Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Dysplasie et syndrome de McCune-Albright

Argumentaire

Juin 2022

Centre de référence
Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune-Albright

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
PREAMBULE.....	4
STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	6
1. CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES	12
2. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE	13
INTRODUCTION	22
PHYSIOPATHOLOGIE.....	24
HISTOLOGIE	26
DYSPLASIE FIBREUSE : MANIFESTATIONS OSSEUSES	28
3. RADIOGRAPHIES SIMPLES	28
4. TOMODENSITOMETRIE	29
5. IMAGERIE A RESONNANCE MAGNETIQUE	29
6. IMAGERIE PAR ISOTOPES	30
DYSPLASIE FIBREUSE : DIABETE PHOSPHATE	31
SYNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT : MANIFESTATIONS ENDOCRINES	31
1. PUBERTE PRECOCE	31
2. HYPERTHYROÏDIE	32
3. ATTEINTES HYPOPHYSAIRES : ACROMEGALIE ET HYPERPROLACTINEMIE	32
4. SYNDROME DE CUSHING.....	33
SYNDROME DE MAZABRAUD	34
DIAGNOSTIC	34
1. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE IMAGE RADIOGRAPHIQUE	35
2. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE DOULEUR OSSEUSE, UNE FRACTURE, UNE MASSE MUSCULAIRE OU UNE DEFORMATION.....	36
3. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ATTEINTE CRANIEENNE OU MAXILLO-FACIALE	37
4. DEVANT UNE ATTEINTE RACHIDIENNE.....	38
5. DEVANT DES TACHES CAFE-AU-LAIT	38
6. DEVANT UNE PUBERTE PRECOCE	38
DIAGNOSTIC DE CERTITUDE	40
BILAN LESIONNEL	41
1. ÉVALUATION DE L'ATTEINTE OSSEUSE	41
2. ÉVALUATION DES ATTEINTES NEURO-SENSORIELLES ET MAXILLO-FACIALES	42
3. ÉVALUATION DU DIABETE PHOSPHATE	42
4. ÉVALUATION DES ATTEINTES ENDOCRINIENNES	43
5. ÉVALUATION DES ATTEINTES TUMORALES DANS LE CADRE DU SYNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT.	44
6. ÉVALUATION D'UNE ATTEINTE CARDIAQUE	46
7. ÉVALUATION D'UNE ATTEINTE PLAQUETTAIRE	46
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	46
1. DES ATTEINTES MONOSTOTIQUES.....	46
2. DES ATTEINTES POLYOSTOTIQUES	48
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES ATTEINTES OSSEUSES	49
TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS ENDOCRINES	54

1. PRISE EN CHARGE DE LA PUBERTE PRECOCE ^[1]	54
2. TRAITEMENT DES AUTRES ENDOCRINOPATHIES DE L'ENFANT	55
3. TRAITEMENT DES ENDOCRINOPATHIES DE L'ADULTE	56
TRAITEMENTS CHIRURGICAUX	58
1. TRAITEMENT DES ATTEINTES OSSEUSES	59
2. TRAITEMENTS DES ATTEINTES DU COL FEMORAL	60
3. TRAITEMENTS DES ATTEINTES COSTALES	62
4. TRAITEMENTS DES ATTEINTES RACHIDIENNES	63
5. TRAITEMENTS DES ATTEINTES ORL	63
6. TRAITEMENTS DES ATTEINTES MAXILLO-FACIALES	64
7. TRAITEMENTS NEURO-CHIRURGICAUX	64
8. TRAITEMENTS DES ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES	65
10. CHIRURGIE DU SYNDROME DE MAZABRAUD	65
11. CHIRURGIE DES ATTEINTES NEURO ENDOCRINIENNES	66
SUIVI	67
1. SUIVI DES ATTEINTES OSSEUSES	67
2. SUIVI BIOLOGIQUE	70
3. SUIVI DES ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES	70
4. SUIVI DES ATTEINTES ORL	71
5. SUIVI EN CAS DE DIABETE PHOSPHATE	71
6. SUIVI EN CAS DE SYNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT	71
7. SUIVI EN CAS DE SYNDROME DE MAZABRAUD	73
8. SUIVI SUR LE PLAN PSYCHOLOGIQUE	73
SITUATIONS D'URGENCE	74
GROSSESSE	74
CONCLUSIONS	75
ANNEXES	78
ANNEXE 1 :	78
PRECAUTIONS BUCCODENTAIRES ET STOMATOLOGIQUES A RESPECTER AVANT ET EN COURS DE TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES.	78
<i>Recommandations de l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)</i>	78
<i>Recommandations de l'ANSM</i>	79
ANNEXE 2 : CRANIOFACIAL EXPERIENCES QUESTIONNAIRE (CFEQ)	80
ANNEXE 3 : FICHE URGENCE – GT1 OSCAR	81
REFERENCES	91
LISTE DES PARTICIPANTS	101
GROUPE REDACTIONNEL DE L'ACTUALISATION	101
GROUPE MULTIDISCIPLINAIRE DE RELECTURE	101

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la dysplasie fibreuse des os/syndrome de McCune-Albright (FD/MAS) a été élaboré dans sa première version par le centre de référence labellisé avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du Plan national maladies rares 2005–2008 en 2012.

Cette nouvelle version est placée sous la seule responsabilité rédactionnelle du centre de référence maladie osseuses constitutionnelles à Lyon.

Les données de quelques essais thérapeutiques étant devenues disponibles depuis la première édition ainsi que de nouvelles connaissances dans la prise en charge générale, il est apparu nécessaire de mettre à jour le PNDS initial.

Ces recommandations ont été élaborées à partir d'une analyse systématique de la littérature.

Un groupe de travail représentatif de toutes les spécialités médicales intervenant dans la prise en charge de ces patients a été constitué¹. Après avoir pris connaissance de la littérature et en se basant sur l'expérience personnelle de chaque expert, une première version des recommandations concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique a été élaborée. Cette version a été adressée pour relecture à un autre groupe de professionnels (groupe de lecture) qui a donné un avis en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité des recommandations. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de travail qui a rédigé la version finale des recommandations.

L'argumentaire et les recommandations ont servi de base à l'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la dysplasie fibreuse.

L'objectif d'un PNDS est d'explicitier, pour les professionnels de la santé susceptibles de prendre en charge ces patients, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare. C'est un outil auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient.

¹ Tous les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration d'intérêt et l'ont transmis à la HAS. Celles-ci sont consultables sur le site internet de la HAS (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700619/experts?cid=sd_700619).

L'objectif principal de ce PNDP est de permettre aux professionnels de la santé d'optimiser la prise en charge des patients atteints de dysplasie fibreuse/syndrome de McCune Albright, de l'âge pédiatrique à l'âge adulte, en insistant sur :

- le recours aux centres de référence et de compétence
- la stratégie diagnostique à adopter en fonction du mode de présentation de la maladie
- les examens d'imagerie nécessaires au diagnostic ainsi que les indications de la biopsie
- le bilan lésionnel à réaliser, en insistant sur les atteintes de la maladie à rechercher systématiquement
- la stratégie thérapeutique
- le dépistage et la prise en charge des éventuelles maladies associées afin de diminuer la morbidité
- la continuité des soins en facilitant la transition pédiatrique/adulte
- l'amélioration de la qualité de vie aux âges pédiatriques et adultes

Source d'informations

- Bases de données bibliographiques automatisées
PubMed (National Library of Medicine, États-Unis)
- Autres sources
PNDS Dysplasie Fibreuse et Syndrome de McCune Albright, version 2012
PNDS Syndrome Trichorhinophalangien, version 2021
PNDS SYNDROME DYRK1A, version 2021
Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
Internet : moteurs de recherche

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

Stratégie de recherche

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues
- nombre d'articles analysés
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / Sujet Termes utilisés	Période de Recherche	Nombre de références
Étape 1 ("Fibrous Dysplasia, Polyostotic"[Mesh] OR "Fibrous Dysplasia, Monostotic"[Mesh] OR "Fibrous Dysplasia of Bone"[Mesh] OR Mc Cune Albright syndrome [title]) Limites : français, anglais	2009-déc. 2021	1832
Recommandations Étape 1	2009-déc. 2021	1

<p>ET</p> <p>Étape 2 Guidelines [title] OR recommend*[title] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference, NIH "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR Consensus conference [Title/Abstract] OU Consensus statement [Title/Abstract]</p>
<p>Méta analyses, Revues de littérature</p> <p>Étape 1</p> <p>ET</p> <p>Étape 3</p> <p>"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta-Analysis [Title/Abstract] OR Review Literature [Title/Abstract] systematic review [Title/Abstract] OR Quantitative review [Title/Abstract]</p>	<p>2009-déc. 2021</p>	<p>0</p>
<p>Revue générales</p> <p>Étape 1</p> <p>ET</p> <p>Étape 4</p> <p>"Review "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Review[title]</p>	<p>1999-déc. 2009</p>	<p>809</p>
<p>Thérapeutique : essais contrôlés</p> <p>Etape 1</p> <p>ET</p> <p>Étape 5</p> <p>"Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized</p>	<p>2009-déc. 2021</p>	<p>3</p>

Controlled Trial "[Publication Type] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial "[Publication Type] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR Single blind procedure [Title/Abstract] OR Double blind procedure [Title/Abstract]OR Random* [titre] OR Controlled study [Title/Abstract]OR Crossover procedure[Title/Abstract]
Thérapeutique : études cas témoin, études de cohorte Étape 1 ET Étape 6 "Cohort Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh]) OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR follow up[title])	2009-déc. 2021	67
Thérapeutique : essais cliniques Étape 1 ET Étape 7 "Clinical Trial "[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Comparative Study "[Publication Type] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh]OR versus[title] OR compar*[title]	1999-déc. 2009	67
Diagnostic Etape 1 ET Etape 8 (Physical examination OR medical history taking OR diagnostic imaging OR laboratory techniques and procedures OR biological markers OR early diagnosis OR biopsy OR puberty,precocious OR pain OR imaging OR optic neuropathy OR café´ -au-lait skin spots OR fractures OR Fracture, Spontaneous OR Spontaneous Fracture OR Pathological Fracture OR	2009-déc. 2021	522

Fracture, Pathologic OR Fractures, Pathological OR Fractures, Pathologic OR Pathologic Fracture OR Pathologic Fractures OR Fracture, Pathological OR Pathological Fractures
Imagerie Étape 1 ET Étape 9 Ultrasonography OR Tomography Scanners, X-Ray Computed OR Tomography, X-Ray Computed OR Tomography OR Tomography Scanners, X-Ray Computed OR Tomography, X-Ray OR CT Scan OR CT Scanning OR MRI OR MR Imaging OR radiography OR scintigraphy	2009-déc. 2021	232
Diabète phosphaté Etape 1 ET Etape 10 Hypophosphataemia OR hypophosphatemia	2009-déc. 2021	21
Endocrinopathies Etape 1 ET Etape 11 Disease, Endocrine System OR Diseases, Endocrine System OR Endocrine System Disease OR System Disease, Endocrine OR System Diseases, Endocrine OR Endocrine Diseases OR Disease, Endocrine OR Diseases, Endocrine OR Endocrine Disease OR Diseases of Endocrine System	2009-déc. 2021	126
Qualité de vie Étape 1	2009-déc. 2021	19

<p>ET</p> <p>Étape 10 Disability Evaluation OR Disability OR Activities Of Daily Living OR</p> <p>Adl Disability OR Quality Of Life OR Sickness Impact Profile OR</p> <p>Questionnaires OR Questionnaire OR Health Assessment Questionnaire [Title/Abstract] OR Haq [Title/Abstract]</p>
<p>Aspects psychologiques</p> <p>Étape 1</p> <p>ET</p> <p>Étape 11 psycholog* [titre, résumé] OR psychology OR psychology, medical OR psychology, social OR psychology, applied OR mental health OR mental disorders OR applied psychology OR medical psychology OR psychological</p> <p>counseling OR counseling psychologist OR psychological effect OR antidepressive agents OR antidepressantagents OR psychotherapy OR behavior therapy OR cognitivetherapy OR socioenvironmental therapy OR psychology OR</p> <p>social medicine OR professional-patient relations OR adaptation, psychological)</p>	<p>2009-déc. 2021</p>	<p>7</p>
<p>Aspects sociaux</p> <p>Étape 1</p> <p>ET</p> <p>Étape 12 Social [titre, résumé] OR sociology OR social control, formal OR social control, informal OR social support OR social work department, hospital OR social work OR quality of life OR social psychology OR social analysis OR social aspect OR social attitude OR social change OR social behavior OR</p> <p>social impact OR social isolation</p>	<p>2009-déc. 2021</p>	<p>8</p>

Traitement antalgique	2009-déc. 2021	5
Etape 1
ET
Etape 13 Analgesic Agents OR Agents, Analgesic OR Analgesic Drugs OR Drugs, Analgesic OR Antinociceptive Agents
Indications des bisphosphonates	2009-déc. 2021	81
Etape 1
ET
Etape 14 Bisphosphonates
Chirurgie	2009-déc. 2021	315
Etape 1
ET
Etape 14 Surgery OR surgical procedures, operative
Suivi, prise en charge	2009-déc. 2021	321
Étape 1
ET
Étape15 Disease management OR case management OR office visits OR long-term care OR life support care OR (management OR follow-up) [Title]
Conseil génétique	2009-déc. 2021	2
Étape 1
ET
Étape 16 Genetic counseling OR genetics, medical OR genetic services

Rééducation fonctionnelle	2009-déc.	4
Etape 1	2021
ET
Etape 17
"Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Physical Therapy (Specialty)"[Mesh] OR "Rehabilitation"[Mesh] OR "rehabilitation "[Subheading] OR "Rehabilitation Nursing"[Mesh] OR "Rehabilitation Centers"[Mesh] OR "Rehabilitation of Speech and Language Disorders"[Mesh] OR "Rehabilitation of Hearing Impaired"[Mesh] OR "Rehabilitation, Vocational"[Mesh] OR "Activities of Daily Living"[Mesh]
Nombre total de références obtenues ;	368
Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale	99

1. CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES

Après recherche, 368 articles ont été retrouvés (nombreux articles communs dans les différentes étapes). 269 articles ont été éliminés car soit le sujet était sans rapport avec la dysplasie fibreuse soit il s'agissait de descriptions de cas isolés comme c'est souvent le cas dans les maladies rares.

Des articles ont également été ajoutés après relecture du PNDS par les participants afin d'étayer l'argumentaire. Au total dans cet argumentaire 117 articles cités.

2. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

Thème	Source	Commentaires
Physiopathologie de la DF/SMA	Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of G α s Activation. Endocr Rev. 2020 Apr 1;41(2):345-70.	Description du rôle de la mutation somatique activatrice du gène GNAS et des conséquences biologiques. Expression clinique très variable.
Physiopathologie de la DF/SMA et classification clinique	Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, Arundel P, Shaw N, Pos VD, Underhil A, Portero D, Heral L, Heegaard AM, Masi L, Monsell F, Stanton R, Dijkstra PDS, Brandi ML, Chapurlat R, Hamdy NAT, Collins MT. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 13;14(1):139	Consensus international sur les conséquences cliniques de la mutation de GNAS sur les différents phénotypes, avec décision de renommer la maladie.
Physiopathologie de la DF/SMA	de Castro LF, Burke AB, Wang HD, Tsai J, Florenzano P, Pan KS, et al. Activation of RANK/RANKL/OPG Pathway Is Involved in the Pathophysiology of Fibrous Dysplasia and Associated With Disease Burden. J Bone Miner Res. févr 2019;34(2):290-4.	Rôle de la voie RANK/RANKL/OPG dans le développement de la maladie

Physiopathologie de la DF/SMA	Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, Corsi A, Bianco P, Gehron Robey P. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. Bone. 2003 Sep;33(3):434-42.	Rôle de l'interleukine-6 dans le développement de la maladie.
Prévalence de la DF/SMA en France	Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2008;22(1):55-69.	Estimation de la prévalence de la DF/SMA en France de 2000 à 2500 malades.
Formes cliniques	Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. J Bone Miner Res. 2016 Dec;31(12):2167-2172.	Formes cliniques variables : formes monostotiques, polyostotiques, crânio-faciales, hyperfonctionnement endocrinien, compression neurologiques, tumeurs.
Formes monostotiques	Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, Boyce AM Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. Insights Imaging. 2018;9(6):1035-1056.	Apports de l'imagerie au diagnostic des formes de diagnostic plus difficile, notamment les formes monostotiques de DF.

Formes polyostotiques	Hartley I, Zhadina M, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia of Bone and McCune-Albright Syndrome: A Bench to Bedside Review. Calcif Tissue Int. 2019 May;104(5):517-529.	Revue sur les manifestations cliniques et leur lien avec l'étendue de la maladie, avec mise en perspective en lien avec les aspects biologiques.
Formes crânio-faciales	Wu H, Yang L, Li S, Jin X, Xu J, Lu J, et al. Clinical characteristics of craniomaxillofacial fibrous dysplasia. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. oct 2014;42(7):1450-5.	Présentation clinique et complications des atteintes crânio-faciales.
Dysfonctions endocriniennes (syndrome de McCune-Albright)	Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. Curr Osteoporos Rep. 2016;14(5):178-86.	Revue avec une approche translationnelle et clinique des dysfonctions endocriniennes.
Association aux myxomes (syndrome de Mazabraud)	Hagelstein-Rotman M, Appelman-Dijkstra NM, Boyce AM, Chapurlat R, Dur NBJ, Gensburger D, Majoor BCJ, van de Sande MAJ, Dijkstra PDS. Extent of Extraskelatal Manifestations of Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome in Patients with Mazabraud's Syndrome. Calcif Tissue Int. 2022 Mar;110(3):334-340.	Description d'une cohorte moderne de patients atteints du syndrome de Mazabraud. Focus sur les associations syndromiques osseuse, endocrinienne et musculaire.

Apport de l'imagerie	Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, Aubert S, Chapurlat R, Orcel P. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. Eur J Radiol. 2014;83(10):1828-42.	Consensus sur l'apport de la radiographie simple, du scanne et de l'IRM dans le diagnostic, le pronostic et le suivi des DF.
Aspects ophtalmologiques	Pan KS, FitzGibbon EJ, Vitale S, Lee JS, Collins MT, Boyce AM. Utility of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Management of Optic Neuropathy in Patients with Fibrous Dysplasia. J Bone Miner Res. 2020;35(11):2199-210.	Validation des outils de suivi des sujets atteints d'une sténose du canal optique, avec la tomographie de cohérence optique.
Tumeurs pancréatiques	Parvanescu A, Cros J, Ronot M, Hentic O, Grybek V, Couvelard A, et al. Lessons From McCune-Albright Syndrome–Associated Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: <i>GNAS</i> -Activating Mutations in Pancreatic Carcinogenesis. JAMA Surgery. 2014;149(8):858.	Description de tumeurs pancréatiques mucineuses chez les sujets atteints de formes polyostotiques. Nécessité d'un dépistage systématique.

Tumeurs mammaires	Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, Smit VT, Collins MT, Cleton-Jansen AM, Dekkers OM, Hamdy NA, Dijkstra PS, Appelman-Dijkstra NM. Increased Risk of Breast Cancer at a Young Age in Women with Fibrous Dysplasia. J Bone Miner Res. 2018 Jan;33(1):84-90.	Mise en évidence dans une cohorte Néerlandaise et une cohorte Américaine d'une augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes atteintes de DF polyostotique ou SMA.
Évolution et progression des manifestations cliniques	Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An Instrument to Measure Skeletal Burden and Predict Functional Outcome in Fibrous Dysplasia of Bone. J Bone Miner Res. 2004;20(2):219-26.	Développement d'un score d'extension de la maladie et son utilisation pour établir le pronostic.
Évaluation diagnostique	Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, Arundel P, Shaw N, Pos VD, Underhil A, Portero D, Heral L, Heegaard AM, Masi L, Monsell F, Stanton R, Dijkstra PDS, Brandi ML, Chapurlat R, Hamdy NAT, Collins MT. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 13;14(1):139.	Consensus international portant notamment sur les approches diagnostiques : imagerie, biologie, histologie et biologie moléculaire.
Évaluation de la qualité de vie	Majoor BCJ, Andela CD, Bruggemann J, van de Sande MAJ, Kaptein AA, Hamdy NAT, Dijkstra PDS, Appelman-Dijkstra NM. Determinants of impaired quality of life	Etude de la qualité de vie des patients atteints de DF/SMA, montrant une gradation du handicap proportionnelle

in patients with fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis. 2017 Apr 27;12(1):80.	à la sévérité du phénotype.
Diagnostic biologique	Guerin Lemaire H, Merle B, Borel O, Gensburger D, Chapurlat R. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone. Bone 2019;121:68-71.	Association de la périostine sérique avec la sévérité du phénotype de la DF/SMA.
Marqueurs biologiques	Legrand MA, Millet M, Merle B, Rousseau JC, Hemmendinger A, Gineyts E, Sornay-Rendu E, Szulc P, Borel O, Croset M, Chapurlat R. A Signature of Circulating miRNAs Associated With Fibrous Dysplasia of Bone: the mirDys Study. J Bone Miner Res. 2020;35(10):1881-1892.	Certains microARN sont associés à la DF/SMA et pourraient être utilisés comme marqueurs.

Diagnostic et conduite à tenir	Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, Arundel P, Shaw N, Pos VD, Underhil A, Portero D, Heral L, Heegaard AM, Masi L, Monsell F, Stanton R, Dijkstra PDS, Brandi ML, Chapurlat R, Hamdy NAT, Collins MT. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 13;14(1):139.	Consensus international sur les approches diagnostiques et leurs conséquences thérapeutiques. Approche fondée sur les preuves pour les choix thérapeutiques médicaux et chirurgicaux.
Traitement médical : bisphosphonates	Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. Bone. févr 2021;143:115784.	Revue sur le rapport bénéfice risque de l'utilisation des bisphosphonates dans le traitement de la DF.

Traitement médical : denosumab	Meier ME, Clerkx SN, Winter EM, Pereira AM, van de Ven AC, van de Sande MAJ, et al. Safety of therapy with and withdrawal from denosumab in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: an observational study. J Bone Miner Res. sept 2021;36(9):1729-38.	Etude observationnelle du denosumab chez des adultes atteints de DF, montrant une bonne sécurité et une efficacité variable.
Traitement médical : denosumab	Boyce AM, Chong WH, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, Bassim C, Cherman N, Ellsworth M, Kasa-Vubu JZ, Farley FA, Molinolo AA, Bhattacharyya N, Collins MT. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. J Bone Miner Res. 2012 Jul;27(7):1462-70.	Etude montrant le risque majeur d'hypercalcémie sévère à l'arrêt du denosumab chez l'enfant.
Traitement médical : tocilizumab	Chapurlat R, Gensburger D, Trollet C, Rouanet S, Mehsen-Cetre N, Orcel P. Inhibition of IL-6 in the treatment of fibrous dysplasia of bone: The randomized double-blind placebo-controlled TOCIDYS trial. Bone. 2022;116343.	Essai randomisé contrôlé contre placebo visant à inhiber la voie de l'interleukine-6. Pas d'effet significatif : cette approche n'est actuellement pas recommandée.
Traitement médical du SMA : letrozole	Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune–Albright syndrome. European Journal of Endocrinology. nov 2016;175(5):477-83.	Résultats favorables du traitement de la puberté précoce par l'anti-aromatase letrozole.

Traitement chirurgical chez l'enfant	Ippolito E, Farsetti P, Caterini R, Micciulli E, Gorgolini G, Ruzzini L. Intramedullary Nailing for Lower Limb Polyostotic Fibrous Dysplasia in Children: A Long-term Follow-up Study. J Pediatr Orthop. 2022 May-Jun 01;42(5):e492-e500.	Cohorte pédiatrique montrant les résultats à long terme des enclouages des os atteints de DF.
Traitement chirurgical	Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012;7(1):S1.	Approches techniques chirurgicales chez l'enfant et l'adulte. Importance du types d'ostéosynthèse, non-indication des greffes osseuses.

ARGUMENTAIRE

INTRODUCTION

La dysplasie fibreuse des os est une maladie osseuse bénigne congénitale mais non transmissible à la descendance, caractérisée par une prolifération localisée de tissu fibreux dans la moelle osseuse.

Sa prévalence est estimée à $< 1/2000$. Ce chiffre est très probablement sous-estimé du fait du caractère fréquemment asymptomatique des lésions osseuses.

Le sexe ratio est estimé à 1.

La dysplasie fibreuse représente 2,5% des cas de pathologies osseuses dont 7,5% des tumeurs osseuses bénignes (1–3).

L'anomalie moléculaire est connue, il s'agit de la mutation du gène *GNAS*, localisé sur le chromosome 20q13, codant pour la protéine Gs α .

Les lésions osseuses peuvent toucher tous les os et sont soit uniques dans la forme monostotique (deux tiers des cas), soit multiples dans la forme polyostotique (un tiers des cas) avec une distribution fréquemment unilatérale (métamérique ou hémimérique) des sites atteints.

La dysplasie fibreuse des os est souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Lorsqu'elle est symptomatique, elle est responsable de douleurs osseuses, d'une fragilisation osseuse avec des fractures, de déformations pouvant entraîner un handicap locomoteur. Les atteintes crânio-faciales peuvent être la source d'atteintes neuro-sensorielles (atteinte de l'acuité visuelle ou auditive par compression des nerfs crâniens), de troubles fonctionnels naso-sinusiens ou responsables de préjudices esthétiques importants.

Dans 5% des cas, la mutation touche également d'autres organes et les lésions osseuses peuvent s'associer à des manifestations endocriniennes variées (puberté précoce, hyperthyroïdie, acromégalie, syndrome de Cushing, diabète phosphoré, etc...).

Le syndrome de McCune-Albright est caractérisé par l'association d'une dysplasie fibreuse des os à une ou plusieurs manifestations extra-osseuses. Selon les dernières recommandations internationales, il est admis que l'atteinte osseuse n'est pas indispensable pour le diagnostic s'il existe 2 atteintes extra osseuses ou plus du fait de la distribution en mosaïque de la mutation (4).

La triade la plus couramment rencontrée est «endocrinopathie d'hyperfonctionnement – taches cutanées café-au-lait – dysplasie fibreuse des os polyostotique». L'endocrinopathie la plus fréquente est la puberté précoce.

On estime la prévalence du syndrome de McCune Albright entre 1/100 000 et 1/1 000 000 (5).

FIGURE 1 : PREVALENCE DES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES. REPRODUIT À PARTIR DE "FIBROUS DYSPLASIA OF BONE AND MCCUNE–ALBRIGHT SYNDROME" DE CHAPURLAT R., 2008, BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL RHEUMATOLOGY VOL. 22, NO. 1, PP. 55–69

Le syndrome de Mazabraud associe la dysplasie fibreuse à la présence de myxomes des tissus mous.

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et l'imagerie, parfois sur la biopsie. Le bilan d'extension de la maladie doit être adapté à la situation clinique.

La prise en charge est globale (pharmacologique, chirurgicale, physique et psychologique). Elle a pour objectif principal de contrôler l'activité de la maladie, de réduire la douleur, de prévenir les risques liés aux différentes complications, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie.

Le but de ce travail est d'actualiser le PNDs de la dysplasie fibreuse des os et du syndrome de McCune-Albright, dont la recherche bibliographique date de 2009 et la publication de 2012 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/ald_hors_liste_-_pnds_sur_la_dysplasie_fibreuse_des_os.pdf) pour optimiser la prise en charge des patients atteints de ces pathologies. En effet, les connaissances sur la maladie et son pronostic ont évolué, et des essais thérapeutiques pertinents ont été conduits.

La dysplasie fibreuse est secondaire à une mutation activatrice du gène *GNAS* au niveau de l'exon 8 du chromosome 20q13, plus précisément par remplacement de l'arginine du codon 201 par l'histidine ou plus rarement par la cystéine (R201H). Exceptionnellement le codon 227 de l'exon 9 peut être touché (6).

Elle survient lors de la période post-zygotique à un moment variable du développement et n'est donc pas héréditaire. Plus la mutation surviendra tôt dans le développement embryonnaire, plus grand sera le nombre de cellules atteintes entraînant une forme polyostotique ou un syndrome de McCune Albright (7).

Cette anomalie génétique est à l'origine de plusieurs anomalies :

1. La formation excessive de tissu fibreux associée à une ostéogenèse immature par deux voies :
- La stimulation des gènes *Cfos* et *Cjun* (2)
- L'inhibition de la voie *Wnt/β-catenin* qui bloque la prolifération et la différenciation des cellules souches médullaires (6).
2. La production d'interleukine 6, par les ostéoblastes porteurs de la mutation, qui stimule les ostéoclastes et donc l'ostéolyse fragilisant encore l'os atteint (8).
3. L'excès de production locale de *RANK-L* à l'origine d'une hyperrésorption osseuse(9)
4. Une dysrégulation de la protéine de signalisation *Gs alpha* et une augmentation du taux de *cAMP* intracellulaire. Cette mutation activatrice s'accompagne :
- d'endocrinopathies si les cellules de l'organe endocrinien sont atteintes
- d'une hyperpigmentation cutanée lorsque les mélanocytes sont touchés, à l'origine des tâches café au lait (7).
- de cas de néoplasies du fait de son caractère oncogène. Elle serait responsable de l'apparition de tumeurs dans le cadre du syndrome de McCune-Albright.On retrouve un effet la mutation *GNAS* dans près de 70% des tumeurs mucineuses du pancréas (10).

Figure 2 : Physiopathologie. Reproduit à partir de "Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix" par Kushchayeva, Y.S., 2018, Insights Imaging 9, 1035-1056.

Les lésions osseuses présentent de façon spécifique des ostéoblastes rétractés en forme d'étoile associés aux fibres de Sharpey et un excès de tissu ostéoïde mal calcifié dans des travées étirées et sinueuses rappelant la forme des caractères chinois (11).

(B) TISSU OSSEUX, (FT) TISSU FIBREUX, (*) TISSU OSTEOÏDES.

FIGURE 3 : COUPE HISTOLOGIQUE D'UNE LÉSION DE DYSPLASIE FIBREUSE OSSEUSE AVEC DIFFÉRENTES COLORATIONS ET DIFFÉRENTS GROSSISSEMENT METTANT EN ÉVIDENCE DE L'OS TRABÉCULAIRE IRRÉGULIER, DISCONTINUË AVEC ZONE DE TISSU FIBREUX EN FORME DE CARACTÈRE CHINOIS.

REPRODUIT À PARTIR DE "FIBROUS DYSPLASIA FOR RADIOLOGISTS: BEYOND GROUND GLASS BONE MATRIX" PAR KUSHCHAYEVA, Y.S., 2018, INSIGHTS IMAGING 9, 1035-1056.

Il est également décrit un aspect de "clefting" péri trabéculaire qui correspond d'un point de vue histologique à des espaces vides entourant partiellement ou complètement l'os trabéculaire lésionnel. Cet aspect est spécifique de la dysplasie fibreuse des os et permet de faire le diagnostic différentiel avec le fibrome ossifiant dans le cas d'une atteinte maxillaire en particulier (12).

FIGURE 4 : ASPECT DE "CLEFTING" PERI-TRABECULAIRE A TRAVERS DIFFERENTS AGRANDISSEMENTS.

REPRODUIT À PARTIR DE " PERITRABECULAR CLEFTING IN FIBROUS DYSPLASIA OF THE JAWS: AN IMPORTANT HISTOPATHOLOGIC FEATURE FOR DIFFERENTIATING FIBROUS DYSPLASIA FROM CENTRAL OSSIFYING FIBROMA" PAR RIBEIRO AC., 2012, ORAL AND MAXILLOFACIAL PATHOLOGY, VOL 114, N°4

Dans la dysplasie fibreuse, l'atteinte osseuse est souvent découverte de manière fortuite sur un cliché radiographique réalisé pour une autre raison (un quart des cas [31]). Cela est particulièrement vrai pour les lésions touchant un seul os (monostotiques). Elles sont observées préférentiellement sur la diaphyse des os longs, mais aussi les métaphyses, en particulier le col fémoral. Elles touchent également les côtes, le rachis et la région crânio-faciale.

La distribution des lésions sur le squelette peut être très évocatrice lorsqu'elles touchent un même métamère (vertèbre et côte adjacentes par exemple) ou lorsque cette distribution est hémimélique (plusieurs os situés sur une même moitié de squelette).

Dans les formes touchant plusieurs os (polyostotiques), la taille, la forme et le nombre de lésions sont variables.

3. RADIOGRAPHIES SIMPLES

Les lésions peuvent avoir un aspect différent d'un os à l'autre chez un même patient.

En effet elles peuvent être plus ou moins soufflantes, transparentes ou condensantes, homogènes ou hétérogènes. Elles sont le plus souvent situées à la partie centrale, médullaire, de l'os avec un amincissement de la corticale jusqu'à la perforation discontinue de celle-ci mais sans envahissement des parties molles (13).

La limite périphérique est souvent dense, d'épaisseur variable.

On les classe habituellement en 3 catégories selon le ratio de tissu osseux et fibreux :

- Lésions en verre dépoli (56%)
- Lésions cystiques (23%)
- Lésions sclérotiques (21%)

L'aspect radiographique évolue en fonction de l'âge du patient. Initialement le nombre de cellules mutées est important et on retrouve un aspect hétérogène de verre dépoli, très transparent. Avec l'âge les cellules mutées non renouvelées sont remplacées par des cellules osseuses normales, les lésions deviennent plus homogènes et souvent plus condensantes voire scléreuses (11).

FIGURE 5 : RADIOGRAPHIE STANDARD D'UNE LESION DE DYSPLASIE FIBREUSE OSSEUSE EN VERRE DEPOLI, AVEC ELARGISSEMENT DE LA ZONE ATTEINTE, DEDIFFERENCIATION CORTICO-SPONGIEUSE. REPRODUIT A PARTIR DE "DYSPLASIE FIBREUSE ET SYNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT", GENSBURGER D., 2019, REVUE DU RHUMATISME MONOGRAPHIES 86, 76–83

4. TOMODENSITOMETRIE

Les lésions sont habituellement de développement médullaire en verre dépoli avec une composante plus ou moins importante de sclérose périphérique (14).

Au niveau du massif crânio-facial, l'imagerie typique du scanner retrouve un épaississement osseux, une dédifférenciation cortico-spongieuse, des tables osseuses amincies mais régulières et un franchissement possible des sutures.

L'aspect en verre dépoli comporte parfois une composante kystique ou fibreuse (1).

5. IMAGERIE A RESONNANCE MAGNETIQUE

Les images sont moins spécifiques avec en général des lésions en signal modéré à faible en séquence T1 et élevé à modéré en séquence T2 selon la proportion de tissu osseux, fibreux et l'apparition de lésion kystique ou d'une transformation hémorragique (14).

Il peut exister un aspect en « nuage de lait », comparable à l'apparence du lait qui se mélange dans le thé ou le café en séquence T1 injectée, lié à la vascularisation de la lésion (15).

Il existe une bonne corrélation de cet aspect avec les lésions en verre dépoli retrouvées sur les images scannographiques et les radiographies simples.

Cet aspect serait visible de façon plus précoce que celui en verre dépoli en imagerie à rayons X.

L'IRM n'est pour l'instant pas un examen de première intention pour poser le diagnostic car l'aspect des lésions de dysplasie fibreuse reste très variable.

6. IMAGERIE PAR ISOTOPES

La scintigraphie osseuse au Tc99 est utilisée pour cartographier les lésions lors du diagnostic.

Le Pet scan au FDG donne également une cartographie des lésions, généralement hypermétabolique, mais n'a pas d'avantage par rapport à la scintigraphie [ref]. Le Pet scan au NAF est peut-être plus sensible, mais le traceur est peu accessible ((16))

DYSPLASIE FIBREUSE : DIABETE PHOSPHATE

L'ostéomalacie hypophosphatémique également nommé diabète phosphaté (ou phosphoré) est liée à une fuite tubulaire rénale de phosphate secondaire à la production de Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) par les ostéoblastes anormaux. Le diabète phosphaté est donc corrélé à l'activité de la maladie et diminue fréquemment avec l'âge du fait de la diminution du nombre de cellules mutées (11).

Il est présent de façon variable, mais sa prévalence peut atteindre 50% des cas de dysplasie fibreuse polyostotique.

SYNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT : MANIFESTATIONS ENDOCRINES

Le syndrome est caractérisé par des endocrinopathies d'hyperfonctionnement associées fréquemment à des lésions osseuses de type dysplasie fibreuse.

1. PUBERTE PRECOCE

Il s'agit de l'endocrinopathie la plus représentée dans les cas de syndrome de McCune-Albright (McCune Albright syndrome ; MAS).

Elle est définie par l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon par autonomisation gonadique. Il va s'y associer une accélération de la maturation osseuse et une petite taille définitive en l'absence de traitement.

Elle est plus fréquente chez la fille avec la survenue des règles dès les premiers mois ou années de vie et un développement mammaire précoce, la pilosité pubienne étant un peu plus tardive.

L'échographie pelvienne montre des signes d'imprégnation oestrogénique avec des ovaires augmentés de taille, des kystes ovariens qui peuvent être volumineux et faire suspecter des lésions tumorales. L'utérus est également augmenté de volume (17).

Biologiquement l'oestradiolémie est augmentée de façon cyclique marquée par la fluctuation des kystes, les gonadotrophines sont basses et n'augmentent pas après l'administration de GnRh confirmant l'origine périphérique de la puberté précoce.

A l'âge adulte il peut persister des cycles menstruels irréguliers, des troubles de la fertilité avec anovulation et des kystes ovariens avec les complications qui peuvent en

découler comme la rupture de kyste, la torsion d'ovaire ou néoplasie endométriale (18,19) .

Chez le garçon elle est beaucoup plus rare. Le volume testiculaire et la taille de la verge sont augmentés.

L'échographie montre des microlithiases, des calcifications ou des tumeurs à cellules de Leydig ou de Sertoli (20).

La testostéronémie est augmentée avec un taux de gonadotrophines basses.

2. HYPERTHYROÏDIE

Elle est la deuxième endocrinopathie en terme de fréquence (21). Elle est retrouvée dans environ 20 à 50% des cas de MAS selon les études (22).

Il s'agit d'une hyperthyroïdie avec augmentation du taux de T3 par augmentation de l'activité de la désiodase transformant la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) (23).

Il s'y associe fréquemment un goitre qui peut être multi-nodulaire.

L'hyperthyroïdie aggrave la résorption osseuse et peut impacter la fonction cardiaque.

3. ATTEINTES HYPOPHYSAIRES : ACROMEGALIE ET HYPERPROLACTINEMIE

L'acromégalie est présente dans 20 à 30% des cas de MAS et est liée à un adénome hypophysaire avec sécrétion de GH. Elle est généralement associée à une hypersécrétion de prolactine.

L'atteinte hypophysaire est plus fréquente en cas d'atteinte osseuse de la base du crâne. (24)

Les caractéristiques de l'acromégalie dans le cadre d'un MAS ne diffèrent pas d'une acromégalie isolée et il faut être attentif aux comorbidités associées, autant métaboliques (dyslipidémie, diabète), que cardio-vasculaires (syndrome d'apnée du sommeil, hypertension artérielle) et néoplasique (polypes coliques et lésions thyroïdiennes).

4. SYNDROME DE CUSHING

Rarement présent, il est à suspecter devant un petit poids de naissance et un retard de croissance car ce sont les cellules surrénaliennes fœtales qui sont atteintes. La résolution est le plus souvent spontanée mais il peut persister une insuffisance surrénalienne qui sera à monitorer au long cours (25).

L'évolution est de moins bon pronostic s'il existe une atteinte cardiaque et hépatique associée.

Il s'agit de l'association rare de la dysplasie fibreuse et de myxomes intra-musculaires généralement multiples et situés à proximité des lésions osseuses.

Les femmes et les patients atteints de formes polyostotiques sont plus volontiers atteints. Les myxomes se situent davantage aux membres inférieurs et en particulier dans le muscle quadriceps (26–28).

FIGURE 6 : COUPE IRM CORONALE ET TRANSVERSALE EN SEQUENCE STIR. VISUALISATION DE MYXOMES AU SEIN DU VASTE LATÉRAL.

REPRODUIT À PARTIR DE "PREVALENCE AND CLINICAL FEATURES OF MAZABRAUD SYNDROME", BAS C.J. MAJOOR, 2019, J BONE JOINT SURG AM., 101:160-8

1. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE IMAGE RADIOGRAPHIQUE

Face à une image radiographique évocatrice définie comme suit :

- image radiographique typique avec plusieurs éléments radiographiques caractéristiques, ou
- image radiographique avec quelques éléments typiques radiographiques (description et figure), et s'il existe à l'examen ou à l'interrogatoire d'autres arguments (taches café au lait, puberté précoce), ou
- multiples lésions notamment métamériques et hémiméliques avec quelques éléments typiques radiographiques,

il n'est pas nécessaire de réaliser d'autre examen d'imagerie à visée diagnostique.

En revanche, après l'âge de 5 ans, une scintigraphie osseuse est recommandée dès lors que le diagnostic est posé pour réaliser un bilan initial lésionnel avec radiographies des différents segments osseux atteints (4,13).

L'imagerie par EOS est à privilégier pour limiter l'irradiation en particulier chez les enfants.

Dans d'autres situations, le diagnostic est moins évident.

- si l'image est très évocatrice mais qu'il n'existe pas les arguments cliniques complémentaires, une scintigraphie osseuse sera réalisée pour chercher d'autres localisations dysplasiques ainsi qu'un scanner voire une IRM pour étayer le diagnostic (13,29) ;
- si l'image radiographique est atypique, ou suspecte de malignité, une scintigraphie osseuse permettra de rechercher des lésions plus évocatrices. Un scanner centré sur la lésion, voire une IRM avec injection de produit de contraste sera également nécessaire pour bilancer la lésion suspecte ;
- en cas d'atteinte de l'extrémité céphalique, il faudra systématiquement réaliser un scanner et une IRM avec injection de produit de contraste pour éliminer les diagnostics différentiels (13) (notamment le méningiome en plaque de la base et l'ostéite mandibulaire).

En cas de doute persistant sur une lésion osseuse isolée d'allure agressive ou dans le cadre d'un antécédent de cancer, une biopsie osseuse sera à réaliser en centre spécialisé.

Le bilan d'imagerie sera complété systématiquement par une évaluation biologique minimale avec :

- calcémie corrigée par l'albuminémie, phosphorémie,
- PTH,
- 25 OH vitamine D,
- phosphatases alcalines totales,
- créatininémie et calcul du DFG,

Les dosages plus spécifiques comme les phosphatases alcalines osseuses, les C Terminal telo peptides et le procollagène Type 1 N-terminal propeptide ne sont pas nécessaires pour le diagnostic mais peuvent être conservés à -80° dans un but de recherche.

2. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE DOULEUR OSSEUSE, UNE FRACTURE, UNE MASSE MUSCULAIRE OU UNE DEFORMATION

La douleur est le symptôme révélateur le plus fréquent. Devant une douleur osseuse persistante, la présence d'une (de) tache(s) café au lait cutanée(s), surtout si elle(s) est (sont) localisée(s) à proximité des structures squelettiques douloureuses, doi(ven)t faire évoquer le diagnostic de dysplasie fibreuse.

Une fracture pathologique peut être un mode de découverte de la maladie, notamment en cas de forme polyostotique.

Devant une fracture avec une radiographie permettant de suspecter un os dysplasique :

- si la fracture (ou fissure) est traitée par des moyens orthopédiques non chirurgicaux : rechercher des signes associés à la dysplasie fibreuse pouvant faire suspecter un syndrome de McCune-Albright comme des taches café au lait ou un antécédent de puberté précoce. Une scintigraphie osseuse sera réalisée à la recherche d'autres lésions dysplasiques et un scanner pour préciser les caractéristiques de la lésion ;
- si la fracture (ou fissure) nécessite une intervention chirurgicale : prélever un fragment osseux pour examen anatomo-pathologique et recherche de la mutation *GNAS*.

Devant une déformation osseuse, qui peut être variée selon le segment osseux atteint de dysplasie :

- La déformation en coxa vara est très caractéristique des dysplasies fibreuses de l'extrémité supérieure du fémur ayant débuté chez l'enfant en croissance.
- Les déformations tibiales en varus ou en valgus sont plus rares.
- La déformation rachidienne, habituellement en scoliose, est due à des atteintes vertébrales multiples.
- Les atteintes crânio-maxillo-faciales sont fréquemment à l'origine de déformations inesthétiques.

Le diagnostic de dysplasie fibreuse doit donc faire partie des diagnostics évoqués devant une déformation osseuse avec cliniquement la recherche de taches café au lait ou d'antécédents de puberté précoce ou autre endocrinopathie d'hypersécrétion.

On complétera par un bilan d'imagerie avec des radiographies standards de la zone atteinte et une scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions osseuses dysplasiques. Le scanner et l'IRM sont indiqués en cas d'atteinte crânienne ou maxillo-faciale.

3. CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ATTEINTE CRANIENNE OU MAXILLO-FACIALE

Outre les déformations, les atteintes osseuses crâniennes ou maxillo-faciales peuvent se manifester par des douleurs (céphalées de siège variable, névralgies liées à des compressions de branches nerveuses sensibles), par des atteintes sensorielles (vision, audition, équilibre, olfaction), par des troubles fonctionnels (obstruction nasale, dilatation des voies lacrymales, trouble de l'occlusion des mâchoires, déplacement dentaire) ou par des complications infectieuses (sinusites, otites, mastoïdites, mucocèles).

La présence d'un de ces troubles associés à une déformation ou une asymétrie crânio-faciale peut faire évoquer, entre autres diagnostics, une dysplasie fibreuse et faire réaliser :

- un scanner du crâne et du massif facial à la recherche de lésions osseuses dysplasiques.

Typiquement les lésions respectent le cortex cérébral, qui peut être refoulé, et rétrécissent les foramens, les orifices et les défilés responsables de troubles neurosensoriels (1).

- Si l'atteinte concerne la base du crâne, le bilan sera complété par une IRM injectée pour l'analyse des structures adjacentes.
- un bilan endocrinien à la recherche d'un adénome hypophysaire avec dosage de la prolactine (PRL) et insulin-like growth factor-1 (IGF1) au minimum (1,30).

4. DEVANT UNE ATTEINTE RACHIDIENNE

Les atteintes rachidiennes se manifestent essentiellement entre la 3^{ème} et 5^{ème} décennie par des douleurs mais rarement par des fractures, déformations ou compressions nerveuses.

Les formes monostotiques ont tendance à rester stable après la puberté, contrairement aux lésions polyostotiques qui peuvent encore évoluer avec des déformations (31).

5. DEVANT DES TACHES CAFE-AU-LAIT

La présence de taches cutanées pigmentées dites « café au lait », à bords irréguliers, émiettés, souvent localisées à l'hémicorps, doivent faire évoquer une dysplasie fibreuse dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright qui associe un antécédent de puberté précoce et des lésions de dysplasie osseuses. Les lésions cutanées sont apparentes dès la naissance ou se développent durant les premiers mois de vie (11).

Le principal diagnostic différentiel des taches café au lait de la dysplasie fibreuse est constitué par les lésions pigmentées brunâtres à bords réguliers des phacomatoses (qui associent des signes dermatologiques et neurologiques).

6. DEVANT UNE PUBERTE PRECOCE

Définie par l'apparition des signes de puberté comme le développement mammaire, des métrorragies, l'augmentation du volume testiculaire, la pilosité pubienne, l'accélération de la vitesse de croissance et la maturation osseuse avant 8 ans chez la

filles et avant 9 ans chez le garçon, et associée à des lésions cutanées de type taches café au lait de bords irréguliers, il faut évoquer un syndrome de McCune-Albright.

Le bilan recommandé est le suivant :

- échographie pelvienne chez la fille afin de rechercher des kystes ovariens et de visualiser une œstrogénisation utérine ;
- échographie testiculaire chez le garçon à la recherche de microlithiases, de calcifications ou de tumeurs de Leydig ou Sertoli.
- dosage des stéroïdes sexuels (estradiolémie ou testostéronémie), FSH-LH avant et après stimulation par la LHRH ;
- rechercher une dysplasie osseuse associée.

À l'âge adulte, un certain degré d'autonomisation ovarienne peut ne pas avoir été diagnostiqué pendant l'enfance car les saignements vaginaux ou les poussées mammaires ont été fugaces et sont passées inaperçues ou ont été négligées. Il faut évoquer cette possibilité chez les patientes dont la taille finale est inférieure à la taille cible (hyperestrogénie chronique ayant entraîné une avance de la maturation osseuse avec soudure prématurée des cartilages de croissance), ou chez celles ayant eu des épisodes de ménorragies avant l'âge pubertaire et/ou des irrégularités menstruelles à l'âge pubertaire ou adulte.

Devant une masse musculaire associée à des lésions osseuses dysplasiques, le diagnostic de syndrome de Mazabraud (association dysplasie fibreuse et myxomes intramusculaires), doit être évoqué.

Le bilan suivant est recommandé :

- IRM avec injection des sites osseux voisins de l'atteinte musculaire,
- Scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions osseuses dysplasiques,
- Recherche de taches café au lait, recherche d'un antécédent de puberté précoce.

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Un prélèvement osseux pour une étude anatomo- pathologique peut donc s'avérer très utile dans toutes les situations où le contexte clinique et les examens d'imagerie n'ont pas permis d'établir le diagnostic (notamment en cas de lésion clinique ou radiologique d'allure agressive) ou lors de toute intervention chirurgicale sur une lésion évoquant une dysplasie fibreuse.

La zone et les modalités (chirurgicale ou radioguidée) de la biopsie sont discutées entre le chirurgien, le radiologue et l'anatomopathologiste mais il faut privilégier une zone métaboliquement active qu'on pourra définir grâce à la scintigraphie et l'IRM injectée.

Il est important de ne pas réaliser de décalcification du fragment osseux pour éviter l'altération des séquences ADN (32) [ref] et ainsi améliorer la sensibilité de la recherche de la mutation du gène *GNAS* qui n'est retrouvée que dans 71% des cas à cause de la distribution en mosaïque de celle-ci.

Elle est plus fréquemment retrouvée dans les formes polyostotiques (13,33).

Si une étape de décalcification s'avère indispensable, préférer des décalcifiants tels que l'EDTA ou l'acide formique sur des durées courtes.(34,35)

D'un point de vue technique, l'aspiration à l'aiguille fine n'est pas suffisante pour l'analyse du matériel. La lame sera à adresser au centre de référence pour lecture.

La mutation est régulièrement retrouvée dans les lésions cutanées café au lait, mais sa recherche n'a pas d'intérêt ici puisque le diagnostic est évident. Dans le sang, la sensibilité de la recherche de mutation est basse, et elle est proportionnelle à l'étendue de la maladie osseuse. Or c'est dans les formes monostotiques que la question du diagnostic différentiel se pose le plus.

Cette évaluation est très variable d'un patient à l'autre, en fonction des atteintes et de leur sévérité. Elle est l'étape préalable indispensable à la discussion du traitement.

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont (36) :

- la forme polyostotique,
- l'âge jeune au diagnostic,
- la présence d'un diabète phosphaté,
- un syndrome de McCune Albright
- un antécédent de fracture pathologique.

1. ÉVALUATION DE L'ATTEINTE OSSEUSE

Le pronostic de l'atteinte osseuse est jugé sur l'extension, l'âge au diagnostic (un début précoce est plus à risque d'une forme sévère) (29), la présence de lésions à risque par leur localisation anatomique (risque de compression de structures neurologiques, notamment lors de l'atteinte de la base du crâne et du massif maxillo-facial), par leur caractère fragilisant (risque de fissure ou de fracture), par la déformation ou l'hypertrophie de certains os (troubles fonctionnels, préjudice esthétique).

Chez un enfant, dans toutes les situations de cette évaluation osseuse, les explorations radiologiques seront limitées le plus possible afin de réduire l'irradiation. Dès que l'enfant est capable de tenir debout, on privilégiera un examen corps entier avec l'appareillage EOS, permettant de limiter l'irradiation.

Pour évaluer le pronostic de l'atteinte osseuse, la scintigraphie osseuse est recommandée pour réaliser une cartographie des lésions dysplasiques avec fixation du marqueur. Le degré de fixation est généralement proportionnel à l'activité de la lésion (37). En fonction des sites atteints on complètera le bilan :

- radiographies des sites hyperfixants pour évaluer le risque fracturaire et la déformation de façon plus précise ;
- en cas de fixation scintigraphique anormale sur l'extrémité céphalique, un scanner du crâne avec fenêtres osseuses est indiqué pour préciser les atteintes de la voûte du crâne, de la base du crâne et du massif facial ;

- en cas d'atteinte du massif facial ou des os de la base du crâne, le bilan est à compléter d'une IRM crânio-faciale injectée avec des séquences centrées sur l'hypophyse à la recherche d'une hyperplasie hypophysaire associée.
- en cas d'atteinte du bassin ou du fémur, une IRM est recommandée pour l'évaluation de l'articulation coxo-fémorale. En effet une atteinte dégénérative secondaire précoce de cette articulation est décrite, en particulier lors des atteintes polyostotiques (38).
- en cas d'atteinte des mâchoires, un panoramique dentaire et un scanner avec fenêtres osseuses sont à réaliser.

Collins et al ont établi un score de l'étendue de l'atteinte osseuse à partir d'une imagerie de scintigraphie osseuse (39). Ce score est corrélé aux marqueurs de résorption osseuse et aux scores de qualité de vie tout en étant indépendant de l'âge du patient ou des traitements reçus. Ainsi il permet de prédire l'évolution fonctionnelle en fonction de la sévérité de l'atteinte osseuse.

2. ÉVALUATION DES ATTEINTES NEURO-SENSORIELLES ET MAXILLO-FACIALES

L'évaluation pronostique des atteintes crâniennes (voûte et base du crâne) et maxillo-faciales dépend très étroitement des atteintes osseuses, donc des données de l'imagerie initiale, mais aussi des troubles fonctionnels qu'il faudra rechercher par l'interrogatoire et l'examen clinique : céphalées, irradiations névralgiques, troubles de la vision, exophtalmie, diplopie, larmoiement, troubles de l'audition, de l'équilibre, de l'olfaction, obstruction nasale, sinusites, otites, trouble de l'occlusion des mâchoires, déplacement dentaire, etc.

Une compression du nerf optique doit être d'autant plus recherchée qu'il existe une atteinte du massif facial associé à une acromégalie qui est un facteur de risque de compression (5).

Les examens complémentaires doivent être orientés en milieu spécialisé ophtalmologique, ORL ou maxillo-facial selon l'atteinte.

3. ÉVALUATION DU DIABETE PHOSPHATE

Il est indispensable de le chercher systématiquement lors du diagnostic et au cours du suivi car c'est un facteur de risque de fracture osseuse du fait des troubles de minéralisation qui touchent autant l'os dysplasique que sain (11).

Le dosage de la phosphorémie est bas ou parfois normal, ou encore on peut observer une alternance de chiffres normaux et abaissés.

Le dosage de la phosphaturie et de la créatininurie est nécessaire pour calculer le taux de réabsorption du phosphate $TmPi/GFR$ qui est diminué en cas de diabète phosphaté et plus spécifique que la phosphorémie qui peut être normale (4);

Ce dosage sera à réaliser régulièrement car les résultats peuvent changer selon l'évolution de la maladie. Le dosage de FGF-23 sanguin n'est pas recommandé de façon systématique.

4. ÉVALUATION DES ATTEINTES ENDOCRINIENNES

La découverte d'une atteinte endocrinienne associée doit conduire à une prise en charge par un endocrinologue (pédiatre ou adulte) d'un centre de référence ou de compétences.

Chez l'enfant :

Chez tout enfant ou adolescent ayant une dysplasie fibreuse des os, *a fortiori* s'il existe des taches café au lait à bords irréguliers, il faut rechercher des signes cliniques évocateurs d'une puberté précoce, qui est l'anomalie endocrinienne la plus fréquente, et des signes cliniques évocateurs d'endocrinopathie associée dans le cadre du syndrome de McCune Albright (hypercorticisme, hyperthyroïdie, acromégalie).

Examens à réaliser en fonction de la situation clinique :

- courbe de croissance, âge osseux radiologique et détermination de la taille adulte prédictible (recherche d'une accélération staturale, d'une avance de la maturation osseuse)
- dosage des stéroïdes sexuels (estradiolémie ou testostéronémie), FSH-LH avant et après stimulation par la LHRH
- en cas de doute diagnostique devant une tumeur ovarienne, on complètera le bilan par le dosage d'alpha-foetoprotéine, hCG totale et beta hCG libre, hormone antimüllérienne, inhibine B

- dosage GH, IGF1, prolactine. En cas d'anomalie le bilan sera complété par une IRM hypophysaire, sachant qu'une IRM normale n'exclut pas le diagnostic d'hypersécrétion car le tissu atteint peut ne pas être visible. (4)
- cortisolurie des 24 heures, cycle du cortisol, test de freination à la dexaméthasone, TDM des surrénales
- dosage TSH, T3, T4L. Un ratio T3/T4 > 20 étant très évocateur (23)
- PTH à la recherche d'une hyperparathyroïdie (37)
- échographie pelvienne chez la fille à la recherche de kystes ovariens ou d'une œstrogénisation utérine
- échographie testiculaire chez le garçon à la recherche de microlithiases, de calcifications ou de tumeur de cellules de Leydig ou de Sertoli.

Chez l'adulte :

En cas de dysplasie osseuse touchant la base du crâne, l'hyperplasie hypophysaire est à rechercher systématiquement (24), et *a fortiori* en cas de signes évocateurs d'hypersécrétion (signes d'acromégalie, amenorrhée-galactorrhée en cas d'adénome à prolactine) :

- dosage d'IGF-I et de prolactine ;
- IRM de la base du crâne avec séquences centrées sur l'hypophyse.

En cas de dysplasie osseuse ne touchant pas la base du crâne, les dosages hormonaux seront réalisés en cas de signes cliniques évocateurs (autonomisation ovarienne persistante, hyperthyroïdie en relation le plus souvent avec un goitre multinodulaire toxique).

5. ÉVALUATION DES ATTEINTES TUMORALES DANS LE CADRE DU SYNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT.

Le syndrome de McCune Albright peut s'associer à des anomalies gastro-intestinales et en particulier à des lésions tumorales. Cette association est expliquée par le caractère pro-oncogène de la mutation *GNAS* lorsqu'elle concerne les cellules du tube digestif (40).

Des anomalies du bilan hépatique comme une cholestase et une hépatite néonatale peuvent précéder les autres symptomatologies du MAS et être un facteur de risque d'apparition de lésions tumorales à l'âge adulte (41).

Dans l'étude de Robinson et al, ces lésions concernaient 56% des patients atteints de MAS et étaient prédominantes lorsque l'atteinte osseuse est importante. Il s'agit en majorité de tumeurs intra-canaliaires mucineuses pancréatiques compliquées de dilatation canalaire ou pancréatite (42). En effet le syndrome de McCune Albright est la première anomalie génétique responsable de TIPMP (43) et de néoplasie biliaire (44) essentiellement.

Les autres atteintes sont essentiellement des adénomes hépatiques et des atteintes intestinales avec description de lésions inflammatoires du tube digestif, des polypes gastriques, duodénaux ou coliques (43).

Des hémangiomes, kyste hépatique et hyperplasie nodulaire focale sont également décrits, mais sont trop fréquents dans la population générale pour être rattachés de façon certaine au MAS.

Il est recommandé de réaliser :

- une IRM pancréatique et hépto-biliaire lors du bilan initial à la recherche de tumeur intra canalaire mucineuse pancréatique et de néoplasie biliaire qui peuvent être présent chez 15% des patients (10,44), puis de répéter ces explorations à intervalles réguliers, dont la fréquence n'est pas déterminée (1 à 3 ans ?)
- un bilan digestif car 30% des patients sont atteints de pathologies hépto-biliaires qui se traduisent par des lésions inflammatoires et des atteintes du tube digestif comme des polypes gastriques, duodénaux et coliques (10)

Il existe également un risque augmenté de développer un cancer du sein à un âge précoce chez les femmes atteintes du MAS. Ce sur-risque peut être lié à la mutation *GNAS* qui est retrouvée dans certaines biopsies de néoplasie mammaire mais également à l'exposition hormonale prolongée dans le cadre de la puberté précoce périphérique (45).

Il est recommandé de débiter le dépistage du cancer du sein de façon plus précoce à partir de 35 - 40 ans dans cette population. La méthode n'est pas déterminée de façon absolue, qu'il s'agisse de mammographie, d'échographie ou d'IRM.

6. ÉVALUATION D'UNE ATTEINTE CARDIAQUE

Il a été décrit des cas de mort subite, avec une atteinte cardiaque par la mutation *GNAS* à l'autopsie.

La fonction cardiaque doit être d'autant plus surveillée du fait du risque de cardiomyopathie et d'insuffisance secondaire aux endocrinopathies. (17)

7. ÉVALUATION D'UNE ATTEINTE PLAQUETTAIRE

Dans le cadre du syndrome de McCune Albright il est conseillé de rechercher des antécédents de saignement inhabituel orientant vers une atteinte de la lignée plaquettaire. Si tel est le cas, un test d'activation plaquettaire est nécessaire pour pouvoir prévoir une transfusion plaquettaire avant une éventuelle chirurgie (4).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. DES ATTEINTES MONOSTOTIQUES

- Fibrome non ossifiant, où les histiocytes spumeux en excès permettent de faire la différence
- Fibromes desmoïdes osseux, où la composante fibreuse est prédominante
- Dysplasie ostéo-fibreuse de Campanacci, où l'atteinte se situe dans l'os cortical, essentiellement localisée au niveau du tibia et parfois de la fibula entraînant une augmentation du volume osseux et une courbure antérieure du tibia.
- Chondrome
- Ostéosarcome de bas grade avec une hypercellularité, des atypies nucléaires, un pléomorphisme, une activité mitotique élevée et un rapport Ki67 augmenté (6).

- Fibrosarcome
- Chondrosarcome
- Angiosarcome
- Kyste osseux anévrysmal
- Tumeurs osseuses à cellules géantes
- Adamantinome
- Dysplasie cémento osseuse
- Chérubisme
- Ostéite aseptique dans le cadre d'un SAPHO
- Granulome éosinophile

2. DES ATTEINTES POLYOSTOTIQUES

Hyperparathyroïdie

- Maladie de Paget
- Enchondrome où la composante cartilagineuse est majoritaire.

Au total, le diagnostic différentiel se pose essentiellement pour les atteintes monostotiques car les formes polyostotiques sont généralement d'aspect évident en imagerie. Pour les atteintes monostotiques de diagnostic difficile, on utilisera les différentes modalités d'imagerie en premier lieu, dans un contexte de concertation multidisciplinaire et en cas d'incertitude persistante, on réalisera une biopsie osseuse, avec biologie moléculaire, au mieux sur os non décalcifié.

Pour l'heure, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie.

Les principaux objectifs de la prise en charge sont l'antalgie, la prévention des déformations, des fractures et des pertes de fonctions associées ainsi que le contrôle des endocrinopathies (11).

Traitements antalgiques :

En première intention le PARACETAMOL et les AINS sont à privilégier pour réduire la douleur s'il n'existe pas de contre-indication.

L'utilisation de corticoïdes peut être proposée dans certaines situations cliniques particulières, notamment pour le traitement des compressions nerveuses comme celle du nerf optique.

Le TRAMADOL et les opioïdes sont à réserver après l'essai des traitements à visée osseuse, à cause du risque de dépendance.

Leur efficacité sera évaluée par l'utilisation d'une échelle de la douleur, de type échelle visuelle analogique (EVA).

S'il existe des douleurs neuropathiques, les traitements habituels sont recommandés tels que la GABAPENTINE, DULOXETINE, AMYTRIPTILINE et PREGABALINE sans qu'il n'y ait eu d'essai spécifique dans les douleurs de la dysplasie fibreuse.

1. Les bisphosphonates

En cas de douleurs osseuses en rapport avec une lésion de dysplasie fibreuse non compliquée et résistantes aux traitements symptomatiques habituels, l'utilisation de bisphosphonates est recommandée.

L'utilisation des bisphosphonates dans la dysplasie fibreuse est hors AMM.

Les bisphosphonates intraveineux ont un intérêt dans l'amélioration des douleurs et la diminution du risque de fracture sur les lésions dysplasiques mais pas sur l'amélioration radiologique qui est très variable.

En effet, on retrouve une évolution favorable des lésions radiographiques, définie par un comblement des lésions et un épaississement des corticales, dans seulement 50% des cas (46).

La densité osseuse est également augmentée et de façon plus spécifique sur les sites atteints par la dysplasie fibreuse (47). Il pourrait s'agir d'une piste pour déterminer l'efficacité du traitement en cas de non-amélioration clinique.

Enfin les marqueurs osseux biologiques comme les PAL osseuses et les CTX peuvent diminuer sous traitement mais le taux des marqueurs osseux et les douleurs ne sont pas corrélés.

Lorsqu'un traitement par bisphosphonate est indiqué, il est important de s'assurer que l'excès d'hormone de croissance et le diabète phosphaté sont traités car l'association de ces troubles de minéralisation avec le traitement peut aggraver l'état osseux (48).

Le **pamidronate** (intraveineux) est le bisphosphonate utilisé en première intention car l'essentiel des données ont été obtenues avec ce produit.

Les schémas posologiques initiaux sont les suivants (46):

- chez un adulte, 180 mg dose totale tous les six mois, répartie sur deux à trois jours; Une augmentation des doses peut se discuter en cas d'amélioration inférieure à 50-60% après la première dose afin de potentialiser l'effet antalgique du traitement. Pour obtenir un effet plus rapide, on peut réaliser les premières cures au départ, à 3 mois, puis espacer sur un mode semestriel.
- chez un enfant, 1 mg/kg/jour pendant deux à trois jours jusqu'à atteindre une dose de 90 mg tous les six mois. En cas de non-réponse il est possible de répéter la cure à 8 semaines. (49)+ (4) le traitement sera réalisé de façon semestrielle pendant 2 à 3 ans puis espacé annuellement voire interrompu si le patient reste asymptomatique (37).

En cas de réapparition des douleurs, le rythme de perfusion peut être rapproché. Par exemple, en fonction de la réponse clinique, l'inter-cure peut être réduite à quatre mois, avec une dose de 120 mg, de façon à obtenir une dose annuelle cumulée identique.

En cas d'effondrement du taux des marqueurs du remodelage osseux (C-télopeptide sérique), une interruption du traitement ou un espacement des cycles doit être discuté.

Tout traitement par bisphosphonate doit être associé à une évaluation et éventuelle correction d'une insuffisance ou carence en calcium et en vitamine D et ainsi éviter l'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire au traitement par bisphosphonate :

- chez l'adulte : apports de 1 g/jour de calcium-élément et 800 UI/jour de vitamine D3 ;
- chez l'enfant : s'assurer d'un apport calcique alimentaire conforme aux apports nutritionnels recommandés pour l'âge et supplémentation par vitamine D : 100000 U/semestre ou 400 UI/jour.

L'acide zolédronique est utilisé par certaines équipes, mais les données publiées ne sont pas formellement concluantes et la rémanence osseuse de ce produit est très importante.

Le schéma posologique conseillé est le suivant :

- Chez l'adulte : perfusion intra-veineuse de 5 mg tous les mois qui pourra être espacée en cas d'amélioration clinique (46). En cas de non-réponse après 3 mois de traitement il convient de ne pas le poursuivre.
- Chez l'enfant : 0,025 mg/kg qui pourra être répété à la semaine 8 à la même dose en cas de non-efficacité. Une dernière perfusion à la dose de 0,05 mg/kg pourra être proposée à la semaine 24 en cas d'insuffisance de traitement (4). Il y a un risque d'hypocalcémie.

Il n'a pas été rapporté d'amélioration significative après changement de bisphosphonate si le patient n'a pas été amélioré lors du premier essai (50,51).

L'alendronate n'a pas montré son efficacité sur l'amélioration des douleurs ou sur la régression des lésions radiologiques de dysplasie fibreuse (52).

Le **risédronate** n'est pas conseillé car son inefficacité a été démontrée dans le cadre de l'essai PROFIDYS contrôlé contre placebo.

Il est recommandé d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire (Annexe 1) et un suivi dentaire régulier (avant l'instauration du traitement puis tous les 6 mois) en association au traitement par bisphosphonates au long cours. Les soins dentaires invasifs sont également limités au maximum, il est préférable de réaliser des soins conservateurs plutôt que des extractions et dans l'idéal une fois la maturité osseuse atteinte pour éviter l'aggravation des lésions de dysplasie osseuse (53,54).

Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est moindre par rapport aux patients traités par bisphosphonates IV pour raison oncologique. En effet les patients avec une dysplasie fibreuse constituent une population en général plus jeune, avec une meilleure hygiène bucco-dentaire, sans traitement par corticothérapie ou chimiothérapie associée. Enfin l'os dysplasique est hypervascularisé ce qui limite le risque.

Le risque de fracture atypique du fémur est proportionnel à la dose cumulée. Les fenêtres thérapeutiques sont donc logiques.

2. Traitement de seconde intention

En cas de douleurs résistantes aux bisphosphonates :

Le **denosumab** est un anticorps monoclonal qui agit par inhibition du récepteur au RANK ligand produit par les cellules de dysplasie fibreuse.

Il a été utilisé dans quelques cas à la dose de 1 mg/kg/mois en augmentant la posologie de 0.25 mg/kg tous les 3 mois durant un an ou alors à la dose classique utilisée dans l'ostéoporose, une injection de 60 mg semestrielle, et davantage à la dose de 120 mg tous les 3 mois ((55),(56) (57) .L'effet antalgique n'est pas formellement établi. Il est possible que le phénomène de rebond à l'arrêt soit moins marqué que dans l'ostéoporose (58).

Le traitement n'a pas d'impact sur la croissance, sous réserve que peu de patients ont bénéficié de ce traitement à ce jour (59), mais il est contre-indiqué avant la fin de la croissance à cause du risque d'hypercalcémie à l'arrêt du traitement..

Le **tocilizumab** agit par inhibition de l'anti-Interleukine 6 produit par les cellules de dysplasie fibreuse qui entraîne le phénomène d'ostéoporose et d'ostéolyse (51).

Dans un essai randomisé contrôlé contre placebo dans un groupe de patients résistant aux bisphosphonates intra-veineux, le tocilizum n'a pas réduit le remodelage osseux et n'a pas fait la preuve de sa capacité à réduire les douleurs (60)

3. Perspectives de nouveaux traitements

Des recherches sur les mécanismes douloureux en cause dans la dysplasie fibreuse incriminent les douleurs neuropathiques secondaires au relargage de NGF par les cellules mutées. Des travaux de recherche sur le traitement de la douleur neuropathique et nociplastique dans la DF sont nécessaires.

Enfin la radiothérapie est contre indiquée compte tenu du risque de transformation en lésion maligne de type ostéosarcome, fibrosarcome ou chondrosarcome (13).

4. Traitement symptomatique du diabète phosphaté

La carence en phosphore est supplémentée par du phosphore oral à la dose de 15 à 60 mg/kg/ jour fractionnée en 4 à 5 doses.

La supplémentation chronique en phosphore peut se compliquer d'une hyperparathyroïdie secondaire par hyperplasie. La surveillance régulière de la PTH associée à du calcitriol à la dose 0,25 à 1 microgramme par jour diminue le risque d'hyperparathyroïdie secondaire (4,11,37). Le calcitriol sera à débiter 3 semaines avant le début de la supplémentation par phosphore et sera à poursuivre pendant toute la durée de traitement.

La tolérance digestive du traitement par phosphore étant médiocre, il est possible de le diluer dans 1,5 litre d'eau à boire au cours de la journée.

Dans le cadre des endocrinopathies chez un enfant ou un adulte, la stratégie thérapeutique est décidée en centre de référence ou de compétences.

1. PRISE EN CHARGE DE LA PUBERTE PRECOCE

Les manifestations sont variables et d'évolution imprévisible (épisode unique ou poussées récidivantes) ce qui rend la prise en charge complexe.

Chez la fille

Toute intervention chirurgicale sur les ovaires doit être discutée dans un centre de référence ou de compétences. Cela est particulièrement important pour les kystes ovariens, le risque est de réaliser une ovariectomie plutôt qu'une simple kystectomie, alors que l'évolution des kystes est souvent favorable (avec ou sans traitement médicamenteux) et qu'il existe un risque de récurrence sur tissu ovarien résiduel ou sur l'ovaire controlatéral.

Le traitement chirurgical est donc à proscrire au maximum pour éviter des troubles de la fertilité, déjà présents dans les cas de syndrome de McCune Albright (61,62).

- En cas de première poussée de kyste ovarien : pas de traitement médicamenteux compte tenu du caractère régressif et parfois unique de la première poussée. Une surveillance clinico-échographique est mise en place pour décider du moment d'un éventuel traitement.
- Si le kyste est de grande taille, > à 4 cm dans son grand axe : une ponction du kyste est souhaitable en raison du risque de torsion.
- En cas de kystes ovariens récidivants avec puberté clinique évolutive (épisodes de saignements récidivants, progression de la maturation osseuse), le traitement doit être discuté et instauré par un endocrinologue pédiatre au sein d'un centre de référence.

Les inhibiteurs de l'aromatase comme le LETROZOLE (11,63) sont utilisés afin de réduire l'hyperoestrogénie chronique, faire cesser (ou diminuer) les épisodes de saignements vaginaux et limiter la progression de l'âge osseux pour optimiser le pronostic de taille finale adulte.

Le TAMOXIFENE a également montré son efficacité sur les saignements vaginaux et le ralentissement de la croissance osseuse (64,65) mais il est à utiliser avec précaution et en seconde intention du fait du risque augmenté de lésions de l'endomètre comme une hyperplasie, des polypes ou une néoplasie (63).

Le FULVESTRANT (17) est également une alternative.

S'il existe une atteinte centrale associée, on peut les combiner avec un analogue du GnRH (LEUPROLIDE) (11).

Chez le garçon

L'objectif du traitement est de réduire les signes de virilisation et de limiter la progression de l'âge osseux afin d'optimiser le pronostic de taille finale adulte.

Le traitement médical comporte des inhibiteurs de l'aromatase associés à des antagonistes de la testostérone ou à des bloqueurs compétitifs des récepteurs à l'androgène.

Ces traitements agissent sur les caractères secondaires sexuels mais également sur la croissance osseuse (11,17).

Au sujet des lésions testiculaires à type de micro-lithiases, l'indication chirurgicale n'est retenue qu'en cas de lésion évolutive, sinon les atteintes testiculaires sont suivies régulièrement cliniquement et échographiquement (66).

2. TRAITEMENT DES AUTRES ENDOCRINOPATHIES DE L'ENFANT

Hyperthyroïdies

Le traitement médical par antithyroïdiens de synthèse est à privilégier. Il faut éviter un traitement radical par iode radioactif chez le très jeune enfant.

Le traitement chirurgical est à discuter par une équipe médico-chirurgicale spécialisée et reste recommandé s'il persiste une hyperthyroïdie sous antithyroïdiens de synthèse.

Il est possible de réaliser une thyroïdectomie ou une radio-ablation avec surveillance à la recherche d'une récurrence possible dans les suites (4).

Syndrome de Cushing

Le traitement est idéalement chirurgical avec possibilité d'un traitement médical par METAPIRONE si le patient est symptomatique (17). D'autres traitements comme le MITOTANE ou KETOCONAZOLE sont également possibles (4).

Les autres endocrinopathies seront prises en charge de la même manière qu'en population pédiatrique générale.

3. TRAITEMENT DES ENDOCRINOPATHIES DE L'ADULTE

Acromégalie

La prise en charge de l'acromégalie est essentielle pour diminuer les complications visuelles et auditives plus fréquemment associées chez ce type de patient (67).

En première intention, un traitement par analogue de la somatostatine (OCTREOTIDE ou LANREOTIDE) est proposé.

Si après 3 à 6 mois le taux d'IGF1 diminue sans être dans l'objectif (Z score entre -2 et +1) il est licite d'associer un antagoniste du récepteur de la GH (PEGVISOMANT) (24,68). Le PEGVISOMANT est également utilisé seul en cas de non-réponse aux analogues de somatostatine.

La chirurgie est difficile en cas d'atteinte de la base du crâne mais si l'indication est retenue il faudra réaliser une hypophysectomie totale pour être efficace (4).

La radiothérapie hypophysaire n'est pas indiquée, sauf en cas d'adénome évolutif malgré le traitement chirurgical et/ou médical. En effet il existe un risque à long terme de dégénérescence sarcomateuse osseuse postradique.

Hyperthyroïdie

Le traitement médical est à utiliser en premier lieu avec du CARBIMAZOLE ou METHIMAZOLE.

En cas de persistance de l'hyperthyroïdie après 5 ans il est licite de proposer une prise en charge radicale de type thyroïdectomie ou radio-ablation.

Toutefois, il faut être attentif à la possible évolution en néoplasie thyroïdienne en fonction de l'aspect clinique et échographique avec un suivi annuel (4).

Hyperprolactinémie

La prise en charge est identique aux formes habituelles d'hyperprolactinémie (agoniste dopaminergique : BROMOCRIPTINE, QUINAGOLIDE, CABERGOLINE ou LISURIDE).

Manifestations d'autonomisation ovarienne persistantes à l'âge adulte

- En cas de cycles absents ou anarchiques et concentrations d'estradiol élevées : progestatifs macrodosés 10 jours par mois pour éviter l'hypertrophie endométriale voir l'évolution en néoplasie (18) .
- En cas de kyste ovarien ou fibrome utérin : échographie pelvienne au moins tous les deux ans.
- En cas de désir de grossesse : l'indication d'une chirurgie ovarienne, envisagée en cas de lésion prédominant d'un côté, ne doit être portée qu'après un suivi hormonal et morphologique prolongé par une équipe spécialisée multidisciplinaire.

Concernant la contraception, il est recommandé d'éviter les traitements hormonaux à base d'œstrogène (4) pour diminuer le risque de cancer du sein hormono-dépendant dont le risque est déjà majoré chez ces patientes suivies pour une puberté précoce.

Les principales indications chirurgicales dans la dysplasie fibreuse concernent les lésions :

- avec un impact fonctionnel,
- avec un impact esthétique,
- lorsqu'il existe un doute sur le caractère bénin de la lésion.

En dehors de ces indications une abstention et la surveillance régulière est à privilégier surtout chez l'enfant avec une atteinte monostotique.

Pour toute chirurgie programmée, la prise en charge ne peut se concevoir que dans un service spécialisé, au sein d'un centre de référence ou de compétences ou en lien avec celui-ci, dans un objectif de prise en charge globale.

En effet la prise en charge doit être individualisée pour chaque patient car le traitement ne sera pas le même face à un adulte monostotique et un enfant polyostotique.

On tiendra compte :

- de la stabilité iconographique et biologique (PAL et CTX) pour éviter au maximum les risques de récives.
- la prise en charge et le contrôle des désordres endocriniens avant de réaliser une chirurgie dans les cas de douleurs sur la lésion de dysplasie fibreuse car ils peuvent avoir un impact sur la symptomatologie douloureuse (69).

Pour les situations d'urgence (fractures, déficits neurologiques notamment), si la prise en charge immédiate en centre de référence ou de compétences n'est pas possible, celui-ci doit être informé le plus rapidement possible pour participer à la coordination de la période postopératoire.

1. TRAITEMENT DES ATTEINTES OSSEUSES

La chirurgie a pour but :

- de prévenir les fractures des lésions à risque,
- de corriger des déformations,
- de prévenir la transformation en lésions complexes (5).

En règle générale l'autogreffe n'est pas recommandée car elle peut contenir des cellules mutées.

L'allogreffe a, quant à elle, montré de bons résultats avec peu de reprise chirurgicale pour résorption osseuse chez l'adulte. Les greffes d'os cortical sont préférées pour leur qualité biomécanique et le risque moindre de résorption secondaire (70).

Les facteurs de mauvaise viabilité de l'allogreffe sont :

- les antécédents fracturaires de l'os greffé,
- l'insuffisance d'ancrage sur l'os physiologique,
- l'atteinte du calcar fémoral (autrement appelé éperon de Merkel) lors des atteintes du fémur.

L'atteinte polyostotique et l'âge du patient sont également des facteurs de moins bon pronostic de la greffe osseuse, probablement en raison d'une activité plus importante de la maladie (71,72).

La fixation intra médullaire est peu adaptée pour les jeunes patients en cours de croissance mais recommandée voir nécessaire lorsque qu'il s'agit d'une fracture pour stabiliser et éviter les déformations et fractures secondaires de l'os. Il faudra par la suite changer régulièrement le matériel pour l'adapter à la taille et au poids du patient ce qui implique de multiples chirurgies (70,72).

Les plaques et vis externes situées en dehors des lésions de dysplasie fibreuse sont une autre option envisageable.

L'excision simple est non recommandée car elle est très souvent associée à une récurrence dans les suites (71).

Le risque hémorragique sur l'os dysplasique est augmenté : il nécessite d'être pris en compte et prévenu en adaptant la technique chirurgicale quand cela est possible (distale sous garrot, techniques hémostatiques, etc.). L'anesthésiste doit être mis en garde vis-à-vis de ce risque.

Un traitement orthopédique des fractures par immobilisation peut être envisagé dans les situations suivantes :

- chez l'adulte, pour certaines fractures des membres inférieurs non déplacées ou fractures de fatigue et plus fréquemment pour les fractures des membres supérieurs ;
- chez le jeune enfant, pour certaines fractures simples.

2. TRAITEMENTS DES ATTEINTES DU COL FEMORAL

Chez l'enfant : La déformation en coxa vara doit être dépistée le plus précocement possible et surveillée régulièrement afin de déterminer la stratégie chirurgicale optimale.

On ne réalise pas de chirurgie prophylactique en l'absence de fracture, de risque élevé de fracture, de déformation ou douleurs chez l'enfant. La prise en charge chirurgicale sera toujours repoussée au maximum dans le temps pour éviter les récives sur un os en croissance avec une maladie active (69).

Elle sera dans tous les cas envisagée à partir d'un degré de varus $< 120^\circ$ et fortement indiquée en cas de déformation $< 130^\circ$ (73).

Si une chirurgie est décidée, un enclouage médullaire seul est préféré lors des fractures car la greffe osseuse est trop à risque de résorption par l'os dysplasique environnant.

Il existe différents types d'enclouage adaptés à la population pédiatrique par leur taille ou leur caractère télescopique.

L'avantage de l'enclouage médullaire est de s'affranchir du risque de résorption osseuse, très fréquente chez les patients jeunes (< 10 ans) et polyostotique et de permettre une reprise de la marche rapide ce qui est important dans un contexte d'ostéopénie déjà marqué par le manque d'activité physique liée aux douleurs et aux malformations.

Les inconvénients sont :

- la nécessité de changer le matériel en fonction de la croissance et de la prise de poids de l'enfant. Un clou huméral peut être utilisé car sa taille est plus adaptée au diamètre fin des fémurs en pédiatrie.
- les troubles de la croissance si les zones de cartilages sont traversées par le matériel d'enclouage ce qui est envisageable à partir de l'âge de 10 ans pour permettre une meilleure stabilité (69).
- l'ostéotomie de valgisation peut entraîner une inégalité de longueur des membres inférieurs.

Sinon il peut être proposé une fixation par plaque et vis dans de l'os sain pour favoriser la tenue du montage chirurgical dans le temps (74).

Chez l'adulte il existe une classification de l'atteinte du col du fémur basée sur la radiographie de face pour aider à la décision thérapeutique (75) :

- Stade 1 : pas de fracture, pas d'atteinte de la corticale. On réalise une surveillance simple.
- Stade 2 : Il existe un amincissement de la corticale avec ou sans fracture. Il est conseillé de réaliser une ostéosynthèse par fixation interne
- Stade 3 : Il existe une déformation en coxa vara limitée sans atteinte fémorale. Il est conseillé de réaliser une ostéotomie de valgisation et fixation interne.
- Stade 4 : déformation en varus isolée de la partie proximale du fémur sans coxa vara associée. Comme pour le stade 3 il est conseillé de réaliser une ostéotomie et fixation interne.
- Stade 5 : coxa vara associée à une atteinte du fémur en varus. Dans ce cas il est préconisé une double ostéotomie pour correction du valgus et coxa vara en un ou deux temps.

Table 2 The radiographic classification system of fibrous dysplasia of the proximal femur

Types	Parameters
Coxa vara	Varus deformity in the proximal femoral shaft	Reduction in the proximal femoral strength
Type 1	–	–	–
Type 2	–	–	+
Type 3	+	–	+/-
Type 4	–	+	+/-
Type 5	+	+	+/-

FIGURE 7 : CLASSIFICATION RADIOGRAPHIQUE DE L'ATTEINTE DU COL FEMORAL.

REPRODUIT À PARTIR DE "RADIOGRAPHIC CLASSIFICATION AND TREATMENT OF FIBROUS DYSPLASIA OF THE PROXIMAL FEMUR: 227 FEMURS WITH A MEAN FOLLOW-UP OF 6 YEARS", ZHANG X., 2015, JOURNAL OF ORTHOPAEDIC SURGERY AND RESEARCH 10:171

La douleur osseuse peut aussi être un signal pré-fracturaire incitant à réaliser une ostéosynthèse préventive.

Il existe deux approches chirurgicales pour réaliser l'ostéotomie de réaxation :

- Associer l'allogreffe, plutôt que l'autogreffe, à la fixation de plaque et vis dans des zones d'os sains pour éviter les fractures secondaires si la qualité osseuse est bonne. Il faut respecter une zone d'ancrage dans l'os sain de 5% au minimum pour garantir la viabilité de la greffe osseuse.
- Associer l'allogreffe à une fixation intra médullaire (76).

La principale complication des ostéotomies est la pseudoarthrose, dans ce cas il n'est pas indiqué de réaliser systématiquement une reprise chirurgicale si le patient est asymptomatique (74).

La décision de réaliser la chirurgie en un ou deux temps sera fonction du degré de coxa vara :

- une atteinte sévère $< 90^\circ$ se fera de préférence en deux temps avec première ostéotomie et fixation par plaque puis après cicatrisation réalisation d'une seconde ostéotomie pour valgisation fémorale et fixation définitive intra médullaire diaphyso-cervicale.
- une atteinte entre 115 et 120° pourra être traitée en un temps.

En cas de coxarthrose secondaire, il est préférable de proposer une ablation de la zone pathologique et de poser une prothèse de hanche à longue tige et non cimentée pour éviter le descellement aseptique dans ce contexte d'os cortical fin et de cavité médullaire irrégulière.

Il est possible d'utiliser une allogreffe d'os spongieux pour favoriser la viabilité et l'intégration de la prothèse.

La modélisation 3D a toute sa place avant la chirurgie de prothèse totale de hanche pour déterminer au mieux la correction de l'ostéotomie et retrouver une situation la plus physiologique possible pour une meilleure stabilité et durée de vie (77).

3. TRAITEMENTS DES ATTEINTES COSTALES

Certains auteurs préconisent une ablation complète systématique lors de l'atteinte costale symptomatique et monostotique permettant le diagnostic de certitude, l'amélioration des douleurs et d'éliminer le risque de transformation secondaire (78). Le rapport bénéfice risque de cette approche n'est pas démontré, compte tenu du risque majeur de douleur neuropathique séquellaire.

4. TRAITEMENTS DES ATTEINTES RACHIDIENNES

Le suivi et les indications thérapeutiques sont similaires à celle d'une scoliose idiopathique. Il est indiqué de rencontrer un chirurgien du rachis lorsque l'angle de Cobb atteint les 30° pour discuter d'une fixation chirurgicale en fonction de la vitesse d'évolution et de la localisation (78).

5. TRAITEMENTS DES ATTEINTES ORL

En cas d'atteinte des cavités sinusiennes, la chirurgie endoscopique endonasale est recommandée de préférence à la chirurgie par voie externe.

En cas d'atteinte des fosses nasales (surtout les cornets), la chirurgie endoscopique endonasale, en particulier la turbinectomie (résection d'un cornet atteint) est recommandée (79).

En cas d'atteinte de l'os temporal, une surveillance et parfois une intervention peut être indiquée en cas d'atteinte latérale pouvant entraîner une diminution du calibre du conduit auditif externe et donc l'apparition d'un cholestéatome.

La résection totale n'est pas obligatoire au vu de l'évolution très lente ce qui permettra une nouvelle chirurgie en cas de récurrence. Chez le sujet jeune, la rechute de la sténose est fréquente.

Si le conduit auditif externe est touché on réalisera une canaloplastie assez large pour permettre une surveillance correcte et éviter l'accumulation de débris kératinisés qui sont pourvoyeurs de cholestéatome.

En cas d'atteinte de l'oreille moyenne on préférera une méatoplastie ou un "canal wall down mastoidectomy" en cas de suivi difficile à organiser (80–82).

En cas d'échec des traitements chirurgicaux, les prothèses auditives à ancrage osseux sur os sain sont une solution.

Dans tous les cas, une surveillance par imagerie, examen ORL et audiométrie est impérative car il existe une possible évolution vers une atteinte labyrinthique et des structures avoisinantes complexes.

6. TRAITEMENTS DES ATTEINTES MAXILLO-FACIALES

Devant toute atteinte maxillo-faciale sans préjudice fonctionnel ou esthétique, l'abstention chirurgicale est recommandée.

Sinon la prise en charge chirurgicale est globale : dentaire, orthodontique, orthognathique, réparatrice, esthétique :

- en cas d'anomalies ou déplacements dentaires : proposer un traitement orthodontique. Les implants dentaires ne sont pas recommandés ;
- en cas de déformation inter-arcade des mâchoires : chirurgie orthognathique ;
- en cas de déformation d'une portion du massif facial : proposer une ostéotomie modelante de symétrisation maxillo-faciale (83).

Des techniques de chirurgies guidées se développent avec modélisation des zones à réséquer avant le geste pour définir au plus précis une résection symétrique.

Ces nouveaux outils chirurgicaux diminuent le risque de lésions des structures avoisinantes et le temps opératoire.

Lors des atteintes maxillo-faciales les patients doivent être prévenus du risque de poussées évolutives du processus dysplasique avec récurrence dans environ 25% des cas. Ce risque est majoré dans le cas du syndrome de McCune Albright avec excès d'hormone de croissance.

Chez l'enfant la maturité osseuse au niveau maxillo faciale est atteinte à l'âge de 7 ans. On préfère donc une chirurgie conservatrice s'il existe une atteinte fonctionnelle ou esthétique majeure avant cet âge pour prévenir les troubles de la croissance dans cette région complexe.

7. TRAITEMENTS NEURO-CHIRURGICAUX

Pour les lésions de la voûte du crâne, l'attitude conservatrice est la règle.

Le recours à la chirurgie ne se discute qu'en cas :

- de douleurs rebelles aux traitements médicaux,
- de préjudice esthétique avec demande de correction,

- d'évolutivité des lésions, en particulier lorsqu'elles risquent de rejoindre la base du crâne et compromettre les possibilités thérapeutiques.

Pour les lésions de la base du crâne, l'exérèse chirurgicale complète est le plus souvent impossible et délabrante en dehors de certaines atteintes orbitaires ou mastoïdiennes. Le recours à la neurochirurgie se discute en cas d'atteinte de l'endocrâne ou de compression névrauxique.

8. TRAITEMENTS DES ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES

En cas de sténose sans retentissement visuel on retient l'abstention chirurgicale et la surveillance tous les six mois par acuité visuelle, fond d'œil, champ visuel et surtout tomographie par cohérence optique (OCT) (84).

Il est important de noter que la décompression prophylactique peut entraîner une détérioration visuelle dans 30 % des cas. (85) **CONSENSU NEURO CHIR**

En cas de baisse visuelle en rapport avec une neuropathie optique évoluant depuis moins d'un mois ou d'une autre symptomatologie de type troubles de l'accommodation, de la réfraction, diplopie la conduite à tenir proposée est la suivante :

- une corticothérapie d'épreuve en démarrant à la dose de 1mg/kg/jour pendant quelques jours,
- en cas d'échec, une décompression chirurgicale peut être discutée ;
- l'indication chirurgicale est indépendante de l'analyse de la sténose sur le scanner mais est basée sur l'importance de la souffrance visuelle.

L'évolutivité de la dégradation visuelle guidera la décision thérapeutique car il n'existe pas de corrélation entre la lésion visualisée à l'imagerie et l'impact sur l'acuité visuelle (82)(87,88).

L'indication devra se faire au cas par cas de façon pluridisciplinaire avec un recul évolutif suffisant. La réalisation du geste sera précédée d'une information complète du patient sur les risques de cette chirurgie.

10. CHIRURGIE DU SYNDROME DE MAZABRAUD

Aucun cas de dégénérescence maligne n'a été rapporté. Aucun traitement n'est à envisager si la lésion est asymptomatique.

Si les symptômes cliniques sont invalidants (douleurs, défaut esthétique), l'exérèse chirurgicale de la tumeur est recommandée après avoir prévenu le patient du risque fréquent de récurrence locale (28).

11. CHIRURGIE DES ATTEINTES NEURO ENDOCRINIENNES

Dans le cas des adénomes hypophysaires hypersécrétants il est recommandé de réaliser une chirurgie de résection mais cela est rarement possible du fait des atteintes dysplasiques osseuses étendues, qui gênent la voie transsphénoïdale. Une voie haute est également possible mais complexe.

Le suivi est pluridisciplinaire est coordonné par un médecin hospitalier spécialisé dans la prise en charge de cette maladie et en lien avec le médecin traitant.

Le rythme des consultations spécialisées dépend de l'âge du patient, de la sévérité et des complications de la maladie.

Les objectifs du suivi sont :

- dépister et prendre en charge les complications de la maladie ;
- évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- assurer la cohérence de la prise en charge pluridisciplinaire ;
- améliorer la qualité de vie des patients et s'assurer de leur bonne intégration sociale, scolaire, professionnelle ;
- s'assurer de la bonne compréhension des informations sur la maladie et sa prise en charge.

1. SUIVI DES ATTEINTES OSSEUSES

Un suivi annuel en consultation avec le rhumatologue du centre de référence ou de compétences est conseillé, avec examen clinique complet en particulier des segments osseux atteints (mesure des amplitudes articulaires, mesure de la longueur des membres) et si possible photographie des zones atteintes pour apprécier l'évolution.

Une surveillance scannographique n'est pas systématique et reposera sur la symptomatologie, pour limiter l'exposition aux rayons X.

Devant toute douleur osseuse soudaine, localisée, intense ou inhabituelle apparaissant dans l'évolution :

- évoquer une complication : fracture, dégénérescence sarcomateuse ;
- réaliser en première intention des radiographies centrées sur la région douloureuse.
Si une explication claire n'est pas déduite des radiographies centrées, réaliser un scanner ou une IRM pour l'étude des complications de la maladie (fracture, dégénérescence) ;

- discuter une biopsie osseuse (chirurgicale ou radioguidée) ;
- un PET TDM au 18F fluorure de sodium (18F-FNa) peut être réalisé pour déterminer la cause de douleurs secondaires à la dysplasie fibreuse mais pas pour le diagnostic de celle-ci.

La survenue de fracture sur les lésions de dysplasie fibreuse est plus fréquente durant les quinze premières années de vie (70,89).

FIGURE 8 : INCIDENCE FRACTURAIRE PAR PATIENT SELON L'AGE. REPRODUIT A PARTIR DE "FIBROUS DYSPLASIA FOR RADIOLOGISTS: BEYOND GROUND GLASS BONE MATRIX" PAR KUSHCHAYEVA, Y.S., 2018, INSIGHTS IMAGING 9, 1035-1056.

Les transformations secondaires de dysplasie fibreuse en sarcome sont rares (estimée entre 0,4 et 0,5%) et elle peuvent survenir à tout âge avec une discrète prédilection aux alentours de la 3 ou 4^{ème} décennies; la surveillance doit donc être régulière tout au long de la vie du patient (90,91). Les patients atteints du syndrome de McCune Albright sont plus à risque de transformation secondaire (jusqu'à 4% selon les études (92–94)) en particulier s'il existe un adénome hypophysaire avec production de GH (24,68).

L'anévrisme cystique osseux peut être une évolution de la lésion dysplasique. Il atteint préférentiellement les vertèbres, les os longs et le crâne. A ce niveau, l'apparition d'une céphalée peut être le symptôme révélateur, ce qui motive la réalisation d'une IRM. La céphalée peut aussi provenir d'une hypertension intracrânienne (95).

Dans le cas d'une atteinte du col fémoral :

Ce type d'atteinte nécessite une surveillance accrue car ces déformations ont tendance à s'aggraver avec le temps, et ce d'autant plus qu'il existe une lésion kystique ou érosive au niveau de la ligne intertrochantérienne, que les lésions sont découvertes précocement ou dans le cadre d'un syndrome de McCune Albright.

On retrouve ainsi une aggravation des lésions jusqu'à 61% à 3 ans et 87% à 7 ans chez l'enfant en croissance (96).

Le suivi pourra être éventuellement scannographique durant les 2 ans suivant le diagnostic, ensuite un bilan radiographique sera suffisant et sera complété par un scanner en fonction des signes évolutifs, de l'apparition de douleurs.

Le scanner sera également l'examen de référence pour comparer l'efficacité et l'évolution sous traitement (29).

Une prise en charge globale est nécessaire afin d'éviter l'apparition de troubles de la marche comme l'utilisation de chaussures orthopédiques (97).

Dans le cas d'une atteinte du rachis :

S'il existe une scoliose, une surveillance radiographique (au mieux avec une machine de type EOS, pour limiter l'exposition aux rayons X) adaptée selon la vitesse d'évolution est recommandée et associée à des explorations fonctionnelles respiratoires de contrôle en cas d'atteinte thoracique.

A partir d'un angle de Cobb de 30°, une consultation auprès de chirurgien du rachis est indiquée pour discuter d'une prise en charge chirurgicale selon le type et la localisation de l'atteinte (4).

Dans le cas d'une atteinte maxillo faciale :

On peut s'aider de photographie classique et 3D pour surveiller l'évolution clinique.

L'impact psychologique sera mesuré grâce au Craniofacial Experience Questionnaire (CFEQ) qui par différentes questions évalue le ressenti du patient et de ses parents dans le cas des patients jeunes par rapport aux déformations cranio faciales (98). Ce questionnaire est exclusivement en anglais à ce jour. (Annexe 2)

La surveillance par radiographie simple et scanner à fines coupes est adaptée pour dépister des compressions nerveuses à risque, ce qui motivera une consultation chez le spécialiste dédié (chirurgien maxillo-faciale, ophtalmologue, ORL) qui complètera le bilan. Le rythme de surveillance proposé est tous les 2 ans chez l'enfant et tous les 5 ans chez l'adulte asymptomatique (4).

Un suivi dentaire est indispensable car il existe fréquemment des anomalies dentaires lorsque l'os mandibulaire ou maxillaire est atteint comme la rotation des dents, l'oligodontie, les déplacement dentaire, l'hypoplasie de l'émail, l'hypominéralisation de l'émail, le taurodontisme (99). Il n'y a pas de contre-indication à réaliser des traitements orthodontiques mais ceux-ci ont un moins bon pronostic du fait de l'évolution des lésions osseuses.

2. SUIVI BIOLOGIQUE

La surveillance régulière des PAL est systématique. On retrouve dans le cadre des atteintes polyostotiques une corrélation avec le volume osseux atteint (100). Elle permet de suspecter une récurrence en cas de réaugmentation après une chirurgie (101).

Les Cross Laps sériques sont également associés à l'activité de la maladie.

La périostine est augmentée dans les formes polyostotiques, chez les patients atteints du syndrome de McCune Albright et lorsqu'il existe des antécédents fracturaires ((102).

3. SUIVI DES ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES

L'examen clinique comprendra :

- une mesure de l'acuité visuelle,
- l'examen des pupilles à la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif du côté de la compression (dilatation paradoxale de la pupille quand on l'éclaire),
- un fond d'œil à la recherche d'une pâleur papillaire homolatérale en cas de neuropathie optique,
- un examen de la vision des couleurs (test de Farnsworth 15 Hue désaturé),
- un examen du champ visuel.

L'OCT doit également faire partie du bilan de surveillance car celui-ci prédit de façon plus objective l'atteinte du nerf optique contrairement au TDM qui surestime les cas de compressions optiques (103)(84).

Cette surveillance sera à réaliser tous les 6 mois s'il n'existe pas d'indication opératoire et ce d'autant plus qu'il existe un syndrome de McCune Albright avec excès d'hormone de croissance (1,36).

4. SUIVI DES ATTEINTES ORL

Il est à réaliser de façon régulière par un examen ORL à la recherche d'argument pour un cholestéatome et par l'audiométrie s'il existe une atteinte de l'os temporal et en particulier du canal auditif externe ou interne, des osselets (79).

Cliniquement il faut également rechercher des signes de paralysie faciale.

5. SUIVI EN CAS DE DIABETE PHOSPHATE

Un dosage de la calciurie des 24 heures, de la créatinine et de la PTH doit être réalisé tous les 6 mois.

La réalisation d'une échographie rénale annuelle peut se discuter en raison du risque d'hypercalciurie, de lithiase urinaire et de néphrocalcinose (1).

La surveillance doit être régulière étant donné l'évolution labile de cette anomalie et le sur-risque de fracture en cas d'hypophosphatémie. Les périodes à risque étant essentiellement la période de croissance osseuse (11).

6. SUIVI EN CAS DE SYNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT

Un **bilan ophtalmologique** complet est recommandé tous les 6 mois, s'il y a une sténose de canal optique.

Un **bilan neurologique** clinique complet est recommandé tous les 6 mois (104).

Sur le plan endocrinologique

- contrôle biologique TSH, T3 et T4 tous les 6 mois
- échographie thyroïdienne tous les 6 à 12 mois surtout chez l'enfant à la recherche de lésion nodulaire (22). En cas de découverte d'un nodule, une ponction aspiration est indiquée pour éliminer un processus néoplasique débutant (105). Il s'agit heureusement le plus souvent d'adénome folliculaire hypersécrétant.
- Vitesse de croissance, IGF1 et périmètre crânien jusqu'à l'âge adulte (4).
- En cas d'antécédent de syndrome de Cushing un test de stimulation à l'ATCH à la recherche d'une insuffisance surrénalienne secondaire (4).

Surveillance sur le plan digestif par l'interrogatoire à chaque visite et par IRM pancréatique et hépato-biliaire une fois tous les 5 ans après l'évaluation initiale (si négative) à la recherche de :

- néoplasie intra canalaire papillaire et mucineuse du pancréas (précurseurs d'adénocarcinome pancréatique),
- néoplasie appendiculaire mucineuse de bas grade (106),
- adénome hépatique,
- kyste biliaire,
- cholangiocarcinome,
- polypes gastro intestinaux (40),
- hétérotypie gastrique et adénome gastrique (107).

La découverte d'une lésion doit être discutée en RCP avec un chirurgien digestif et un hépato-gastro-entérologue pour décision diagnostique et thérapeutique.

Dépistage et prévention du cancer du sein à partir de l'âge de 35 - 40 ans car il existe un risque accru de néoplasie mammaire prématurée secondaire à la plus longue exposition aux œstrogènes due à l'âge précoce de puberté (ainsi qu'à l'exposition à l'hormone de croissance qui joue un rôle dans le développement de ces néoplasies, le rôle de la GH est discuté dans d'autres études) et chez les femmes avec lésions costales. Ces tumeurs sont le plus souvent positives aux récepteurs à œstrogènes (17,108,109).

La recherche du gène *GNAS* est également à réaliser sur la pièce tumorale, elle est retrouvée dans 50% des cas, chiffre qui peut être expliqué par la distribution en mosaïque de la mutation.

Les néoplasies mammaires sont plus fréquentes dans les cas de dysplasie fibreuse de la paroi thoracique (45).

Dépistage régulier par échographie pelvienne à la recherche de lésions néoplasiques ovariennes. La littérature trouve des cas de cancers ovariens à cellule de Leydig avec identification du gène *GNAS* et des tumeurs ovariennes malignes borderlines plus fréquentes chez les patientes atteintes de syndrome de McCune Albright (110,111).

Dépistage échographique annuel des lésions testiculaires chez l'enfant dans les cas de macro-orchidie à la recherche de microlithiases testiculaires, de calcifications, de tumeurs de Sertoli ou Leydig.

L'apprentissage de l'autopalpation est recommandée à la recherche d'une masse qui indiquerait la nécessité d'une exploration chirurgicale (20).

Chez l'adulte ce suivi sera espacé et l'échographie réalisée s'il existe une modification de la clinique (4).

7. SUIVI EN CAS DE SYNDROME DE MAZABRAUD

Une surveillance régulière des lésions de dysplasie fibreuse des os associées est indiquée car il existe un surrisque de transformation sarcomateuse dans le cadre du syndrome de Mazabraud (26).

8. SUIVI SUR LE PLAN PSYCHOLOGIQUE

Enfin un accompagnement paramédical est indispensable dès le plus jeune âge pour la réalisation d'une psychothérapie comportementale, d'une éducation thérapeutique et adapter l'activité physique.

En effet il a été démontré que les patients ayant une atteinte osseuse étendue, un taux de FGF23 et des marqueurs du remodelage osseux augmentés avaient une moins bonne perception de leur pathologie tout comme les patients atteints du syndrome de McCune Albright (112,113).

Les patients suivis pour une atteinte monostotique isolée ont une qualité de vie superposable aux sujets sains, alors que les formes polyostotiques et les MAS ont une qualité dégradée(114) ref.

Les répercussions de la maladie sur la qualité de vie sont mesurées par le questionnaire SF36 et EQ5D-5L chez l'adulte et le PEDS QL chez l'enfant.

Pour l'évaluation du moral on préférera l'Hospital Anxiety and Depression Scale et pour le sommeil l'Échelle de somnolence d'Epworth ou l'Index de Qualité de Sommeil de Pittsburg (4).

SITUATIONS D'URGENCE

Pour les situations d'urgence, une fiche urgence a été rédigée par le groupe de travail GT-1/Le parcours de soin- de la filière OSCAR (Annexe 3).

GROSSESSE

La grossesse n'est pas contre-indiquée. Les lésions fémorales fragiles doivent faire conseiller la réalisation d'une césarienne. L'existence d'une hypersécrétion de GH doit inciter à une surveillance étroite et à la réévaluation du traitement médicamenteux. Des transformations kystiques ont été décrites et peuvent être à l'origine de poussées douloureuses. L'existence de lésions crânio-faciales doivent inciter à une surveillance ophtalmologique rapprochée et à la réalisation d'une IRM du crâne en cas de céphalée inhabituelle.

CONCLUSIONS

La dysplasie fibreuse des os/syndrome de McCune Albright est une maladie rare dont la présentation clinique est extrêmement variable selon la proportion de cellules atteintes. Il peut s'agir de la découverte fortuite d'une lésion osseuse ou à l'inverse d'une maladie engageant le pronostic vital en raison de la décompensation d'un trouble endocrinien (syndrome de Cushing, thyrotoxicose). Les troubles neuro-sensoriels lors de l'atteinte céphalique, les troubles de la marche lors de l'atteinte des membres inférieurs ou encore les endocrinopathies influencent quant à eux le pronostic fonctionnel.

Cette hétérogénéité importante rend nécessaire une prise en charge personnalisée et justifient de soins et d'un suivi multi-disciplinaire qui s'appuient sur l'expérience des différents centres de référence traitant ces pathologies.

Suite au précédent état des lieux pour la rédaction du protocole national de diagnostic et de soins en 2012, les critères diagnostiques n'ont pas été modifiés en dehors du syndrome de McCune Albright qui ne nécessite plus obligatoirement d'atteinte osseuse lorsqu'il existe 2 atteintes extra osseuses ou plus.

Le diagnostic est clinico-radio-biologique. La recherche de la mutation par biopsie est indiquée lorsqu'il existe persiste un doute mais n'est pas indispensable.

De nouvelles techniques non invasives sont en cours de développement comme la recherche de la mutation *GNAS* sur un échantillon sanguin (115) par ddPCR (116) et COLD MAMA PCR (117) possiblement avec un meilleur rendement et des résultats plus rapides. Ces nouveaux outils nécessitent la réalisation d'études complémentaires pour valider leur fiabilité et leur utilisation.

Le bilan d'extension et de suivi nécessite la réalisation d'examens d'imagerie et de biologie.

L'implication de la mutation *GNAS* a été démontrée pour le développement des tumeurs pancréatiques, hépato-biliaires, intestinales. Les plus fréquentes sont les néoplasies intra canalaire papillaire et mucineuse du pancréas (43). Ces atteintes nécessitent la réalisation d'un bilan clinique et d'imagerie dédiés de préférence par IRM pancréatique et hépato-biliaire au diagnostic puis tous les 5 ans, ou de façon plus rapprochée en cas de point d'appel à l'interrogatoire ou à l'examen clinique.

Des néoplasies mammaires sont décrites en lien avec la mutation *GNAS* mais également liée à l'exposition prolongée aux œstrogènes dans le cadre d'une puberté précoce en cas de syndrome de McCune Albright. Le dépistage des lésions

mammaires est à anticiper dès l'âge de 35 – 40 ans chez les patientes atteintes du syndrome de McCune Albright, et ce d'autant plus qu'il existe une acromégalie associée ou une atteinte osseuse de la paroi thoracique.

Le dépistage sera complété d'échographies pelviennes régulières à la recherche de lésions tumorales ovariennes ou de l'utérus.

Sur le plan thérapeutique, il n'existe pas actuellement de traitement curatif. Les traitements par bisphosphonates agissent sur le métabolisme osseux et sont actuellement les seuls utilisés en plus du traitement antalgique classique.

Depuis la publication du précédent PNDs, le PAMIDRONATE reste le bisphosphonate de référence à utiliser en premier lieu. L'ACIDE ZOLEDRONIQUE peut également être utilisé à dose adaptée.

En effet l'ALENDRONATE et le RISEDRONATE ne sont plus des traitements indiqués car ils n'ont pas démontré leur efficacité sur l'amélioration des douleurs dans des essais randomisés contre placebo.

L'utilisation du DENOSUMAB est réservée aux médecins spécialistes de la dysplasie fibreuse ou dans le cadre de la recherche en raison du faible nombre de patients traités à ce jour et d'une efficacité encore incertaine.

L'essai du TOCILIZUMAB visant l'interleukine 6 n'a pas démontré d'efficacité sur le remodelage osseux et pas de réduction significative de la douleur.

En ce qui concerne le traitement des endocrinopathies, les recommandations restent similaires avec un suivi adapté selon l'organe atteint dans le cadre du syndrome de McCune Albright.

Sur le plan chirurgical, la fixation intra-médullaire pour le traitement des atteintes osseuses est la prise en charge la plus adaptée.

Lors des atteintes du massif cranio-facial, de nouveaux outils d'imagerie 3D permettent de modéliser les lésions osseuses afin de préparer au mieux la chirurgie lorsque celle-ci est indispensable pour le pronostic neurosensoriel ou esthétique.

Le risque hémorragique lors des chirurgies osseuses est important à prendre en compte car il est majoré par l'hypervascularisation des lésions dysplasiques osseuses.

L'efficacité des bisphosphonates en prévention des saignements per-opératoires n'a pas été démontrée (4).

Cette révision de l'argumentaire du PNDIS sur le thème de la dysplasie fibreuse des os et du syndrome de McCune Albright a permis de confirmer les modalités de diagnostic et d'évaluation initiale de la maladie tout en précisant les protocoles thérapeutiques grâce à des essais cliniques randomisés bien menés, conférant un haut niveau de preuve. Le caractère pro-oncogène a également été confirmé impliquant une adaptation des schémas de surveillance.

Cependant le caractère rare de ces pathologies complique la réalisation d'essais cliniques et il reste primordial d'impliquer et d'inciter les patients à participer aux études cliniques afin de faire évoluer les recommandations et optimiser la prise en charge multidisciplinaire.

Enfin il est indispensable d'informer et d'éduquer le patient à sa pathologie afin qu'il devienne acteur de sa prise en charge et puisse alerter en cas de modifications cliniques nécessitant une réévaluation. A cet effet, il existe différents groupes de patients experts et associations autour de ces maladies pour soutenir le patient sur le plan médical et social.

ANNEXE 1 :

PRECAUTIONS BUCCODENTAIRES ET STOMATOLOGIQUES A RESPECTER AVANT ET EN COURS DE TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES.

RECOMMANDATIONS DE L'AAOMS (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS)

Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update

POUR LES PATIENTS ASYMPTOMATIQUES SOUS BISPHOSPHONATES ORAUX ET NECESSITANT DES SOINS DENTAIRES

- **Si la prise de bisphosphonates est inférieure à 3 ans et que le patient ne présente pas de facteurs de risque**

Il ne faut pas modifier le traitement en cours ni la prise en charge alvéolo-dentaire mais il faut en informer le patient, organiser un suivi régulier dans les suites de la chirurgie alvéolo-dentaire et prévenir également le médecin prescripteur, de l'acte réalisé et le patient, du risque de survenue d'une ONM.

- **Si la prise de bisphosphonates est inférieure à 3 ans et si le patient a pris des corticoïdes durant la même période**

Il faut contacter le médecin prescripteur pour envisager l'arrêt temporaire des bisphosphonates (au moins 3 mois avant la chirurgie buccale) ; le traitement ne doit être repris qu'après cicatrisation complète.

- **Si la prise de bisphosphonates est supérieure à 3 ans**

La prise en charge doit être identique à celle précédemment décrite.

Ces recommandations devront être adaptées à chaque situation clinique en fonction du rapport bénéfice/risque.

POUR LES PATIENTS PRESENTANT UNE ONMBPO

Les objectifs du traitement sont d'éliminer la douleur, de contrôler l'infection des tissus mous et durs, d'arrêter la progression de l'ONM et obtenir une cicatrisation muqueuse.

Ainsi la prise en charge reposera sur :

- L'information et l'éducation du patient
- L'arrêt temporaire (6 à 12 mois) ou définitif du bisphosphonate responsable ; cet arrêt doit être envisagé et discuté avec le médecin prescripteur. Il pourra, si besoin, être remplacé par un autre traitement.
- La prise en charge de la douleur par traitement antalgique adapté en collaboration avec le médecin traitant.
- Le contrôle de l'infection par une antibiothérapie adaptée
- Le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire par arrêt du tabac, brossages réguliers et efficaces, soins locaux, bains de bouche avec de la Chlorhexidine à 0,12 %.

Le traitement chirurgical doit être limité en raison de la nature diffuse de la pathologie au niveau maxillo-mandibulaire. Ainsi la chirurgie ne doit être réservée qu'au stade 3 de la classification de l'AAOMS ou pour des séquestres osseux bien délimités. Elle doit également être réalisée à minima, lorsque l'os nécrotique entraîne une irritation locale de la muqueuse empêchant sa cicatrisation ou lorsqu'il existe des foyers infectieux dentaires symptomatiques pouvant entraîner une extension de l'ONM.

Si une résection interruptrice est nécessaire, la reconstruction ne doit pas être réalisée par une greffe osseuse ou un lambeau osseux vascularisé car les berges de résection sont peut-être le siège d'une nécrose osseuse débutante.

Les autres traitements n'ont pas montré leur efficacité.

RECOMMANDATIONS DE L'ANSM

La prise en charge est similaire à celle de l'AAOMS avec quelques précisions :

- Pour les patients devant recevoir un traitement par bisphosphonate oral, il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire suivi des soins dentaires nécessaires sans retarder l'instauration du traitement par bisphosphonates, chez les patients à risque élevé de fracture.

- Pour les patients sous bisphosphonates oraux sans ONM, il est recommandé de réaliser un suivi bucco-dentaire au moindre symptôme bucco-dentaire et au moins une fois par an comme dans la population générale.

Lorsque les avulsions dentaires sont nécessaires, elles doivent être les moins traumatisantes possibles et réalisées sous couverture antibiotique avec fermeture muqueuse étanche (si besoin réalisation d'un lambeau d'épaisseur partielle).

ANNEXE 2 : CRANIOFACIAL EXPERIENCES QUESTIONNAIRE (CFEQ)

<i>Items* (CFEQ Wording) and Subscales</i>	<i>CFEQ</i>	<i>CFEQ-P</i>
<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
Responses of others subscale	1.68	.88	1.82	.83
1. Having difficulty being accepted as a friend by others my age	1.54	.65	1.80	.93
2. Not being invited to do things with others my age	1.56	.79	1.89	.94
3. Worrying that I will have trouble finding a boyfriend or girlfriend	1.78	.97	2.02	.97
4. Being asked questions by people about my craniofacial condition	1.76	.62	1.85	.65
5. Having people make comments about my craniofacial condition	1.88	1.48	1.71	.69
6. Being stared at by people I don't know	1.88	1.02	1.98	1.03
7. Being teased because of my craniofacial condition	1.38	.64	1.51	.63
Disabilities and impairments subscale	1.50	.71	1.70	.88
8. Having problems with my school work	1.50	.61	1.78	.90
9. Not being able to do things as well as others my age	1.50	.65	1.75	.87
10. People having trouble understanding what I say	1.68	.89	1.76	.98
11. Having problems doing things like catching a ball or playing sport	1.32	.71	1.67	.96
12. Having problems with pain	1.40	.64	1.56	.74
13. Having problems with getting tired	1.58	.76	1.69	.84
Treatment subscale	1.03	.78	1.75	.87
14. Having trouble finding a doctor or dentist to help with my treatment who is close to where I live	1.42	.88	1.60	.95
15. Missing out on school because of being at the hospital or at appointments	1.86	.70	1.95	.68
16. Not wanting to have treatment that my doctors want me to have	1.26	.66	1.58	.83
17. Having an operation which I was worried or stressed about	1.62	.88	1.87	1.00
Self acceptance stressors subscale	1.71	.87	1.89	.89
18. Not liking the way I look	1.88	.82	2.11	.99
19. Thinking about why I have a craniofacial condition	1.76	.89	1.93	.74
20. Trying to wear my clothes or hair or holding my head so you can't notice my craniofacial condition	1.50	.89	1.64	.93
Stressors scale total	32.06	7.71	35.65	10.10

* Items rated from 1 "never" to 4 "always."

Questionnaire extrait de (98) - Roberts RM, Shute R. Living with a Craniofacial Condition: Development of the Craniofacial Experiences Questionnaire (CFEQ) for Adolescents and Their Parents. The Cleft Palate-Craniofacial Journal. nov 2011;48(6):727-35.

« Bonnes pratiques en cas d'urgence »

:: Dysplasie fibreuse des os

Synonymes : Maladie de Jaffe-Lichtenstein

Définition :

La dysplasie fibreuse des os est une affection osseuse bénigne rare, congénitale mais non héréditaire, où l'os normal est remplacé par un tissu d'allure fibreuse.

Elle résulte d'une mutation postzygotique du gène *GNAS*, activatrice de la protéine Gsa.

Elle peut entraîner des douleurs osseuses, des déformations et des fractures.

La lésion peut être :

- unique (forme monostotique) ;
- multiple (formes polyostotiques) ;
- associée à d'autres atteintes, notamment cutanées et endocriniennes formant alors le syndrome de **McCune Albright** défini par la triade : tâches café au lait - dysplasie fibreuse - endocrinopathie (le plus fréquemment puberté précoce).

Le diagnostic repose le plus souvent sur l'imagerie et si nécessaire sur l'examen anatomopathologique associé à la recherche génétique de la mutation *GNAS*.

La scintigraphie osseuse permet de réaliser une cartographie des lésions.

Le traitement repose sur un traitement par Bisphosphonates (adulte, 180 mg répartis sur 2 ou 3 jours tous les 6 mois ; enfant, 1 mg/kg/j pendant 3 jours tous les 6 mois) associé à une contraception chez les femmes en âge de procréer, un régime riche en calcium et la correction d'une insuffisance ou d'une carence en vitamine D.

Le pronostic est globalement bon dans les formes monostotiques.

Les formes polyostotiques ont plus de risques de complications.

Pour en savoir plus :

Fiches Orphanet

www.orpha.net

[DysplasieFibreuseOs.pdf](#)

HAS 2012 : [PNDS Dysplasie fibreuse des os.pdf](#)

1

Dysplasie fibreuse

Fiches urgences

www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf

©Orphanet 2015

<u>Menu</u>
<u>Fiche de régulation pour le SAMU</u>	<u>Fiche pour les urgences hospitalières</u>
<u>Synonymes</u> <u>Mécanisme</u> <u>Risques particuliers en urgence</u> <u>Traitements fréquemment prescrits au long cours</u> <u>Pièges</u> <u>Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière</u> <u>En savoir plus</u>	<u>Problématiques en urgence</u> <u>Recommandations en urgence</u> <u>Orientation</u> <u>Précautions médicamenteuses</u> <u>Précautions anesthésiques</u> <u>Mesures complémentaires en hospitalisation</u> <u>Don d'organes</u> <u>Numéros en cas d'urgence</u> <u>Ressources documentaires</u>

2

Dysplasie fibreuse
Fiches urgences

[www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse FR fr EMG ORPHA249.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf)

©Orphanet 2015

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes :

Maladie de Jaffe-Lichtenstein

Mécanismes

- Affection osseuse congénitale bénigne dans laquelle un tissu fibreux remplace l'os normal ;
- Parfois associée à des atteintes cutanées et endocriniennes dans le syndrome de McCune Albright.

Risques particuliers en urgence

Douleur intense
Fracture
Troubles visuels par rétrécissement du canal optique

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Pas de particularité.

Pièges

Troubles visuels par rétrécissement du canal optique (rare).

Particularité de la prise en charge médicale pré-hospitalière :

Pas de particularité.
Se méfier d'une atteinte cervicale lors de l'intubation.

En savoir plus

Centre National de Référence pour les Dysplasies Fibreuses des Os,
hôpital Édouard-Herriot, Lyon, tél. : 04 72 11 25 02
www.orphanet-urgences.fr
www.dysplasie-fibreuse-des-os.info

3

Dysplasie fibreuse
Fiches urgences

[www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse FR fr EMG ORPHA249.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf)

©Orphanet 2015

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

Les situations d'urgence concernent essentiellement les complications de la dysplasie fibreuse.

Les atteintes endocrinologiques sont moins à risque de situation d'urgence.

► Situation d'urgence 1 : douleur aiguë

- Les douleurs sont fréquentes en cas de dysplasie fibreuse ;
- L'acutisation d'une douleur doit faire rechercher une complication et notamment une fissure, voire une fracture ;
- Dans de très rares cas, la modification d'une douleur (plus sévère, d'horaire inflammatoire...) éventuellement associée à une altération de l'état général doit faire suspecter une dégénérescence sarcomateuse (complication rarissime).

► Situation d'urgence 2 : fracture

- fracture sur une lésion de dysplasie fibreuse connue ;
- fracture inaugurale conduisant à la découverte de la lésion.

► Situation d'urgence 3 : troubles visuels

En cas de lésion de dysplasie fibreuse à la base du crâne, il peut exister un rétrécissement du canal optique, responsable d'une souffrance du nerf optique et d'une baisse de l'acuité visuelle.

Mesures diagnostiques en urgence

► Recommandations générales :

Pas de recommandations particulières.

4

Dysplasie fibreuse
Fiches urgences

www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf

©Orphanet 2015

► Situations d'urgence

1. Situation d'urgence : douleur aigüe

Mesures diagnostiques en urgence

- **Éléments cliniques du diagnostic :**
- _ type de douleur (horaire mécanique/ inflammatoire) ;
- _ facteur déclenchant (traumatisme) ;
- _ examen clinique selon la localisation de la douleur (limitation articulaire, clinostatisme, déformation...)
- **Evaluer la gravité :**
- Echelle visuelle analogique (EVA) douleur.
- **Explorations en urgence :**
- _ Pas d'exploration particulière sur le lieu de l'urgence ;
- _ **Radiographies centrées sur la zone douloureuse, à compléter par un scanner centré pour éliminer une fissure / une fracture ;**
- _ Biologie standard (NFS-P, VS, CRP) en cas de suspicion de dégénérescence sarcomateuse (altération de l'état général).

Mesures thérapeutiques immédiates

- **Monitoring**
- **Mesures symptomatiques :**
- _ traitements antalgiques selon les protocoles habituels / adaptés à l'EVA douleur ;
- _ immobilisation si nécessaire ;
- _ si nécessaire et en l'absence de contre-indication : traitement anti-inflammatoire intra-veineux (type Kétoprofène 100 mg).
- **Traitements spécifiques :**
- _ pas de traitement spécifique en urgence (on discutera le Pamidronate uniquement dans un service spécialisé / prescription hors AMM) ;
- _ Adresser le patient à des spécialistes (Centres de référence ou de compétence).

5

*Dysplasie fibreuse
Fiches urgences*

[www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse FR fr EMG ORPHA249.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf)

©Orphanet 2015

2. Situation d'urgence : la fracture

Mesures diagnostiques en urgence : pas de spécificité

- **Eléments cliniques du diagnostic** : évaluer la douleur, rechercher une déformation.
- **Evaluer la gravité** : rechercher les complications habituelles des fractures (compression vasculaire ou neurologique).
- **Explorations en urgence** : à réaliser au service des Urgences
- _ Radiographies centrées parfois révélatrices de la lésion de dysplasie fibreuse.
- _ Scanner pour évaluer l'état osseux en périphérie de la fracture.
- **Biologie** : bilan standard préopératoire.

Mesures thérapeutiques immédiates

- **Monitoring**
- **Mesures symptomatiques** :
- _ Traitements antalgiques selon les protocoles habituels, adaptés à l'EVA douleur.
- _ Mise en place d'une immobilisation par une attelle si nécessaire.
- **Traitements spécifiques** :
- _ **Avis auprès d'un chirurgien orthopédiste, de préférence le chirurgien référent du patient, ou si la maladie n'était pas connue, un chirurgien expérimenté dans les pathologies tumorales.**
- _ Pas de spécificité du traitement orthopédique.
- _ En l'absence de chirurgie en urgence : attendre la concertation multidisciplinaire pour confirmer avec un chirurgien spécialisé l'indication et la technique chirurgicale.
- _ En cas d'indication chirurgicale urgente :
- **exérèse de la lésion inutile car récurrence systématique ;**
- **pas de greffe osseuse ;**
- **éviter les montages plaques-vis et préférer les clous centro-médullaires ;**
- si le diagnostic n'est pas connu : réaliser pendant le geste une **biopsie avec examen anatomo-pathologique et recherche de la mutation GNAS** qui permettra un diagnostic de certitude.

6

*Dysplasie fibreuse
Fiches urgences*

www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf

©Orphanet 2015

3. Situation d'urgence : les troubles visuels (en rapport avec un rétrécissement du canal optique)

Mesures diagnostiques en urgence :

- Eléments cliniques du diagnostic et gravité.
- **Avis ophtalmologique en urgence** (acuité visuelle, champs visuel, fond d'œil, OCT / Optical Cohérence Tomographie) afin d'objectiver une souffrance du nerf optique.
- Explorations en urgence par imagerie : **IRM cérébrale avec coupes sur les nerfs optiques en urgence.**
- Biologie : bilan standard (avant la corticothérapie).

Mesures thérapeutiques immédiates :

- Mesures symptomatiques :
- _ Traitements antalgiques selon les protocoles habituels adaptés à l'intensité de la douleur (EVA) en cas de douleurs.
- Traitements spécifiques :
- _ Si confirmation d'une souffrance du nerf optique : **débuter en urgence une corticothérapie à 1 mg/kg** (en l'absence de contre-indication).
- _ **Pas d'indication chirurgicale en urgence** : toute décision de chirurgie des canaux optiques doit être discutée avec des **spécialistes de la pathologie en raison du risque important de cécité post-opératoire.**

Orientation

1. Transport du domicile vers le service d'accueil des urgences

- ▶ Où transporter ?
- Dans un service hospitalier disposant de rhumatologues et de chirurgiens orthopédistes, dans l'idéal les centres de référence ou de compétence pour la dysplasie fibreuse - la liste des centres experts est actuellement disponible sur : <http://www.orpha.net> ou dans l'hôpital où le patient est suivi.
- Si cela n'est pas possible, le patient doit être évacué dans un hôpital disposant de rhumatologues, de chirurgiens orthopédistes et disposant d'un scanner (examen nécessaire pour le bilan osseux) ou en cas d'atteinte ophtalmologique vers un centre disposant d'un service d'ophtalmologie et d'une IRM.

7

*Dysplasie fibreuse
Fiches urgences*

[www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse FR fr EMG ORPHA249.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf)

©Orphanet 2015

- ▶ Comment transporter ? Il n'y a pas de spécificité particulière pour le transport. Les douleurs doivent faire évoquer des fractures osseuses. L'envoi d'un moyen de type prompt secours doit donc être réalisé en cas de doute pour immobilisation. Le contrôle de la douleur se fera avec les traitements habituels et donc l'envoi d'un moyen médicalisé selon l'EVA.

Quand transporter ? Pas de consigne particulière au sujet du délai.

2. Orientation au décours des urgences hospitalières

- ▶ En cas de crise douloureuse isolée, et après avoir éliminé une complication fissuraire ou fracturaire, le patient peut rentrer à domicile avec un traitement antalgique adapté ; il pourra être adressé sans urgence à un centre spécialisé.
- ▶ En cas de complication fracturaire, les consignes sont les mêmes que pour une fracture sur os sain.
- ▶ En cas de complication ophtalmologique, une surveillance en hospitalisation est préférable pour réévaluation ophtalmologique rapprochée.
- ▶ Où ? Liste des centres de compétence et référence : www.orpha.net ;
- ▶ www.filiere-oscar.fr
- ▶ Comment ?
- ▶ Pas de spécificité

Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

- ▶ Concernant les médicaments fréquemment utilisés en urgence : pas d'effets secondaires ou de contre-indications spécifiquement liées à la maladie.
- ▶ Concernant le traitement de fond : pas de traitement de fond.

Précautions anesthésiques

- ▶ Concernant l'intubation et l'installation du patient : Il peut y avoir des précautions particulières en cas de **lésions cervicales** (de principe **vérifier** par des **radiographies et un scanner cervical l'absence de dysplasie fibreuse cervicale**, surtout s'il n'y a jamais eu de scintigraphie osseuse).
- ▶ Concernant les drogues anesthésiques : pas d'effets secondaires ou contre-indications spécifiquement liées à la maladie ou à ses traitements.
- ▶ Pas de particularités de la période postopératoire.

8

*Dysplasie fibreuse
Fiches urgences*

www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA4249.pdf

©Orphanet 2015

Mesures complémentaires en hospitalisation :

- Proposer un accompagnement au patient et à sa famille lors de l'annonce du diagnostic, et par la suite ponctuellement pour les aider à pallier et surmonter les effets secondaires éventuels des traitements et affronter les conséquences de la maladie et/ou des traitements sur la vie familiale, scolaire, professionnelle...
- Pour faciliter le suivi du patient, lui remettre les comptes rendus d'intervention, consultations, examens biologiques, radiographiques...

Don d'organes et de tissus

- Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus peut être possible en fonction de l'évaluation de chaque cas.
- Pour une réponse adaptée et individualisée, contacter le centre de référence ou les services de régulation et d'appui en région (SRA) 24h/24h de l'Agence de la biomédecine :

➤ **Risque de transmission de la maladie** : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus.

➤ **Il n'y a pas de risque particulier lié à la maladie ou au traitement.**

➤ **Don d'organes :**

Tous les organes (cœur, poumons, foie, reins, pancréas, intestin) peuvent être greffés sous réserve de l'évaluation clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis.

La décision de greffe repose sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe.

Il s'agit d'évaluer la balance bénéfice risque.

➤ **Don de tissus :**

Les cornées, les vaisseaux et les valves peuvent être greffés.

Contre-indications au don : les os, la peau en cas de syndrome de McCune Albright.

Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la BioMédecine (ABM) : numéros des 4 territoires de régulation (24h/24h)

SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA Ile de France / Centre/ Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

9

*Dysplasie fibreuse
Fiches urgences*

[www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse FR fr EMG ORPHA249.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf)

©Orphanet 2015

Ressources documentaires

- *Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines* ; Bousson and all, Eur J Radiol. 2014 Oct
- *Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia*. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Orphanet J Rare Dis. 2012 May
- *Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome*. Chapurlat RD, Orce P. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Mar
- *PNDS HAS 2012 : [PNDS Dysplasie fibreuse des os.pdf](#)*

Numéros

Centre National de Référence pour les Dysplasies Fibreuses des Os Professeur Roland Chapurlat,

Service de Rhumatologie & de Pathologie Osseuse, Pavillon F
Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval - 69437 - LYON CEDEX 03

Tel : 04 72 11 25 02

<http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/>

Orientation vers l'un des Centres de Référence ou de Compétence

Maladie Rare : www.orpha.net ; www.filiere-oscar.fr

Ces recommandations ont été élaborées par :

- **Le Docteur Déborah GENSBURGER** - Centre national de référence pour les dysplasies fibreuses, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

- En collaboration avec les :

Docteur Gilles BAGOU - SAMU-69, Lyon

Docteur Olivier Ganansia - **Docteur Nicolas SEGAL** (AP-HP - Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière - Paris) - CREF / Commission des référentiels de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU).

Dr Christophe LEROY - médecin urgentiste - Hôpital Louis Mourier 92700 - Colombes.

Dr Hélène JULLIAN PAPOUIN - service de régulation et d'appui de l'Agence de BioMédecine (ABM)

- **Association de patients : ASSYMCAL** www.assymcal.org / assymcal@orange.fr

Date de réalisation : septembre 2015

10

*Dysplasie fibreuse
Fiches urgences*

[www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse FR fr EMG ORPHA4249.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA4249.pdf)

©Orphanet 2015

REFERENCES

1. Couturier A, Aumaître O, Mom T, Gilain L, André M. La dysplasie fibreuse osseuse cranio-faciale. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2016;37(12):834-9.
2. Hanifi B, Samil KS, Yasar C, Cengiz C, Ercan A, Ramazan D. Craniofacial fibrous dysplasia. *Clinical Imaging*. 1 nov 2013;37(6):1109-15.
3. Wu H, Yang L, Li S, Jin X, Xu J, Lu J, et al. Clinical characteristics of craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. oct 2014;42(7):1450-5.
4. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2019;14(1):139.
5. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. mars 2008;22(1):55-69.
6. Pereira TDSF, Gomes CC, Brennan PA, Fonseca FP, Gomez RS. Fibrous dysplasia of the jaws: Integrating molecular pathogenesis with clinical, radiological, and histopathological features. *J Oral Pathol Med*. janv 2019;48(1):3-9.
7. Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine*. mai 2011;78(3):252-8.
8. Chapurlat R. Current pharmacological treatment for fibrous dysplasia and perspectives for the future. *Joint Bone Spine*. mai 2005;72(3):196-8.
9. de Castro LF, Burke AB, Wang HD, Tsai J, Florenzano P, Pan KS, et al. Activation of RANK/RANKL/OPG Pathway Is Involved in the Pathophysiology of Fibrous Dysplasia and Associated With Disease Burden. *J Bone Miner Res*. févr 2019;34(2):290-4.
10. Parvanescu A, Cros J, Ronot M, Hentic O, Grybek V, Couvelard A, et al. Lessons From McCune-Albright Syndrome–Associated Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: *GNAS* -Activating Mutations in Pancreatic Carcinogenesis. *JAMA Surgery*. 1 août 2014;149(8):858.
11. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(5):178-86.
12. Prado Ribeiro AC, Carlos R, Speight PM, Hunter KD, Santos-Silva AR, de Almeida OP, et al. Peritrabecular clefting in fibrous dysplasia of the jaws: an important histopathologic feature for differentiating fibrous dysplasia from central ossifying fibroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. oct 2012;114(4):503-8.

13. Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol.* oct 2014;83(10):1828-42.
14. Park SK, Lee IS, Choi JY, Cho KH, Suh KJ, Lee JW, et al. CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine. *BJR.* juill 2012;85(1015):996-1001.
15. Franz D, Wechselberger J, Rasper M, Specht K, Kehl V, Rummeny EJ, et al. Milk cloud appearance—a characteristic sign of fibrous dysplasia on contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* juill 2019;29(7):3424-30.
16. Papadakis GZ, Manikis GC, Karantanas AH, Florenzano P, Bagci U, Marias K, et al. 18 F-NaF PET/CT IMAGING IN FIBROUS DYSPLASIA OF BONE. *J Bone Miner Res.* sept 2019;34(9):1619-31.
17. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012;7(Suppl 1):S4.
18. Chanson P, Salenave S, Young J. Ovarian dysfunction by activating mutation of GS alpha: McCune-Albright syndrome as a model. *Annales d'Endocrinologie.* mai 2010;71(3):210-3.
19. Matarazzo P, Lala R, Andreo M, Einaudi S, Altare F, Viora E, et al. McCune-Albright Syndrome: Persistence of Autonomous Ovarian Hyperfunction During Adolescence and Early Adult Age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet].* janv 2006 [cité 30 avr 2021];19(Supplement). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2006.19.S2.607/html>
20. Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC, et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol.* févr 2015;25(2):323-30.
21. 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.* juin 1997;7(3):433-9.
22. Tessaris D, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, et al. Thyroid Abnormalities in Children and Adolescents with McCune-Albright Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(3):151-7.
23. Celi FS, Coppotelli G, Chidakel A, Kelly M, Brillante BA, Shawker T, et al. The Role of Type 1 and Type 2 5'-Deiodinase in the Pathophysiology of the 3,5,3'-Triiodothyronine Toxicosis of McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 juin 2008;93(6):2383-9.
24. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* juin 2014;99(6):1955-69.

25. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing Syndrome in the McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2010;95(4):1508-15.
26. Kitagawa Y, Ishihara Y, Hayashi M, Kim Y, Fujii N, Ito H. Mazabraud syndrome associated with McCune-Albright syndrome. *Journal of Orthopaedic Science*. janv 2011;16(1):129-32.
27. Majoor BCJ, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM, Leithner A, Jutte PC, Vélez R, et al. Prevalence and Clinical Features of Mazabraud Syndrome: A Multicenter European Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. janv 2019;101(2):160-8.
28. Zoccali C, Teori G, Prencipe U, Erba F. Mazabraud's syndrome: a new case and review of the literature. *International Orthopaedics (SICOT)*. juin 2009;33(3):605-10.
29. Thomsen MD, Rejnmark L. Clinical and radiological observations in a case series of 26 patients with fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int*. avr 2014;94(4):384-95.
30. Agopiantz M, Journeau P, Lebon-Labich B, Sorlin A, Cuny T, Weryha G, et al. McCune–Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric cases. *Annales d'Endocrinologie*. févr 2016;77(1):7-13.
31. Wu FL, Jiang L, Liu C, Yang SM, Wei F, Dang L, et al. Fibrous dysplasia of the mobile spine: report of 8 cases and review of the literature. *Spine*. 1 nov 2013;38(23):2016-22.
32. Jour G, Oultache A, Sadowska J, Mitchell T, Healey J, Nafa K, et al. GNAS Mutations in Fibrous Dysplasia: A Comparative Study of Standard Sequencing and Locked Nucleic Acid PCR Sequencing on Decalcified and Nondecalcified Formalin-fixed Paraffin-embedded Tissues. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. oct 2016;24(9):660-7.
33. Shin SJ, Lee SJ, Kim SK. Frequency of GNAS R201H substitution mutation in polyostotic fibrous dysplasia: Pyrosequencing analysis in tissue samples with or without decalcification. *Sci Rep*. 06 2017;7(1):2836.
34. Miquelestorena-Standley E, Jourdan ML, Collin C, Bouvier C, Larousserie F, Aubert S, et al. Effect of decalcification protocols on immunohistochemistry and molecular analyses of bone samples. *Mod Pathol*. août 2020;33(8):1505-17.
35. Miquelestorena-Standley E, Tallegas M, Bouvier C, Larousserie F, Aubert S, Gomez-Brouchet A, et al. [From an optimal management of bone tissue samples to a quality patients' care in 2022 : A new paradigm]. *Ann Pathol*. 26 janv 2022;S0242-6498(22)00002-5.
36. Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(12):2167-72.

37. Gensburger D, Chapurlat RD. Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune-Albright. *Revue du Rhumatisme Monographies*. avr 2019;86(2):76-83.
38. Kim HS, B Im S, Han I. Osteoarthritis of the hip in fibrous dysplasia of the proximal femur. *The bone & joint journal*. 1 juill 2015;97-B:1007-11.
39. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An Instrument to Measure Skeletal Burden and Predict Functional Outcome in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res*. 16 nov 2004;20(2):219-26.
40. Robinson C, Estrada A, Zaheer A, Singh VK, Wolfgang CL, Goggins MG, et al. Clinical and Radiographic Gastrointestinal Abnormalities in McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2018;103(11):4293-303.
41. Johansen L, Haller W, Thyagarajan M, Kelly D, McKiernan P. Hepatic Lesions Associated With McCune Albright Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. avr 2019;68(4):e54-7.
42. Gaujoux S, Pasmant E, Silve C, Mehzen-Cetre N, Coriat R, Rouquette A, et al. McCune Albright syndrome is a genetic predisposition to intraductal papillary and mucinous neoplasms of the pancreas associated pancreatic cancer in relation with GNAS somatic mutation – a case report. *Medicine*. déc 2019;98(50):e18102.
43. Dal Molin M, Matthaei H, Wu J, Blackford A, Debeljak M, Rezaee N, et al. Clinicopathological Correlates of Activating GNAS Mutations in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas. *Ann Surg Oncol*. nov 2013;20(12):3802-8.
44. Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, Rangheard AS, Cros J, Belghiti J, et al. Hepatobiliary and Pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2014;99(1):E97-101.
45. Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, Smit VT, Collins MT, Cleton-Jansen AM, et al. Increased Risk of Breast Cancer at a Young Age in Women with Fibrous Dysplasia: FIBROUS DYSPLASIA AND BREAST CANCER RISK. *Journal of Bone and Mineral Research*. janv 2018;33(1):84-90.
46. Chapurlat RD. Medical Therapy in Adults With Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res*. déc 2006;21(S2):P114-9.
47. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone*. oct 2003;33(4):582-8.
48. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res*. févr 2017;32(2):264-76.

49. Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. févr 2021;143:115784.
50. Wang Y, Wang O, Jiang Y, Li M, Xia W, Meng X, et al. EFFICACY AND SAFETY OF BISPHOSPHONATE THERAPY IN MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME-RELATED POLYOSTOTIC FIBROUS DYSPLASIA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. *Endocr Pract*. janv 2019;25(1):23-30.
51. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis*. 24 mai 2012;7(Suppl 1):S3.
52. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2014;99(11):4133-40.
53. Tessaris D, Matarazzo P, Lala R, Defabianis P. Odontoiatric perspectives and osteonecrosis of the jaw as a possible adverse effect of bisphosphonates therapy in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 9 mai 2019];29(3). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2016.29.issue-3/jpem-2015-0300/jpem-2015-0300.xml>
54. Akintoye SO, Boyce AM, Collins MT. Dental perspectives in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. sept 2013;116(3):e149-155.
55. Meier ME, Clerkx SN, Winter EM, Pereira AM, van de Ven AC, van de Sande MAJ, et al. Safety of therapy with and withdrawal from denosumab in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: an observational study. *J Bone Miner Res*. sept 2021;36(9):1729-38.
56. van der Bruggen W, Vriens D, Meier ME, Smit F, Winter EM, de Geus-Oei LF, et al. Denosumab Reduces Lesional Fluoride Skeletal Burden on Na[18F]F PET-CT in Patients With Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 13 juill 2021;106(8):e2980-94.
57. Meier ME, van der Bruggen W, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM. Regression of fibrous dysplasia in response to denosumab therapy: A report of two cases. *Bone Rep*. juin 2021;14:101058.
58. Collins MT, de Castro LF, Boyce AM. Denosumab for Fibrous Dysplasia: Promising, but Questions Remain. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2020;105(11):dgaa091.
59. Akasbi N, Abourazzak FE, Talbi S, Tahiri L, Harzy T. La dysplasie fibreuse: état des lieux. *Pan Afr Med J* [Internet]. 8 mai 2015 [cité 9 mai 2019];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561161/>
60. Chapurlat R, Gensburger D, Trolliet C, Rouanet S, Mehseu-Cetre N, Orcel P. Inhibition of IL-6 in the treatment of fibrous dysplasia of bone: The randomized double-blind placebo-controlled TOCIDYS trial. *Bone*. 29 janv 2022;116343.

61. Gaspari L, Paris F, Nicolino M, Hameury F, Bonnaure H, Pienkowski C, et al. Fetal ovarian cysts: an early manifestation of McCune-Albright syndrome?: Fetal ovarian cysts: an early manifestation of McCune-Albright syndrome? *Prenat Diagn.* juin 2012;1-5.
62. Diaz A, Danon M, Crawford J. McCune-Albright Syndrome and Disorders Due to Activating Mutations of GNAS1. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. janv 2007 [cité 11 nov 2020];20(8). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2007.20.8/jpem.2007.20.8.853/jpem.2007.20.8.853.xml>
63. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune–Albright syndrome. *European Journal of Endocrinology.* nov 2016;175(5):477-83.
64. Cho EK, Kim J, Yang A, Ki CS, Lee JE, Cho SY, et al. Clinical and endocrine characteristics and genetic analysis of Korean children with McCune–Albright syndrome: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2016;11(1):113.
65. de G. Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, Spassapan Oliveira Esteves L, Lana Obata Giroto R, Damiani D. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):184-9.
66. Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, Pinto PA, Linehan WM, Bhattacharryya N, et al. Characterization and Management of Testicular Pathology in McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 sept 2012;97(9):E1782-90.
67. Vortmeyer AO, Gläsker S, Mehta GU, Abu-Asab MS, Smith JH, Zhuang Z, et al. Somatic GNAS Mutation Causes Widespread and Diffuse Pituitary Disease in Acromegalic Patients with McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* juill 2012;97(7):2404-13.
68. Madsen H, Borges MT, Kerr JM, Lillehei KO, Kleinschmidt-DeMasters BK. McCune–Albright syndrome: surgical and therapeutic challenges in GH-secreting pituitary adenomas. *J Neurooncol.* août 2011;104(1):215-24.
69. Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 24 mai 2012;7(1):S1.
70. Zhang P, Kang L, Hu Q, Xia C, Yu H, Wang L, et al. Treatment of diaphyseal pathological fractures in children with monostotic fibrous dysplasia using cortical strut allografts and internal plating. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1 févr 2019 [cité 9 mai 2019];98(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380873/>

71. Leet AI, Boyce AM, Ibrahim KA, Wientroub S, Kushner H, Collins MT. Bone-Grafting in Polyostotic Fibrous Dysplasia: The Journal of Bone and Joint Surgery. févr 2016;98(3):211-9.
72. Majoor BCJ, Peeters-Boef MJM, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM, Hamdy NAT, Dijkstra PDS. What Is the Role of Allogeneic Cortical Strut Grafts in the Treatment of Fibrous Dysplasia of the Proximal Femur? Clin Orthop Relat Res. mars 2017;475(3):786-95.
73. Benedetti Valentini M, Ippolito E, Catellani F, Farsetti P. Internal fixation after fracture or osteotomy of the femur in young children with polyostotic fibrous dysplasia [Internet]. 2015 [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/jpob/2015/00000024/00000004/art00004?crawler=true>
74. Wirth T. The orthopaedic management of long bone deformities in genetically and acquired generalized bone weakening conditions. J Child Orthop. 4 janv 2019;13(1):12-21.
75. Zhang X, Chen C, Duan H, Tu C. Radiographic classification and treatment of fibrous dysplasia of the proximal femur: 227 femurs with a mean follow-up of 6 years. J Orthop Surg Res. déc 2015;10(1):171.
76. Chaudhuri A, Datta S, Ghosh S, Sirdar B. Fibrous dysplasia of femur, treated with fibular bone graft. Saudi J Sports Med. 2015;15(1):86.
77. Yao K, Min L, Tang F, Lu M, Zhang Y, Wang J, et al. First application of three-dimensional designing total hip arthroplasty with long uncemented stem for fibrous dysplasia patients combined with hip joint osteoarthritis. BMC Musculoskelet Disord. déc 2019;20(1):222.
78. Traibi A, El Oueriachi F, El Hammoumi M, Al Bouzidi A, Kabiri EH. Monostotic fibrous dysplasia of the ribs. Interact Cardiovasc Thorac Surg. janv 2012;14(1):41-3.
79. Boyce AM, Brewer C, DeKlotz TR, Zalewski CK, King KA, Collins MT, et al. Association of Hearing Loss and Otologic Outcomes With Fibrous Dysplasia. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 1 févr 2018;144(2):102.
80. Yang H, Chen S, Zheng Y, Xu Y, Zhang X, Xiong H, et al. Surgical treatment of monostotic fibrous dysplasia of the temporal bone: a retrospective analysis. Am J Otolaryngol. déc 2012;33(6):697-701.
81. Kim YH, Song JJ, Choi HG, Lee JH, Oh SH, Chang SO, et al. Role of surgical management in temporal bone fibrous dysplasia. Acta Oto-Laryngologica. janv 2009;129(12):1374-9.
82. Fandiño M, Bhimrao SK, Saxby AJ, Dar Santos RC, Westerberg BD. Fibrous Dysplasia of the Temporal Bone: Systematic Review of Management and Hearing Outcomes. Otology & Neurotology. déc 2014;35(10):1698-706.

83. Valentini V, Cassoni A, Terenzi V, Della Monaca M, Fadda MT, Rajabtork Zadeh O, et al. Our experience in the surgical management of craniofacial fibrous dysplasia: what has changed in the last 10 years? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* oct 2017;37(5):436-43.
84. Pan KS, FitzGibbon EJ, Vitale S, Lee JS, Collins MT, Boyce AM. Utility of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Management of Optic Neuropathy in Patients with Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res.* nov 2020;35(11):2199-210.
85. Cutler CM, Lee JS, Butman JA, FitzGibbon EJ, Kelly MH, Brillante BA, et al. Long-term outcome of optic nerve encasement and optic nerve decompression in patients with fibrous dysplasia: risk factors for blindness and safety of observation. *Neurosurgery.* nov 2006;59(5):1011-7; discussion 1017-1018.
86. Kruse A, Pieves U, Riener MO, Zunker C, Bredell MG, Grätz KW. Craniomaxillofacial fibrous dysplasia: a 10-year database 1996-2006. *Br J Oral Maxillofac Surg.* juin 2009;47(4):302-5.
87. Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, Butman JA, Fliss DM, Gil Z. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia--a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(9):e25179.
88. Lee JS, FitzGibbon E, Butman JA, Dufresne CR, Kushner H, Wientroub S, et al. Normal vision despite narrowing of the optic canal in fibrous dysplasia. *N Engl J Med.* 21 nov 2002;347(21):1670-6.
89. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. *Insights Imaging.* déc 2018;9(6):1035-56.
90. Schwartz DT, Alpert M. THE MALIGNANT TRANSFORMATION OF FIBROUS DYSPLASIA: The American Journal of the Medical Sciences. janv 1964;247(1):1-20.
91. Frisch CD, Carlson ML, Kahue CN, Pelosi S, Haynes DS, Lane JI, et al. Fibrous dysplasia of the temporal bone: a review of 66 cases. *Laryngoscope.* juin 2015;125(6):1438-43.
92. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J, Tanizawa T, Shigemitsu T, Izawa N, et al. Malignant change secondary to fibrous dysplasia. *Int J Clin Oncol.* juin 2006;11(3):229-35.
93. Yalniz E, Er T, Özyilmaz F. Fibrous dysplasia of the spine with sarcomatous transformation: a case report and review of the literature. *Eur Spine J.* 1 déc 1995;4(6):372-4.
94. Yabut SM, Kenan S, Sissons HA, Lewis MM. Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* mars 1988;(228):281-9.

95. Jaulent P, Vignot E, Chapurlat R. Fibrous dysplasia of occipital bone revealed by acute intracranial hypertension. *Osteoporos Int.* mars 2019;30(3):691-3.
96. Ippolito E, Valentini MB, Lala R, De Maio F, Sorge R, Farsetti P. Changing Pattern of Femoral Deformity During Growth in Polyostotic Fibrous Dysplasia of the Bone: An Analysis of 46 Cases. *J Pediatr Orthop.* août 2016;36(5):488-93.
97. Paul SM, Gabor LR, Rudzinski S, Giovanni D, Boyce AM, Kelly MRN, et al. Disease severity and functional factors associated with walking performance in polyostotic fibrous dysplasia. *Bone.* mars 2014;60:41-7.
98. Roberts RM, Shute R. Living with a Craniofacial Condition: Development of the Craniofacial Experiences Questionnaire (CFEQ) for Adolescents and Their Parents. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal.* nov 2011;48(6):727-35.
99. Ricalde P, Magliocca KR, Lee JS. Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* août 2012;24(3):427-41.
100. Ma J, Liang L, Gu B, Zhang H, Wen W, Liu H. A retrospective study on craniofacial fibrous dysplasia: preoperative serum alkaline phosphatase as a prognostic marker? *J Craniomaxillofac Surg.* oct 2013;41(7):644-7.
101. Hussein MA, Yun IS, Kim BO, Kim YO. Craniofacial Fibrous Dysplasia: Retrospective Study on the Relationship Between the Tumor Volume Changes and the Circulating Serum Calcitonin and Serum Alkaline Phosphatase. *Ann Plast Surg.* mars 2017;78(3):289-93.
102. Guerin Lemaire H, Merle B, Borel O, Gensburger D, Chapurlat R. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone. *Bone.* avr 2019;121:68-71.
103. Loewenstern J, Hernandez CM, Chadwick C, Doshi A, Banik R, Sarkiss CA, et al. Optical Coherence Tomography in the Management of Skull Base Fibrous Dysplasia with Optic Nerve Involvement. *World Neurosurg.* janv 2018;109:e546-53.
104. Schreiber A, Villaret AB, Maroldi R, Nicolai P. Fibrous dysplasia of the sinonasal tract and adjacent skull base. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* févr 2012;20(1):45-52.
105. Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, Monroe J, Crawford SE, Krakoff JA, et al. Thyroid Carcinoma in the McCune-Albright Syndrome: Contributory Role of Activating G_s α Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* sept 2003;88(9):4413-7.
106. Nishikawa G, Sekine S, Ogawa R, Matsubara A, Mori T, Taniguchi H, et al. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Cancer.* mars 2013;108(4):951-8.
107. Wood LD, Noë M, Hackeng W, Brosens LAA, Bhaijee F, Debeljak M, et al. Patients with McCune-Albright syndrome have a broad spectrum of

- abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas. *Virchows Arch.* avr 2017;470(4):391-400.
108. Huston TL, Simmons RM. Ductal Carcinoma in Situ in a 27-Year-Old Woman with McCune-Albright Syndrome. *The Breast Journal.* sept 2004;10(5):440-2.
109. Tanabe Y, Nakahara S, Mitsuyama S, Ono M, Toyoshima S. Breast cancer in a patient with McCune-albright syndrome. *Breast Cancer.* avr 1998;5(2):175-8.
110. Villares Fragos MCB, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbini MCN, Marcondes JAM, Araujo LMB, et al. Activating Mutation of the Stimulatory G Protein (*gsp*) as a Putative Cause of Ovarian and Testicular Human Stromal Leydig Cell Tumors ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* juin 1998;83(6):2074-8.
111. Chevalier N, Paris F, Fontana S, Delotte J, Gaspari L, Ferrari P, et al. Postpubertal Persistent Hyperestrogenemia in McCune-Albright Syndrome: Unilateral Oophorectomy Improved Fertility but Detected an Unexpected Borderline Epithelial Ovarian Tumor. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* déc 2015;28(6):e169-72.
112. Majoor BCJ, Andela CD, Bruggemann J, van de Sande MAJ, Kaptein AA, Hamdy NAT, et al. Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 27 2017;12(1):80.
113. Majoor BCJ, Andela CD, Quispel CR, Rotman M, Dijkstra PDS, Hamdy N a. T, et al. Illness Perceptions are Associated with Quality of Life in Patients with Fibrous Dysplasia. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(1):23-31.
114. Majoor BCJ, Andela CD, Bruggemann J, van de Sande MAJ, Kaptein AA, Hamdy NAT, et al. Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 27 2017;12(1):80.
115. Narumi S, Matsuo K, Ishii T, Tanahashi Y, Hasegawa T. Quantitative and sensitive detection of GNAS mutations causing mccune-albright syndrome with next generation sequencing. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e60525.
116. Romanet P, Philibert P, Fina F, Cuny T, Roche C, Ouafik L, et al. Using Digital Droplet Polymerase Chain Reaction to Detect the Mosaic GNAS Mutations in Whole Blood DNA or Circulating Cell-Free DNA in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Pediatrics.* févr 2019;205:281-285.e4.
117. de Sanctis L, Galliano I, Montanari P, Matarazzo P, Tessaris D, Bergallo M. Combining Real-Time COLD- and MAMA-PCR TaqMan Techniques to Detect and Quantify R201 **GNAS** Mutations in the McCune-Albright Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(5):342-9.

LISTE DES PARTICIPANTS

Cette actualisation du PNDS « Dysplasie fibreuse des os et syndrome de McCune-Albright » a été coordonnée par le Professeur Roland CHAPURLAT (responsable du centre de référence coordonnateur Dysplasie Fibreuse des os (DF)), à partir de la première version du PNDS rédigée en 2012 par le Pr Philippe ORCEL.

GROUPE REDACTIONNEL DE L'ACTUALISATION

Pr Roland CHAPURLAT, Rhumatologue, Lyon
Pr Philippe ORCEL, Rhumatologue, Paris
Dr Déborah GENSBURGER, Rhumatologue, Lyon
Dr Audrey SENGER, Rhumatologue, Aubenas
Flora BAGOUET, Chargée de missions Centre de référence, Lyon

GROUPE MULTIDISCIPLINAIRE DE RELECTURE

Dr Hassan Al Khoury Salem, Chirurgien orthopédique pédiatrique, Saint Etienne
Dr Cyril Amouroux, Endocrinologue pédiatrique, Montpellier
Dr Éric Arnaud, Chirurgien plasticien crânio-facial, Paris
Dr Jean-Thomas Bachelet, Chirurgien maxillo-facial, Lyon
Pr Valérie Bousson, Radiologue, Paris
Dr Aude Brac de la Perrière, Endocrinologue, Lyon
Pr Véronique Breuil, Rhumatologue adulte, Nice
Monsieur Philippe Brun, Association ASSYMCAL, Lyon
Pr Françoise Debiais, Rhumatologue adulte, Poitiers
Dr Emmanuelle Dreyer Fournier, Médecin Généraliste, Lyon
Pr Thomas Funck Brentano, Rhumatologue adulte, Paris
Dr Aïcha Ltaïef-Boudrigua, Radiologue, Lyon
Pr Marc Nicolino, Endocrinologue pédiatrique, Lyon
Pr Gonzague de Pinieux, Pathologiste, Tours
Pr Frédéric Rongieras, Orthopédie adulte, Lyon
Dr Catherine Vignal, Neuro-ophtalmologue, Paris