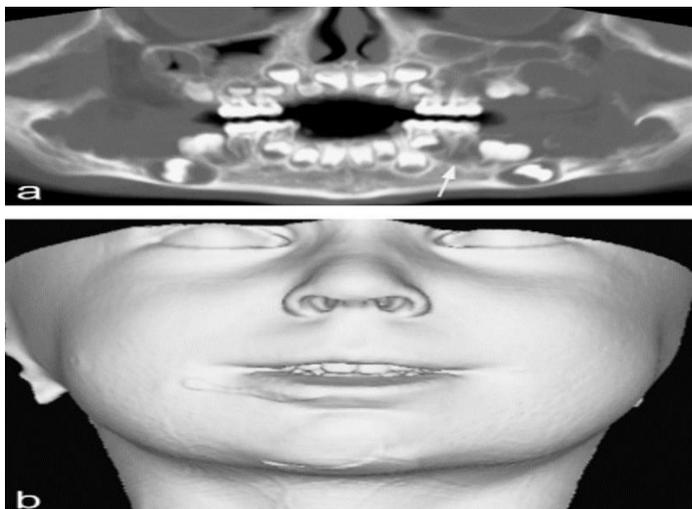
- Une ostéolyse bilatérale, expansive, multiloculée en « bulles de savon » de la mandibule, renfermant parfois des plages d'ostéocondensation plus ou moins étendues. L'expansion osseuse prédomine sur la corticale externe.

Une atteinte mandibulaire unilatérale (bien qu'exceptionnelle) est possible ;

- L'absence de réaction périostée associée ;
- D'importantes pertes dentaires et déplacements dentaires.

En cas d'atteinte maxillaire associée, la radiographie du crâne de profil peut montrer une opacité comblant le sinus maxillaire tandis que les germes dentaires, absents ou refoulés vers l'avant, rendent la partie postérieure du palais dur anormalement bien visible (signe du « palais dur »).

**Le scanner** est très utile en complément des radiographies pour mieux préciser, grâce aux reconstructions 2D et 3D,



Chérubinisme. Notez l'atteinte bilatérale et symétrique de la mandibule, ostéolyse expansive bien limitée incluant par endroits les germes dentaires (a, flèche). Aspect joufflu du visage en reconstruction VRT (Volume Rendering Technique) (b). Cliché B. Pertugon.

L'importance de l'ostéolyse et surtout, son étendue éventuelle au maxillaire.

Les autres os de la face sont épargnés. Le relatif respect des condyles mandibulaires est également considéré comme évocateur du diagnostic mais quelques cas d'atteinte condyalaire ont été rapportés.

En cas d'atteinte maxillaire associée, **l'IRM** peut être utile pour préciser l'importance de la protrusion orbitaire des lésions osseuses et leurs rapports avec le nerf optique. Le signal de ces lésions n'est pas spécifique en IRM, hétérogène en T1 comme en T2. Après injection intraveineuse de gadolinium, un rehaussement intense est possible.

Avec le temps, l'expansion osseuse régresse en laissant place à des lésions multiloculées aux contours ostéosclérotiques.

**Le diagnostic positif** repose sur la clinique, l'imagerie et en cas de doute, l'examen anatomopathologique.

**Le traitement** est habituellement conservateur compte tenu du caractère régressif des lésions mais lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé pour des raisons esthétiques ou fonctionnelles, une embolisation préopératoire peut être utile car les lésions sont volontiers hémorragiques.

## **G) Syndrome de Jaffé-Campanacci**

Ce syndrome associe des fibromes non ossifiants multiples à diverses manifestations extrasquelettiques : taches cutanées « café au lait », hypogonadisme, cryptorchidie, anomalies oculaires et/ou cardiovasculaires, retard mental. Ces fibromes non ossifiants sont souvent à l'origine de fractures pathologiques, parfois révélatrices de l'affection.

Ils régressent habituellement de manière spontanée à la fin de la croissance osseuse. Ils siègent aux os longs (principalement aux membres inférieurs), au bassin et/ou aux mandibules.



Syndrome de Jaffé-Campanacci. Notez la grande taille de certains fibromes non ossifiants.

L'atteinte est souvent bilatérale et symétrique mais elle peut être unilatérale, notamment chez les patients n'ayant pas de taches « café au lait ».

De manière exceptionnelle, l'absence d'anomalies extrasquelettiques a été rapportée chez plusieurs membres d'une même famille.

Les principaux diagnostics différentiels sont la dysplasie fibreuse polyostotique et la neurofibromatose. Cependant, la distinction entre syndrome de Jaffé-Campanacci et neurofibromatose n'est pas encore parfaitement élucidée.

Pour certains auteurs, la présence de multiples fibromes non ossifiants serait plus fréquente en cas de neurofibromatose sous-jacente ; le syndrome de Jaffé-Campanacci constituerait une entité à part.

La distribution et l'aspect radiographique des fibromes non ossifiants seraient également différents dans ces deux affections (absence d'atteinte du membre supérieur et fibromes de plus petite taille dans la neurofibromatose).

Pour d'autres, ce syndrome s'intégrerait dans une neurofibromatose de type 1 ou plus probablement de type 6 (absence de neurofibromes).

À l'avenir, des analyses génétiques permettront peut-être d'apporter une réponse. Un déficit en mélatonine pourrait également être en cause.

## **H) Fibrodysplasie ossifiante progressive**

Encore appelée « myosite ossifiante progressive » ou « maladie de l'homme de pierre », la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) se caractérise par l'apparition progressive d'ossifications ectopiques au sein des structures conjonctives de l'organisme (muscles striés, tendons, ligaments, fascias et aponévroses).

Ces ossifications sont presque toujours (79–100 % des cas) associées à des anomalies bilatérales de l'hallux.

La FOP est une affection génétique qui survient habituellement de manière sporadique à la suite d'une mutation spontanée (gène ACVR1) ou qui se transmet sur un mode autosomique dominant à pénétrance variable.

Les anomalies de l'hallux sont présentes dès la naissance tandis que les ossifications des tissus mous n'apparaissent que plus tardivement, dans la 1<sup>re</sup> décennie ou au début de la 2<sup>e</sup>

### **1) Ossifications des tissus mous**

Elles concernent l'ensemble des muscles striés (à l'exception du muscle cardiaque, des muscles oculaires, des muscles linguaux et du diaphragme).

Les muscles lisses sont épargnés. Ces ossifications se développent de manière spontanée ou plus souvent, à la suite d'un traumatisme, qu'elle qu'en soit l'origine (traumatisme accidentel, intervention chirurgicale, vaccination, injection intramusculaire, cathétérisme veineux difficile).

Elles peuvent siéger n'importe où mais la région cervicale et la ceinture scapulaire sont les régions le plus souvent touchées, du moins initialement.

Avec le temps, le reste du rachis, la ceinture pelvienne et les extrémités sont également affectés.

L'extension progressive des ossifications se fait dans le sens craniocaudal, de proximal en distal et de dorsal en ventral. Au début de l'affection apparaissent des nodules ou des masses non ossifiées sous-cutanées ou intramusculaires, entourés d'œdème, parfois douloureux ou accompagnés d'une fièvre modérée.

**L'examen histologique** (à éviter en raison du traumatisme engendré par la biopsie musculaire) révèle la présence d'un tissu fibrovasculaire plus ou moins inflammatoire. Secondairement, l'œdème se résorbe, les nodules fusionnent pour former des masses, les masses fusionnent entre elles, puis l'ensemble se fibrose et s'ossifie plus ou moins rapidement. À l'examen histologique, le diagnostic de myosite ossifiante circonscrite (MOC) peut être posé à tort (d'où l'intérêt de ne pas méconnaître les anomalies de l'hallux).

Cependant, à la différence de la MOC, le processus d'ossification débute à la partie centrale des nodules ou des masses et concerne également des structures non musculaires (tendons, ligaments, fascias, aponévroses).

La FOP peut **évoluer** par poussées, parfois accompagnées d'un syndrome inflammatoire biologique, entrecoupées de rémissions.

**Les circonstances de découverte** sont variables et dépendent du stade évolutif : tuméfaction des tissus mous, torticolis douloureux (atteinte du muscle sternocléidomastoïdien), limitation de la mobilité articulaire, trismus (atteinte du muscle masséter), multiples récurrences de ce que l'on pensait être une myosite ossifiante circonscrite.

## **2) Anomalies des hallux**

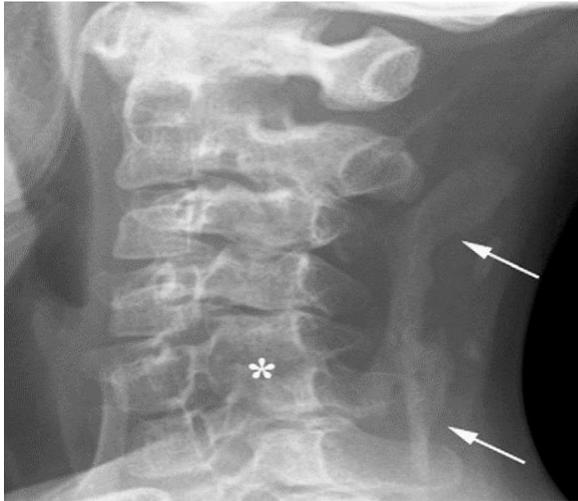
L'anomalie la plus caractéristique consiste en une brièveté (brachydactylie) de l'hallux, souvent associée à un hallux valgus congénital.

D'autres anomalies cliniques peuvent être présentes : anomalies bilatérales des pouces, clinodactylie de l'auriculaire, scoliose, hypocyphose thoracique, surdité de transmission, calvitie. Un retard mental est possible mais rare.

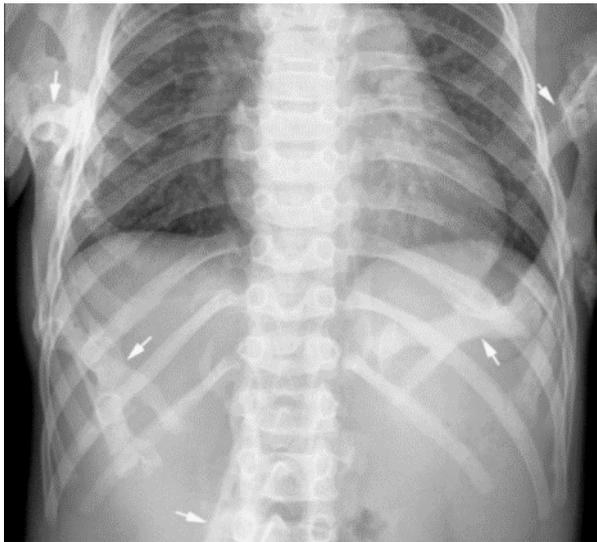
## **3) Radiographies**

On observe :

- Des ossifications ectopiques des tissus mous : initialement localisées au cou et à la région paravertébrale thoracique, elles s'étendent progressivement en distalité et finissent par constituer de véritables ponts osseux (côtes-humérus, côtes-crêtes iliaques, côtes-rachis, bassin-fémurs) ;



Fibrodysplasie ossifiante progressive. Des ossifications sont présentes dans la région cervicale (flèches). Notez l'ankylose zygapophysaire en C5-C6 et la petite taille des corps vertébraux en comparaison à celle des arcs postérieurs.



Fibrodysplasie ossifiante progressive.



Fibrodysplasie ossifiante progressive. Les ossifications se sont étendues au genou.

- Des anomalies morphologiques bilatérales de l'hallux : déformation triangulaire de l'extrémité distale du 1er métatarsien, brièveté des phalanges proximale et distale, phalange proximale triangulaire, parfois associée à une phalange delta, monophalangisme avec déviation en valgus, symphalangisme ;



Fibrodysplasie ossifiante progressive. La brachydactylie de l'hallux est modérée mais l'extrémité distale du 1er métatarsien apparaît triangulaire, déviée en dedans. La phalange proximale est courte, dysmorphique, correspondant à une phalange delta.

- La présence éventuelle d'anomalies morphologiques bilatérales du pouce : brachymétacarpie, dysmorphie ;
- La présence éventuelle de pseudo-exostoses au genou, notamment sur le versant médial de la métaphyse tibiale proximale ou au fémur.



Fibrodysplasie ossifiante progressive. Notez l'ébauche d'exostose (tête de flèche) du versant médial de la métaphyse tibiale proximale.

D'autres anomalies osseuses peuvent être associées : aspect court et élargi des cols fémoraux, anomalies des vertèbres cervicales ou lombaires (corps vertébraux de petite taille contrastant avec des pédicules et des processus épineux de grande taille), apparition progressive de blocs vertébraux à l'étage cervical, zygapophysaires puis corporéaux, brachymésophalangie de l'auriculaire, anomalies du modelage épiphysaire, patella alta, épaissement du versant médial de la corticale tibiale

#### **4) Scanner, échographie, IRM et scintigraphie**

Toutes ces techniques peuvent permettre de détecter les ossifications à un stade infraradiologique.

Le scanner ou l'IRM montrent des anomalies oedémato-inflammatoires des tissus mous (muscles, fascias, tissus sous-cutanés) : hypodensité au scanner, hypersignal T2 et rehaussement plus ou moins homogène après injection intraveineuse de gadolinium.

La scintigraphie osseuse permet également de préciser leur extension.

#### **5) Diagnostic et traitement**

Le diagnostic positif de FOP repose sur l'âge de survenue (1<sup>re</sup> décade) et la clinique (ossifications ectopiques des tissus mous et anomalies congénitales des hallux).

En l'absence d'anomalies des orteils, l'analyse génétique peut être utile pour confirmer le diagnostic (mutation du gène ACVR1) et adapter la prise en charge des patients.

Il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle.

**Le pronostic** de l'affection demeure réservé : apparition des ossifications au cours des 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> décades, perte d'autonomie dans la 3<sup>e</sup> décade et décès précoce (5<sup>e</sup>-6<sup>e</sup> décades) secondaire aux complications respiratoires (restriction de l'augmentation thoracique) ou à la dénutrition (ankylose temporomandibulaire).

Le seul véritable traitement est préventif et consiste à limiter au maximum les traumatismes et les actes médicaux et chirurgicaux invasifs, susceptibles de déclencher l'apparition de nouvelles ossifications. Lors des poussées ou lorsqu'un geste chirurgical est envisagé, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des corticoïdes ou des biphosphonates peuvent être administrés pour limiter l'importance des ossifications.

# **PARTIE PRATIQUE**

# Introduction

## **1-Introduction :**

Les maladies osseuses constitutionnelles forment un groupe d'affections squelettiques qui peuvent entraîner une insuffisance staturale, des déformations, des douleurs, des atteintes articulaires et des fractures.

L'objectif principal de notre étude est d'étudier sur le plan épidémiologique clinique et radiologique les enfants suivis pour des maladies osseuses constitutionnelles.

## **2-Objectifs :**

Notre travail a pour but d'étudier sur le plan épidémiologique ,clinique évolutif et thérapeutique des enfants suivis pour des maladies osseuses constitutionnelles en service de pédiatrie de l'hôpital de TLEMCEM entre octobre 2014 et juin 2019 .

# **Matériels et méthodes**

### **3- Matériels et méthodes :**

Notre travail a été fait sur une série de 52 enfants suivis pour une maladie osseuse constitutionnelle en consultation pédiatrique CHU Tlemcen depuis Octobre 2014 jusqu'à juin 2019 , sur une tranche d'âge de quelques mois à 16 ans

Avant le début de l'étude, une fiche d'enquête a été élaborée qui comporte des informations sur les malades :

- Données administratives : nom complet, âge, sexe, l'âge de révélation de la maladie
- Données cliniques : ATCDs médicaux et chirurgicaux , signes cliniques
- Données paracliniques radiologiques et biologiques
- Le suivi des malades

#### **Critères d'inclusion :**

- Age inférieur à 16ans au moment de la première consultation
- Les malades ayant une déformation osseuse sur le plan clinique et/ou radiologique

#### **Critères d'exclusion :**

- Age supérieur à 16 ans
- Les malades qui ne présentent pas une malformation osseuse

**Le diagnostic** des maladies osseuses constitutionnelles a été retenu devant :

- Des signes cliniques ( une déformation des membres , un faciès dysmorphique , raideur articulaire )
- Des signes radiologiques
- Dosage enzymatique
- Etude génétique

**Le traitement :**

- Abstention thérapeutique
- L'hormone de croissance GH
- Substitution enzymatique (l'Aldurazyme)
- Prise en charge multidisciplinaire :
  - chirurgicale
  - psychothérapie
  - Kinésithérapie et rééducation

# ***Résultats***

#### **4- Résultats :**

##### **A/Epidémiologie :**

- **La fréquence :**

Dans les 52 enfants atteints des moc qu'on a constaté dans notre série, on note :

- 08 cas d'achondrodysplasie
- 01 cas de pseudo achondrodysplasie
- 01 cas de dysplasie chondroectodermique (syndrome d'Ellis Van Creveld)
- 01 cas de dysplasie thoracique de Jeune
- 03 cas du syndrome de KLIPPEL FEIL
- 04 cas de dysplasie spondylo épiphysaire
- 02 cas de dysplasie immuno osseuse de SCHIMKE
- 01 cas de dyschondrosterose de LERI WEIL
- 02 cas d'ostéogénèse imparfaite
- 01 cas ostéochondrodystrophie ( pycnodysostose)
- 01 cas du syndrome de Cumurati Engelman
- 01 cas de maladie osseuse de Paget
- 06 cas de MPS type 1 ,03 cas de MPS type 4 et 02 cas de MPS type 06
- 01 cas de maladie des exostoses multiples
- 02 cas d'ostéodystrophie fibreuse
- 12 cas d'étiologie non étiquetée

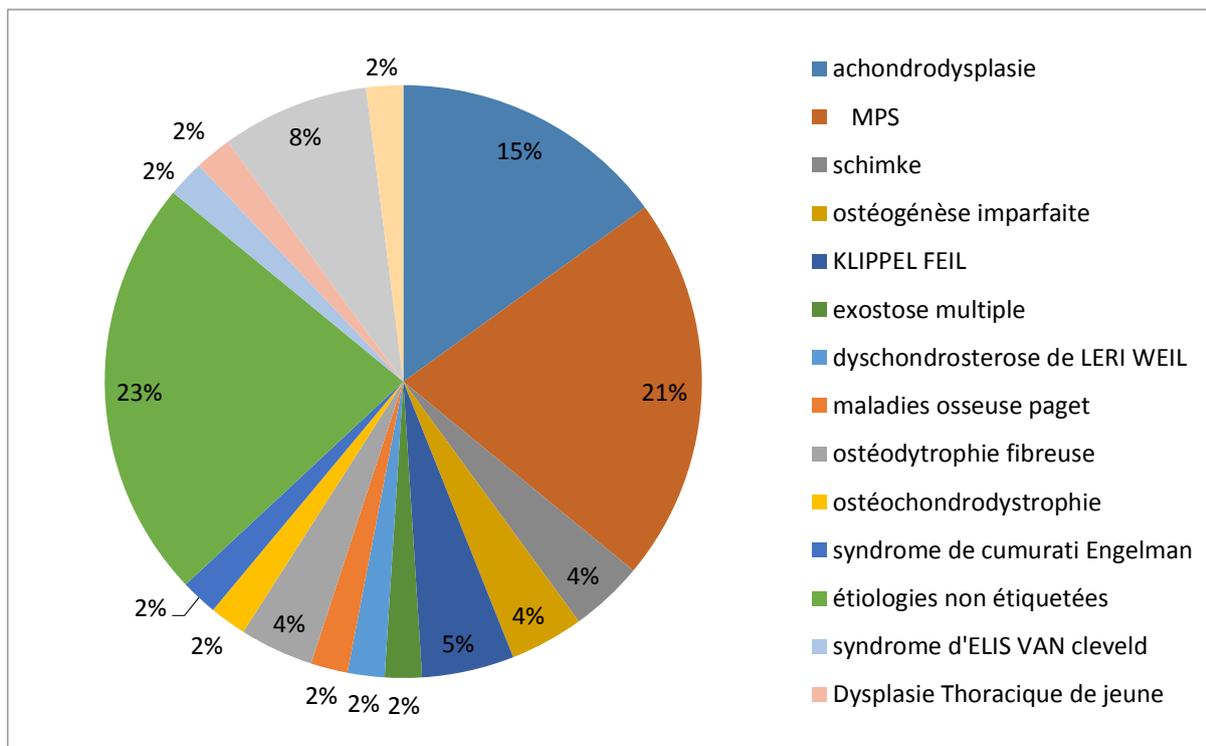


Diagramme exposant l'ensemble des pathologies en termes de moc dépistées au niveau du service de pediatrie (frequence)

• **L'âge :**

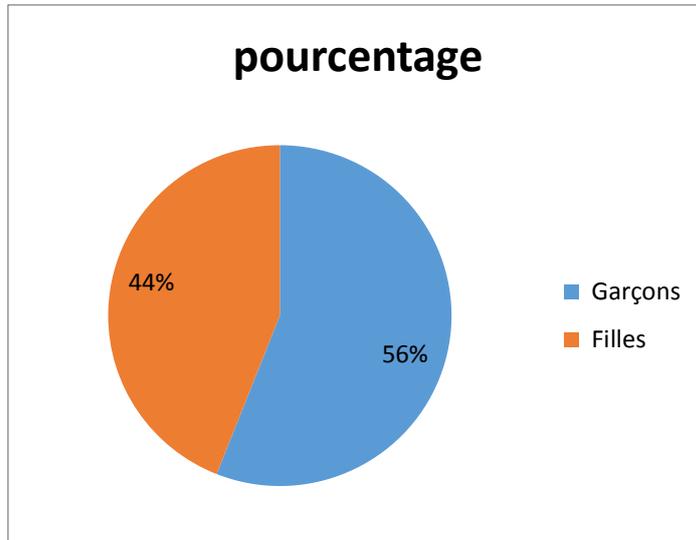
L'âge des enfants dans notre serie varie entre 04 mois à 16ans, dont l'âge moyen est de **5.42** ans

-Pour les différentes étiologies, l'âge moyen et les tranches d'âge sont mentionnés sur le tableau suivant :

pathologies	moyenne de l'age	limite d'age
achondrodysplasie	6,02 ans	7mois -15 ans et 4 mois
pseudoachondrodysplasie	10.08ans	08ans -12ans
dysplasie spondylo epiphysaire	10.08ans	08ans-12.5ans
syndrome de schimke	7,5 ans	6ans - 9 ans
syndrome d'ellis van creveld	5 ans et 7 mois	5 ans et 7 mois
dysplasie thoracique de jeune	10 mois	10 mois
ostéogénèse imparfaite	3,5 ans	2 ans - 5 ans
Klippel Feil	4.5 ans	4ans-5ans
exostoses multiples	08ans et 9 mois	08ans et 09 mois
dyschondrosterose de Leri Weil	07ans	07ans
maladie osseuse de Paget	05ans	05ans
ostéodystrophie fibreuse	06.16 ans	6ans-06ans et 4 mois
ostéochondrodystrophie	20mois	20ois
MPS	6,18ans	3ans- 13 ans
étologies non étiquetées	04.97ans	04mois- 10 ans

- **Le sexe :**

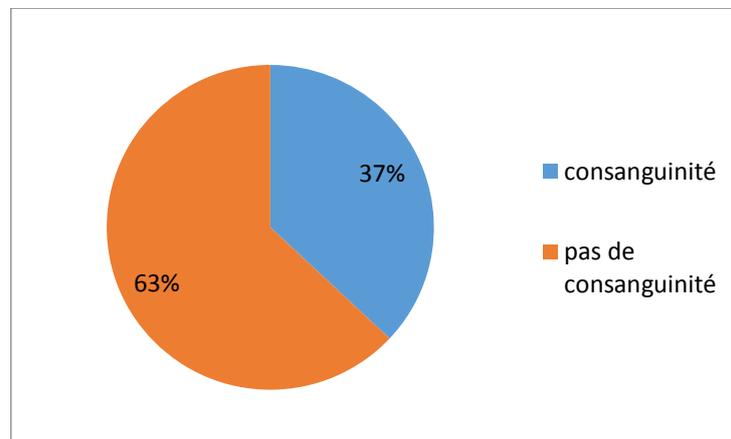
Dans ce groupe de malades on note qu'il y a une légère prédominance masculine de 56%



**La répartition des patients e foction de sexe**

- **La consanguinité :**

Sur 52 malades présentant une maladie osseuse constitutionnelle, il y avait une notion de consanguinité dans 37% des cas



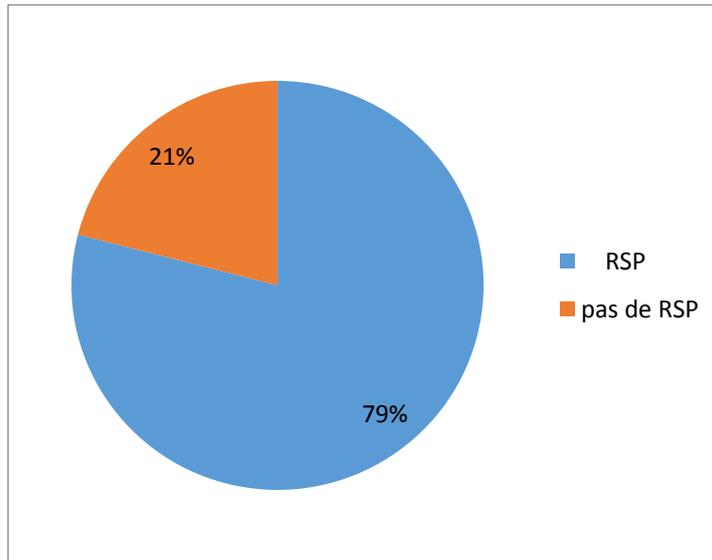
**Notion de consanguinité**

- **Les ATCDs familiaux :**

Sur 52malades ; 08cas ont comme ATCDs familiaux une maladie osseuse constitutionnelle

- **Le retard staturo-pondéral (RSP) :**

Sur une série de 52 enfants, 40 malades ont présenté un RSP soit 79%



La proportion des patients presentant un RSP

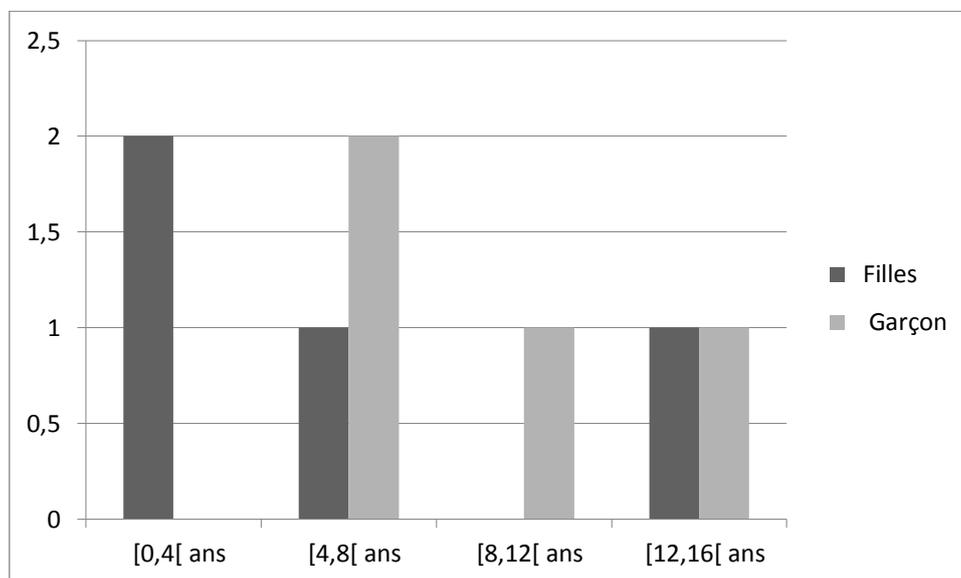
- ✓ Les maladies osseuses constitutionnelles de notre série d'étude sont faites essentiellement d'achondrodysplasie et de MPS

## Les achondrodysplasies :

- L'âge

L'âge de révélation de la maladie pour les achondrodysplasies est compris entre 07mois et 15ans+ 04mois, soit une moyenne de 6.35ans

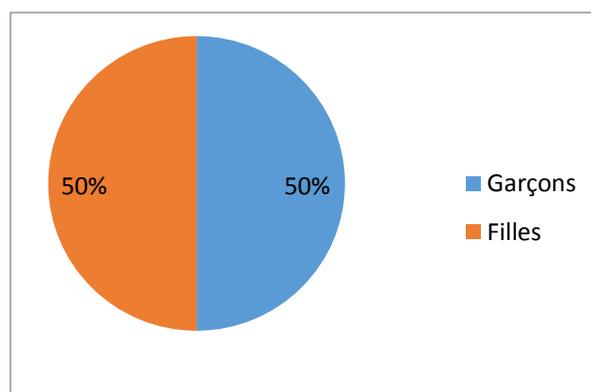
On note qu'il a un nombre important de malades dans les tranches d'âge entre 0-04ans et 04-08ans (figure : 04)



La répartition des malades (achondrodysplasie) en fonction de l'âge

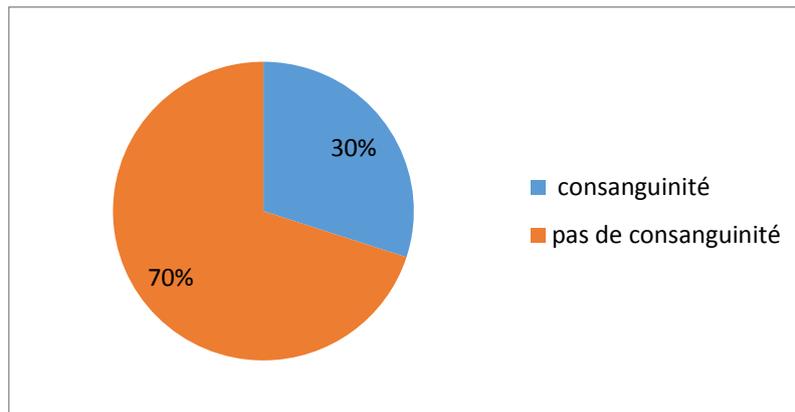
- **Le sexe :**

Pour les malades atteints d'achondrodysplasie, il y a une égalité entre le nombre des filles et des garçons



La répartition des malades en fonction du sexe (achondrodysplasie)

Sur 09 enfants atteints d'achondrodysplasie, il y a une notion de consanguinité dans 30%

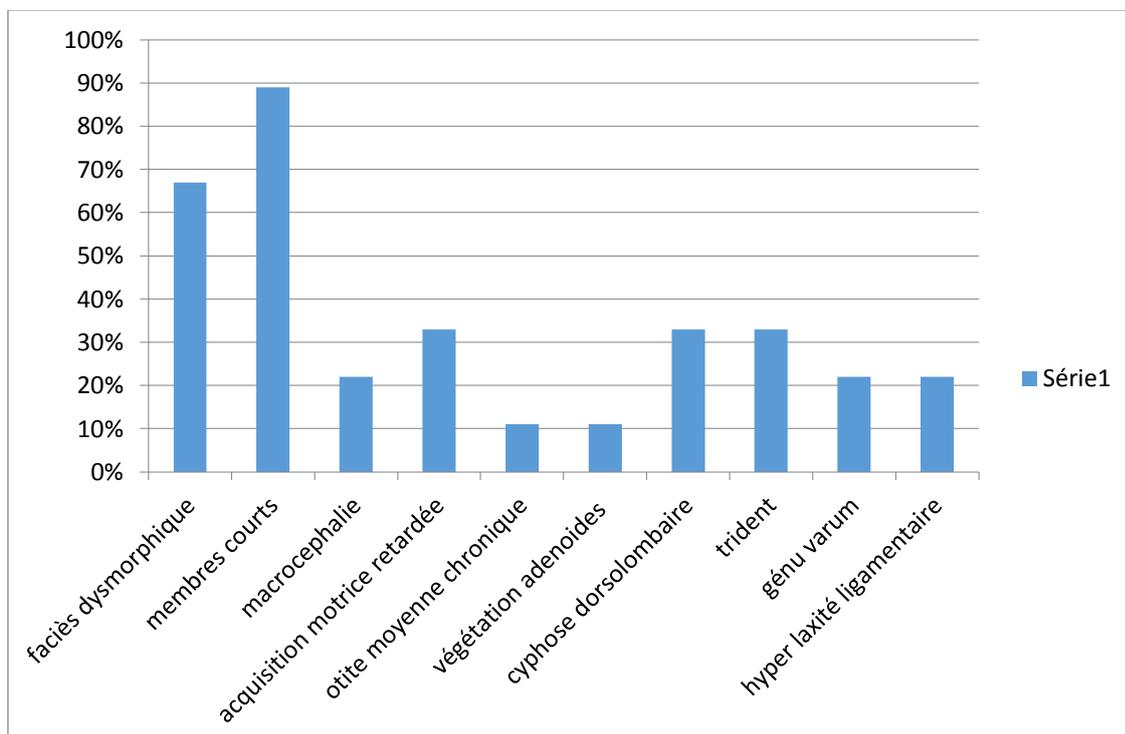


Le pourcentage des malades avec notion de consanguinité (achondrodysplasie)

• **Clinique :**

Dans notre série d'étude, on note 09 cas d'achondrodysplasie .sur le plan clinique 89% des cas ont des membres courts et 67% un faciès dysmorphique.

22% des malades présentent une macrocéphalie ; 33% un retard d'acquisition motrice ; 11% ont une otite moyenne chronique ; 11% ont des végétations adénoïdes ; une cyphose dorsolombaire dans 33% des cas ; un aspect en trident dans 33% des cas ; 22% ont un genu varum ; et 22% ont une hyper laxité ligamentaire .





- Nanisme rhizomélique ; macrocéphalie -bosse frontale trop saillante -base du nez aplatie voire effondrée -développement excessif de la voûte du crâne. Déviation en varus et en rotation interne des squelettes jambiers .
- Mains trapues, brachymétacarpie, brachyphalangie Écart anormal entre 3ème et 4ème doigt (aspect de trident).
- une hyperlordose lombaire.

**Radiologie :**



- Grosse voûte, petite base du crâne
- aspect carré du bassin -horizontalisation du toit du cotyle, -hypertrophie des grands et petits trochanters -bassin de hauteur réduite, -sacrum horizontalisé, limites internes étroites, aplatissement cranio-caudal
- -brèveté des membres prédominant au segment proximal -diaphyses trapues incurvées -aspect évasé des métaphyses -cartilages de conjugaison en accent circonflexe -hyperclarté métaphysaire liée à l'obliquité du cartilage de croissance (en forme de V)



- une hyperlordose lombaire ;les pédicules apparaissent courts et les corps vertébraux étroits en antéropostérieur avec une concavité postérieure anormalement marquée
- -Écart anormal entre les 3e et 4e doigts (main « en trident ») et brièveté des petits os tubulaires des doigts
- - Étroitesse du canal rachidien et la distance interpédiculaire n'augmente pas de L1 à L5

### **Le suivi :**

La surveillance clinique radiologique (radiographie du squelette) et biologique (NFS, bilan rénal, bilan thyroïdien, vitamine D) est faite sur une fréquence de 3 mois

La conduite envers ces malades est généralement une abstention thérapeutique à l'exception d'un traitement à base de GH qui a été tenté après avoir fait le test de stimulation par l'insuline pour quelques cas.

La prise en charge est multidisciplinaire pédiatrique, chirurgicale, orthopédique et psychologique.

### **Pseudo-achondrodysplasie : ostéogénèse avec brièveté des membres**

un seul cas de pseudo achondrodysplasie a été retrouvé

Il s'agit du patient : **B.M.Je** malade est de sexe masculin, âgé de 3ans, les parents ne sont pas consanguins, consulte pour l'exploration d'un RSP et d'une boiterie à la marche.

#### **Les Antécédants personnels :**

-Un poids de naissance = 3 kg 100

-Le développement psychomoteur :

- La marche : 2ans et demi
- le langage : 2ans

#### **L'examen clinique :**

- Poids = 10kg (-3DS)
- Taille = 82cm (-4DS)
- Une incurvation en varus des membres inférieurs AO(1 an et 4 mois) <AS (1an et 9 mois) <AC( 3 ans)
- Une cyphose dorsale
- Les os du carpe-métacarpe et phalanges sont courts (une brièveté des membres)
- Une boiterie à la marche
- Un œdème de l'abdomen souple, pas de splénomégalie, pas d'hépatomégalie



Les membres inférieurs sont courts et arqués, la tête est grosse, la longueur du tronc est normale

**Les explorations paracliniques :**

\*FNS, Bilan phosphocalcique , Vit D(diminué)

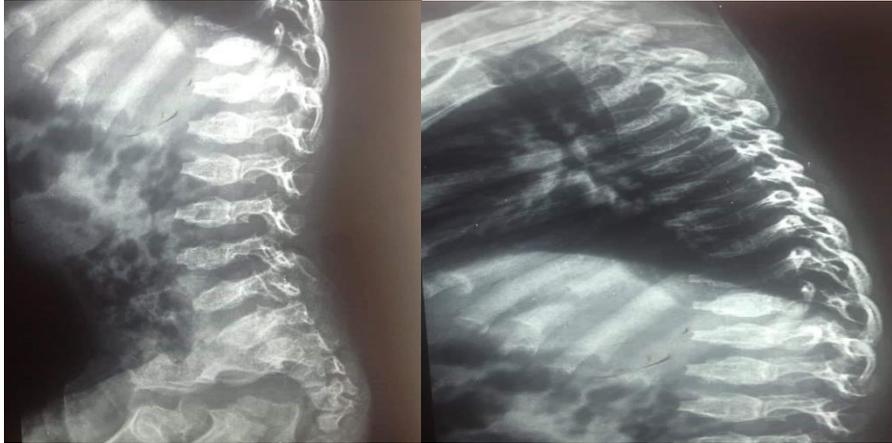
**L'examen radiologique :**



Interprétation :

-un raccourcissement des os longs ;aspect évasé des métaphyses et des épiphyses

-un aspect carré et court des ailes iliaques et une horizontalisation des cotyles ,aspect circonflexe des métaphyses tibiales



-aspect ovoïde biconvexe des corps vertébraux

### **Conduite à tenir et évolution :**

Au cours de la surveillance clinique un gain de 05 cm a été constaté sur une période de 04 ans. Un essai thérapeutique à base d'hormone de croissance (une dose de 0.035microgramme/kg/j) a été tenté après un test à l'insuline qui est revenu déficitaire

Après instauration du traitement, il y a eu un bon gain de 2cm sur une période de 06mois

La prise en charge comme autres maladies est multidisciplinaire : pédiatrique, rééducative et psychologique

### **Dysplasie thoracique de JEUNE**

dans notre étude un seul cas de dysplasie thoracique de JEUNE a été décrit

Il s'agit de l'enfant B.W âgé de 10 mois. Aux antécédents de plusieurs épisodes de détresse respiratoire traités comme bronchiolite, qui ont évolué vers une oxygène dépendance.

Le nourrisson a consulté chez un pneumo pédiatre à Oran, étant traité comme pneumopathie interstitielle par bolus de corticoïdes il a reçus 02 bolus avec une nette amélioration 4 à 6h sans oxygène.

La maman décrit une polydipsie et une hypersudation.

### **ANTECEDANTS FAMILIAUX :**

Père et mère jeune sans antécédents particuliers, pas de consanguinité, issu d'une fratrie de 03.

Le 1<sup>er</sup> décédé à l'âge de 02ans et demi dans le tableau d'une dysmorphie du crane et des membres.

Le 2<sup>ème</sup> en bon état de santé.

## **ANTECEDANTS PERSONNELS :**

Grossesse bien suivie, naissance par voie haute pour présentation frontale

Apgar10/10

Vaccination faite jusqu'à l'âge de 02mois. Prophylaxie anti rachitique faite.

Sous allaitement maternel jusqu'à l'âge de 03mois et demi puis allaitement artificiel.

Diversification alimentaire à l'âge de 05 mois.

## **EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :**

-Poids : 06 kg (-3,3DS) - Taille : 64cm (-3.5DS) - PC : 37cm (-3DS)

-Examen de la face : faciès particulier : front bombant, ensellure nasale élargi, oreilles bas implantées

-*Examen du squelette :*

Nanisme rhizomelique.

Envergure : 61cm envergure<taille

Taille : 64cm

Segment supérieur : 38cm seg inf <seg sup

Segment inférieur : 26cm

Membre trapus

Petites mains avec petits doigts

Le reste de l'examen est sans

-*Appareil cardio-vasculaire :* normal

-*Appareil pleuro pulmonaire :* déformation thoracique en cloche avec protrusion sternale

Une détresse respiratoire avec une polypnée et tirage.

Auscultation normale.



- une déformation thoracique en cloche avec protrusion sternale

### **EXAMENS BIOLOGIQUE :**

- FNS, bilan rénal, ionogramme, magnésémie, bilan phosphocalcique, vitD, PTH, protidémie : normaux
- Hypo albuminémie à 33,86g/l
- Test à la sueur : négatif

### **RADIOLOGIE**



- Téléthorax : côtes amincies horizontales
- une angulation claviculaire
- Radiographie du bassin : 1<sup>er</sup> mois aspect en trident des cotyles et à 10mois : saillie médiane arrondie avec des éperons latéraux du toit de cotyle
- Radiographie des membres : aspect trapus avec élargissement métaphysaire

## **ETUDE GENETIQUE :**

Elle a montré une mutation : c.2363+1G dans l'intron 20 du gène

WDR19 confirmant le diagnostic.

Evolution :

Le malade a développé une anémie bénéficiant d'une transfusion par la suite puis décédé suite à une détresse respiratoire

## **Le syndrome de Klippel- Feil**

On a 3 cas de Klippel Feil : deux filles et un garçon.

Les 3 enfants ont en commun : un syndrome dysmorphique comprenant un faciès particuliers un cou court et des cheveux bas implantés .on note aussi la présence d'une malformation rachidienne (scoliose) et un retard statural.

Sur le plan radiologique : on note une fusion vertébrale

La fille présente surdité profonde droite associée, prouvée par un PEA en plus des atteintes sus citées.

ces malades suivent à notre niveau pour surveillance clinique radiologique (échographie abdominale, radiographie de squelette) et biologique ( NFS, bilan rénal , bilan thyroïdien , bilan phosphocalcique) la prise en charge est multidisciplinaire : pédiatrique , orthopédique ;psychologique et surtout neurochirurgicale

Aucun enfant n'a présenté une compression médullaire.

### **Présentation clinique**

La petite **M.H.** originaire et demeurant de Mascara ; Née le 21-4-2014 , par voie basse avec un Poids de naissance de 4 kg

Issue d'un couple jeune non consanguin en bon état de santé.

3eme d'une fratrie de 4 tous en bon état de santé

Période néonatale calme

Suivie au niveau de la CCI pour un problème de la marche et d'une raideur articulaire depuis l'âge de 7 mois

Orientée chez nous Pour exploration d'un retard staturo-pondérale.

### **Examen clinique :**

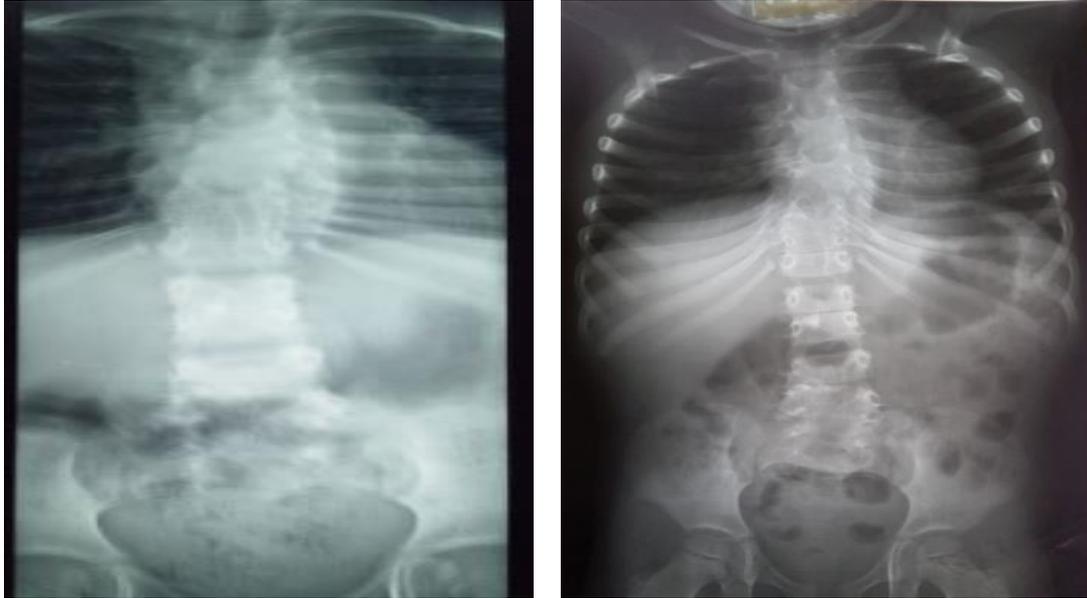
- état général conservé
- téguments et conjonctifs normocolorés
- poids : 14kg (-1DS)                      - taille : 85.5 (-4.5DS)
- un cou court et palmé

- cheveux bas implantés
- hypertélorisme
- scoliose dorsale et une raideur du cou
- thorax en bouclier large à sa base, sternum enfoncé
- restriction des mouvements des omoplates et des membres supérieures en extension
- Membres inférieurs semi fléchis avec genoux hypertrophiés
- pieds en piolet
- examen neurologique normal
- le reste de l'examen est sans particularité



- pieds bot valgus congénital(une déformation congénitale complexe caractérisée pas un équinisme de l'arrière pieds associé à une flexion dorsale du tarse antérieur et du métatarse )

## **Radiologie :**



- Vertèbre en aile de papillon
- soudure vertébrale : cervicale dorsale et lombaire
- cotes en raquette

### ***Conduite à tenir et évolution :***

Le test de stimulation à l'insuline est déficitaire, une IRM hypothalamo hypophysaire

On a discuté chez elle le traitement par l'hormone de croissance .

Une surveillance et prise en charge pluridisciplinaire en neurochirurgie pour prévenir les complications essentiellement la compression médullaire.

### **Dysplasie spondyloépiphytaire**

04 cas décrits dont 03 sont des frères .Ils sont tous des garçons .

Ils se sont présentés pour un retard staturo pondéral et des déformations osseuses type scoliose, hypertrophie des maléoles internes, augmentation de convexité du tarse, une déformation thoracique.

sur le plan radiologique : il y a une déminéralisation osseuses avec élargissement métaphysaire et une hypertrophie des cotes.

La conduite à tenir : englobe

Une surveillance clinique radiologique et biologique (phosphocalcique, IGF1, NFS, PAL)

Les malades ont bénéficié d'un traitement par l'hormone de croissance après avoir fait le test de stimulation par l'insuline qui est revenu déficitaire.

Pour les trois frères il y a eu un gain statural après la mise sous traitement hormonal estimé en moyenne à 18cm sur une période de 03ans.

Ils sont traité aussi par biphosphonate en perfusion chaque 06mois

Le 4eme malade s'est perdu de vue

### **Présentation clinique :**

Le patient : B.M de sexe masculin né le 26-12-2002 , orienté à notre niveau pour l'exploration et la prise en charge d'un retard staturo-pondéral avec une déformation osseuse ; il est le troisième d'une fratrie de 3 ; ses 2 frères ont la même maladie que lui.

### **Les antécédents personnels :**

Poids de naissance : 3kg 700

Développement psychomoteur :

°Marche : 1an et 1 mois

°Langage : 7 mois !

Antécédents pathologiques :

- ATCD de fente palatine opérée à l'age de 15mois.
- Il était sous régime de la maladie cœliaque puis annulé vu les résultats des bilans normaux.

### **L'examen clinique :**

- Le poids = 18kg (-3DS)
- La taille =112.8 cm (-4DS)
- Pas de syndrome dysmorphique
- Plaie ogivale avec brèche persistante et fente palatine opérée
- Voix nasonnée
- Auscultation cardiovasculaire normale
- Déformation osseuse type : élargissement métaphysaire des poignets et voussures crâniennes bitemporales avec déformation thoracique ( cote flottante hypertrophiée)
- Examen de la puberté : P2G1A0      TV :4.5cm

### **L'examen paraclinique :**

- **Biologique :**

FNS normale

Bilan phosphocalcique normal

Bilan rénal correct

Bilan thyroïdien normal

Sérologie cœliaque négative

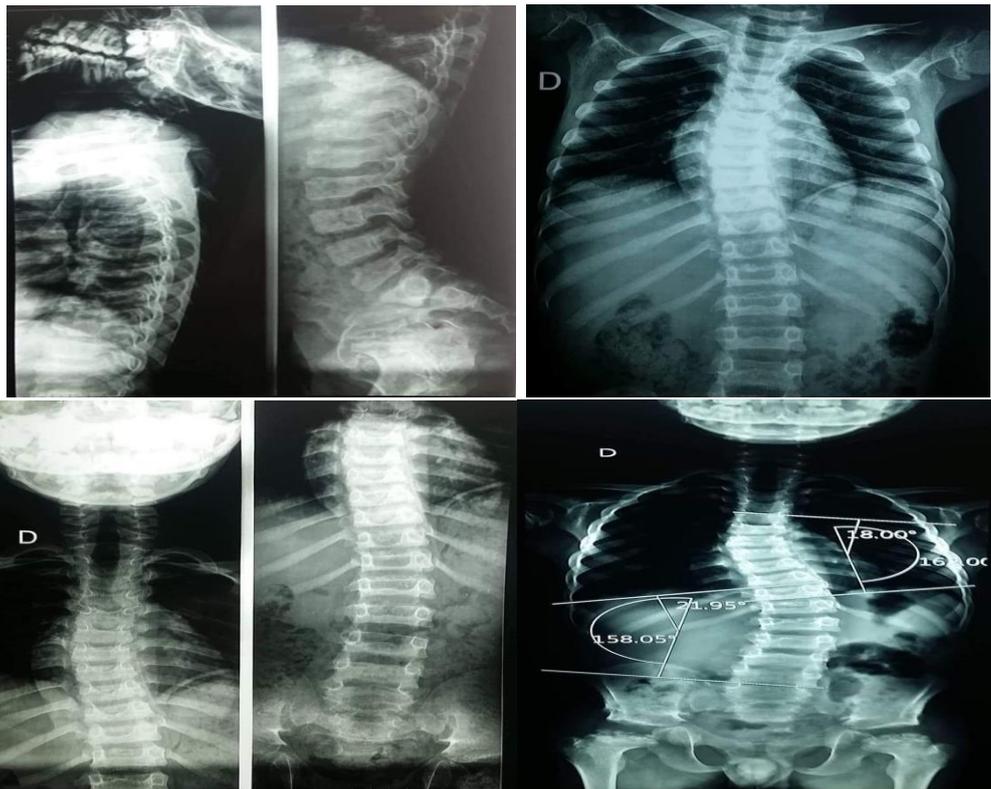
IGF1 :40.12ng/ml

Test de stimulation de l'hormone de croissance revenant déficitaire

- **Radiologique :**

Un élargissement métaphysaire avec un aspect dentelé des métaphyses

IRM hypothalamo-hypophysaire : revenant normal



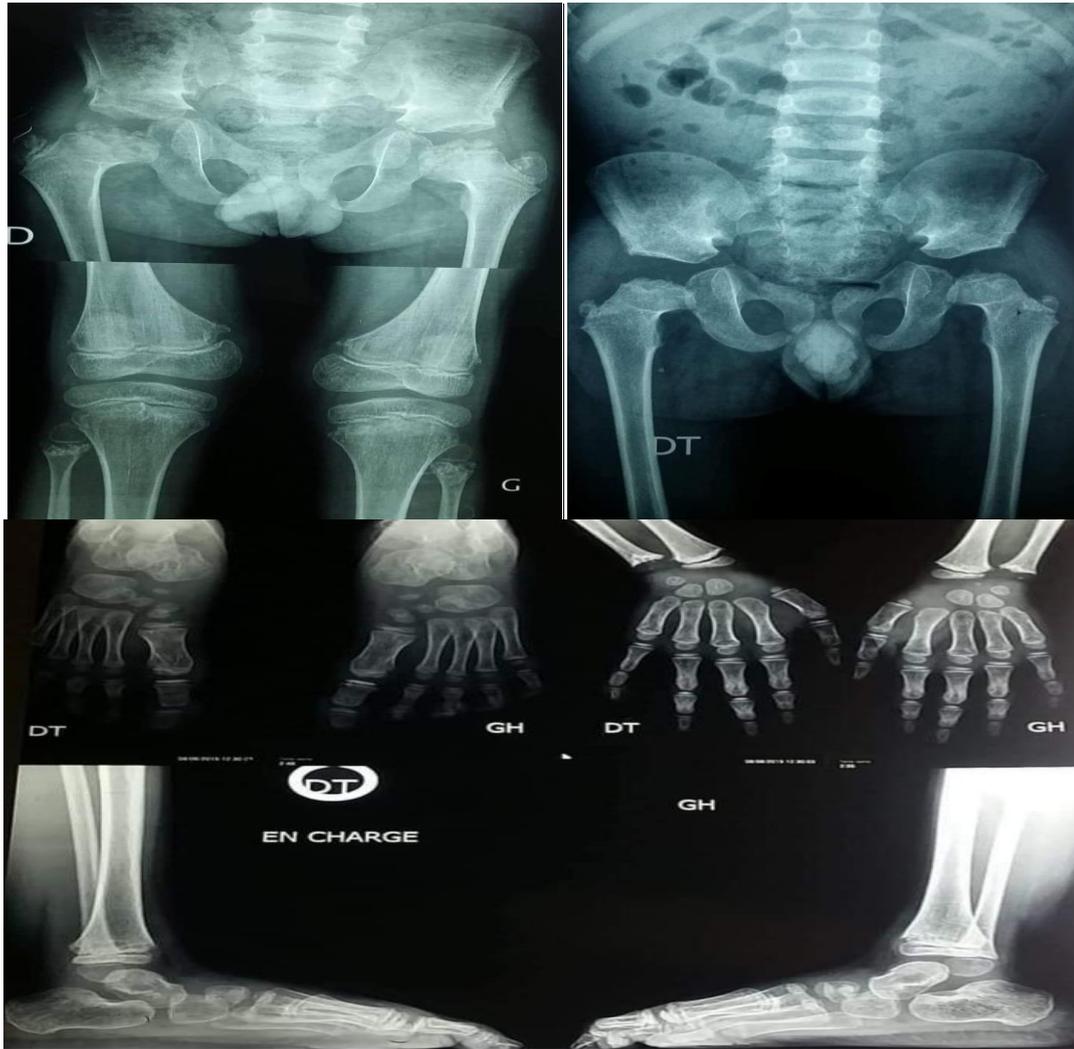
- aplatissement des corps vertébraux
- une cyphose discrète
- scoliose dorso-lombaire à double courbure avec un angle de Cobb à 16.8



atteinte métaphysaire supérieure et inférieure( irrégulières ,fragmentées ,arrondies)



hypoplasie des épiphyses des deux os de l'avant bras ;métaphyses irrégulières et arrondies



Col fémoral court et élargi, grand trochanter irrégulier

Âge osseux 08ans, déminéralisation osseuse et corticales épaissies,  
radio des pieds : angle de Meary à 160

### **Evolution :**

Le malade est suivi en consultation pédiatrique d'une façon périodique il a bénéficié d'un traitement à base de GH.

On note qu'il y avait un gain statural de 20.9cm sur une période de 03ans et 02 mois .il est appareillé par un corset et des chaussures orthopédiques.

### **Dysplasie immuno-osseuse de SCHIMKE**

On a 2 malades ; un garçon et une fille, avec notion de consanguinité uniquement chez le garçon ; leurs parents en bon état de santé ; ils se sont présentés à notre

niveau pour la prise en charge d'un retard staturo pondéral et un syndrome néphrotique chez le garçon.

La fille était sous traitement hormonal (GH), au cours de l'évolution de sa maladie elle a eu une cassure de sa courbe de croissance. par la suite elle a développé un syndrome néphrotique qui s'est manifesté par des oedèmes des membres inférieurs et les examens biologiques ont montré une protéinurie des 24h élevée (147mg/kg/j), une hypoalbuminémie.

L'examen radiologique du rachis montre une déminéralisation osseuse et des vertèbres ovoïdes, encoches étagées.

Le bilan immunologique était en faveur d'une lymphopénie T. devant ces signes le diagnostic de Schimke était posé.

Par la suite elle a développé une insuffisance rénale chronique mise sous hémodialyse. On a arrêté le traitement par GH chez elle (risque d'aggravation de la scoliose)

### **Presentation clinique**

L'enfant **D.A** âgé de 09 ans issu d'un couple consanguin du premier degré en bon état de santé ; né par voie basse avec un poids de naissance de 2Kg et une taille de 42 cm ; aux ATCDs pathologiques d'une hypothyroïdie sous traitement ( Lévothyrox 75 microgrammes 2 cp /j ) et de maladie coéliqua avec atrophie villositaire sévère type 3

Il s'est présenté à notre niveau pour un syndrome néphrotique

Il a un bon développement psychomoteur et il est scolarisé avec un rendement moyen

#### Examen clinique :

-poids : 18Kg (-2 .5DS)

- taille : 104cm (-5DS)

-segment supérieur : 46cm  
envergure : 116cm

- segment inférieur : 58cm

-

-âge osseux : 08 ans

- âge statural : 04ans et 6 mois

- téguments et conjonctifs normo colorés

- dysmorphie faciale : \* faciès triangulaire

\* Cou court

\* Microdontie avec muguet buccal

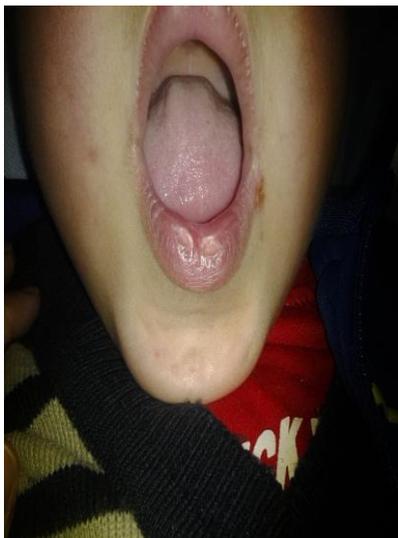
-abdomen distendu avec un tympanisme à la percussion mais d'hépatomégalie ni splénomégalie (Figure :04)

- ombilic déplié

- multiples macules pigmentées au niveau du tronc
- articulations libres avec démarche dandinante et une discrète raideur du rachis
- testicule en place et une discrète hydrocèle



<p>Microdentie : des dents anormalement petits</p>	<p>Un faciès triangulaire</p>	<p>Articulations libres avec démarche dandinante et une discrète raideur du rachis</p>
--	-------------------------------	--



*Un muguet buccal*

L ombilic est déplié

**Biologie :**

Albumine : 17g/l

Protidémie : 45g/l

Cholestérol : 4.33 g/l

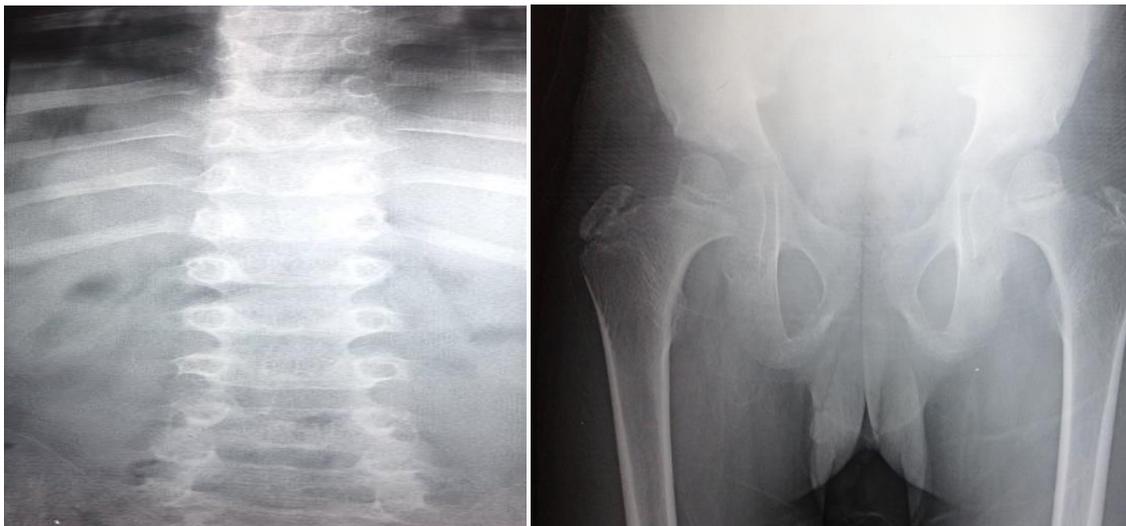
Kaliémie : 2.95 mol/l

urée : 0.49 g/l

créatinine : 8.55 mg/l

clairance de créatinine : 67

## Radiologie :



- une dysplasie spondylo-épiphytaire
- vertèbres ovoïdes et légèrement aplatis,
- les épiphyses fémorales déformées du capital et les fosses acétabulaires dysplasiques superficielles.

## **Conduite à tenir et évolution :**

-Comme la maladie affecte de multiples systèmes de l'organisme, la prise en charge nécessite une approche thérapeutique faisant appel à divers spécialistes.

-maintenir le traitement à base de lévothyrox

-entamer le schéma de BROYER à raison de 60mg/m<sup>2</sup>/j avec un régime désodé et une supplémentation en calcium

-l'évolution était marquée par l'aggravation du syndrome néphrotique et une insuffisance rénale chronique traitée par hémodialyse

-le malade est décédé dans un tableau de décompensation d'insuffisance rénale chronique

## **Dyschondrosterose de Leri-weil**

Un seul cas de dyschondrosterose de Léri-Weil a été identifié.

Il s'agit de l'enfant B.D née le 28/11/2007 âgée actuellement de 12ans,

Issue des parents sans antécédents non consanguin ayant 03 enfants .le père a une taille de 158cm.

L'examen clinique à la naissance est sans particularité avec une naissance à terme, accouchement par voie basse, un poids de naissance de 2kg900 pour une taille de 47cm, APGAR à 9/10.

Un bon développement psychomoteur, enfant scolarisé en 2eme année primaire avec un bon rendement scolaire.

Consulte à notre niveau à l'âge de 07ans+03mois pour un retard staturo-pondérale.

### **L'examen clinique :**

Taille : 105 (-3.2ds)                      - poids : 17kg (-2ds)                      -pc : 50.3cm

Puberté : S1P1 A1

As<AO<AC : 04.5ANS<05ANS<07ANS +03mois

Pas de dysmorphie faciale

L'examen de l'appareil locomoteur a objectivé :

Une déformation au niveau du poignet ,il y a une saillie postérieure apparente de l'ulna qui semble trop long, l'avant bras est raccourci avec une incurvation du radius avec limitation de l'extension et de supination ou encore appelée déformation de Medelung.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.



Une déformation au niveau du poignet ,il y a une saillie postérieure apparente de l'ulna qui semble trop long, l'avant bras est raccourci avec une incurvation du radius avec limitation de l'extension et de supination ou encore appelée déformation de Medelung.

**L'examen biologique :**

Bilan hématologique ; rénale ; phosphocalcique ; thyroïdien ; et digestif sans anomalie

Test de stimulation a l'insuline est revenu déficitaire IGF1(-2.2DS)

**L'examen radiologique :**

Age osseux du poignet gauche 05ans (retard de 02ans)



Glissement médial et palmaire du carpe avec son aspect ogival, la subluxation dorsale de la tête de l'ulna.

**IRM** revenant normale excluant toutes anomalies hypophysaire.

### **L'étude du caryotype :**

Formule chromosomique 46XX excluant la présence d'un syndrome de Turner

### **Conduite à tenir et évolution :**

La mise sous traitement hormonale à base de GH, et l'enfant consulte chaque 3 mois pour une surveillance clinique (le gain statural , les effets secondaire du traitement )

On note un gain statural de 09.5cm en 02 ans

Un traitement chirurgical est indiqué si gêne fonctionnelle et ou esthétique.

### **Ostéogénèse imparfaite maladie de Lebstein**

02 cas d'ostéogénèse imparfaite un garçon et une fille ont été décrit ; dans les deux cas il y a notion de consanguinité parentale, aux ATCD familiaux d'ostéogénèse imparfaite .les deux malades ont comme ATCD personnels : une notion de fractures pathologiques dès l'âge de 02 mois.

sur le plan clinique : les deux malade présentent un retard statural qui est plus marqué chez la fille (un nanisme sévère), une déformation des membres avec un cal vicieux ; chez la fille une déformation thoracique en coup de hache, une cyphoscoliose dorsale ont été décrite.

#### **Présentation clinique :**

L'enfant **B.Y** né le 02/01/2016, issu d'un couple consanguin dont la mère a comme ATCD une ostéogénèse imparfaite et un goitre

Il est né avec un poids de 03Kg500, à l'âge de 02 mois il a présenté des fractures itératives des deux os de l'avant bras

#### **Examen clinique :**

Poids : 11.5kg (-1.5DS)

Taille:85cm (-2.2DS)

La sclérotique bleutée

Macrocranie avec un PC (+2.8 DS)

-une déformation des membres avec une cal vicieuse au niveau de l'avant bras

-le reste de l'examen clinique est sans particularité

#### **Examen biologique :**

- une anémie carencielle

-calcémie : 88 mg/l

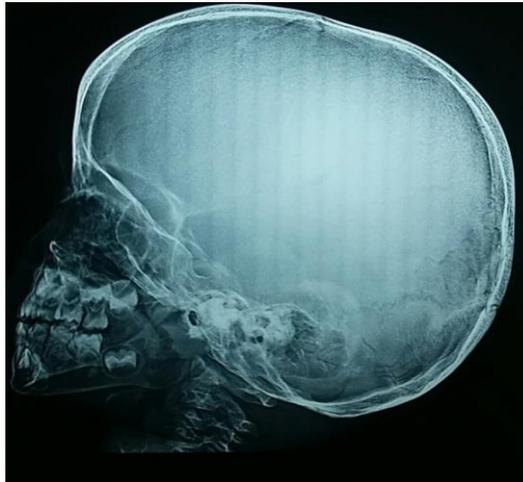
- phosphore : 47 mg/l

-PAL : 588 UI/L

Radiologie :



**Une déformation osseuse avec épaississement cortical**



**Aspect en coquille d'œuf des os de la voûte témoignant d'une ossification incomplète**

**Conduite à tenir et évolution :**

Le traitement de cette maladie aux multiples facettes est médical, chirurgical et rééducatif. Il n'est pas l'apanage d'une seule spécialité mais interdisciplinaire

- supplémentasson en fer vu son anémie férriprive
- biphosphonate :0.05mg/kg en perfusion chaque 6 mois
- surveillance clinique, biologique et radiologique.

**Evolution :**

Un bon gain statural Il est passé de (-2.2DS) à (-1DS)

aucune fracture n'est survenue après instauration du traitement

## **OSTEOCHONDRODYSPLASIE (PYCNODYSTOSE)**

Un seul cas de pycnodysostose est constaté

C'est l'enfant **D.M** âgé de 4ans issu d'un couple non consanguin aux ATCDs familiaux : hypothyroïdie sous traitement, né par voie basse avec un poids de naissance de 3 kg 400

Examen clinique :

-taille : 70 cm (-4 DS)

- poids : 8.4 kg (-2.5DS )

- PC :47cm

Examen craio-ecephalique :

Malformation crânienne

- un crane volumineux avec bosse frontale
- Fontanelles antérieure et postérieure ouvertes
- Nez proéminent en bec d'oiseau
- Micromandibulie
- Anomalies dentaires : dents coniques et cariées

Exame des memres :

- brièveté des membres avec brachydactylie et anomalies des phalanges distales

- le développement psychomoteur et intellectuel est normal

-le reste de l'examen somatique est sans particularité



- **une malformation crânienne**
- **brièveté des membres avec brachydactylie et anomalies des phalanges distales**

Examens paraclinique :

-NFS : anémie hypochrome microcytaire

- bilan rénal : normal

-bilan thyroïdien : normal

-bilan phosphocalcique : normal

- Dosage IGF 1: 23.97 ng /mg (-2DS)

- une échographie cardiaque normale

-une échographie abdominopelvienne normale

- IRM hypophysaire est sans particularité

Radiologie :



**âge osseux à 6 mois ; une lyse des dernières phalanges**

**Densifications diaphysaire des os longs des membres inférieurs**



**une déformation du bassin avec défaut d'obliquité du toit des cotyles**

**une hypoplasie de l'extrémité acromiale de la clavicule**

**Evolution :**

Un test de stimulation par l'insuline a été fait revenant déficitaire en GH

On a instauré chez lui un traitement à base de GH , et le gain statural était de 06.3cm sur une période de un an et 3mois .

Il faut une surveillance bien codifiée car il y a un risque important de fractures ou exceptionnellement des complications neurologiques causées par l'ostéopetrose.

Le traitement repose sur celui des complications. Ces derniers assombrissent l'avenir des enfants porteurs de la maladie dont le pronostic vital n'est habituellement pas en jeu.

## **Syndrome de Camurati Engelmann**

un seul cas du syndrome de Camurati Engelmann a été décrit .

Une fillette âgée de 8 ans sans ATCDs particuliers issue d'un couple en bon état de santé.

La période néonatale était calme ; la prophylaxie anti rachitique faite .Elle a consulté à notre niveau pour une boiterie

### **Examen clinique :**

- téguments et conjonctifs normo colorés , pas de taches cutanée
- pas de déformations évidentes
- aucun signe pubertaire
- le reste de l'examen est sans particularité

### **Biologie :**

- FNS, bilan rénal : normal
- bilan phosphocalcique : Normal

### **Radiologie :**



- élargissement fusiforme des tibias et des fibulas qui présentent un épaissement cortical.
- épaissement fusiforme des deux os de l'avant bras.



- épaissement bilatéral des deux humérus
- ostéocondensation de la base du crane



**Scintigraphie** : anomalies de fixation sous forme d'hyperfixation touchant plutôt les os longs d'une façon symétrique ainsi que le crane évocatrice de *cumurati engelmann*.

### Conduite à tenir et évolution :

Le traitement, symptomatique, fait classiquement appel à la corticothérapie, mais l'amélioration clinique est brève. De rares cas de craniectomies décompressives ont été rapportés, mais la morbidité est élevée et le résultat est souvent décevant.

Surveillance clinique et radiologique

### Maladie osseuse de Paget

Un seul cas de maladie osseuse de paget a été noté

Il s'agit de l'enfant H.G née le 06/11/2011 âgée actuellement de 8ans,

Issue de parents non sanguins ayant 3enfants.

Sans antécédents familiaux, consulte à notre niveau à l'âge de 05ans pour une déformation des os de la main gauche et des orteils.

Les suites d'accouchement et l'examen clinique à la naissance non mentionnés.

Le développement psychomoteur jusqu'à l'âge de révélation de la maladie est sans particularité.

### **L'examen clinique :**

Taille : 110(+0.2ds)

poids : 16kg (-1.3ds)

-Genu valgum

-une légère lordose lombaire

-une déformation du 5 eme doigt de la main gauche (mobilité active et passive conservée)

-déformations des orteils

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

### **L'examen biologique :**

FNS : correct

vitD : 31.37mg/ml

PAL : élevée

PTH :25mg/l

TCMH : 29.7

### **L'examen radiologique :**



- Radiographie du squelette objective de multiples images d'ostéocondensation et d'ostéolyse dans différents sites : base du crâne, épiphyse et métaphyse des os longs
- Scintigraphie osseuse objective des remaniements ostéopathique des os du tarse des deux pieds.



Scintigraphie osseuse objective des remaniements ostéopathique des os du tarse des deux pieds.

### **CONDUITE à tenir et évolution :**

Un traitement par bisphosphonates

Surveillance clinique et radiologique indiquée sur un rythme annuel Des radiographies supplémentaires peuvent être faites en cas de persistance d'un taux élevé de PAL ou en présence d'une douleur osseuse . L'efficacité thérapeutique peut être objectivée par la réduction de la vitesse d'extension ou l'arrêt complet de la progression du front de résorption, ainsi que par le comblement des lésions lytiques.

prise en charge multidisciplinaire : orthopédique, chirurgie ; psychologique

Malheureusement malade perdu de vue.

## **Les MPS**

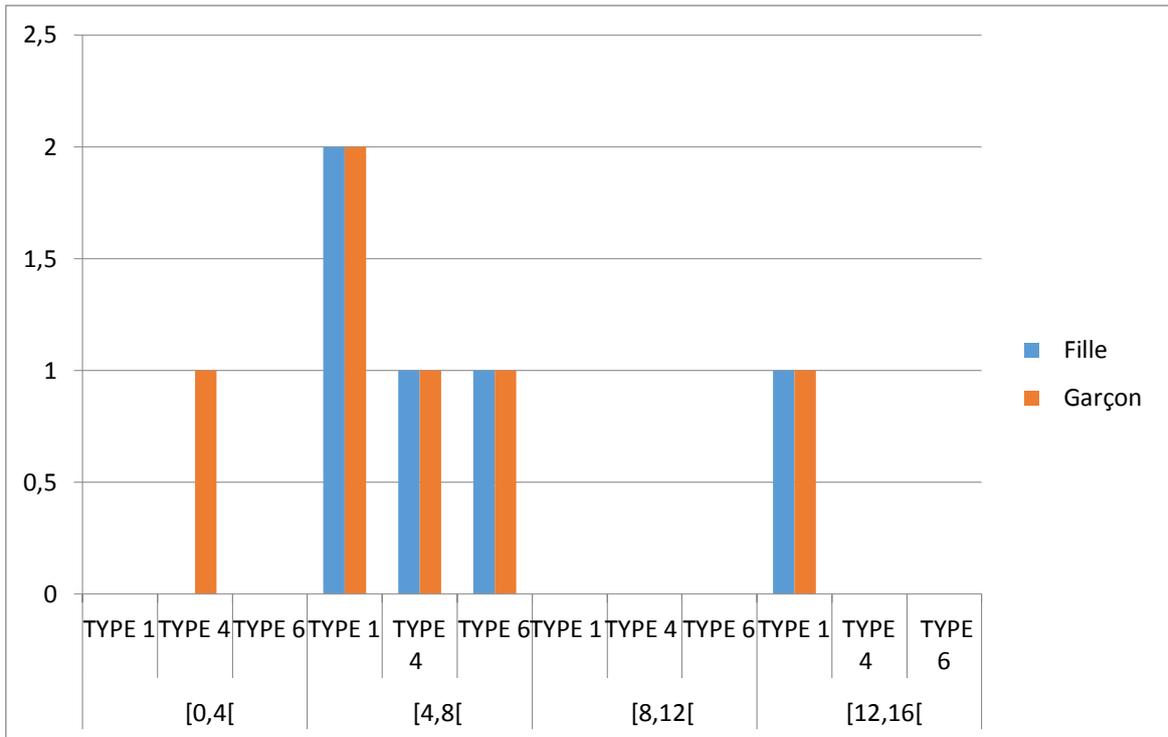
Dans notre étude, on a trouvé 11 cas de MPS, 06 malades de type 1, 03 malades de type 4 et 2 malades de type 6

- L'âge :

La tranche d'âge pour ces malades est comprise entre 03ans et 13ans, avec un âge moyen de 06.18ans.

La tranche (04-08ans) est majoritaire pour les trois types de MPS

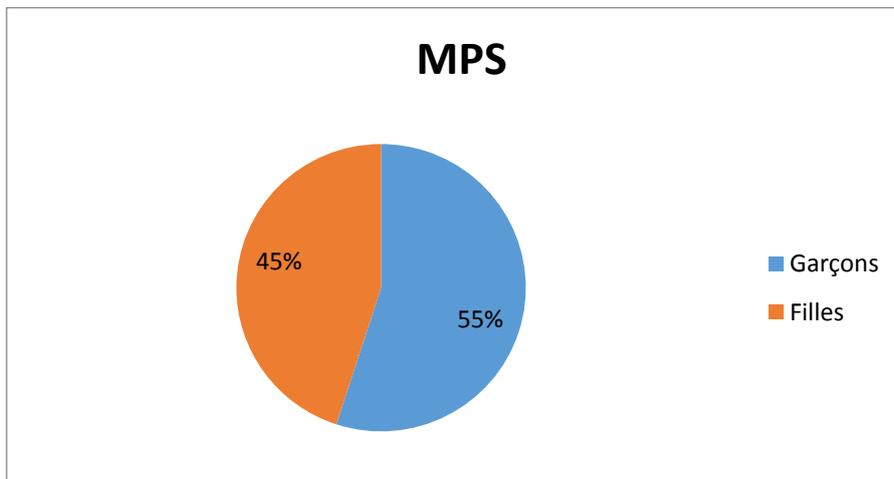
On note qu'il existe un seul cas de MPS type 4 qui a 03 ans, et deux cas de MPS type 1 qui ont 13ans



Répartition des malades (MPS) en fonction de l'âge

- Le sexe :

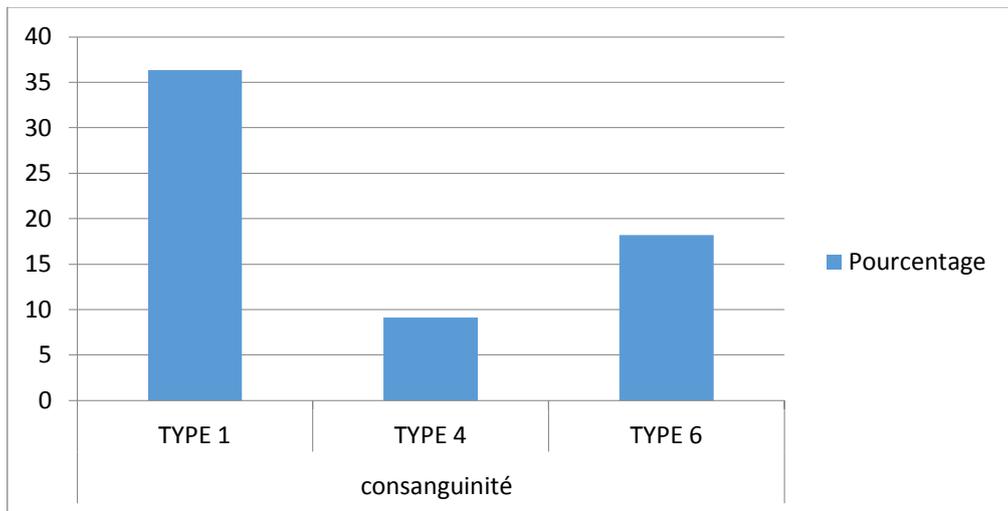
Sur 11 malades atteints de MPS on note une légère prédominance masculine de 55% contre 45% de filles.



La répartition des malades(MPS) en fonction du sexe

- La consanguinité :

La consanguinité représente un taux de 36.36% pour le type 1, 18.18% pour le type 6 et 09.09% pour le type 4.

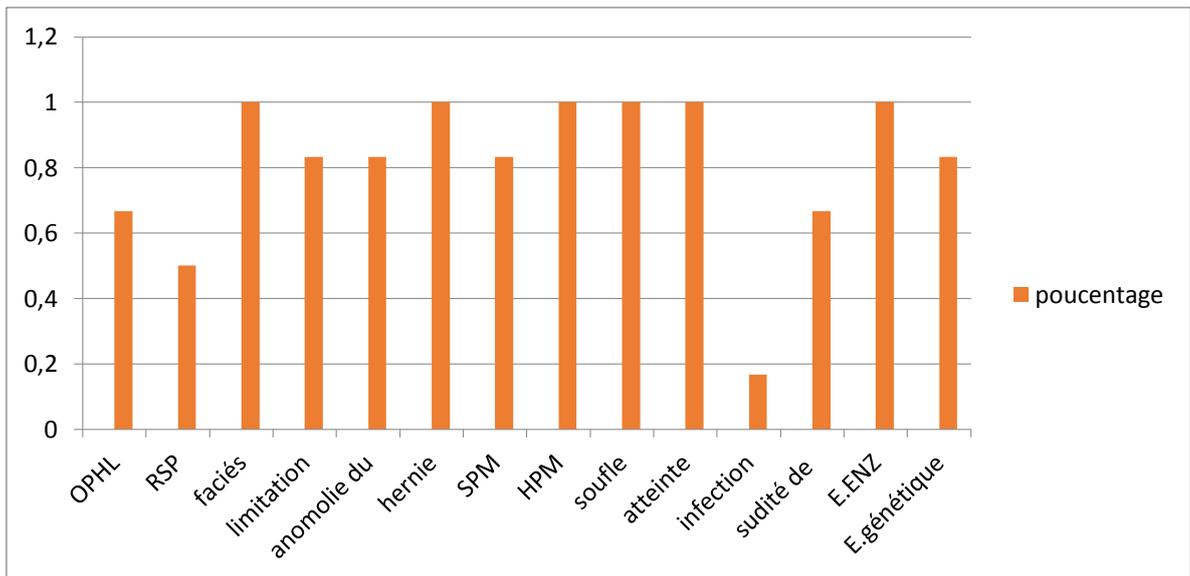


Le pourcentage de la notion de consanguinité pour tous les types de MPS

- La clinique :

Sur le plan clinique tous les malades de type 1 présentent un faciès dysmorphique, une hernie ombilicale, un souffle cardiaque, une atteinte pulmonaire et une étude enzymatique positive.

Une opacité cornéenne dans 66.66% ; un RSP dans 50% ; une anomalie du squelette dans 83.3% ; une splénomégalie dans 83.33% ; les infections ORL dans 16.66% ; une surdité de transmission dans 66.66%.



le pourcentage des signes cliniques de MPS type 1

### **La prise en charge :**

- symptomatique :

-Kinésithérapie pour lutter contre les raideurs les déformations osseuses la faiblesse musculaire

-traitement orthopédique : les corsets, attelles

-anesthésie : centre expérimenté intubation extubation délicate

-chirurgie : ORL ; orthopédique ; hernie (plaque) ; cardiaque ; neurochirurgie (canal carpien, hydrocéphalie ; sténose médullaire)

-psychomotricité, orthophonie

-prophylaxie de l'endocardite infectieuse

-soutien psychologique

- Enzymothérapies substitutive :

- alpha aldurazyme

-Flacon : 5 ml , 100 UI/ml

-100 UI/kg/semaine

### **MPS TYPE 1**

L'enfant **B.A** âgé de 5ans demeurant à Henaya issu d'un couple non consanguin aux ATCDs de nombreuses infections respiratoires, une hypertrophie adénoïdienne, trouble de l'audition et une hernie ombilicale opérée

Il est scolarisé avec un rendement moyen

Examen clinique :

-poids : 15.6 Kg (- 1.8 DS) - taille : 92 cm (-3.7 DS) - PC : 54 cm (+3 DS )

- une dysmorphie craniofaciale :

- scaphocéphalie
- Faciès grossier
- Cou court

- une surdité de transmission bilatérale

- limitation articulaire des grosses articulations ; une déformation rachidienne avec gibbosité; genu valgum

- une splénomégalie stade 1, flèche hépatique : 11 cm, une distension abdominale et une hernie ombilicale.

-souffle systolique 3/6 irradiant à l'aisselle

- déformation thoracique avec limitation de l'ampliation thoracique

- opacité cornéenne



- Une dysmorphie craniofaciale : scaphocéphalie , Faciès grossier, Cou court
- Limitation articulaire des grosses articulations ; une déformation rachidienne avec gibbosité
- genu valgum

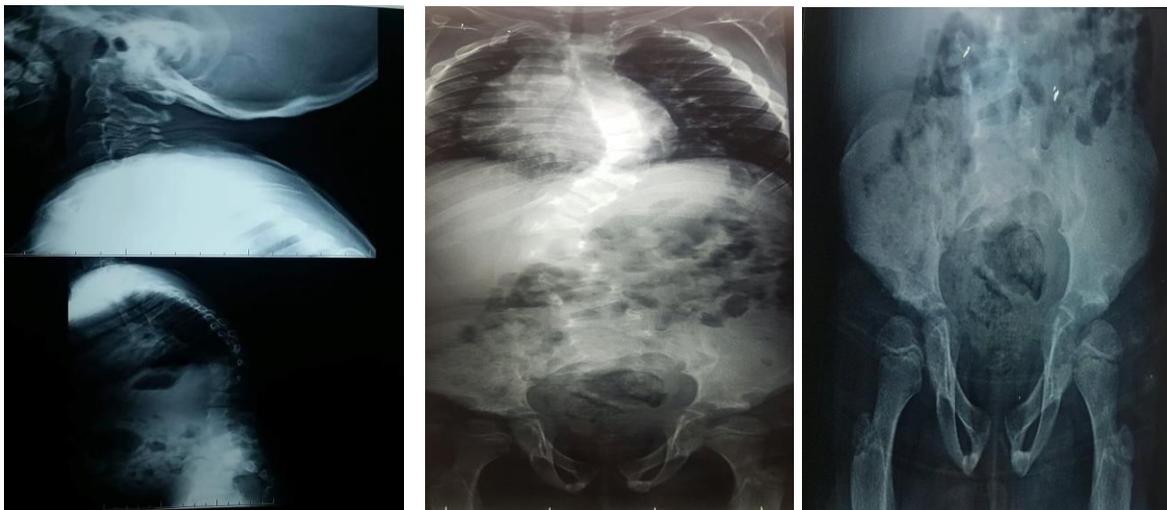


- Une splénomégalie stade 1, flèche hépatique : 11 cm, une distension abdominale et une hernie ombilicale

#### Examens paraclinique :

- étude enzymatique : **déficit en alpha iduronidase** un taux de 5.40 pmol/ spot20h
- étude génétique : **mutation : pro 533 Arg**
- echocoeur : insuffisance mitrale grade 3, FE : 40%, VG : 38 mm/29.9 mm
- échographie abdominale : rate légèrement augmentée de volume

#### Radiographie :



- cyphose cervico thoraco lombaire
- scoliose à double courbure
- le col fémoral est déformé en coxa valga avec un col long et un cartilage de croissance horizontal

## **Evolution :**

-le poids correspond à [ -3.4DS ]

-la taille correspond à une valeur supérieur à [ -4DS ]

-disparition de la splénomégalie sous traitement et regression de la flèche hépatique

-limitation de l'atteinte cognitive

### **-persistance des lésions osseuses**

- sur le plan cardiaque : stabilisation de l'atteinte valvulaire et l'HTAP

-sur le plan ORL : une surdité de transmission bilatérale

## **MPS 1 :** maladie de HURLER/SCHEIE

C'est La patiente : R.M, de sexe féminin âgée de 7 ans au moment du diagnostic, orientée pour l'exploration et la prise en charge d'une hépatomégalie associée à une splénomégalie avec une hernie ombilicale, issue d'un couple consanguin du premier degré , elle a une sœur âgée de 8 ans qui présente une MPS type 1 et une autre sœur âgée de 18 mois en bon état de santé .

### **1. Les antécédents personnels :**

- Un poids de naissance : 3Kg 300
- Le développement psychomoteur : La marche : à 2 ans

\*Les antécédents pathologiques :

- La notion de bronchiolite à répétition
- Un ballonnement abdominal avec une hernie ombilicale

### **2. L'examen clinique :**

- Le poids = 23 kg (M)
- Taille = 109.3 (-2DS)
- Une hypertrophie gingivale modérée avec un écartement dentaire, un épaissement des lèvres et un cou court
- Une surdité de transmission avec une hypertrophie amygdalienne
- Une limitation de l'ensemble des articulations avec un genou valgum
- Une protrusion sternale et claviculaire
- Raideur articulaire importante du genou, la marche avec genou semi fléchi
- Raideur au niveau du coude et du poignet
- Un souffle systolique 2/6, la maladie mitrale avec une ampliation thoracique
- Une hernie ombilicale, l'abdomen est ballonné, une hépatomégalie (13.5)

- Une opacité cornéenne bilatérale



- raideur articulaire avec un genou semi fléchi
- abdomen distendu avec hernie ombilicale



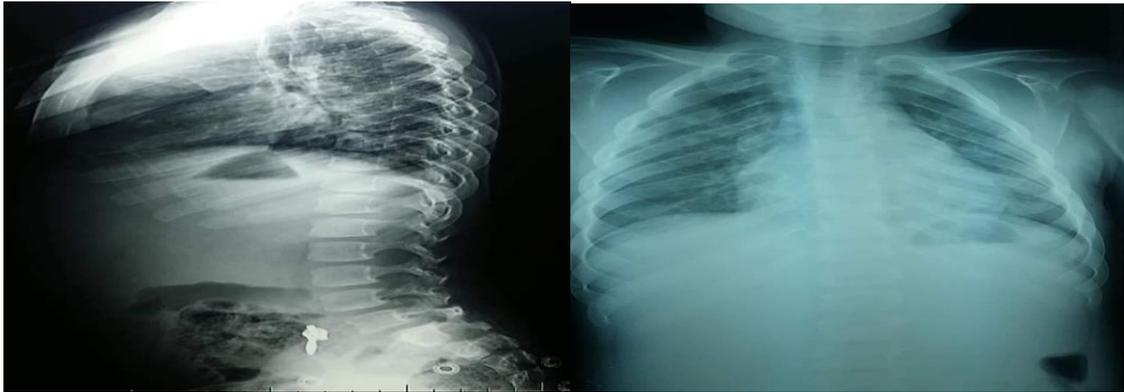
Aspect sagittal caractéristique des membres inférieurs, associant flessum de la hanche et du genou, ainsi qu'un équin traduisant le défaut de la flexion dorsale des chevilles

### **3. Les exploration paraclinique :**

**Biologique :**

-L'étude enzymatique : un déficit en **en ALPHA-IDURONIDASE**

**Radiologique :**



- cyphose thoraco lombaire
- cotes élargies en avant effilées en arrière

### **Evolution :**

-le poids : 28kg (-1DS)

-taille : 122cm (-3DS)

-regression de la flèche hépatique d'environ 08cm, persistance de l'hernie ombilicale mais moins volumineuse et réductible

-aggravation de la valvulopathie, l'enfant présente une maladie mitrale avec RM serré et IM grade 2 et HTAP à 48

-sur le plan ophtalmologique : elle a développé un glaucome chronique à angle fermé

-sur le plan cognitif : scolarisée avec un rendement moyen

-sur le plan ostéoarticulaire : attitude en flessum généralisé avec raideur des coudes et des genoux et marche sur les pointe des pieds

-sur le plan ORL : une hypertrophie amygdalienne avec surdité bilatérale mixte

### **MPS TYPE 4**

L'enfant **A.A** âgé de 4ans et 4 mois orienté pour l'exploration et le prise en charge d'un RSP, issu d'un couple consanguin du premier degré ;

Il a deux frères décédés : le premier à l'âge de 12 jours par une cardiopathie congénitale, le deuxième à l'âge de 5ans suivi pour un RSP ; et deux autres frères vivants en bon état de santé.

#### Examen clinique :

-Poids : 13kg (-2DS)

- taille : 86 cm (-3.8 DS)

- une dysmorphie cranio faciale :

Front bombant  
Oreilles bas implantées  
Un cou court et tête rejetée en arrière

- une déformation thoracique : brièveté du tronc avec protrusion sternale

- flèche hépatique à 6.5 cm

- une déformation astéoarticulaire : genu valgum (membres inferieurs en X)

Petit main et membre trapus



Explorations paraclinique :

-NFS, bilan rénal, bilan thyroïdien, sérologie cœliaque : revenant normaux

-Echocoeur : normale

Radiologie :



- élargissement des cavité cotyloïde avec subluxation de la tête fémorale
- un élargissement métaphysaire
- les vertèbres ont un aspect en languette avec des extrémités effilée ; hypoplasie de la 1<sup>er</sup> vertèbre lombaire



- aspect trapus de la diaphyse radial avec incurvation du radius et cubitus
- aspect trapus des os de la main avec extrémités effilée des métacarpes



**Evolution :**

Le traitement substitutif n'est pas disponible en Algérie.

Les malades ont bénéficié d'une surveillance clinique biologique et radiologique.

**La Maladie des exostoses multiples**

Un seul cas d'exostoses multiples a été dépisté dans notre série.

Il s'agit de l'enfant **S.M** âgée de 08ans et 09mois avec un poids de naissance de 03 kg 300, un bon développement psychomoteur la position assise acquise à 07 mois, position debout à 10 mois et la marche à 13 mois. Scolarisée avec un moyen rendement.

Aux antécédents de déminéralisation osseuse avec notion de fractures : main et genou gauche puis déformation. A consultée à notre niveau pour un RSP

Suivi depuis 2015 pour exostose des membres inférieurs, actuellement admise pour la prise en charge d'une maladie des exostoses multiples.

**ANTECEDANTS FAMILIAUX :**

Père et mère sans antécédents particuliers, pas de notion de consanguinité, issue d'une fratrie de 05.

Cousin paternel : RSP avec interruption de la tige pituitaire.

**EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :**

Poids : 22 (-1.4DS)

Taille : 113 (-2.9DS)

Etat général conservé, téguments conjonctifs normo coloré, pas de faciès dysmorphique.

**Examen orl** : normal

**Appareil locomoteur :**

Ac : 08 ans+09mois

As : 06 ans+03mois

- saillie osseuse au niveau de l'extrémité supérieur de l'humérus.
- Saillie osseuse au niveau des extrémités supérieur et inférieur du fémur avec les deux os de la jambe et le bassin

**Appareil lympho ganglionnaire** : libre

**Appareil cardio vasculaire** : normal

**Appareil pleuro pulmonaire** : normal

**Examen de l'abdomen** : abdomen souple, pas de splénomégalie ni hépatomégalie

**Appareil génital** : puberté infantile

Le reste de l'examen clinique est sans particularité

## RADIOLOGIE :



Excroissances osseuses bilatérales au niveau proximal de l'humérus



Radiographies de genou de face et de profil avec multiples exostoses développées à partir des zones métaphysaires péri-articulaires.

### **Conduite à tenir et évolution :**

Une surveillance stricte sur le plan clinique et radiologique

La chirurgie doit être proposée en cas de symptômes (douleurs, compressions locorégionales vasculo-nerveuses). La complication principalement redoutée reste la transformation sarcomateuse, souvent caractérisée par une exostose devenue douloureuse et en parfois en augmentation de taille. Une surveillance rapprochée (par IRM surtout) reste nécessaire sur les lésions douteuses.

Les traitements médicaux restent secondaires et purement symptomatiques ; concernant son retard statural, il peut s'intégrer dans ca maladie ; il n'y a pas une

indication d'un traitement par hormone de croissance vue le risque de dégénérescence.

## **Ostéodystrophie Fibreuse**

Dans notre étude on a trouvé 02 cas d'ostéodystrophie fibreuse de sexe féminin ;

Une fille a présenté un avance staturale et pubertaire (-+4DS) ; le début des troubles était marqué par l'apparition de métrorragie dès la naissance.

l'examen clinique était normal hormis l'avance staturale, stade pubertaire :S2 P1 A1 ,et des douleurs périombilicales.

- on l'a mis sous traitement freinateur (decapeptyl)
- elle vient en consultation pour une surveillance trimestrielle clinique et biologique (bilan thyroïdien, PTH, IGF1 ; bilan rénal, bilan phosphocalcique)
- au cours de l'évolution de sa maladie elle a présenté une maladie de basdow et elle a subit une thyroïdectomie.

## **Présentation clinique**

Il s'agit de l'enfant B.R âgée de 06ans, issue de parents sans antécédents particuliers, de consanguinité du 1<sup>er</sup> degré, ayant 03 enfants avec un bon développement psychomoteur : marche a 13 mois langage normal.

Scolarisée en première année primaire.

Aux antécédents de fracture du tibia imparfaitement consolidée et une inégalité des membres .Admise pour la prise en charge d'une inégalité des membres, fracture du tibia imparfaitement consolidée, taches café au lait, douleur temporal droite, pertes vaginales.

## **EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :**

- Poids : 20 kg (M)            -Taille : 111,3 (-1DS)
- Etat général conservé,

- téguments conjonctifs : présence de taches café au lait au niveau du flanc droit, fesse droite et périorbitaire.
- Tête, cou, cavité buccale : taches café au lait au niveau de la nuque droite et au niveau temporal.
- Appareil locomoteur :
  - déformation de la jambe droite en rapport avec une mauvaise consolidation.
  - Œdème au niveau de la face dorsal du pied droit.
  - Taches café au lait au niveau du 1/3 inférieur de la jambe droite.
- Appareil lympho ganglionnaire : libre
- Appareil cardio vasculaire : normal
- Appareil pleuro pulmonaire : normal
- Examen de l'abdomen : pas d'organomégalie, taches café au lait au niveau de l'hypochondre droit et la ligne médiane (figure : 02)
- Appareil génito- urinaire : pertes vaginales.



- déformation de la jambe droite en rapport avec une mauvaise consolidation.
- pas d'organomégalie, taches café au lait au niveau de l'hypochondre droit et la ligne médiane.

#### EXAMENS BIOLOGIQUE :

*Bilan phosphocalcique* : ca :90mg /L, ph :33.92mg /L

VIT D :17, urée :0.24g /L, créatinine :7.91

#### RADIOLOGIE :



- lésions lytiques au niveau de la diaphyse humérale et un aspect soufflé des corticales osseuses.



**Une scintigraphie** a été faite revient en faveur d'une dysplasie fibreuse diffuse évolutive au niveau de l'hémisquelette droit sans lésions à gauche

### **Conduite à tenir et évolution :**

- un traitement est instauré à base de biphosphonate.
- une surveillance clinique et biologique trimestrielle (TSH, T4, bilan rénal, bilan phosphocalcique).

-il y a eu une notion de fracture au niveau du bras droit avec une difficulté de consolidation et une aggravation de la déformation au niveau de la jambe droite.

# ***Discussion***

## **4- Discussion :**

Les maladies osseuses constitutionnelles sont des atteintes squelettiques rares, malgré une bonne connaissance de cette maladie, peu d'études ont été faites ; le diagnostic est basé essentiellement sur des critères cliniques radiologiques et génétiques.

L'analyse des données cliniques des 52 malades, montre qu'il existe une légère prédominance masculine de 56% ; un sexe ratio de 0.78, qui est presque similaire à celle retrouvée dans l'étude marocaine.

Cette étude concerne 60 malades sur une période de 19ans (effectuée au niveau de l'unité d'endocrino-pédiatrique : hôpital d'enfant de Rabat par Dr Gaouzi) dont la prédominance masculine a été estimée de 55%.

La consanguinité était de 37%des cas dans notre étude ; ce qui coïncide avec l'étude marocaine avec un taux de 30% ; et un taux 48% dans une étude effectuée au niveau du service d'endocrinologie pédiatrique CHU Sétif.

Les maladies osseuses constitutionnelles se manifestent essentiellement par un retard staturo-pondéral concordant avec la théorie et les résultats des autres études.

Les pathologies des maladies osseuses ont été représentées en premier lieu par les MPS avec un pourcentage de 21% suivis des achondrodysplasies 15%, les MPS ont été aussi majoritaires dans l'étude du CHU de Sétif avec un taux de 50% des cas suivis de l'ostéogénèse imparfaite puis l'achondrodysplasie tandis que l'étude marocaine a parlé d'un taux de 33.3% d'achondrodysplasie.

Le motif de consultation le plus apparent dans les achondrodysplasies était le retard staturopondéral associé à des déformations osseuses.

le diagnostic était majoritairement clinique marqué par le faciès dysmorphique dans 67% des cas et 89%des cas ont des membres courts, ces résultats sont similaires aux notion théoriques.

La prise en charge est basée sur une surveillance clinique biologique et radiologique et une collaboration avec d'autres spécialités : chirurgie ; orthopédie, psychologie reeducation...

Certains malades avaient un déficit en hormone de croissance associé bénéficiant d'un traitement substitutif.

**La dysplasie thoracique de JEUNE** est une maladie rare, son incidence est estimé de 1à 5pour 500 000 naissances ([www.orpahnet.com](http://www.orpahnet.com)), concernant notre étude un seul cas a été recensé, présentant une détresse respiratoire persistante et un nanisme rhizomélique ; une étude génétique a été faite confirmant le diagnostic .le patient est décédé par la suite.

**Le syndrome de Klippel-Feil** est aussi rare sa prévalence est de 1sur 50 000, et concernant notre étude nous avons colligé 03cas, avec un sexe ration de 2, comme

il est mentionné dans l'étude de la fréquence et des symptômes reliés au syndrome de Klippel-Feil effectué sur 100 malades ([www.klippel-feil.info](http://www.klippel-feil.info)). Le diagnostic est essentiellement clinique comprenant un faciès particulier, un cou court, des cheveux bas implantés et une raideur cervicale. Sur la radiographie du rachis on a objectivé une fusion vertébrale qui est caractéristique. Ces enfants nécessitent une surveillance clinique rigoureuse surtout en neurochirurgie pour prévenir les complications graves (compression médullaire).

**La dysplasie spondylo épiphysaire** est une affection osseuse rare représente une prévalence de 1/200 000, atteint surtout les garçons. Dans le service on a recensé 04 malades de sexe masculin tandis que l'étude du CHU Sétif a trouvé un seul malade sur 27 malades atteints de maladie osseuse constitutionnelle, sur le plan clinique ils ont des déformations osseuses associées à un nanisme, sur le plan radiologique on a constaté une déminéralisation osseuse. Ils ont bénéficié d'un traitement par biphosphonate chaque 06 mois ; et un test de stimulation de l'hormone de croissance a été fait revenant déficitaire ce qui a nécessité un traitement substitutif. Sur le plan évolutif on a noté un bon gain statural des 3 frères tandis que le 4ème malade s'est perdu de vue.

**La dysplasie immuno osseuse de Schimke** est une maladie orpheline multisystémique rare avec une prévalence de 1/1-3 millions. Dans notre travail on a colligé deux malades, une fille et un garçon ; ils sont venus en consultation pour la prise en charge d'un retard de croissance et des malformations osseuses associées à un syndrome néphrotique, dans la théorie on a trouvé que les manifestations osseuses et le retard statural sont souvent révélateurs. Pour nos malades le diagnostic est posé devant cette association clinique et un déficit immunitaire en cellules T. Ils ont développé une insuffisance rénale chronique ; qui était la cause du décès du garçon, alors que la fille est sous traitement par hémodialyse, cette évolution est concordante avec les données théoriques qui montrent que l'espérance de vie est limitée en raison d'accidents vasculaires cérébraux, d'infections, d'aplasie médullaire ou d'une décompensation d'insuffisance rénale.

**La dyschondrodystrophie de Léri Weill** a une prévalence inconnue, et représente 1.7% des maladies congénitales. Nous avons trouvé une seule fille qui a un retard de croissance et une déformation de Madelung avec une limitation de la pronosupination, c'est le même résultat obtenu dans l'étude marocaine. La patiente a bénéficié d'un traitement à base d'hormone de croissance et l'évolution était marquée par un mauvais gain statural, et aussi par une absence d'exagération de sa déformation.

**L'ostéogénèse imparfaite** est une maladie génétique orpheline, sa prévalence est de 1 à 2/10 000 à 20 000 et un sexe ratio égal à 1. Concernant notre travail on a trouvé un garçon et deux filles sur 52 malades sur une période de 04 ans, l'étude marocaine a parlé de 09 cas d'ostéogénèse imparfaite sur 60 sur une période de 19 ans.

Une étude faite par Dr Benhabiles Assya au CHU Constantine sur 53 malades atteints d'ostéogénèse imparfaite a montré un sexe ratio égal à 1, une consanguinité dans 40% des cas, alors que les deux malades du service ont une notion de consanguinité parentale. Sur le plan clinique le début des troubles était marqué par

des fractures pathologiques et des déformations osseuses , à Constantine ils ont retrouvé un nombre de 44malades présentant ces atteintes osseuses .

À l'examen clinique des patients du service on a retrouvé un retard staturo pondéral, et une sclérotique bleue, à Constantine 42sur 53 malades ont ce dernier signe. Sur le plan thérapeutique les deux enfants ont bénéficiés d'un traitement par biphosphonate et une surveillance biologique de la calcémie, PTH et de la fonction rénale ,à Constantine 42% des malades ont bénéficié d'un traitement chirurgical et 29% des cas sont sous traitement médical .sur le plan évolutif on note qu'il y a une nette amélioration chez le garçon par contre la fille a développé une tétraplégie, et au CHU Constantine 26 sur 53 malades ont présenté une atteinte rachidienne.

**L'ostéochondrodystrophie (pseudohypoparathyroïdisme)** est également une pathologie rare sa prévalence est estimée à 1/100 000 naissances.

notre étude a objectivé un seul cas de sexe masculin ; l'étude marocaine a trouvé 03 cas de pseudohypoparathyroïdisme sur une durée de 19ans et l'étude du CHU Constantine a colligé 06 cas avec une prédominance féminine .l'enfant est venu en consultation pour la prise en charge d'un retard de croissance et une malformation au niveau du crâne et des membres, à l'examen clinique on a retrouvé un crane volumineux une fontanelle antérieure ouverte, une micromandibulie et une bradyctylie ,le diagnostic est confirmé par la radiographie du squelette objectivant une densification osseuse ,une lyse des dernières phalanges et une hypoplasie de l'extrémité acromio claviculaire . Ces résultats sont concordants avec la théorie et avec les résultats de l'étude constantinoise.sur le plan évolutif notre malade a bénéficié d'un traitement par hormone de croissance et on a remarqué qu'il y a eu un bon gain statural.

**La maladie osseuse de Paget** est une maladie génétique rare, environ 50 malades on été diagnostiqués dans le monde entier, dans notre service on a retrouvé un seul cas de sexe féminin qui est venue en consultation pour la prise en charge des déformations osseuses .A l'examen clinique on a retrouvé un genu valgum, une lordose lombaire, une déformation du 5<sup>ème</sup> doigt de la main gauche et au niveau des orteils. Biologiquement on a trouvé un taux de phosphatase alcaline élevé et à la radiographie du squelette on a objectivé de multiples images d'ostéocondensation et d'ostéolyse dans différents sites : base du crane, épiphyses et métaphyses des os longs ; nos résultats sont concordants aux notions théoriques.

**le syndrome de Cumurati Engelmann** est extrêmement rare avec une prévalence inférieure à 1/1000000 .nous avons retrouvé un seul cas de sexe féminin, cliniquement elle n'a rien mise à part la boiterie à la marche, une radiographie du squelette est faite objectivant des lésions condensantes de la diaphyse des os longs et des os de la base du crane, par la suite une scintigraphie osseuse a été faite revenant en faveur d'un syndrome de Cumurati Engelmann.

Pour les **MPS**, l'âge moyen était de 06.35ans et dans une étude faite sur la prise en charge des MPS au CHU Oran sur une durée de 35ans, l'âge moyen était de 10 ans

Le type 1 était le plus fréquent par rapport aux autres types dans notre série ; tout comme les résultats obtenus au CHU Oran.

Une notion de consanguinité rapportée de 36.36% pour le type 1 tandis qu'à Oran était de 71%.

Dans le type 1 on a parlé des atteintes multiorganiques dont 100% des cas ont des manifestations digestives (la hernie ombilicale et l'hépatomégalie) comme les résultats du CHU Oran ;

Tous les malades ont une atteinte cardiaque et pulmonaire tandis qu'à Oran 84% des cas ayant ce type d'atteintes.

L'atteinte ophtalmique qu'on a trouvée est de 66.66% contre 98% à Oran.

Le diagnostic était confirmé par le déficit en alpha L Iduronidase

L'étude génétique retrouve une mutation de type p.PRO533Arg dans 83.33% des cas et à Oran un taux de 90%.

**L'ostéodystrophie fibreuse** est une maladie osseuse rare, sa prévalence est de 1/1000 000 qui a récemment été mise en évidence .dans notre travail on a recensé deux filles, une a consulté pour une avance staturale ; l'autre avait des taches café au lait et une déformation au niveau de la jambe droite. A la radiographie du squelette on note des lésions lytiques et des lésions condensées en verre dépoli, devant tous ses signes le diagnostic est posé, et ces résultats son similaires aux notions théoriques .pour la prise en charge les deux malades sont mises sous traitement par biphosphonate et pour la fille qui a une avance staturale on l'a mis sous decapeptyl.

Au cours de l'évolution cette dernière a eu la maladie de Basedow bénéficiant d'une thyroïdectomie totale.

# ***Conclusion***

## **5-Conclusion :**

Notre étude était faite sur une petite série comprenant 53 malades qui sont venus en consultation pédiatrique CHU Tlemcen pour des déformations osseuses et un retard de croissance dans la majorité des cas.

On a déterminé leur fréquence leur répartition en fonction de l'âge et du sexe et le taux de la consanguinité ; on a également fait la fréquence des pathologies de maladie osseuses constitutionnelle et les résultats de ce travail étaient presque les même retrouvés dans la littérature.

## Résumé

Les maladies osseuses constitutionnelles sont une altération du squelette qui peut entraîner un retard de croissance, une douleur articulaire, une déformation osseuse voir même des fractures.

Le but de notre travail est d'étudier sur le plan épidémiologique clinique radiologique et évolutif les enfants atteints de maladie osseuse constitutionnelle au niveau du service de pédiatrie CHU Tlemcen

Notre travail a été fait sur une série de 53 enfants suivis pour une maladie osseuse constitutionnelle en consultation pédiatrique CHU Tlemcen depuis Octobre 2014 jusqu'à juin 2019, sur une tranche d'âge de quelques mois à 16 ans.

La pathologie la plus fréquente est représentée par les MPS suivis des achondrodysplasies avec une légère prédominance masculine de 55%, la notion de consanguinité a été retrouvée dans 36% des cas. La plupart de nos patients ont consulté pour un retard staturopondéral, suivi de malformations osseuses localisées essentiellement au niveau des membres, dysmorphie faciale, parfois des malformations viscérales.

On cite aussi les autres pathologies par fréquence d'apparition décroissante : dysplasie (syndrome d'Ellis Van Creveld - dysplasie -thoracique de Jeune-dysplasie spondylépiphyssaire-dysplasie immuno osseuse de SCHIMKE), syndrome de Klippel Feil, ostéogénèse imparfaite ; dyschondrosterose de LERI WEIL, pseudoachondrodysplasie, ostéochondrodystrophie ( pycnodysostose) ; syndrome de Cumurati Engelman ; maladie osseuse de Paget ; maladie des exostoses multiples ; ostéodystrophie fibreuse ; ostéodystrophie et des étiologies non étiquetées.

la prise en charge diffère en fonction de la pathologie qui est multidisciplinaire : pédiatre, chirurgien, orthopédiste et surtout psychologue, ce genre de patients nécessitent un suivi minutieux du corps médical et essentiellement un soutien moral qui englobe toute la famille et qui permettra un véritable suivi périodique.

En définitive cette pathologie doit nécessiter l'intérêt de la part la société, qui doit absolument changer son regard envers les handicaps moteurs dans l'intérêt de l'épanouissement de l'enfant.

Conclusion : l'étude des maladies osseuses dans la région de Tlemcen doit être prise en considération à l'avenir car le nombre de patients atteints est en augmentation considérable par rapport aux années précédentes. Les techniques de diagnostic génétique et de biologie moléculaire doivent être mieux développées dans notre pays pour une meilleure prise en charge.

## Bibliographies:

-Dahiya R, Cleveland S, Megerian CA. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita associated with conductive hearing loss. *Ear Nose Throat J.* 2000 Mar;79(3):178-82. Citation on PubMed

-Hasegawa-Moriyama M, Iwasaki T, Mukaihara K, Masuda M et al. Unsuccessful tracheal intubation in a patient with Kniest dysplasia undergoing repeated general anesthesia: a case report. *JA Clinical Reports* 2018; 4; 41

-Fiedler J, Le Merrer M, Mortier G, Heuertz S, Faivre L, Brenner RE. X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda: Novel and recurrent mutations in 13 European families. *Hum Mutat.* 2004;24:103. [PubMed]

-Abdel-Wanis ME, Kawahara N. Skeletal disorders associated with skin pigmentation : a role of melatonin ? *Med Hypotheses* 2003 ; 61 : 640–2.

Alaoui-Kasbi N, Oudjihane K, Hammou A. L'ostéoporose juvenile idiopathique : apport de - l'imagerie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2004 ; 17(1) : 24–7.

-Ameen S, Nagy L, Gerich U, et al. Melorheostosis of the hand with complicating bony spur formation and bursal inflammation : diagnosis and treatment. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31 : 467–70.

-Applegate LJ, Applegate GR, Kemp SS. MR of multiple cranial neuropathies in a patient with camurati-engelmann disease : case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991 ; 12(3) : 557–9.

-Arantes M, Vaz AR, Honavar M, et al. Fibrous dysplasia of the first cervical vertebra. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008 ; 33(24) : E933–5.

-Arya L, Mendiratta V, Sharma RC, et al. Ellis-van Creveld Syndrome : a report of two cases. *Pediatr Dermatol* 2001 ; 18 : 485–9.

- Azouz EM, Kozlowski K. Small patella syndrome : a bone dysplasia to recognize and differentiate from the nail-patella syndrome. *Pediatr Radiol* 1997 ; 27 : 432–5.

-Bach AD, Walgenbach KJ, Horch RE. Hemangiosarcoma of the left hand in a patient with the rare combination of Maffucci's and Stewart Treves syndrome. *Vasa* 2000 ; 29 : 71–3.

-Bahk WJ, Lee HY, Kang YK, et al. Dysplasia epiphysealis hemimelica : radiographic and magnetic resonance imaging features and clinical outcome of complete and incomplete resection. *Skeletal Radiol* 2010 ; 39 : 85–90.

-Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S, et al. Pamidronate treatment stimulates the onset of recovery phase reducing fracture rate and skeletal deformities in patients with idiopathic juvenile osteoporosis : comparison with untreated patients. *J Bone Miner Metab* 2013 Apr 3.

- Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, et al. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 ; 22(1) : 3–18.
- Baysal T, Elmali N, Kutlu R, et al. The stone man : myositis (fibrodysplasia) ossificans progressiva. *Eur Radiol* 1998 ; 8 : 479–81.
- Beals RK, Pearson JM, Mansoor A. Ribbing disease : a case report, a review of the literature, and a description of novel treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2002 ; 84-A(11) : 2050–5
- Beaman FD, Bancroft LW, Peterson JJ, et al. Imaging characteristics of cherubism. *AJR Am J Roentgenol* 2004 ; 182 : 1051–4.
- Bianchi SD, Boccardi A, Mela F, Romagnoli R. The computed tomographic appearances of cherubism. *Skeletal Radiol* 1987 ; 16 : 6–10. [27] Biao O, Avimadje M, Guira O, et al. Melorheostosis with bilateral involvement in a black African patient. *Joint Bone Spine* 2004 ; 71(1) : 70–2.
- Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX : growth, Léri-Weill and Turner syndromes. *Trends Endocrinol Metab* 2000 ; 11(6) : 227–30.
- Boivin C, Kerbrat JB, Michot C, et al. Jaffe-Campanacci syndrome. Report of a case. *Ann Pathol* 1994 ; 14 : 108–11
- Bombaci H, Gorgec M, Taser O. Dysplasia epiphysealis hemimelica : two cases in two different regional expression. *J Pediatr Orthop B* 2007 ; 16 : 381–2.
- Bonneville F, Jomaah N, Le Hir P, et al. Hajdu-Cheney syndrome : an unusual cause of acro-osteolysis. *J Radiol* 2000 ; 81 : 815–6.
- Bongers EM, Duijf PH, van Beersum SE, et al. Mutations in the human TBX4 gene cause small patella syndrome. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74(6) : 1239–48.
- Borman P, Ozoran K, Aydoğ S, et al. Osteopoikilosis : report of a clinical case and review of the literature. *Joint Bone Spine* 2002 ; 69(2) : 230–3.
- Brennan DD, Bruzzi JF, Thakore H, et al. Osteosarcoma arising in a femur with melorheostosis and osteopathia striata. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31(8) : 471–4.
- Brewster TG, Lachman RS, Kushner DC, et al. Oto-palato-digital syndrome, type II – an X-linked skeletal dysplasia. *Am J Med Genet* 1985 ; 20(2) : 249–54.
- Brown RR, Steiner GC, Lehman WB. Melorheostosis : case report with radiologic-pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 2000 ; 29(9) : 548–52.
- Bushe KA, Naumann M, Warmuth-Metz M, et al. Maffucci's syndrome with bilateral cartilaginous tumors of the cerebellopontine angle. *Neurosurgery* 1990 ; 27 : 625–8.
- Buyse G, Silberstein J, Goemans N, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva : still turning into wood after 300 years ? *Eur J Pediatr* 1995 ; 154 : 694–9.
- Cai M, Ma L, Xu G, et al. Clinical and radiological observation in a surgical series of 36 cases of fibrous dysplasia of the skull. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 ; 114 : 254–9.

- Camera G, Camera A, Pozzolo S, et al. Sponastrime dysplasia : report on a male patient. *Pediatr Radiol* 1994 ; 24(5) : 322–4.
- Campanacci M, Laus M, Boriani S. Multiple non-ossifying fibromata with extraskeletal anomalies : a new syndrome ? *J Bone Joint Surg Br* 1983 ; 65 : 627–32.
- Chen G, Yang H, Gan M, et al. Polyostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine : case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011 ; 36(22) : E14.
- Colby RS, Saul RA. Is Jaffe-Campanacci syndrome just a manifestation of neurofibromatosis type 1 ? *Am J Med Genet A* 2003 ; 123A : 60–3.
- Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1982 ; 64(1) : 76–83.
- Connor JM, Evans DA. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet* 1982 ; 19(1) : 35–9.
- Connor JM, Smith R. The cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Radiol* 1982 ; 55(655) : 492–6.
- Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1982 ; 64(1) : 76–83
- Cisarik F, Kozlowski K, Masel J, et al. Variability in kyphomelic dysplasia. *Pediatr Radiol* 1999 ; 29(7) : 551–7.
- Cooper HA, Crowe J, Butler MG. SPONASTRIME dysplasia : report of an 11-year-old boy and review of the literature. *Am J Med Genet* 2000 ; 92(1) : 33–9.
- Cormier-Daire V, Munnich A, Lyonnet S, et al. Presentation of six cases of Stüve-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol* 1998 ; 28(10) : 776–80.
- Crone MD, Wallace RG. The radiographic features of familial expansile osteolysis. *Skeletal Radiol* 1990 ; 19(4) : 245–50.
- Dalvie S, Skinner J, Vellodi A, et al. Mobile thoracolumbar gibbus in Morquio type A : the cause of paraparesis and its management. *J Pediatr Orthop B* 2001 ; 10(4) : 328–30.
- Dang D, Baig MN, Christoforidis G, et al. C2/C3 pathologic fractures from polyostotic fibrous dysplasia of the cervical spine treated with percutaneous vertebroplasty. *Eur Spine J* 2007 ; 16 : 250–4.
- Dawe C, Wynne-Davies R, Fulford GE. Clinical variation in dyschondrosteosis. A report on 13 individuals in 8 families. *J Bone Joint Surg Br* 1982 ; 64(3) : 377–81.
- Day RA, Park TS, Ojemann JG, et al. Foramen magnum decompression for cervicomedullary encroachment in craniometaphyseal dysplasia : case report. *Neurosurgery* 1997 ; 41(4) : 960–4.
- De Brito P, Metais JP, Guilley C, et al. Madelung deformity due to abnormal radiolunate ligament : report of 4 cases. *J Radiol* 2007 ; 88(12) : 1887–92.
- Delcambre B, Flipo RM, Leroux JL, et al. Osteomesopyknosis. Report of two new cases. *Skeletal Radiol* 1989 ; 18(1) : 21–4.
- Dellestable F, Péré P, Blum A, et al. The 'small-patella' syndrome. Hereditary osteodysplasia of the knee, pelvis and foot. *J Bone Joint Surg Br* 1996 ; 78(1) : 63–5

- de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I : results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 55.
- Dickerman RD. Severe fibrous dysplasia of the craniovertebral junction with transient quadriplegia : a complicated case. *Br J Neurosurg* 2005 ; 19(6) : 495
- Donáth J, Poór G, Kiss C, et al. Atypical form of active melorheostosis and its treatment with bisphosphonate. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31(12) : 709–13.
- Dobrocky I, Seidl G, Grill F. MRI and CT features of hyperplastic callus in osteogenesis imperfecta tarda. *Eur Radiol* 1999 ; 9 : 665–8.
- Donnelly LF, Johnson 3rd JF, Benzing G. Infantile osteopetrosis complicated by rickets. *AJR Am J Roentgenol* 1995 ; 164(4) : 968–70.
- Drake WM, Hiorns MP, Kendler DL. Hadju-Cheney syndrome : response to therapy with bisphosphonates. In two patients. *Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 131–3.
- Dwek JR. Kniest dysplasia : MR correlation of histologic and radiographic peculiarities. *Pediatr Radiol* 2005 ; 35(2) : 191–3.
- Ebara S, Kinoshita T, Yuzawa Y, et al. A case of mucopolysaccharidosis IV with lower leg paresis due to thoraco-lumbar kyphoscoliosis. *J Clin Neurosci* 2003 ; 10(3) : 358–61.
- Eddy R, Resendes M, Genant H. Case report 718. Osteopetrosis with carbonic anhydrase II deficiency. *Skeletal Radiol* 1992 ; 21(2) : 135–6.
- Elçioğlu NH, Vellodi A, Hall CM. Dysosteosclerosis : a report of three new cases and evolution of the radiological findings. *J Med Genet* 2002 ; 39(8) : 603–7.
- Elster AD, Theros EG, Key LL, et al. Autosomal recessive osteopetrosis : bone marrow imaging. *Radiology* 1992 ; 182(2) : 507–14.
- El-Tawil T, Stoker DJ. Benign osteopetrosis : a review of 42 cases showing two different patterns. *Skeletal Radiol* 1993 ; 22(8) : 587–93.
- Fairbank TJ. Dysplasia epiphysialis hemimelica (tarso-epiphysial aclasis). *J Bone Joint Surg Br* 1956 ; 38-B(1) : 237–57.
- Farra C, Piquet C, Guillaume M, et al. Congenital bowing of long bones : prenatal ultrasound findings and diagnostic dilemmas. *Fetal Diagn Ther* 2002 ; 17(4) : 236–9.
- Ferreira EC, Brito CC, Domingues RC, et al. Whole-body MR imaging for the evaluation of McCune-albright syndrome. *J Magn Reson Imaging* 2010 ; 31(3) : 706–10.
- Frigon VA, Castro FP, Whitecloud TS, et al. Isolated subaxial cervical spine stenosis in achondroplasia. *Curr Surg* 2000 ; 57 : 354–6.
- Garnier A, Dager S, Eurin D, et al. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata with severe spinal cord compression : report of four new cases. *Eur J Pediatr* 2007 ; 166(4) : 327–31.
- Garver P, Resnick D, Haghghi P, et al. Melorheostosis of the axial skeleton with associated fibrolipomatous lesions. *Skeletal Radiol* 1982 ; 9(1) : 41–4.

- Gendall PW, Kozlowski K. Oto-palato-digital syndrome type II. Report of two related cases. *Pediatr Radiol* 1992 ; 22(4) : 267–9.
- Genin G. Les syndromes en médecine. Montpellier : Sauramps Médical ; 2005.
- Ghai S, Sharma R, Ghai S. Mixed sclerosing bone dysplasia – a case report with literature review. *Clin Imaging* 2003 ; 27(3) : 203–5.
  
- Ghogawala Z, Moore M, Strand R, et al. Clival chondroma in a child with Ollier's disease. Case report. *Pediatr Neurosurg* 1991–1992 ; 17(1) : 53–6.
- Giedion A. Phalangeal cone-shaped epiphyses of the hand : their natural history, diagnostic sensitivity, and specificity in cartilage hair hypoplasia and the trichorhinophalangeal syndromes I and II. *Pediatr Radiol* 1998 ; 28 : 751–8.
- Glass RB, Tiftt CJ. Radiologic changes in infancy in McKusick cartilage hair hypoplasia. *Am J Med Genet* 1999 ; 86(4) : 312–5.
- Gogia N, Marwaha V, Atri S, et al. Fibrous dysplasia localized to spine : a diagnostic dilemma. *Skeletal Radiol* 2007 ; 36(Suppl. 1) : S19–23.
- Goto T, Motoi T, Komiya K, et al. Chondrosarcoma of the hand secondary to multiple enchondromatosis ; report of two cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003 ; 123(1) : 42–7.
- Graham Jr JM, Krakow D, Tolo VT, et al. Radiographic findings and Gs-alpha bioactivity studies and mutation screening in acrodysostosis indicate a different etiology from pseudohypoparathyroidism. *Pediatr Radiol* 2001 ; 31 : 2–9.
- Greenspan A, Stadalnik RC. Bone island : scintigraphic findings and their clinical application. *Can Assoc Radiol J* 1995 ; 46(5) : 368–79.
- Gregory Jr PR, Rooney RJ. Bilateral dysplasia epiphysealis hemimelica : a case report. *Foot Ankle* 1993 ; 14 : 35–7.
- Guille JT, Bowen JR. Scoliosis and fibrous dysplasia of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995 ; 20 : 248–51.
- Haddad S, Menassa L, Nasnas R, et al. Imaging aspect of a case of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Radiol* 1997 ; 78 : 449–52.
- Hagiwara H, Aida N, Machida J, et al. Contrast-enhanced MRI of an early preosseous lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva in a 21-month-old boy. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 181 : 1145–7.
- Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). *Am J Med Genetics* 2002 ; 113 : 65–77.
- Hardouin P, Flautre B, Sutter B, et al. Osteomesopyknosis : report of a new case with bone histology. *Bone* 1994 ; 15(1) : 81–3.
- Hau MA, Fox EJ, Cates JM, et al. Jaffe-Campanacci syndrome. A case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2002 ; 84-A(4) : 634–8.
- Hermann G, Klein M, Abdelwahab IF, et al. Fibrocartilaginous dysplasia. *Skeletal Radiol* 1996 ; 25 : 509–11.

- Henry F, Testelin S, Gauvin AC, et al. Cherubism : the value of imaging and preoperative embolization. *J Radiol* 2003 ; 84(11 Pt 1) : 1774–8.
- Herman TE, Lee BC, McAlister WH. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata with marked cervical stenosis and cord compression : report of two cases. *Pediatr Radiol* 2002 ; 32 : 452–6.
- Hidalgo-Ovejero AM, Garcia-Mata S, Sanchez-Villares JJ, et al. Fibrous dysplasia of both alae of the sacrum. *Am J Orthop* 2001 ; 30 : 135–7.
- Hinrichs T, Superti-Furga A, Scheiderer WD, et al. Recessive multiple epiphyseal dysplasia (rMED) with homozygosity for C653S mutation in the DTDST gene – phenotype, molecular diagnosis and surgical treatment of habitual dislocation of multilayered patella : case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2010 ; 11 : 110.
- Hite SH, Peters C, Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol* 2000 ; 30(7) : 464–70.
- Hoffman KL, Bergman AG, Kohler S. Polyostotic fibrous dysplasia with severe pathologic compression fracture of L2. *Skeletal Radiol* 1995 ; 24 : 160–2.
- Holt JF. 1977 Edward B.D. Neuhauser lecture : neurofibromatosis in children. *AJR* 1978 ; 130 : 615–39.
- Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, et al. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology* 1997 ; 39(5) : 381–5.
- Hunter AG, Kolowski K, Hochberger O. Metachondromatosis. *Can Assoc Radiol J* 1995 ; 46 : 202–8.
- Iwasko N, Steinbach S, Disler D, et al. Imaging findings in Mazabraud's syndrome : seven new cases. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31 : 81–7.
- Jaffe HL, Lichtenstein L. Non-osteogenic fibroma of bone. *Am J Pathol* 1942 ; 18 : 205–21
- Jain Sharma. Radiographic, CT and MRI features of cherubism. *Pediatr Radiol* 2006 ; 36 : 1099–104.
- Jee WH, Choi BY, Park JM, et al. Fibrous dysplasia : MR imaging characteristics with radiopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1996 ; 167 : 1523–7.
- John E, Kozlowski K, Masel J, et al. Dysosteosclerosis. *Australas Radiol* 1996 ; 40(3) : 345–7.
- Jung SC, Mathew S, Li QW, et al. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita with absent femoral head. *J Pediatr Orthop B* 2004 ; 13 : 63–9.
- Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression : case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery* 2000 ; 47(1) : 223–8.
- Kamath S, Bhagwandas K. Nail-patella syndrome with an emphasis on the risk of renal and ocular findings. *Pediatr Dermatol* 2010 ; 27(1) : 95–7.

- Kaplan FS, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia progressive (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 379–90.
- Kalbermatten NT, Vock P, Rüfenacht D, et al. Progressive melorheostosis in the peripheral and axial skeleton with associated vascular malformations : imaging findings
- Karanjia ND, Sayer RE. Thoracic outlet syndrome due to monostic fibrous dysplasia of the first rib. *J R Coll Surg Edinb* 1990 ; 35 : 111
- Kartal-Kaess M. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) : watch the great toes ! -*Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 1417–21.
- Kaushik S, Smoker WRK, Frable WJ. Malignant transformation of fibrous dysplasia into chondroblastic osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31 : 103–6.
- Kennedy JG, Donahue JR, Aydin H, et al. Metastatic breast carcinoma to bone disguised by osteopoikilosis. *Skeletal Radiol* 2003 ; 32(4) : 240–3.
- Kim HK. Madelung deformity with Vickers ligament. *Pediatr Radiol* 2009 ; 39(11) : 1251.
- Kitoh H, Kitakoji T, Kurita K, et al. Deformities of the elbow in achondroplasia. *J Bone Joint Surg Br* 2002 ; 84 : 680–3.
- Kovacs CS, Lambert RG, Lavoie GJ, et al. Centrifugal osteopetrosis : appendicular sclerosis with relative sparing of the vertebrae. *Skeletal Radiol* 1995 ; 24(1) : 27–9.
- Kozlowski K, Jarrett J. Genochondromatosis II. *Pediatr Radiol* 1992 ; 22 : 593–5.
- Kozlowski K, Harrington C, Lees R. Multiple, symmetrical non-ossifying fibromata without extraskelatal anomalies : report of two related cases. *Pediatr Radiol* 1993 ; 23 : 311–3.
- Kransdorf MJ, Moses RP, Gilkey FW. Fibrous dysplasia (from the archives of the AFIP). *Radiographics* 1990 ; 10 : 519–37.
- Kulwin R, Binkovitz LA. PET/CT of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr Radiol* 2009 ; 39 : 991–4.
- Kuo RS, Bellemore MC, Monsell FP, et al. Dysplasia epiphysealis hemimelica : clinical features and management. *J Pediatr Orthop* 1998 ; 18 : 543–8.
- Kyriakos M, McDonald DJ, Sundaram M. Fibrous dysplasia with cartilaginous differentiation (“fibrocartilaginous dysplasia”) : a review, with an illustrative case followed for 18 years. *Skeletal Radiol* 2004 ; 33 : 51–62.
- Lausch E, Janecke A, Bros M, et al. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 132–7.
- Lee SH, Han IH, Kang DW, et al. Cervical fibrous dysplasia presenting as a pathologic fracture in an older patient. *J Korean Neurosurg Soc* 2011 ; 50 : 139–42.
- Leet AI, Magur E, Lee JS, et al. Fibrous dysplasia in the spine : prevalence of lesions and association with scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2004 ; 86-A : 531–7.

- Le Merrer M, Fressinger P, Maroteaux P. Genochondromatosis. *J Med Genet* 1991 ; 28 : 485–9.
- Le Merrer M. Maladies osseuses constitutionnelles. EMC – Traité de Radiodiagnostic I-II – Squelette normal – Neuroradiologie – Appareil locomoteur 2000 ; 31-132-A-10.
- Le Merrer M, Cormier-Daire V. Ostéochondrodysplasies létales. EMC – Appareil locomoteur 2007 : 14-023-A-10.
- Li MF, Chiu PC, Weng MJ, et al. Atlantoaxial instability and cervical cord compression in Morquio syndrome. *Arch Neurol* 2010 ; 67(12) : 1530.
- Loeys BL, Lemmerling MM, Van Mol CE, et al. The Meier-Gorlin syndrome, or ear-patella-short stature syndrome, in sibs. *Am J Med Genet* 1999 ; 84(1) : 61–7.
- Loomer RL. Shoulder girdle dysplasia associated with nail patella syndrome. A case report and literature review. *Clin Orthop Relat Res* 1989 ; 238 : 112–6.
- Lopez-Ben R, Pitt MJ, Jaffe KA, et al. Osteosarcoma in a patient with McCune-Albright syndrome and Mazabraud's syndrome. *Skeletal Radiol* 1999 ; 28 : 522–6.
- Lucotte G, Bathelier C, Mercier G, et al. Localization of the gene for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) to chromosome 17q21-22. *Genet Couns* 2000 ; 11 : 329–34
- Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr Radiol* 2001 ; 31 : 307–14.
- Maheshwari A, Rao KM, Kohli N. Case report : dysosteosclerosis : a unique entity. *Clin Radiol* 1996 ; 51(3) : 224–8.
- Mäkitie O, Mortier GR, Czarny-Ratajczak M, et al. Clinical and radiographic findings in multiple epiphyseal dysplasia caused by MATN3 mutations : description of 12 patients. *Am J Med Genet A* 2004 ; 125A(3) : 278–84.
- Mancini F, Corsi A, De Maio F, et al. Scoliosis and spine involvement in fibrous dysplasia of bone. *Eur Spine J* 2009 ; 18 : 196–202.
- Mankin HJ, Jupiter J, Trahan CA. Hand and foot abnormalities associated with genetic diseases. *Hand (NY)* 2011 ; 6 : 18–26.
- Marie PJ. Cellular and molecular basis of fibrous dysplasia. *Histol Histopathol* 2001 ; 16 : 981–8.
- Maroteaux P. Les maladies osseuses de l'enfant. 4e éd. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2002.
- Marrannes J. Jaw fixation as the key to diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *JBR-BTR* 2006 ; 89 : 195–7.
- Marshman LA, David KM, O'Donovan DG, et al. Fibrous dysplasia of the cervical spine presenting. *Br J Neurosurg* 2004 ; 18 : 527–33.
- kodystrophy and Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1995 ; 18(4) : 398–412.
- Masterson EL, Murphy PG, O'Meara A, et al. Hip dysplasia in Hurler's syndrome : orthopaedic management after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 1996 ; 16(6) : 731–3

- Masuno M, Nishimura G, Adachi M, et al. SPONASTRIME dysplasia : report on a female patient with severe skeletal changes. *Am J Med Genet* 1996 ; 66(4) : 429–32.
- Mavrodontidis AN, Zalavras CG, Papadonikolakis A, et al. Bilateral absence of the patella in nail-patella syndrome : delayed presentation with anterior knee instability. -
- McAlister WH, Herman TE. Osteochondrodysplasias, dysostoses, Chromosomal aberrations, Mucopolipidoses. In : Resnick D, editor. *Bone and joint Disorders*. 4th ed. Philadelphia : Saunders ; 2002. p. 4449–533.
- McAteer EJ, Hallam LA, Hendry GM. Ultrasonic appearances of the early changes in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Radiol* 1990 ; 63 : 809–12.
- Meadow JE, Agrawal BM, Resnick DK. Polyostotic fibrous dysplasia of the cervical spine : case report and review of the literature. *Spine J* 2007 ; 7 : 712–5.
- Mehrotra D, Kesarwani A. Nandal. Cherubism : case report with review of the literature. *J Maxillofac Oral Surg* 2011 ; 10 : 64–70.
- Melliere D, Ben Yahia NE, Etienne G, et al. Thoracic outlet J *Vasc Surg* 1991 ; 14 : 235–40.
- Menger H, Kruse K, Spranger J. Spondyloenchondrodysplasia. *J Med Genet* 1989 ; 26 : 93–9.
- Merzoug V, Wicard P, Dubouset J, et al. Bilateral dysplasia epiphysealis hemimelica : report of two cases. *Pediatr Radiol* 2002 ; 32 : 431–4.
- Mirra JM, Gold RH, Rand F. Disseminated nonossifying fibromas in association with café-au-lait spots (Jaffe-Campanacci syndrome). *Clin Orthop Relat Res* 1982 ; 168 : 192–205.
- Mnari W, Ennouri S, Jlassi H, et al. Le chérubisme : à propos d'une nouvelle observation avec revue de la littérature. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2005 ; 122 : 260–4.
- Mouchet A, Belot J. La tarsomégalie. *J Radiol Electrol* 1926 ; 10 : 289–93.
- Moser Jr RP, Sweet DE, Haseman DB, et al. Multiple skeletal fibroxanthomas : radiologic-pathologic correlation of 72 cases. *Skeletal Radiol* 1987 ; 16(5) : 353–9
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses : a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004 ; 144(5 Suppl) : S27–34
- Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, et al. Imaging of osteochondroma : variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000 ; 20(5) : 1407–34.
- Nabarro MN, Giblin PE. Monostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994 ; 19 : 463–5.
- Nakashima Y, Haga N, Kitoh H, et al. Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Orthop Sci* 2010 ; 15 : 804–9.
- Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, et al. Trichorhinophalangeal syndrome type I in - monozygotic twins discordant for hip pathology. Report on the morphological evolution of cone-shaped epiphyses and the unusual pattern of skeletal maturation. *Pediatr Radiol* 1998 ; 28 : 851–5.

- Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Thoracic cage extent of melorheostosis depicted by multislice CT. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31(8) : 464–6
- Nguyen BD, Lugo-Oliveri CH, McCarthy EF, et al. Fibrous dysplasia with secondary bone cyst. *Skeletal Radiol* 1996 ; 25 : 88–91.
- Nishimura G, Takano H, Aihara T, et al. Radiological changes of frontometaphyseal dysplasia in the neonate. *Pediatr Radiol* 1995 ; 25(Suppl. 1) : S143–6.
- Nishimura G, Satoh M, Aihara T, et al. A distinct subtype of “metatropic dysplasia variant” characterised by advanced carpal skeletal age and subluxation of the radial heads. *Pediatr Radiol* 1998 ; 28 : 120–5.
- Nucci A. Fibrodysplasia ossificans progressiva : case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2000 ; 58 : 342–7.
- Oba M, Nakagami W, Maeda M, et al. Symptomatic monostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998 ; 23 : 741–3.
- Offiah AC, Lees M, Winter RM, et al. Sponastrime dysplasia : presentation in infancy. *J Med Genet* 2001 ; 38(12) : 889–93.
- Onitsuka H. Roentgenologic aspects of bone islands. *Radiology* 1977 ; 123(3) : 607–12.
- Osgood GM, Lee FY, Parisien MV, et al. Magnetic resonance imaging depiction of tight iliotibial band in melorheostosis associated with severe external rotation deformity, limb shortening and patellar dislocation in planning surgical correction. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31(1) : 49–52.
- Ould Slimane M, Foulongne E, Derrey S, et al. Polyostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine. A case study and review of the literature. *Neurochirurgie* 2009 ; 55 : 595–9.
- Palmucci S, Attinà G, Lanza ML, et al. Imaging findings of mucopolysaccharidoses : a pictorial review. *Insights Imaging* ; 2013 May 5.
- Park SK, Lee IS, Choi JY, et al. CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine. *Br J Radiol* 2012 ; 85 : 996–1001.
- Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, et al. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003 ; 22 : 255–8.
- Patel MD, Filly RA. Homozygous achondroplasia : US distinction between homozygous, heterozygous, and unaffected fetuses in the second trimester. *Radiology* 1995 ; 196 : 541–5.
- Pearce P, Robertson T, Ortiz-Gomez JD, et al. Multifocal supratentorial diffuse glioma in a young patient with Ollier disease. *J Clin Neurosci* 2012 ; 19 : 477–8.
- Peduto AJ, Frawley KJ, Bellemore MC, et al. MR imaging of dysplasia epiphysialis hemimelica : bony and soft-tissue abnormalities. *AJR Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 819–23.
- Peltier LF. The classic congenital osteomalacia Olaus Jacob Ekman. *Clin Orthop Relat Res* 1981 ; 159 : 3–5.
- Peltonen J, Remes V, Tervahartiala P. Early degeneration of the knee in diastrophic dysplasia : an MRI study. *J Pediatr Orthop* 2003 ; 23 : 722–6.

- Perl M, Brenner RE, Lippacher S, et al. Dysplasia epiphysealis hemimelica. A Case report with novel pathophysiologic aspects. *Clin Orthop Relat Res* 2009 ; 467 : 2472–8.
- Prinster C, Del Maschio M, Beluffi G, et al. Diagnosis of hypochondroplasia : the role of radiological interpretation. Italian Study Group for Hypochondroplasia. *Pediatr Radiol* 2001 ; 31 : 203–8.
- Proschek D, Orlor R, Stauffer E, et al. Monostotic fibrous dysplasia of the spine : report of a case involving a cervical vertebra. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007 ; 127 : 75–9.
- Pryde PG, Zelop C, Pauli RM. Prenatal diagnosis of isolated femoral bent bone skeletal dysplasia : problems in differential diagnosis and genetic counseling. *Am J Med Genet A* 2003 ; 117A(3) : 203–6.
- Przybylski GJ, Pollack IF, Ward WT. Monostotic fibrous dysplasia of the thoracic spine. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996 ; 21 : 860–5.
- Ramina R, Coelho Neto M, Meneses MS, et al. Maffucci's syndrome associated with a cranial base chondrosarcoma : case report and literature review. *Neurosurgery* 1997 ; 41 : 269–72.
- Ranger A, Szymczak A, Hammond RR, et al. Pediatric thalamic glioblastoma associated with Ollifer disease (multiple enchondromatosis) : a rare cause of concurrence. *J Neurosurg Pediatr* 2009 ; 4 : 363–7.
- Rechl H, Plötz W, Gradinger R, et al. Osteoblastoma of the coccyx. A report of two cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992 ; 112 : 36–8.
- Remes V, Tervahartiala P, Poussa M, et al. Thoracic and lumbar spine in diastrophic dysplasia : a clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Spine* 2001 ; 26 : 187–95.
- Remes V, Poussa M, Peltonen J. Scoliosis in patients with diastrophic dysplasia : a new classification. *Spine* 2001 ; 26 : 1689–97.
- Remes V, Tervahartiala P, Helenius I, et al. Magnetic resonance imaging analysis of hip joint development in patients with diastrophic dysplasia. *J Pediatr Orthop* 2002 ; 22 : 212–6.
- Renella R, Schaefer E, LeMerrer M, et al. Spondyloenchondrodysplasia with spasticity, cerebral calcifications and immune dysregulation : clinical and radiographic delineation of a pleiotropic disorder. *Am J Med Genet A* 2006 ; 40 : 541–50.
- Renowden SA, Cole T, Hall M. Osteomesopyknosis : a benign familial disorder of bone. *Clin Radiol* 1992 ; 46(1) : 46–50.
- Resnick D. Tumors and tumor-like lesions of bone : imaging and pathology of specific lesions. In : Resnick D, editor. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia : Saunders ; 1995. p. 3628–938.
- Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. *Am J Med Genet* 2001 ; 101 : 40–\*. [262] Rigante D, Antuzzi D, Ricci R, et al. Cervical myelopathy in mucopolysaccharidosis type IV. *Clin Neuropathol* 1999 ; 18(2) : 84–6.

- Ross JL, Kowal K, Quigley CA, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood : contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr* 2005 ; 147(4) : 499–507.
- Ruiz-Garcia M, Tovar-Baudin A, Del Castillo-Ruiz V, et al. Early detection of neurological manifestations in achondroplasia. *Childs Nerv Syst* 1997 ; 13(4) : 208–13.
- Ryken TC, Menezes AH. Cervicomedullary compression in achondroplasia. *J Neurosurg* 1994 ; 81(1) : 43–8.
- Schmidt-Rohlfing B, Schwöbel B, Pauschert R, et al. Madelung deformity : clinical features, therapy and results. *J Pediatr Orthop B* 2001 ; 10(4) : 344–8.
- Schoenfeld AJ, Koplín SA, Garcia R, et al. Monostotic fibrous dysplasia of the spine : a report of seven cases. *J Bone Joint Surg Am* 2010 ; 92 : 984–8.
- Schorr S, Legum C, Ochshom M. Spondyloenchondrodysplasia. Enchondromatosis with severe platyspondyly in two brothers. *Radiology* 1976 ; 118 : 133–9.
- Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, et al. The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 1987 ; 69 : 269–74.
- Shah PB. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am* 1994 ; 76 : 1442–50.
- Scott JE, Taor WS. The “small patella” syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 1979 ; 61-B(2) : 172–5.
- Seeger LL, Hewel KC, Yao L, et al. Ribbing disease (multiple diaphyseal sclerosis) : - imaging and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1996 ; 167(3) : 689–94.
- Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet* 1998 ; 19(1) : 70–3.
- Shohat M, Lachman R, Rimoin DL. Odontoid hypoplasia with vertebral cervical subluxation and ventriculomegaly in metatropic dysplasia. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 239–43.
- Shikata J, Yamamuro T, Shimizu K, et al. Kyphoscoliosis in polyostotic fibrous dysplasia. *Spine (Phila Pa 1976)* 17 : 1534–9.
- Sillence D, Kozlowski K. Dysplasie métatropique. *Orphanet* novembre 2004.
- Smith EL, Raney EM, Matzkin EG, et al. Trevor's disease : the clinical manifestations and treatment of dysplasia epiphysealis hemimelica. *J Pediatr Orthop B* 2007 ; 16 : 297–302.
- Stehling C, Langer M, Nassenstein I, et al. High resolution 3.0 Tesla MR imaging findings in patients with bilateral Madelung's deformity. *Surg Radiol Anat* 2009 ; 31(7) : 551–7.
- Subhas N, Sundaram M, Bauer TW, et al. Glenoid labrum ossification and mechanical restriction of joint motion : extraosseous manifestations of melorheostosis. *Skeletal Radiol* 2008 ; 37(2) : 177–81.
- Suresh S, Muthukumar T, Saifuddin A. Classical and unusual imaging appearances of melorheostosis. *Clin Radiol* 2010 ; 65(8) : 593–600.
- Tagliafico A, Succio G, Martinoli C, et al. Clinical overlap between Mazabraud and McCune-Albright syndromes. *J Ultrasound Med* 2009 ; 28 : 397–9.

- Takeda E, Hashimoto T, Tayama M, et al. Diagnosis of atlantoaxial subluxation in Morquio's syndrome and spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Acta Paediatr Jpn* 1991 ; 33(5) : 633–8.
- Takegami Y, Nogami H. A case of bilateral dysplasia epiphysealis hemimelica associated with polydactyly and syndactyly. *Clin Orthop Relat Res* 1993 ; 296 : 307–9.
- Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, et al. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br* 1996 ; 78(6) : 938–44.
- Tau C, Mautalen C, Casco C, et al. Chronic idiopathic hyperphosphatasia : normalization of bone turnover with cyclical intravenous pamidronate therapy. *Bone*
- Thacker MM, Azouz EM, Scully SP, et al. Dysplasia epiphysialis hemimelica of the tibial tubercle. *Pediatr Radiol* 2006 ; 36 : 244–6.
- Thickman D, Bonakdar-pour A, Clancy M, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *AJR* 1982 ; 139 : 935–41.
- Traflet RF, Babaria AR, Barolat G, et al. Intracranial chondroma in a patient with Ollier's disease. Case report. *J Neurosurg* 1989 ; 70 : 274–6.
- Tsuchiya H, Tomita K, Yasutake H, et al. Maffucci's syndrome combined with dedifferentiated chondrosarcoma. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991 ; 110(5) : 269–72.
- Tüysüz B, Mercimek S, Ungür S, et al. Calcitonin treatment in osteoectasia with hyperphosphatasia (juvenile Paget's disease) : radiographic changes after treatment. *Pediatr Radiol* 1999 ; 29(11) : 838–41.
- Uhlmann D, Rupprecht E, Keller E, et al. Spondyloenchondrodysplasia : several phenotypes-the same syndrome. *Pediatr Radiol* 1998 ; 28 : 617–21.
- Unger SL, Briggs MD, Holden P, et al. Multiple epiphyseal dysplasia : radiographic abnormalities correlated with genotype. *Pediatr Radiol* 2001 ; 31 : 10–8.
- Van Dijk JM, Lubout CM, Brouwer PA. Cervical high-intensity intramedullary lesions without spinal cord compression in achondroplasia. *J Neurosurg Spine* 2007 ; 6(4) : 304–8.
- Vanhoenacker F, Morlion J, De Schepper AM, et al. Dysplasia epiphysialis hemimelica of the scaphoid bone. *Eur Radiol* 1999 ; 9 : 915–7.
- Vanhoenacker FM, De Beuckeleer LH, Van Hul W, et al. Sclerosing bone dysplasias : genetic and radioclinical features. *Eur Radiol* 2000 ; 10(9) : 1423–33.
- Vanhoenacker FM, Janssens K, Van Hul W, et al. Camurati-Engelmann disease. Review of radioclinical features. *Acta Radiol* 2003 ; 44(4) : 430–4.
- Vatanavicharn N, Lachman RS, Rimoin DL. Multilayered patella : similar radiographic findings in pseudoachondroplasia and recessive multiple epiphyseal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2008 ; 146A(13) : 1682–6.
- Vellodi A, Young EP, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I : experience of two British centres. *Arch Dis Child* 1997 ; 76(2) : 92–9.

- Verma AK, Aga P, Singh SK, et al. The stone man disease : fibrodysplasia ossificans progressiva : imaging revisited. *BMJ Case Rep* 2012 Jul 25 .
- Walid MS, Troup EC. Cerebellar anaplastic astrocytoma in a teenager with Ollier Disease. *J Neurooncol* 2008 ; 89 : 59–62.
- Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis : clinical, radiological, and bone histological findings in an adolescent girl. *Am J Med Genet A* 2004 ; 129A(1) : 8–12.
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1688.
- Westvik J, Lachman RS. Coronal and sagittal clefts in skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol* 1998 ; 28 : 764–70.
- Wiert E, Budzik JF, Fron D, et al. Bilateral dysplasia epiphysealis hemimelica of the talus associated with a lower leg intramuscular cartilaginous mass. *Pediatr Radiol* 2012 ; 42 : 503–7.
- Yamamoto T, Miyamoto KI, Ozono K, et al. Hypophosphatemic rickets accompanying McCune-Albright syndrome : evidence that a humeral factor causes hypophosphatemia. *J Bone Miner Metab* 2001 ; 19 : 287–95.
- Yamashita Y, Takahashi M, Sakamoto Y, et al. Atlantoaxial subluxation. Radiography and magnetic resonance imaging correlated to myelopathy. *Acta Radiol* 1989 ; 30(2) : 135–40.
- Yanagawa T, Watanabe H, Shinozaki T, et al. The natural history of disappearing bone tumours and tumours-like conditions. *Clin Radiol* 2001 ; 56 : 877–86.
- Yazici Z, Kline-Fath BM, Laor T, et al. Fetal MR imaging of Kniest dysplasia. *Pediatr Radiol* 2010 ; 40(3) : 348–52.
- Yesiltepe-Mutlu G, Ozsu E, Cizmecioqlu FM, et al. Spondyloenchondrodysplasia : a rare cause of short stature. *Turk J Pediatr* 2011 ; 53 : 464–6.
- Yu JS, Resnick D, Vaughan LM, et al. Melorheostosis with an ossified soft tissue mass : MR features. *Skeletal Radiol* 1995 ; 24(5) : 367–70.
- Zack P, Beighton P. Spondyloenchondromatosis : syndromic identity and evolution of the phenotype. *Am J Med Genet* 1995 ; 13 : 478–82.
- Ziran N, Hill S, Wright ME, Kovacs J, et al. Ribbing disease : radiographic and biochemical characterization, lack of response to pamidronate. *Skeletal Radiol* 2002 ; 31(12) : 714–9.
- Zoccali C, Teori G, Prencipe U, et al. Mazabraud's syndrome : a new case and review of the literature. *Int Orthop* 2009 ; 33 : 605–10.
- Zwenneke F, Ginai AZ, Oosterhuis JW. Maffucci syndrome : radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2001 ; 21 : 1311–6.
- Zebala LP, Manske PR, Goldfarb CA. Madelung's deformity : a spectrum of presentation. *J Hand Surg Am* 2007 ; 32(9) : 1393–401.
- Bell PA, Wagener R, Zaucke F, Koch M, Selley J, Warwood S, Knight D, Boot-Handford RP, Thornton DJ, Briggs MD. Analysis of the cartilage proteome from three different mouse

models of genetic skeletal diseases reveals common and discrete disease signatures. *Biol Open*. 2013;2:802–11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

-Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:605899

-Fairbank TJ. Dysplasia epiphysialis hemimelica (tarso-epiphysial aclasis) *J Bone Joint Surg Br*. 1956;38-B:237–57. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- Araujo CR, Jr, Montandon S, Montandon C, Teixeira KI, Moraes FB, Moreira MA. Best cases from the AFIP: Dysplasia epiphysealis hemimelica of the patella. *Radiographics*. 2006;26:581–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

-Wenger DR, Adamczyk MJ. Evaluation, imaging, histology and operative treatment for dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor disease) of the acetabulum: A case report and review. *Iowa Orthop J*. 2005;25:60–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

-Maroteaux P, Le Merrer M: *Les maladies osseuses de l'enfant*. 2002, Paris: Médecine-Sciences, Flammarion . *Tumors of Soft Tissue and Bone*. 2002, Lyon: IARC Press, 427.[Google HYPERLINK](#)

-*orphanet* :*Editeurs experts*: *Dr Genevieve BAUJAT - Dr Martine LE MERRER*

-vulgaris medical  
réseau maladies rares meditariennes

-Herd RS, Sprung J, Weingarten TN. Primary osteolysis syndromes: beware of difficult airway. *Pediatr Anesth* 2015; 25: 727-37.

passport santé Auteur : Dr Renaud Dumontier Fiche créée : janvier 2016

-*orphanet* : *Editeur(s) expert(s)* : *Pr Pierre QUARTIER DIT MAIRE Dernière mise à jour : Avril 2009e labo du DR moule*

-*orphanet* : *Editeur(s) expert(s)* : *Dr Genevieve BAUJAT- Dernière mise à jour : Avril 2015*

-*Orphanet* :*Editeur(s) expert(s)* : *Pr R.C. [Raoul] HENNEKAM - Dernière mise à jour : Mars 2013*

-Published by Elsevier Masson SAS 2015

-Abdul Kader Kétia,service radiologie CHU YOPOUGON,21,Abidjan

Paula J ; Woodward; and Cannedy *Diagnostic Imaging Obstetric* . Amirsys 2005

Baker K.M., Olson D.M., Harding C.O., Pauli R.M. Long term survival in typical thanatophoric dysplasia type I. *Am. J. Med. Genet.* (1997) 70:427-436.

-Lemyre E, Azouz E.M., Teebi A.S., Glanc P., Chen M.F. Bone dysplasia series. Achondroplasia, hypochondroplasia and thanatophoric dysplasia: review and update. *Can. Assoc. Radiol. J.* (1999) 50:185-197.

- Agarwal, V., and Joseph, B. (2005). Non-union in osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric orthopaedics Part B / European Paediatric Orthopaedic Society, Pediatric Orthopaedic Society of North America* 14, 451-455.

- Arundel, P., Offiah, A., and Bishop, N.J. (2011). *Evolution of the radiographic appearance of the metaphyses over the first year of life in type V osteogenesis imperfecta: clues to pathogenesis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 26, 894-898.
- Verma, A. (2008) *Achondrogenesis: Spotters in Pediatrics*. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, New Delhi,
- Jones, K.L. (2006) *Achondrogenesis: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6th Edition, Elsevier Saunders Publisher, Philadelphia, PA.
- Ramya Shree, T.R. and Saraswathi, K. (2015) A Case Report of Antenatal Diagnosis of Achondrogenesis Type I. *Research Journal of Pharmaceutical , Biological and chemical Science* , 6, 551-555.
- Praveen Kumar, Barbara K. Burton. *Congenital malformations-evidence based evaluation and management*. 1st edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008
- Chen CP, et al. Short rib polydactyly syndrome type II (Majewski) – Prenatal diagnosis, perinatal imaging findings and molecular analysis of NEK1 gene; *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;51:100-105
- Achondroplasie*. Encyclopédie Orphanet pour professionnels, avril 2013. Dr Mickael BOBER, Angel DUKER, éditeurs experts.
- DESC de Chirurgie Pédiatrique Session de mars 2009 – PARIS
- Heuertz S, Le Merrer M, Zabel B, Wright M, Legeai-Mallet L, Cormier-Daire V, Gibbs L, Bonaventure J. Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia. *Eur J Hum Genet* 2006 ; 14/12 : 1240-1247.
- Orphanet version 5.25.0 – dernière mise à jour /2019 - 06-24
- gene tests : Medical genetics Information resources ( database online), university of Washington 1993-2005
- PE Valérie CORMIER-DAIRE - Pr Laurence OLIVIER – FAIVRE , avril 2005
- Centre de référence des Maladies Héritaires du Métabolisme Coordonnateur : Pr Brigitte CHABROL AP-HM hôpital des enfants de la Timone Unité de Médecine infantile 264 Rue Saint-Pierre 13385 Marseille Cedex 5 -----
- Centre de référence de la maladie de Fabry et les maladies héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire Coordonnateur : Pr -Dominique-Paul GERMAIN AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré Service de génétique 104 boulevard Raymond Poincaré 92380 Garches

