

Quand penser à une maladie osseuse constitutionnelle?

Dre ANNE-CÉCILE DEBRACH^a, Dre ALINE BRÉGOU^b, Dre ELENA GONZALEZ RODRIGUEZ^a, Dre ZAGORKA PEJIN^c,
Dr CAMILLE KUMPS^d, Dre AILSA CRAIG^d, Dre DESPINA CHRISTINA PAVLIDOU^d et Dre ISIS ATALLAH^d

Rev Med Suisse 2023; 19: 766-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.823.766

Les maladies osseuses constitutionnelles constituent un groupe hétérogène de maladies rares de présentations phénotypiques variées et d'une grande hétérogénéité génétique. Le plus souvent détectées dans l'enfance, elles peuvent également être diagnostiquées à l'âge adulte. L'anamnèse, l'examen clinique et les bilans biologiques et radiologiques permettent d'orienter le diagnostic, qui devra être confirmé par une analyse génétique. Les limitations articulaires, l'arthrose précoce, les dysplasies de hanches, les déformations osseuses, les enthésopathies ou la fragilité osseuse ainsi qu'une petite taille sont des signes d'alerte pour rechercher une maladie osseuse constitutionnelle. Établir le diagnostic est crucial pour permettre une prise en charge optimale, multidisciplinaire et spécialisée.

Constitutional diseases of bone: clinical flags

Constitutional diseases of bone form a heterogeneous group of rare diseases of varied phenotypic presentations with a vast genetic heterogeneity. Detected mostly in childhood, they may also be diagnosed in adulthood. Medical history, clinical examination as well as biological and radiological investigations may lead to the diagnosis, which should be confirmed genetically. Joint limitations, early osteoarthritis, hip dysplasia, bone deformity, enthesopathies, bone fragility or a small height can be warning signs of a constitutional disease of bone. Establishing the diagnosis is crucial to enable optimal medical management with a specialized multidisciplinary team.

INTRODUCTION

Les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) ou « dysplasies squelettiques » sont le plus souvent diagnostiquées en pédiatrie. Toutefois, elles peuvent parfois être repérées à l'âge adulte grâce à de meilleures connaissances des médecins spécialistes dans ce domaine et à la disponibilité des tests moléculaires.

Les MOC, dans leur ensemble, touchent au moins 1 personne sur 3000. La nouvelle version 2023 de la « Nosology of genetic disorders of bone » comprend 42 groupes incluant 771 conditions différentes (avec 552 gènes identifiés), pouvant donner des tableaux cliniques très variés.¹ L'anamnèse, l'examen clinique ainsi que les bilans biologiques et radiologiques permettent d'orienter le diagnostic, qui peut souvent être confirmé par une analyse génétique. L'atteinte fréquemment systémique de ces maladies requiert une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire et un conseil génétique approprié. Nous revoyons ici les signes d'appels les plus fréquents pouvant faire évoquer une MOC.

ANOMALIES OSSEUSES ANTÉNATALES

Les dysplasies squelettiques peuvent, dans certains cas, être diagnostiquées en anténatal. À l'échographie, un raccourcissement des membres, des anomalies du rachis ou du crâne, un thorax étroit ainsi qu'une incurvation des os longs peuvent alerter.² L'échographie morphologique réalisée par un expert reste la modalité d'imagerie principale. Après 25 semaines, le scanner 3D permet de mieux évaluer les anomalies diaphysaires, métaphysaires, épiphysaires, thoraciques ou crâniennes. Des analyses moléculaires peuvent être proposées au cours de la grossesse pour clarifier le diagnostic et aider les parents dans leur processus décisionnel sur la poursuite de la grossesse mais le délai d'un diagnostic moléculaire peut être long et le pronostic de survie devrait être déjà établi sur la base de l'ultrason.

PETITE TAILLE

La petite taille est l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes des MOC. Le diagnostic différentiel est très large et requiert une évaluation clinique et génétique. Le type d'atteinte, proportionnée ou disproportionnée, les rapports des segments du corps, ainsi que la présence d'une macrocéphalie ou de signes dysmorphiques et l'exclusion d'une autre pathologie chronique pédiatrique (cardiaque, intestinale, rénale ou métabolique) orientent le diagnostic. Selon le tableau clinique, peuvent être évoqués une achondroplasie, une hypoachondroplasie, une ostéogénèse imparfaite (OI), un rachitisme hypophosphatémique, une collagénopathie de type 2, une mucopolysaccharidose (par exemple, la maladie de Morquio), une dysplasie métatropique ou diastrophique mais aussi de multiples pathologies comme les nanismes primordiaux ou les rasopathies (syndrome de Noonan et apparentés).

^aCentre interdisciplinaire des maladies osseuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bService d'orthopédie pédiatrique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cService d'orthopédie et de traumatologie, Hôpital Necker enfants-malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France, ^dService de médecine génétique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
anne-cecile.debrach-schneider@chuv.ch | aline.bregou@chuv.ch
elena.gonzalez-rodriguez@chuv.ch | zagorka.pejin@aphp.fr | camille.kumps@chuv.ch
ailsa.craig@chuv.ch | despina-christina.pavlidou@chuv.ch
maria-isis.atallah-gonzalez@chuv.ch

AVANCE STATURALE

L'avance staturale, beaucoup plus rare, est plus souvent associée à d'autres conditions génétiques qu'à une MOC. Toutefois, la *nosologie* contient un groupe dédié à l'«overgrowth» (Nosology, groupe 31),¹ avec les formes avec habitus marfanoïde (syndrome de Marfan et apparentés: Loeys-Dietz, Lujan-Fryns...) ou avec une macrocéphalie (syndromes de Sotos, de Malan, de Bannayan-Riley-Ruvalcaba).

FRAGILITÉ OSSEUSE

Des fractures fréquentes ou de localisation atypique doivent faire rechercher une maladie osseuse rare, qui peut être d'origine génétique ou acquise. Parmi les causes génétiques, l'OI est la plus fréquente, avec une prévalence d'environ 1 sur 10 000 individus.³ L'OI étant aussi une maladie du tissu conjonctif, des signes associés tels qu'une sclère bleue, une scoliose, une hyperlaxité articulaire et une dentinogénèse imparfaite peuvent être présents mais leur absence n'exclut pas le diagnostic. Un grand nombre d'autres MOC est associé à une fragilité osseuse (groupe 26). Cependant, le constat de fractures multiples chez un bébé ou un enfant doit faire envisager la possibilité d'une maltraitance.

L'ostéomalacie peut également être évoquée devant un tableau de fragilité osseuse, surtout en cas de localisation diaphysaire externe ou de retard de consolidation, comme dans l'hypophosphatasie ou les hypophosphatémies chroniques acquises ou d'origine génétique (par exemple, l'hypophosphatémie liée à l'X). Chez l'enfant, une petite taille avec incurvation des membres est une des manifestations fréquentes du rachitisme hypophosphatémique. Parmi les causes acquises d'ostéomalacie, il convient d'évoquer l'ostéomalacie oncogénique, avec la présence d'une tumeur, le plus souvent bénigne, sécrétant une hormone phosphaturique, le FGF23, entraînant une hypophosphatémie marquée. Les fractures des métatarses chez la personne jeune invite à rechercher une hypophosphatasie. Paradoxalement, les fractures peuvent également être en lien avec des maladies ostéocondensantes comme l'ostéopétrose, la dysplasie de Pyle et les formes apparentées (groupes 24, 25).¹

VALEURS DE DENSITOMÉTRIE ANORMALES

L'ostéodensitométrie est un outil important dans la détection d'une fragilité osseuse. Des valeurs basses associées à un jeune âge doivent faire rechercher une cause secondaire d'ostéoporose (VIH, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, maladie coeliaque, mastocytose) et une ostéomalacie sur déficit en vitamine D ou sur hypophosphatémie prolongée de causes diverses (médicamenteuse ou ostéomalacie oncogénique) ainsi que certaines MOC (OI ou hypophosphatasie). Devant une densité osseuse élevée, il convient d'exclure un artefact (par exemple, des calcifications vasculaires), une fluorose, une maladie de Paget, une atteinte métastatique ou une hémopathie et, en leur absence, de rechercher une ostéopétrose, un syndrome de Van Buchem, une picnodysostose, une autre maladie ostéocondensante mais aussi un rachitisme hypophosphatémique (groupes 24-27).¹

LIMITATIONS ARTICULAIRES ET DOULEURS OSSEUSES ET ARTICULAIRES

Fréquentes dans les maladies osseuses d'origine génétique, les limitations articulaires peuvent être déjà présentes à la naissance ou se développer comme conséquence d'une arthropathie progressive. Elles peuvent être en lien avec une dysplasie épiphysaire et/ou métaphysaire. Les dysplasies métaphysaires, comme la dysplasie de Schmidt, l'hypoplasie cartilage-cheveux ou la dysplasie de Jansen, peuvent être différenciées par certains éléments cliniques et radiographiques (groupe 11). Les dysplasies épiphysaires (groupe 9) sont de sévérité variable allant des troubles dégénératifs précoces légers à des atteintes sévères (**figure 1**) justifiant la pose d'une prothèse dès 20 ans. Elles peuvent, parfois, s'accompagner d'ostéochondrites. Des ostéonécroses, principalement aux hanches, sont observées dans certaines collagénopathies de type II.

Les dysplasies spondylo-épi-métaphysaires correspondent à un groupe hétérogène de plus de 20 types de maladies (groupes 2, 3, 12-14),¹⁴ parmi lesquelles on retrouve les collagénopathies de type II, IX ou XI, la pseudoachondroplasie, la dysplasie spondyloépiphyssaire tardive ou les maladies de stockage lysosomal comme les mucopolysaccharidoses (groupe 22). En dehors des maladies de surcharge et du Dyggve-Melchior-Clausen, l'atteinte est beaucoup plus subtile à détecter à l'âge adulte. Ainsi, dans la pseudoachondroplasie, la platyspondylie et les vertèbres en forme de flamme visibles sur les radiographies du rachis dans l'enfance se normalisent au fil du temps. L'atteinte des articulations interphalangiennes des mains, la cyphoscoliose et l'atteinte des hanches et des genoux évoquent une dysplasie pseudo-rhumatoïde.⁵ Des limitations articulaires, associées à des déformations osseuses, sont également observées dans les enchondromatoses et la maladie des exostoses multiples (**figure 2**), entraînant parfois des douleurs en lien notamment avec des compressions locales ou une transformation maligne.

FIG 1	Dysplasie de hanches bilatérale compliquée d'une coxarthrose bilatérale
--------------	--

Cas d'une patiente de 40 ans, avec une dysplasie spondyloépiphyssaire congénitale en lien avec un variant hétérozygote pathogène dans le gène COL2A1.



FIG 2 Exostoses multiples

Exostoses au niveau du fémur distal, du tibia proximal et du péroné proximal chez une patiente de 26 ans avec maladie des exostoses multiples.



La douleur est une des manifestations les plus fréquentes des MOC, notamment dans le contexte de fractures, d'atteinte articulaire (dysplasie, arthrose) ou de surcharge articulaire en lien avec des déformations ou des troubles statiques. Elle peut également amener à la découverte d'une dysplasie fibreuse, affection osseuse bénigne congénitale mais non héréditaire, dont les lésions peuvent être douloureuses, fragilisantes ou hypertrophiantes, ou asymptomatiques et de découverte fortuite. La forme polyostotique de la maladie peut être associée à des manifestations cutanées et une hyperfonction endocrine (hyperphosphaturie par excès de FGF23 et, dans certains cas, une puberté précoce, d'autres endocrinopathies d'hypersecretion comme une hyperthyroïdie, un excès d'hormone de croissance, un syndrome de Cushing) entrant dans le cadre du syndrome de McCune-Albright.

HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE ET LUXATIONS CONGÉNITALES

L'hyperlaxité, très fréquente dans la population générale saine, conduit fréquemment à des diagnostics erronés de syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile. Présente dans les syndromes d'Ehlers-Danlos, elle est aussi observée dans de très nombreuses MOC incluant l'OI, le syndrome de Marfan ou les collagénopathies de type 2. Des luxations congénitales peuvent également être observées, notamment dans le

syndrome de Larsen et le syndrome de Desbuquois (groupes 4 et 5).

CALCIFICATIONS ET ENTHÉSOPATHIES

Des syndesmophytes, des enthésopathies, voire une fusion des sacro-iliaques, peuvent être observés dans l'hypophosphatémie liée à l'X ou l'hypophosphatasie,⁶ et entraîner un diagnostic erroné de spondyloarthrite axiale HLA-B27 absent.^{7,8} La pseudogoutte, associée à une chondrocalcinose radiologique, peut également être l'une des manifestations de l'hypophosphatasie. D'autre part, certaines MOC entraînent des calcifications hétérotiques, comme le syndrome d'hyperostose hyperphosphatémique, le syndrome de calcinose tumorale hyperphosphatémique familiale ou la chondrodysplasie ponctuée.

DÉFORMATIONS OSSEUSES

Une déformation osseuse de type incurvation des os longs est un autre signe fréquent. Il peut être constaté en prénatal ou se manifester progressivement plus tard. On évoquera une ostéogénèse imparfaite, une dysplasie campomélique ou un syndrome de Stüve-Wiedemann, ou plus fréquemment un rachitisme, carenciel ou génétique dans le contexte d'une hypophosphatasie ou d'une hypophosphatémie liée à l'X.⁹ Des déformations osseuses peuvent aussi être les séquelles de fractures antérieures.

Les troubles statiques du rachis (cyphose, scoliose, hyperlordose lombaire), ainsi que les déformations du thorax (pectus excavatum ou carinatum), en association avec d'autres signes, sont eux aussi évocateurs d'une MOC.

BILAN BIOLOGIQUE

Devant la suspicion d'une maladie métabolique, ou en présence de douleurs ostéoarticulaires, un bilan phosphocalcique est indiqué: calcium corrigé, phosphate, vitamine D, phosphatase alcaline et PTH. Une phosphatase alcaline basse (hypophosphatasémie) peut révéler une hypophosphatasie,¹⁰ parfois associée à une hypercalcémie et hyperphosphatémie, mais elle peut également être présente dans la dysostose cléïdo-crânienne.¹¹ En cas de fracture, les bisphosphonates entraînant une baisse de la phosphatase alcaline (PAL), il convient d'explorer l'historique des valeurs de PAL avant l'introduction du traitement. En revanche, une PAL élevée révèle un remodelage osseux accru, comme dans le cas d'une fracture récente, d'un rachitisme ou d'une ostéomalacie, d'une dysplasie fibreuse ou d'une maladie de Paget.

Le diagnostic différentiel d'une hypophosphatémie est très vaste, incluant notamment l'hyperparathyroïdie, les causes médicamenteuses, l'ostéomalacie oncogénique, le syndrome de Fanconi et les formes génétiques de rachitisme hypophosphatémique, dont la plus fréquente est l'hypophosphatémie liée à l'X. Des maladies osseuses rares peuvent être découvertes devant des valeurs anormales de la calcémie: l'hypoparathyroïdie devant une hypocalcémie, et l'hyperparathyroïdie,

l'hypophosphatasie et l'hypercalcémie hypocalciurique familiale devant une hypercalcémie.

SIGNES EXTRASQUELETTIQUES

D'autres éléments cliniques doivent faire penser à une condition génétique, tels que des altérations dentaires, cutanées, oculaires (sclère, rétine, cornée), mais aussi une surdité, une fente palatine, une atteinte cardiaque valvulaire ou anévrysmale, des anomalies rénales (kystes, néphrocalcinose ou lithiases) ou un déficit immunitaire. Au niveau oculaire, une myopie, une sphérophakie ou une rétinopathie peuvent être évocatrices d'une dysplasie spécifique, voire être le motif d'envoi à une consultation spécialisée. Même si la majorité des patients avec une MOC a une intelligence normale, nombreuses MOC sont associées à une déficience intellectuelle.

CONCLUSION

La détection des maladies osseuses constitutionnelles est une tâche complexe chez l'adulte. Les fractures, les déformations osseuses, les limitations articulaires, l'arthrose précoce, les dysplasies de hanche, l'hyperlaxité ou la petite taille du patient doivent alerter. De plus, la réalisation du bilan phos-

phocalcique complet incluant la calcémie, la phosphatémie, la vitamine D et le dosage de la phosphatase alcaline est nécessaire en cas de douleurs articulaires ou osseuses, afin d'éviter des errances diagnostiques. L'identification de la pathologie permet au patient d'être suivi dans un centre de référence connaissant bien sa maladie et d'assurer une meilleure prise en charge, ainsi que la prévention de complications ou d'éventuelles atteintes extrasquelettiques.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Nous remercions le Pr Andrea Superti-Furga pour ses conseils avisés et sa relecture critique de l'article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les maladies osseuses constitutionnelles peuvent être diagnostiquées chez l'adulte.
- Devant toute présentation de douleur osseuse ou articulaire persistante, un bilan phosphocalcique complet devrait être réalisé.
- Connaître les signes d'appels pour ces maladies permet d'orienter les patients vers les centres de référence de maladies osseuses rares, d'obtenir le diagnostic et d'optimiser la prise en charge.

1 Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023 Feb 13.
2 **Société française d'imagerie pédiatrique. Panuel M, Sigaudy S, Desvignes C. Maladies osseuses constitutionnelles (MOC), ce que vous devez connaître [En ligne]. Disponible sur : PANUEL_M_Maladies_osseuses_constitutionnelles_ce_que_vous_devez_connaître.pdf (sfip-radiopédiatrie.org)
3 Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. 28 janvier 2005. [Updated 2021 May 6]. In: Adam MP,

Everman DB, Mirza GM, et al. GeneReviews® [En ligne]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2023. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/
4 Cormier-Daire V. Spondylo-epimetaphyseal dysplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):33-44.
5 *Pejin Z, Auregan JC, Baujat G, Finidori G, Glorion C. [When to think of a constructional bone disease?]. *Rev Prat*. 2016 Feb;66(2):198-200.
6 *Christian R. Warning on rare bone diseases. *Rev Rhu Mono*. 2019 Feb;86(1):3-7.

7 Silvas F, Yurdakul FG, Durak M, et al. Hypophosphatemic osteomalacia: a case simulating ankylosing spondylitis treated with anti-TNF therapy. *Osteoporos Int*. 2016 Dec;27(12):3651-54.
8 Che H, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol*. 2016 Mar;174(3):325-33.
9 Offiah AC, Vockley J, Munns CF, Murotsuki J. Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives. *Pediatr Radiol*. 2019 Jan;49(1):3-22.

10 Tsiantouli E, Trombetti A, Ferrari S. Hypophosphatasie de l'adulte. *Rev Med Suisse*. 2017 Avr 19;13(559):855-8.
11 Lotlikar PP, Creanga AG, Singer SR. Clinical and radiological findings in a severe case of cleidocranial dysplasia. *BMJ Case Rep*. 2018 Nov 12; 2018:bcr2018226671.

* à lire
** à lire absolument