

Dysplasie fibreuse des os

Auteurs : P. Orcel¹, R. Chapurlat²

¹ Service de rhumatologie B (pathologie osseuse et métabolique phosphocalcique) et Centre de référence national pour les maladies osseuses constitutionnelles, pôle appareil locomoteur, hôpital Lariboisière (AP-HP), 75475 Paris Cedex 10.

² Inserm unité 831, université de Lyon et Centre de référence national pour la dysplasie fibreuse des os, pôle de l'appareil locomoteur, pavillon F, hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon.

Correspondance : philippe.orcel@lrb.aphp.fr ; chapurlat@lyon.inserm.fr

Editeur scientifique : Docteur Le Merrer

Date de création : Octobre 2007

Résumé

Introduction

Épidémiologie : une maladie rare mais souvent asymptomatique

Clinique : tous les os peuvent être touchés

Étiologie : un gène muté dans les cellules somatiques

Diagnostic : l'imagerie et parfois une biopsie

Traitement : une prise en charge surtout symptomatique

Conseil génétique, diagnostic anténatal

Pronostic

Questions en cours

Références

Résumé

La dysplasie fibreuse des os est une affection osseuse bénigne congénitale mais non héréditaire, où l'os normal est remplacé par un tissu pseudofibreux renfermant une ostéogenèse immature. Sa prévalence est difficile à estimer précisément en raison de son caractère fréquemment asymptomatique. Les lésions osseuses, uniques ou multiples, peuvent être responsables de douleurs et être fragilisantes, à l'origine de complications fracturaires. Ces lésions sont parfois hypertrophiantes, à l'origine de compression de structures neurologiques de voisinage. L'imagerie et, quand une biopsie est nécessaire, l'histologie permettent d'établir le diagnostic. Des associations sont possibles avec des anomalies cutanées et endocrines, sous-tendues par le même défaut moléculaire : mutation activatrice du gène GNAS, codant la sous-unité α de la protéine G dans les cellules cibles. Cette mutation touchant les cellules somatiques, la maladie n'est pas transmissible : le diagnostic anténatal n'a pas de place, et le conseil génétique est peu utile. L'approche thérapeutique conventionnelle est essentiellement symptomatique (traitements antalgiques) et orthopédique (prévention et prise en charge des complications, notamment des fractures). Quelques publications récentes ont suggéré l'intérêt d'un bisphosphonate de seconde génération, le pamidronate, qui diminuerait les douleurs de façon importante et serait associé à une reminéralisation progressive des zones ostéolytiques chez environ 50 % des patients traités. Une fuite tubulaire de phosphate peut être présente et nécessite alors un traitement avec un supplément en phosphate et du calcitriol. Le pronostic peut avoir été amélioré par les progrès thérapeutiques, mais cela reste à évaluer formellement.

Introduction

La dysplasie fibreuse des os est une affection osseuse bénigne congénitale mais non héréditaire, où l'os normal est remplacé par un tissu pseudofibreux renfermant une ostéogenèse immature¹. Bien que n'étant pas une tumeur, elle est souvent classée dans la catégorie des tumeurs osseuses bénignes pour des raisons diagnostiques d'imagerie et le diagnostic différentiel anatomopathologique. La forme polyostotique de la maladie peut être associée à des manifestations cutanées et endocrines entrant dans le cadre du syndrome de Mac Cune-Albright (MIM n°174 800 ; synonymes: syndrome d'Albright, dysplasie fibreuse polyostotique).

Une maladie rare mais souvent asymptomatique

La dysplasie fibreuse des os est considérée comme une maladie rare (prévalence inférieure à 1 sur 2000). Toutefois, sa prévalence exacte est difficile à préciser du fait de la fréquence des localisations asymptomatiques. Elle représente environ 2,5 % des maladies osseuses et environ 7 % des lésions osseuses d'allure tumorale bénigne. La dysplasie fibreuse des os touche également les deux sexes. L'âge au diagnostic est le plus souvent compris entre 5 et 30 ans.

Tous les os peuvent être touchés

Les lésions osseuses sont absentes à la naissance. Elles apparaissent généralement dans l'enfance et peuvent progresser avec la croissance squelettique. Le plus souvent, les lésions osseuses évoluent peu après la puberté. Il est exceptionnel que de nouvelles lésions apparaissent après la fin de la maturation osseuse, et l'évolution à l'âge adulte de lésions préexistantes est réduite².

Tous les os peuvent être touchés. L'atteinte peut être monostotique ou polyostotique. Dans la dysplasie fibreuse des os monostotique (70 à 80 % des cas), les atteintes les plus fréquentes sont les côtes (45 % de tous les sites, cause la plus fréquente de lésions costales bénignes), le col fémoral et l'extrémité céphalique (maxillaire, voûte du crâne et mandibule). Des atteintes pelviennes, vertébrales et des autres os longs (humérus, tibia...) sont aussi décrites. Aux os longs, l'atteinte est typiquement métaphysodiaphysaire. Dans la dysplasie fibreuse des os polyostotique, on observe souvent une distribution unilatérale ou à prédominance unilatérale des sites osseux atteints. Les formes polyostotiques sont pour deux tiers d'entre elles diagnostiquées avant l'âge de 10 ans².

Présentation rhumatologique classique

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

Lorsqu'elle est symptomatique, la dysplasie fibreuse des os est à l'origine de douleurs osseuses, de déformations, d'un handicap locomoteur (limitation de mobilité d'un segment de membre, boiterie...), d'une asymétrie de croissance, d'un préjudice esthétique, de complications fracturaires ou neurologiques². Les atteintes polyostotiques sont plus fréquemment symptomatiques, en particulier douloureuses, que les lésions isolées. Les douleurs osseuses évoluent souvent sur un mode chronique, généralement améliorées par un traitement par bisphosphonate³. Les céphalées sont fréquentes en cas d'atteinte faciale ou crânienne, évoluant volontiers par crises intermittentes. Les douleurs des membres peuvent être aiguës, devant alors faire craindre une fissure, prémonitoire d'une fracture (*fig. 1*).

Les déformations sont décrites en fonction des sites atteints : déformation de la cage thoracique en cas de lésions costales multiples, déformation en crosse de l'extrémité supérieure du fémur (*fig. 1*), incurvation tibiale. Les déformations les plus spectaculaires et les plus préjudiciables d'un point de vue esthétique résultent des diverses atteintes céphaliques : bosses occipitale, pariétale ou frontale, léontiasis en cas d'atteinte du massif facial, prognathisme d'une atteinte mandibulaire, exophtalmie d'une atteinte orbitaire. Elles sont aussi la source de complications neurosensorielles dont la plus fréquente est la diplopie par compression oculomotrice. Des troubles de l'acuité visuelle ou auditive, des troubles fonctionnels nasosinusiens, des problèmes d'alignement dentaire sont aussi possibles. Les atteintes

rachidiennes se compliquent rarement de compressions radiculaires ou médullaires.



Figure 1 Dysplasie fibreuse

de l'extrémité supérieure du fémur.

Noter l'importance et l'étendue de la lésion lytique et la présence de fissures de contrainte à la partie inférieure du col fémoral, ainsi que la déformation en crosse de bâton de l'extrémité supérieure du fémur.



Figure 2 Lésion cutanée pigmentée du visage (tache « café au lait ») au cours d'une dysplasie fibreuse polyostotique, dans le cadre d'un syndrome de Mac Cune-Albright.

Remarquez les contours irréguliers, déchiquetés de la zone pigmentée, typique de dysplasie fibreuse.

Associations et atteintes syndromiques

La mutation du gène *GNAS* codant la protéine G α responsable de la maladie affecte d'autres types cellulaires que les précurseurs ostéoblastiques, notamment les mélanocytes de la peau et les cellules de nombreuses glandes endocrines (gonades, thyroïde, hypophyse, surrénales...) ^{4,5}.

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

Les atteintes endocriniennes sont variées ⁶. La puberté précoce est la plus classique. Elle est plus fréquente chez les filles mais peut être plus facilement méconnue chez les garçons. Elle est souvent révélée par des saignements vaginaux et est associée à une avance de maturation osseuse importante. L'association d'une puberté précoce à une dysplasie fibreuse des os polyostotique et à des taches pigmentaires réalise le syndrome de Mac Cune-Albright, dont la prédominance féminine est importante ⁷. D'autres endocrinopathies ont été décrites, le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de Mac Cune-Albright : hyperthyroïdie (20 à 50 % de ces syndromes) ⁸, acromégalie avec hypersécrétion de GH (*growth hormone*) [10 % des syndromes de Mac Cune-Albright] ⁹, de diagnostic difficile lorsque la dysplasie osseuse touche le massif facial, plus rarement des hypercorticismes ou des hyperparathyroïdies primitives. Leur gravité est très variable d'un patient à l'autre, et leur prise en charge, bien codifiée pendant la période pédiatrique, est moins connue à l'âge adulte ^{6,10}.

L'association à des myxomes intramusculaires est connue sous le nom de syndrome de Maza-braud ¹¹. Les myxomes, souvent multiples, sont voisins des lésions osseuses. La physiopathologie est

inconnue. Leur exérèse est souvent suivie d'une récurrence. Leur dégénérescence sarcomateuse est exceptionnelle ¹².

Il en est de même pour les lésions osseuses. La fréquence des sarcomes varie de 0,3 % pour les dysplasies fibreuses monostotiques à 4 % pour le syndrome de Mac Cune-Albright avec dysplasie fibreuse polyostotique. Il peut s'agir de diverses variétés de sarcomes : ostéosarcome, fibrosarcome, chondrosarcome ou histiocytofibrome malin.

La dernière association est l'ostéomalacie hypophosphatémique ¹³, due à une fuite tubulaire phosphatée (ou diabète phosphaté) et présente dans un cas sur 2 environ. La phosphatémie peut être normale, et la mesure de la clairance du phosphore ou du taux de réabsorption tubulaire (taux maximal de réabsorption rapporté à la filtration glomérulaire [TmPi/GFR] plutôt que TRP classique) est préférable. Cette recherche n'est pas sans conséquence pratique. L'hypophosphatémie est corrélée à un trouble de minéralisation dans le tissu osseux dysplasique, parfois aussi dans l'os non dysplasique. La constatation d'une fuite tubulaire phosphatée nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique visant à corriger la phosphatémie (*v. infra*).

Un gène muté dans les cellules somatiques

Les progrès récents dans la compréhension physiopathologique de la dysplasie fibreuse des os et du syndrome de Mac Cune-Albright comportent la découverte de mutations somatiques du gène de la sous-unité α de la protéine Gs ^{4,5}, avec pour conséquence fonctionnelle une production constitutivement activée d'AMP cyclique dans divers tissus, dont les cellules osseuses. Le gène muté coexiste avec le gène normal, constituant une mosaïque qui paraît être indispensable pour la viabilité des « cellules mutées » et détermine l'expression et la gravité de la maladie dans divers tissus.

Les lésions osseuses contiennent de nombreux préostéoblastes, mal différenciés, avec un excès de prolifération ¹⁴. Ils produisent une matrice anormale, mal et irrégulièrement minéralisée, et sécrètent des cytokines qui activent localement la différenciation et l'activité des ostéoclastes, responsables de l'expansion de la lésion dans les espaces trabéculaires et de l'érosion du versant endostal des corticales adjacentes.

Un modèle animal a été décrit chez des souris immunodéficientes ayant reçu une transplantation de cellules ostéoprogénitrices exprimant une mosaïque du gène normal et muté de Gs α ¹⁵.

Le diabète phosphaté, constaté chez certains patients, est dû à un excès d'expression et de sécrétion de facteur(s) phosphaturiant(s), dont le *fibroblast growth factor 23* (FGF 23) ¹³.

Diagnostic : l'imagerie et parfois une biopsie

Le diagnostic, évoqué sur l'aspect clinique, est confirmé le plus souvent par les constatations radiologiques. Celles-ci sont variées ¹⁶, mais certains aspects sont caractéristiques de la dysplasie fibreuse : plage ostéolytique arrondie ou ovalaire s'étendant du centre des espaces médullaires vers les corticales, amincissant les corticales adjacentes, avec souvent un liseré d'ostécondensation périphérique à la lésion (*fig. 1 et 3*). La texture de la lésion est souvent hétérogène, principalement radio-transparente, mais avec à certains endroits une condensation osseuse dite « en verre dépoli » très évocatrice du diagnostic. Il n'y a pas



Figure 3 Dysplasie fibreuse de l'extrémité supérieure de l'humérus. Noter la coexistence d'aspects lytiques et condensants et l'aspect soufflé des corticales osseuses.

de réaction périostée ni d'atteinte des parties molles. L'atteinte du crâne rappelle souvent les aspects rencontrés au cours de la maladie de Paget, et le diagnostic différentiel peut être difficile.

D'autres situations diagnostiques difficiles peuvent justifier une biopsie osseuse afin de confirmer le diagnostic de dysplasie fibreuse des os, en particulier pour certaines lésions évoquant un chondrome.

Il n'y a pas de critères diagnostiques validés pour la dysplasie fibreuse des os.

Une fuite tubulaire de phosphate doit toujours être cherchée, en particulier chez les patients atteints d'une dysplasie polyostotique ou d'un syndrome de Mac Cune-Albright. La mesure de la phosphatémie n'est pas un bon test diagnostique chez ces patients, car elle s'abaisse de façon inconstante, ce qui lui fait préférer la mesure du taux maximal de réabsorption du phosphate rapporté à la filtration glomérulaire (TmPi/GFR). Cette mesure devrait être systématique lors du diagnostic de dysplasie fibreuse des os, afin de planifier correctement la prise en charge ultérieure.

Une prise en charge surtout symptomatique

Traitement médical par bisphosphonates

L'approche thérapeutique conventionnelle au cours de la dysplasie fibreuse des os est essentiellement symptomatique (traitements antalgiques) et orthopédique (prévention et prise en charge des complications, notamment des fractures).

L'existence d'une hyperrésorption osseuse, avec notamment présence sur les coupes histologiques de grands ostéoclastes actifs, a conduit à faire une analogie avec la maladie de Paget – maladie dépendant des ostéoclastes – et par conséquent à utiliser des agents anti-résorptifs. Des observations isolées de patients traités par des médicaments anti-ostéoclastiques de première génération (calcitonine, mithramycine, étidronate, tiludronate) sont plutôt décevantes. Les bisphosphonates ont été utilisés à partir des années 1990. Toujours par analogie avec la maladie de Paget, les patients ont été traités par pamidronate intraveineux, perfusé à raison de 180 mg tous les 6 mois.

L'efficacité des bisphosphonates a été évaluée dans quelques séries ouvertes, comportant quelques dizaines de patients. Du fait de la rareté de la maladie, il n'y a pas de résultats provenant d'essais contrôlés contre placebo à l'heure actuelle. Le principal produit testé est le pamidronate (Arédia® et génériques)^{3,17}. Quelques observations de patients ayant reçu de l'alendronate ont été publiées. La plupart des malades ont reçu du pamidronate à raison de 180 mg tous les 6 mois, pendant 2 à 3 ans, avec par la suite, en fonction de la gravité et de la réponse au traitement, un espacement des cures. Les patients traités dans ces séries sont des adultes mais aussi des enfants et des adolescents atteints du syndrome de Mac Cune-Albright.

Une série de 20 patients a été publiée³, ils ont été suivis en moyenne pendant 3 ans, puis la série a été augmentée à 58 patients suivis en moyenne pendant 4 ans (avec un maximum de 12 ans)¹⁷ : une réduction significative de l'intensité des douleurs et du nombre de localisations douloureuses a été constatée ; en moyenne, l'intensité des douleurs a été réduite de 2 tiers ; 6 mois après la première perfusion, la moitié des patients ont connu un soulagement ou une disparition des douleurs ; un effet additif des perfusions a pu être constaté ; 14 % seulement des patients n'ont pas eu de réduction significative de l'intensité des douleurs osseuses. Des rechutes douloureuses sont possibles, mais généralement accessibles à une nouvelle cure de pamidronate. Des effets similaires ont été observés dans d'autres séries de patients.

Le remodelage osseux est également réduit par le traitement chez les patients ayant un niveau élevé de résorption osseuse avant de commencer le traitement par bisphosphonate. La réponse au traitement par pamidronate est rapide, et l'effet des cures est additif, avec une normalisation des marqueurs du remodelage osseux qui peut prendre jusqu'à 2 ans. Les marqueurs qui semblent les plus utiles en suivi thérapeutique sont la phosphatase alcaline totale, l'ostéocalcine et le C-télopeptide du collagène de type 1 sérique (ou CTX-1).

Un effet favorable a également pu être observé sur les radiographies, chez environ la moitié des patients traités, sous la forme d'un comblement partiel ou complet de zones ostéolytiques et/ou d'un

épaississement cortical (fig. 4). Cette constatation laisse supposer un bénéfice sur le risque de fracture chez certains patients. Ce phénomène a été noté dans plusieurs séries, sauf une¹⁸, sans explication évidente. Le régime thérapeutique différent, sans supplément systématique en vitamine D et sans supplément en phosphore chez les patients ayant un diabète phosphaté, est peut-être responsable de cette différence de réponse radiologique. Chez les patients ayant une réponse radiologique franche, celle-ci ne s'observe en général qu'après une durée d'observation assez longue, supérieure ou égale à 18 mois.

Une augmentation de densité minérale osseuse, de l'ordre de 15 % à la hanche par rapport au côté sain, a été relevée sous amino-bisphosphonate³, ce qui peut également laisser espérer une diminution du risque de fracture.

Aucun facteur prédictif de la réponse au traitement n'a pu être identifié, qu'il s'agisse de l'âge au début du traitement, du sexe, du nombre de localisations osseuses dysplasiques ou du niveau de remodelage osseux avant traitement.

Le régime thérapeutique utilisé en général consiste en l'administration de pamidronate intraveineux, à raison de 60 mg/j pendant 3 jours, en perfusion lente sur 4 heures dans 500 mL de soluté salé isotonique. Cette cure est répétée tous les 6 mois, pendant au moins 2 à 3 ans. Ensuite, chez les patients ayant particulièrement bien répondu au traitement, ou ayant une forme modérément sévère, les cures peuvent être espacées de manière annuelle, voire interrompues, avec une surveillance clinique biologique et radiologique. Le traitement est bien toléré, avec chez un tiers des patients une réaction fébrile pseudogrippale, souvent accompagnée de myalgies ou de douleurs osseuses. Cette réaction ne dure que 24 à 48 heures et répond bien au paracétamol. Elle ne se renouvelle pas lors des cures suivantes. La mise en route d'un traitement par bisphosphonates nécessite, chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation d'une contraception.

Un supplément en calcium (1 g/j) et vitamine D3 (800 UI/j) en association aux bisphosphonates est recommandé, car ces patients, pourtant généralement jeunes au moment de la prise en charge, ont fréquemment une carence en vitamine D (25 % dans la dernière série publiée)¹⁷. En outre, le tissu osseux dysplasique est particulièrement sensible à l'hyperparathyroïdie secondaire, ce qui est susceptible d'aggraver les lésions¹⁹. Ce supplément devrait également jouer un rôle dans la prévention des



Figure 4 Lésion lytique du col fémoral gauche avant (à gauche) et après (à droite) traitement par bisphosphonate.

troubles de minéralisation, fréquents au cours de la dysplasie fibreuse des os.

Le pamidronate est le produit le plus utilisé, mais il existe quelques observations utilisant l'alendronate, à la dose admise pour la maladie de Paget (40 mg/j), qui n'est pas commercialisée en France. Un essai thérapeutique contrôlé contre placebo est en cours aux États-Unis avec ce médicament, et un essai multicentrique avec le risédronate doit être conduit prochainement en Europe (*v. infra*). L'acide zolédronique a été essayé chez 9 patients résistants secondairement au pamidronate²⁰. Aucun effet antalgique significatif n'a été obtenu. Le remodelage osseux n'a pas été réduit, et aucune amélioration radiographique n'a été constatée. Ce traitement n'est donc pas recommandé.

Prise en charge du diabète phosphaté

Environ la moitié des patients atteints de formes polyostotiques de dysplasie fibreuse des os ont une fuite rénale de phosphore²⁰. Chez ces patients, il existe une corrélation significative entre la phosphatémie et la constatation de troubles de minéralisation dans le tissu osseux dysplasique. Des troubles de minéralisation dans le tissu osseux sain ont aussi été rencontrés⁴.

Le supplément en phosphore en pratique

L'objectif thérapeutique est de normaliser la phosphatémie, lorsqu'elle est abaissée. Deux produits sont commercialisés en France sous forme orale, Phosphoneuros® et Phosphore Médifa®. Phosphoneuros® se présente sous forme d'un soluté buvable, apportant 78,8 mg de phosphore élément pour 10 gouttes. La dose habituelle est de 150 à 200 gouttes par jour, à fractionner en 3 à 5 prises (soit 1,2 à 1,6 g/j). La tolérance digestive est souvent médiocre, du fait de la fréquence de nausées, gastralgies ou diarrhées. Le fractionnement et les prises à la fin du repas permettent d'améliorer ces symptômes. On peut améliorer la tolérance et l'observance du supplément en phosphore en conseillant aux patients de diluer la totalité de la dose quotidienne dans une petite bouteille d'eau faiblement minéralisée qu'ils transportent avec eux, pouvant ainsi boire gorgée par gorgée au fil de la journée leur dose de phosphore. Phosphore Médifa® est plus facile à utiliser, à raison de deux comprimés à 750 mg/jour. Chez les patients dont la phosphatémie initiale est normale, mais avec un TmPi/GFR abaissé, on se contente de donner une dose fixe de phosphore, sans chercher à adapter la dose.

Ce supplément en phosphore est à prescrire systématiquement en association à du calcitriol (Rocaltrol®), à raison de 0,25 à 1 µg/jour. Dans le cas contraire, le phosphore seul ne pourrait pas normaliser la phosphatémie¹³. Toutefois, l'utilisation du calcitriol doit s'accompagner d'une surveillance étroite du fait du risque d'hypercalciurie et donc de lithiase urinaire ou de néphrocalcinose. On recommande donc de doser régulièrement la calciurie de 24 heures ainsi que la créatininémie, d'adapter la dose de calcitriol, et éventuellement de réaliser des échographies rénales.

Conseil génétique, diagnostic anténatal

La dysplasie fibreuse est une maladie congénitale mais non héréditaire. Elle est due à une mutation post-zygotique du gène *GNAS* codant la chaîne α de la protéine Gs. Cette mutation, qui n'affecte que certaines cellules somatiques, n'est pas transmissible à la descendance. Il n'y a donc pas de diagnostic anténatal, et le conseil génétique doit être rassurant.

Pronostic

Les douleurs osseuses sont un élément majeur du pronostic fonctionnel. Leur évolution a été transformée par l'utilisation du pamidronate. Les déformations et l'hypertrophie osseuse peuvent être à l'origine de compression de structures neurologiques, pouvant menacer le pronostic fonctionnel, notamment neurosensoriel en cas d'atteinte de la base du crâne (*v. supra*). Il n'y a pas de preuve d'efficacité du traitement médical sur l'évolution de ces lésions et de leurs complications.

Une équipe a mis au point un score d'évaluation de l'impact osseux de la maladie, corrélé au pronostic fonctionnel et à la qualité de vie, mais pas à l'évolution sous traitement par pamidronate²¹.

Questions en cours

Bien que les données récentes concernant les bisphosphonates dans cette maladie soient encourageantes, elles sont issues d'études pilotes ouvertes ou de séries individuelles et comportent donc un certain nombre de biais méthodologiques, à l'origine d'incertitudes qui doivent être levées avant de recommander une large utilisation des bisphosphonates dans la prise en charge de la dysplasie fibreuse des os.

L'amélioration des douleurs n'a jamais été confirmée par un essai en double aveugle, contrôlé contre placebo. Cet aspect est particulièrement important car un effet placebo sur la douleur est observé chez 30 à 40 % des patients dans les études contrôlées pour d'autres maladies osseuses bénignes, telle que la maladie de Paget.

La réponse osseuse nécessite une évaluation rigoureuse et longitudinale, utilisant une approche radiologique conventionnelle mais aussi des mesures quantitatives par ostéodensitométrie sur les zones atteintes. L'ostéodensitométrie corps entier permet une telle évaluation avec des mesures précises et reproductibles et une irradiation limitée.

Une analyse de l'effet du traitement chez les enfants et les adolescents est nécessaire : la prévention de la croissance des lésions de dysplasie fibreuse et des déformations osseuses qui en sont la conséquence est un objectif important chez les enfants. La sécurité d'utilisation à long terme des bisphosphonates puissants sur le squelette en croissance est suggérée par quelques publications rapportant leur utilisation chez des enfants ou adolescents ayant des ostéopathies diffuses, mais doit être évaluée chez des patients ayant une dysplasie fibreuse des os, c'est-à-dire une lésion osseuse focale et un squelette par ailleurs normal.

Les facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique n'ont pas été déterminés dans les séries publiées. Une étude prospective, avec un groupe assez large de patients et une méthodologie rigoureuse, est nécessaire pour déterminer ces facteurs prédictifs qui pourraient aider le clinicien dans sa décision thérapeutique.

La qualité de vie est souvent altérée chez les patients atteints de dysplasie fibreuse des os, pour diverses raisons : douleurs, fractures, immobilisation, séjours hospitaliers, handicap fonctionnel, complications neurologiques... Une évaluation de la qualité de vie est nécessaire pour démontrer un bienfait supplémentaire du traitement et mieux déterminer le profil des patients qui pourraient bénéficier le plus de ce traitement.

Un essai est en cours aux États-Unis, sous l'égide du NIH (*National Institutes of Health*), avec l'alendronate oral. Les résultats devraient être communiqués avant la fin de l'année.

Un essai multicentrique européen est en cours. L'objectif de cet essai randomisé et contrôlé contre placebo est de tester l'hypothèse selon laquelle le risédronate diminue les douleurs osseuses chez les patients atteints de dysplasie fibreuse des os (étude I, durée 1 an), et diminue l'étendue des lésions ostéolytiques (étude II, durée 3 ans). Les patients recevront soit le risédronate, par prise quotidienne de 2 mois tous les 6 mois, soit un placebo. Tous les patients recevront par ailleurs un supplément calcique et vitaminique D. Les patients ayant un diabète phosphaté recevront également un supplément oral phosphaté. Cet essai devrait permettre de répondre à la plupart des questions mentionnées ci-dessus.

Références

1. Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:385-98.
2. Sler M, Turcotte R, Doyon J. Dysplasie fibreuse. *Encycl Med Chir Paris*, 2001: Elsevier ; Appareil locomoteur, 14-740,8p.
3. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ . Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:1746-52.

4. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:1688-95.
5. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, *et al.* Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993;123:509-18.
6. Chanson Ph. Syndrome de McCune-Albright à l'âge adulte. In: N. Guérité, J. Leclère. Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et Métabolisme 2002. Franconville : Éditions de médecine pratique 2002:23-36.
7. Albright F, Butter AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *N Engl J Med* 1937;216:727-46.
8. Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid* 1987;7:433-9.
9. Chanson P, Dib A, Visot A, Derome PJ. McCune-Albright syndrome and acromegaly : clinical studies and responses to treatment in five cases. *Eur J Endocrinol* 1994;131: 229-34.
10. Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ. McCune-Albright syndrome. Long-term follow-up. *JAMA* 1986;256:2980-4.
11. Szendroi M, Rahoty P, Antal I, Kiss J. Fibrous dysplasia associated with intramuscular myxoma (Mazabraud's syndrome): a long-term follow-up of three cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:401-6.
12. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994;73:1411-24.
13. Collins MT, Chebli C, Jones J, *et al.* Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001;16:806-13.
14. Marie PJ, de Pollak C, Chanson P, Lomri A. Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs alpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Pathol* 1997;150:1059-69.
15. Bianco P, Kuznetsov SA, Riminucci M, Fisher LW, Spiegel AM, Robey PG. Reproduction of human fibrous dysplasia of bone in immunocompromised mice by transplanted mosaics of normal and Gsalpha-mutated skeletal progenitor cells. *J Clin Invest* 1998;101:1737-44.
16. Laredo JD, Champsaur P. Dysplasie fibreuse des os et dysplasie ostéofibreuse. In Laredo JD, Morvan G, Wybier M (eds), Imagerie ostéo-articulaire. Paris : Flammarion Médecine-Science 1998:288-301.
17. Chapurlat RD, Huguény P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: predictors of response to treatment and long-term effectiveness. *Bone* 2004;35:235-42.
18. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4569-75.
19. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, *et al.* Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: core biopsy studies and clinical correlations. *J Bone Miner Res* 2003;18:1235-46.
20. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21: P114-9.
21. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, *et al.* An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2005;20:219-26.