



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## **MALADIE DES EXOSTOSES MULTIPLES**

Texte du PNDS

Centre de référence des maladies rares (CRMR)  
des Maladies Osseuses Constitutionnelles



**Décembre 2025**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence MOC sous l'égide de la filière OSCAR. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur la maladie des exostoses multiples.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence MOC et de la filière OSCAR.

# Sommaire

## Sommaire

3

## Liste des abréviations

7

## Préambule

8

### 1. Introduction

9

### 2. Objectifs et méthodes du PNDS

10

#### 2.1. Objectifs

10

#### 2.2. Méthodes

10

### 3. Diagnostic et évaluation initiale

12

#### 3.1. Professionnels impliqués et modalités de coordination

12

#### 3.2. Circonstances de découverte et démarche diagnostique

12

##### 3.2.1. Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

14

##### 3.2.1.1. L'exostose solitaire

14

##### 3.2.1.2. Les enchondromes

14

##### 3.2.1.3. Maladie d'Ollier / Syndrome de Maffucci

15

##### 3.2.1.4. Maladie de Trevor

15

##### 3.2.1.5. Métachondromatose

15

##### 3.2.1.6. Syndrome de Langer-Giedion ou syndrome tricho-rhinophalangien de type II (PNDS disponible sur le site de l'HAS)

15

##### 3.2.1.7. Syndrome de Potocki-Shaffer

16

##### 3.2.1.8. Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

16

#### 3.3. Bilan d'extension de la maladie

16

##### 3.3.1. Aspects cliniques

16

##### Evaluation initiale des déformations des membres

17

##### 3.3.2. Aspects radiologiques

17

	Radiographies standard et système EOS	18
	Imagerie par résonance magnétique (IRM)	18
	Échographie	19
	Tomodensitométrie (TDM)	19
	Scintigraphie osseuse	19
3.4.	Résumé de l'évaluation initiale	19
<b>4.</b>	<b>Évaluation de la sévérité / principales complications</b>	<b>21</b>
4.1.	Sévérité de la maladie des exostoses multiples	21
4.2.	Principales complications	22
4.2.1.	Complications ostéoarticulaires	22
	Diminution des amplitudes articulaires	22
	Fractures	22
	Scoliose	22
	Arthrose	22
	Érosion osseuse	22
	Bursites	22
4.2.2.	Complications vasculaires	22
4.2.3.	Complications neurologiques	23
4.2.4.	Hémothorax spontané et autres complications des exostoses thoraciques	23
4.2.5.	Évolution carcinologique	24
4.2.6.	Complications psychologiques	24
4.2.7.	Autres complications rares	25
4.3.	Annonce du diagnostic et information du patient	25
<b>5.</b>	<b>Conseil génétique</b>	<b>26</b>
5.1.	Mode de transmission et risques pour les autres membres de la famille	27
5.1.1.	Pour les parents d'un malade	28
5.1.2.	Pour les frères et sœurs d'un malade	28
5.1.3.	Pour les enfants d'un malade	28

## **6. Prise en charge chirurgicale**

### **29**

- 6.1. Indications chirurgicales chez l'enfant  
29
- 6.2. Indications chirurgicales chez l'adulte  
29
- 6.3. Résection des exostoses : principes de la chirurgie  
31
- 6.4. Chirurgie des membres supérieurs  
31
  - Avant-bras  
31

#### Particularités chez l'enfant

- 32
  - Main 32
- 6.5. Chirurgie des membres inférieurs  
33
  - Hanche 33
  - Genou 34
  - Chirurgie d'inégalité de longueur des membres  
36
  - Déformation des chevilles  
36
- 6.6. Chirurgie des exostoses intra-canalaires  
36
- 6.7. Chirurgie des exostoses costales  
37
- 6.8. Prise en charge chirurgicale des transformations malignes  
37
- 7. Prise en charge médicale  
37
  - 7.1. Prise en charge rhumatologique  
37

## **8. Le suivi des patients**

### **39**

- 8.1. Les objectifs du suivi  
39
- 8.2 Rythme et contenu des consultations  
39
- 8.3. Prise en charge de la transition  
40
- 8.4. Examens complémentaires  
40
- 9. Perspectives pharmacologiques  
41
- 10. Réseau de soins (Annexe 3)  
42
- 11. Réseau associatif  
42

## **Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles**

### **43**

## **Annexe 2. Liste des participants**

### **47**

**Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s)  
de patients**  
**48**

**Références bibliographiques**  
**51**

## Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
EM	Exostoses multiples
EMG	Electromyogramme
EXT	Exostosine
FDG	Fluorodeoxyglucose
HAS	Haute Autorité de Santé
HS	Héparanes sulfates
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MEM	Maladie des exostoses multiples
OM	Ostéochondromes multiples
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
STIR	Short Time Inversion Recovery
Sp	Spécificité
SUV	Standardized uptake values
TDM	Tomodensitométrie
1F8-TEP-FDG	Tomographie par émissions de positrons au 18-Fluorodeoxyglucose

## Préambule

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la maladie des exostoses multiples a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).



# 1. Introduction

La maladie des exostoses multiples (MEM), aussi connue sous le nom d'ostéochondromes multiples (OM), est une maladie osseuse constitutionnelle d'origine génétique caractérisée par la présence d'excroissances osseuses, appelées exostoses selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La MEM est une maladie dont la prévalence est estimée à 1 sur 50 000 dans la population générale [1,2]. Le mode de transmission est autosomique dominant.

Les exostoses sont des tumeurs bénignes faites d'os recouvert de cartilage. Elles se forment au cours de la croissance dans le péri-chondre, entourant le cartilage de croissance des os longs, des côtes, du bassin et des vertèbres (os avec ossification endochondrale) [3].

Les patients atteints de MEM développent un nombre plus ou moins important d'exostoses au cours de leur croissance. Comme elles trouvent leur origine à proximité des plaques de croissance, elles peuvent interférer avec la croissance et la fonction du squelette, et sont donc susceptibles d'être à l'origine d'un retard de croissance et de déformation(s) osseuse(s) [3]. Selon leur localisation et leur taille, les exostoses matures peuvent également entrer en conflit avec les tissus environnants, notamment les muscles, les tendons, les vaisseaux, les nerfs, la peau et la moelle épinière, à l'origine de douleurs chroniques, de limitations de la fonction articulaire, d'un préjudice esthétique et, exceptionnellement de complications neurologiques ou vasculaires [3].

C'est au cours de l'enfance, lorsque les symptômes deviennent évidents, que le diagnostic clinique est relativement facile à établir.

La chirurgie orthopédique est le traitement de référence de la MEM. Elle consiste à réséquer les exostoses les plus symptomatiques afin d'améliorer les douleurs, et de limiter les conflits tendineux, vasculaires ou nerveux. La chirurgie permet aussi de corriger les troubles statiques [3].

Les exostoses sont le plus souvent bénignes. Cependant, il existe un risque de transformation maligne en chondrosarcome dans 1 à 5 % des cas, surtout à l'âge adulte et pour les localisations du bassin, ce qui impose une surveillance régulière à vie [1–5].

## 2. Objectifs et méthodes du PNDS

### 2.1. Objectifs

L'objectif du PNDS est d'exposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins optimaux à proposer aux patients atteints de MEM. Ce PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce document peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin du Centre de Référence notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques ni tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une MEM. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

### 2.2. Méthodes

Le présent PNDS a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Ce travail s'appuie sur des publications internationales originales, des revues de la littérature, des études cliniques, et des séries de cas. Il existe peu d'études avec un haut niveau de preuves permettant d'aboutir à des conclusions scientifiquement fondées. Nous avons donc, dans certains cas, proposé d'adopter des attitudes consensuelles reposant sur l'expérience des membres des réseaux des centres de référence et de compétence OSCAR. Il en a été de même pour le suivi et le rythme de surveillance des patients.

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence MOC sous l'égide de la filière OSCAR. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur la maladie des exostoses multiples.

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence MOC et de la filière OSCAR.

La bibliographie a été réalisée à partir des mots-clés suivants :

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Exostoses multiples	Ostéochondrome Diagnostic Différentiel : Syndrome de Potocki-Shaffer Syndrome de Langer-Giedion Métachondromatose Maladie de Trevor Dysplasie épiphysaire hémimélique Chondrosarcome	Multiple exostosis / Multiple hereditary exostosis/ osteochondroma Potocki-Shaffer syndrome Langer- Giedion syndrome Metachondromatosis Dysplasia epiphysealis hemimelica Chondrosarcoma
Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage  Diagnostic génétique : Corrélation génotype – phénotype Recommandations Pratiques Aspects génétiques Aspects d'imagerie	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection  Genotype – phenotype correlation Guidelines Practices <i>EXT1, EXT2</i> CT, MRI, ultrasound, spine MRI, EOS, Whole body imaging
Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement/ Examen / Test / Mesures  Complications	Management / Treatment / delivery of Healthcare / Exam / Test / Process  Malignant degeneration / pneumothorax / hemothorax / myelopathy / spinal cord compression / peripheral nerve compression / pseudoaneurysm / vascular compression / forearm deformity / radial head dislocation / lower limb deformity / digestive obstruction / pain Quality of life / growth
Parcours de soins	Suivi	Healthcare pathways / system / flow

## 3. Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1. Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge du patient atteint de MEM repose sur une coopération multidisciplinaire tout au long de la vie du patient, en veillant à ce que le relais entre les professionnels prenant en charge le patient à l'âge pédiatrique puis à l'âge adulte se déroule de manière optimale. Ce suivi doit être assuré, en lien avec le médecin traitant, au sein du centre de référence maladies rares (CRMR) labellisé pour les maladies osseuses constitutionnelles (MOC).

Les professionnels impliqués sont :

- Le pédiatre,
- Le généticien clinicien,
- Le chirurgien orthopédique pédiatrique, puis le chirurgien orthopédique de l'adulte,
- Le rhumatologue,
- Le médecin de médecine physique et réadaptation (MPR),
- Le médecin généraliste,
- Le médecin de la douleur,
- Le radiologue,
- D'autres spécialistes en fonction de la prise en charge des patients (anatomopathologistes, neurochirurgien)

Les autres professionnels de soins et de rééducation sont :

- Le kinésithérapeute,
- L'ergothérapeute,
- Le psychologue,
- L'assistante sociale

### 3.2. Circonstances de découverte et démarche diagnostique

La MEM est rarement détectée à la naissance. L'âge d'apparition des signes cliniques et radiologiques de la MEM est généralement compris entre 2 et 12 ans [1,2,21]. La MEM est diagnostiquée avant l'âge de 3,5 ans dans environ 50 % des cas et avant l'âge de 10 ans dans plus de 80 % des cas [16]. Dans certaines formes modérées, le diagnostic peut ne pas être évoqué avant l'âge adulte.

Le diagnostic peut être fait précocement lors d'une atteinte familiale connue après la découverte d'un premier cas chez les parents ou dans la fratrie.

Certaines études suggèrent une prévalence plus élevée de la maladie chez les hommes [11,12], tandis que d'autres études plus récentes n'ont pas démontré de prédominance masculine [22].

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques [19].

**Chez l'enfant, le diagnostic sera évoqué devant les signes cliniques suivants :**

- Plusieurs excroissances dures, lisses, non mobiles, aux dépens d'un os long le plus souvent de localisation métaphysaire, parfois diaphysaire (en rapport avec la migration de l'exostose avec la croissance)
- Un retard statural en général discret ou modéré
- Une incurvation d'un membre (supérieur ou inférieur)
- Un raccourcissement d'un membre
- Des douleurs

Une fois le diagnostic évoqué, il convient de réaliser un **bilan radiographique centré sur l'anomalie clinique constatée et de l'ensemble du squelette** à la recherche d'autres localisations.

Les radiographies standard du squelette entier constituent la méthode d'imagerie de référence et confirment la MEM si les lésions remplissent les critères suivants [16] :

- Critère de nombre : au moins deux exostoses doivent être identifiées [2,17].
- Critères confirmant la nature ostéochondromateuse :
  - o L'existence d'une double composante osseuse de la tumeur, avec une corticale périphérique et de l'os spongieux ou trabéculaire central
  - o La mise en évidence d'une continuité cortico-trabéculaire entre la corticale tumorale et la corticale de l'os porteur et entre l'os spongieux tumoral et l'os sain [19].
- Critère de localisation : localisation métaphysaire pour les exostoses des os longs ; développement de l'exostose en direction de la diaphyse.

Les os plats peuvent nécessiter l'utilisation d'une technique d'imagerie différente (tomodensitométrie ou IRM) pour obtenir un diagnostic précis [4,18].

Les radiographies de patients atteints de la MEM peuvent révéler un raccourcissement de l'ulna par rapport au radius [4,23]. Une autre caractéristique radiologique d'une exostose est sa tendance à croître dans la direction opposée à l'articulation la plus proche. Une atteinte du fémur peut être à l'origine d'une valgisation du col du fémur, d'une inégalité de longueur des membres et d'une petite taille [4,23].

**Le diagnostic est le plus souvent fait dans l'enfance. Néanmoins certains patients peuvent être dépistés à l'âge adulte devant :**

- Plusieurs excroissances osseuses
- Des douleurs tendineuses par conflit avec un ostéochondrome
- Une déformation ou un raccourcissement des membres supérieurs ou inférieurs
- Des douleurs articulaires, une raideur articulaire et une impotence fonctionnelle en rapport avec une arthrose
- Des épisodes de blocages articulaires en rapport avec un conflit généré par une exostose à développement articulaire

- Des douleurs neuropathiques par compression nerveuse
- Une douleur sur fracture d'une exostose
- Très rarement devant une petite taille, une compression vasculaire ou viscérale, un faux anévrisme artériel par conflit avec une exostose.

Chez l'adulte, les signes radiologiques sont :

- Critère de nombre : au moins deux exostoses doivent être identifiées [2,17].
- Critères confirmant la nature ostéochondromateuse :
  1. Ossification de surface sessile ou pédiculée, avec une double composante osseuse : une corticale périphérique et de l'os spongieux central
  2. La mise en évidence d'une continuité entre la corticale tumorale et la corticale de l'os porteur et entre l'os spongieux tumoral et le sain [19]
  3. La visibilité d'une fine coiffe cartilagineuse
  4. Le siège métaphysaire avec expansion vers la diaphyse.
- Troubles du modelage osseux (dans la MEM) : défaut de modelage des métaphyses des os longs, notamment des cols fémoraux courts et larges, coxa valga, *genu valgum*, raccourcissement de l'ulna.

Il n'y a aucun signe biologique d'appel d'une MEM. Cette affection n'est ni responsable d'un syndrome inflammatoire biologique ni d'anomalies du bilan phosphocalcique.

### 3.2.1. Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic est retenu devant l'association de :

- Signes cliniques associant à des degrés variables tuméfactions/excroissances des métaphyses des os longs, déformations squelettiques, limitations des amplitudes articulaires, douleurs en regard des lésions, voire un retard statural ;
- Signes radiologiques objectivant des exostoses multiples selon les critères ci-dessus ;
- Il peut être confirmé par l'étude moléculaire des gènes *EXT1* et *EXT2* mais cette exploration n'est pas indispensable pour établir le diagnostic [2,16,20].

Bien que le tableau clinico-radiologique soit caractéristique, certains diagnostics différentiels peuvent être évoqués.

#### 3.2.1.1. L'exostose solitaire

L'exostose solitaire est une excroissance osseuse bénigne fréquente (1 à 2 % de la population) [24]. En cas de lésion unique, des radiographies de l'ensemble du squelette doivent être réalisées afin de détecter d'autres lésions qui orienteraient vers une MEM.

#### 3.2.1.2. Les enchondromes

Les enchondromes sont des tumeurs bénignes faites de cartilage hyalin qui se développent en intra-osseux. Les enchondromes sont généralement asymptomatiques et localisés dans la médullaire des phalanges de la main [16]. Les enchondromes sont la deuxième tumeur cartilagineuse bénigne la plus fréquente après les exostoses [16].

### **3.2.1.3. Maladie d'Ollier / Syndrome de Maffucci**

La maladie d'Ollier ou enchondromatose multiple est une maladie osseuse rare non familiale. Elle se caractérise par l'apparition d'enchondromes qui altèrent le développement normal de l'os. Les enchondromes peuvent causer des déformations squelettiques, une asymétrie de longueur des membres, et ont un risque de dégénérescence maligne [2,20]. Lorsque des angiomes sont associés aux enchondromes, on parle de syndrome de Maffucci. [20].

Le critère le plus important pour distinguer les enchondromes des exostoses est leur aspect radiographique. Les exostoses sont situées à la surface des os alors que les enchondromes ont un développement intra osseux [20].

### **3.2.1.4. Maladie de Trevor**

Également appelée dysplasie épiphysaire hémimélique, la maladie de Trevor est caractérisée par un trouble de la croissance du tissu osseux épiphysaire [2,4]. Cette maladie entraîne la formation d'excroissances ostéocartilagineuses intra-articulaires ou juxtaarticulaires. Elle atteint, le plus souvent une épiphyse, parfois plusieurs, des os longs de façon unilatérale et médiale, avec une prédominance aux membres inférieurs. Elle est généralement diagnostiquée avant l'âge de 15 ans et atteint principalement les garçons. La croissance des lésions se termine à la maturation du squelette. Contrairement à la MEM, aucune transformation maligne n'a été décrite et il ne semble pas y avoir de transmission génétique [2,4,18].

### **3.2.1.5. Métachondromatose**

La métachondromatose est une maladie rare autosomique dominante causée par des mutations du gène *PTPN11*. La métachondromatose fait partie de la famille des enchondromatoses [2,4,15,19]. Elle est caractérisée par la présence de multiples enchondromes et d'exostoses. Ces dernières, de topographie métaphysaire, ont la particularité de s'orienter vers l'épiphyse. Elle se différencie de la MEM par la localisation des lésions, leur aspect et leur évolution. En effet, les ostéochondromes siègent préférentiellement aux pieds et aux mains. Ils peuvent diminuer en taille ou régresser spontanément [2,4]. Contrairement à la MEM, la métachondromatose n'entraîne pas de raccourcissement ou d'incurvation des os longs, ni de déformation ou de subluxation articulaires [4,20].

### **3.2.1.6. Syndrome de Langer-Giedion ou syndrome tricho-rhinophalangien de type II (PNDS disponible sur le site de l'HAS)**

Dû à une microdélétion du chromosome 8 emportant les gènes *TRPS1* et *EXT1* [13,19], ce syndrome se manifeste par une déficience intellectuelle variable, des signes cliniques de syndrome tricho-rhino-phalangien (dysmorphie faciale typique, pilosité rare (cheveux clairsemés), épiphyses en cône aux phalanges des mains, en lien avec le gène *TRPS1*), de possibles anomalies de développement et des exostoses multiples (en lien avec le gène *EXT1*) ainsi qu'une peau lâche (cutis laxa), une hypotonie et un thorax en entonnoir, [4,13,16,20].

### **3.2.1.7. Syndrome de Potocki-Shaffer**

Le syndrome de Potocki-Schaffer ou syndrome de la microdélétion 11p11 emporte plusieurs gènes dont les gènes *EXT2* et *ALX4* [4,19]. Ce syndrome se traduit par un défaut d'ossification du crâne, la présence de foramens pariétaux et des anomalies crâniofaciales (en lien avec le gène *ALX4*), de possibles syndactylies membraneuses des mains et des exostoses multiples (en lien avec le gène *EXT2*) et parfois un déficit intellectuel [4,14,19,20].

### **3.2.1.8. Fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)**

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante due à des mutations du gène *ACVR1*. La FOP est caractérisée par l'apparition d'ossifications hétérotopiques progressives formant du tissu osseux au sein de tissus extra squelettiques [4], notamment musculaires. Des exostoses peuvent exister dans cette pathologie. Elle affecte 1 personne sur 2 millions [4].

## **3.3. Bilan d'extension de la maladie**

### **3.3.1. Aspects cliniques**

L'examen clinique permet d'évaluer le nombre, la localisation des exostoses, la présence d'un trouble statique des membres et les limitations fonctionnelles [19].

- **Evaluation initiale du nombre et de la localisation des exostoses**

Le nombre d'exostoses est extrêmement variable d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille [20]. Les exostoses augmentent en nombre et en taille pendant la croissance puis cessent de croître à la puberté. L'apparition de nouvelle(s) exostose(s) est exceptionnelle après la puberté [4, 8, 20].

Le squelette est atteint de façon plus ou moins symétrique [20]. Les exostoses sont plus fréquentes dans les régions métaphysaires du fémur proximal et distal, du tibia proximal et distal, de l'humérus proximal, du radius distal et de l'ulna distale. Les atteintes du radius proximal, de l'ulna proximale et de l'humérus distal sont plus rares [16,20]. Les localisations découvertes en premier sont souvent les côtes et le tibia proximal, en raison de leur caractère superficiel. Elles sont rarement situées dans les os du carpe et du tarse. Les exostoses ne touchent jamais les os du visage, car ces os se développent par ossification intra membraneuse [16].

Les sites anatomiques les plus touchés sont les suivants : les genoux, les épaules, les chevilles et les poignets [20,21]. Les côtes, le rachis, les omoplates et le bassin sont moins souvent atteints. Plus de la moitié des patients atteints de la MEM présente des exostoses aux hanches [9], principalement du fémur proximal [1,8]. Bien qu'elles soient généralement asymptomatiques, les exostoses de cette topographie peuvent être associées à une dysplasie de hanche, une subluxation de hanche, un conflit antérieur, voire une arthrose précoce [8].



## Evaluation initiale des déformations des membres

### ➤ Membres supérieurs :

Les exostoses situées à l'avant-bras peuvent entraîner un asynchronisme de croissance avec un raccourcissement de l'ulna, à l'origine d'une incurvation du radius et d'une main bote ulnaire. Cela entraîne une limitation de la pronosupination souvent bien tolérée fonctionnellement car d'apparition progressive. Cet asynchronisme de croissance entre les 2 os de l'avant-bras peut être à l'origine d'une subluxation voire d'une luxation de la tête radiale [16].

### ➤ Membres inférieurs

- **La coxa valga** est la principale déformation décrite à la hanche chez les patients atteints de la MEM, due à des exostoses qui peuvent englober le col du fémur et le trochanter mineur [9,12]. Plus rarement, sont observées des **exostoses acétabulaires** qui peuvent être à l'origine d'un **conflit articulaire** [16].
- **Genu valgum** : près d'un tiers des patients développent un **genu valgum** avec un risque d'arthrose précoce [1,2,4,12,19]. De plus, la progression de la déformation pourrait conduire à une subluxation de la rotule et à des troubles fémoro-patellaires [16]. Un **genu varum** est parfois observé.
- **Inégalité de longueur des membres inférieurs**. Un quart des patients présente une différence de longueur du membre [16].
- L'articulation de **la cheville** peut également être déformée en **valgus**. Le raccourcissement de la fibula est à l'origine de cette déformation avec un interligne oblique, une épiphyse triangulaire et une subluxation médiale du talus [1,2,4,12,16,19].

**Tableau A : résumé des atteintes orthopédiques les plus fréquentes rencontrées chez les patients atteints de la MEM**

Atteintes orthopédiques	Fréquence
Raccourcissement ulnaire avec courbure du radius	39% - 60 % [1,2,4,12,19]
Déformation de la cheville	2% - 54 % [1,2,4,12,19]
Inégalité de longueur des membres	10% - 50 % [1,2,4,12,19]
Déficit statural	37% - 44 % [2,4,19]
Genu valgum ou genu varum	8% - 33 % [1,2,4,12,19]

### 3.3.2. Aspects radiologiques

Le bilan radiologique permet de caractériser les lésions ostéochondromateuses et de confirmer le diagnostic de la MEM. Il est orienté par la clinique. Les exostoses sont caractérisées par la continuité entre la corticale et l'os spongieux de la lésion de surface et de l'os porteur [4,18]. Pour établir un diagnostic de la MEM par imagerie, au moins deux exostoses doivent être identifiées [2,17].

La taille des exostoses peut varier considérablement [2]. Elles sont sessiles ou pédiculées selon que leur base d'implantation est respectivement large ou étroite. Dans la forme pédiculée, l'exostose s'incline pour se disposer parallèlement à la diaphyse tout en s'éloignant de la plaque physaire en cours de croissance [19].

### Radiographies standard et système EOS

La radiographie est la méthode d'imagerie de référence à visée diagnostique pour la MEM. Elle met facilement en évidence les exostoses et les déformations osseuses dans la grande majorité des cas [16].

Elle montre bien la continuité corticale et trabéculaire entre l'exostose et l'os porteur [19]. Les os plats peuvent nécessiter la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) pour montrer la continuité corticospongieuse [4,18].

Il est conseillé de privilégier l'utilisation du système EOS dans le suivi ce qui limite l'irradiation du patient.

### Imagerie par résonance magnétique (IRM)

La radiographie est généralement suffisante pour poser le diagnostic d'exostose [10]. Cependant, la radiographie est, en raison de sa nature bidimensionnelle, limitée dans l'évaluation de zones anatomiques complexes telles que le bassin ou la colonne vertébrale. Dans ces cas, l'IRM et la TDM permettent de mieux décrire la continuité cortico-trabéculaire pathognomonique de la lésion et de l'os porteur [17].

- L'IRM est choisie pour sa grande capacité de contraste tissulaire. L'IRM permet de mesurer l'épaisseur de la **coiffe cartilagineuse** [6,17,23] en particulier en cas d'exostose solitaire chez l'adulte ou en cas de **suspicion de dégénérescence**.
- L'IRM rachidienne est également recommandée comme technique de dépistage pour identifier les exostoses pouvant conduire à une compression médullaire [4,19]. Elle est **conseillée de façon systématique vers l'âge de 10 ans avant la poussée pubertaire** [7].
- L'IRM est la technique de choix en cas de **suspicion de malignité**. Les chondrosarcomes développés sur exostose correspondent à une dégénérescence de la coiffe cartilagineuse. Ils sont généralement de grande taille, avec une coiffe cartilagineuse désorganisée, d'épaisseur supérieure à 2 cm, de surface lobulée (normalement la surface est lisse), avec une intensité de signal élevée sur les images pondérées en T2 et en séquence STIR. Il existe des calcifications de type cartilagineux dans les tissus mous en dehors de la coiffe (elles seront bien mieux visualisées à la TDM). La prise de contraste de la coiffe pathologique est marquée et de cinétique plutôt rapide (alors qu'une coiffe normale a un signal inchangé). C'est l'épaisseur de la coiffe en T2 qui peut inquiéter (ex, coiffe épaisse chez l'adulte) ou l'évolution sur des examens successifs. Cependant, il n'est pas toujours possible de faire la distinction entre exostose et chondrosarcome de bas grade sur le seul aspect morphologique.

## Échographie

- L'épaisseur de la coiffe cartilagineuse, généralement hypoéchogène, peut être mesurée en échographie [4]. Cette technique ne s'adresse qu'aux lésions superficielles.
- Une coiffe supérieure à 2 cm est considérée comme évocatrice d'une transformation maligne chez un adulte. La coiffe cartilagineuse varie grandement en fonction de la maturité du squelette et peut atteindre 3 cm dans la population pédiatrique [4,16,23].
- L'échographie peut être utile pour différencier une bursite d'une transformation maligne [4,18]. L'échographie – Doppler peut également être utilisée pour évaluer un pseudo anévrisme de l'artère poplitée ou tout autre trouble vasculaire causé par la présence d'une exostose [4], ou pour apprécier le retentissement sur un nerf de voisinage.

## Tomodensitométrie (TDM)

- La tomodensitométrie est la technique de choix pour identifier des exostoses au du rachis, de la base du crâne, des scapulas et des côtes [4,18].
- La TDM centrée peut montrer l'implantation étroite du pied de l'exostose, ce qui peut être difficile voire impossible à visualiser sur les radiographies [4,18]. De plus, plusieurs études ont utilisé la TDM comme méthode complémentaire pour le diagnostic des exostoses et chondrosarcomes [4,18], montrant parfaitement la structure de l'os porteur et de l'exostose, une éventuelle fracture de l'exostose, une éventuelle ostéolyse de l'exostose plus ou moins associée à des calcifications dans les tissus mous voisins en faveur d'un chondrosarcome.
- Pour l'évaluation pré-chirurgicale des structures environnantes, l'IRM est supérieure à la TDM [4,18]. En pratique les deux examens sont souvent demandés par le chirurgien.
- Chez l'enfant, afin de limiter l'exposition aux radiations ionisantes, on préférera l'IRM.

## Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse et le TEP au 18-Fluorodeoxyglucose (18F-TEP-FDG) permettent d'identifier les exostoses métaboliquement actives [18]. En cas de dégénérescence chondrosarcomateuse, la fixation est plus intense. Cependant, la capacité de discrimination entre une exostose non compliquée et une transformation maligne est faible, ce qui limite l'utilité de ces examens en 1<sup>ère</sup> intention, compte tenu de la dose de rayonnement délivrée [16] et du coût.

## 3.4. Résumé de l'évaluation initiale

Au moment du diagnostic, quel que soit l'âge :

- Evaluation initiale au moment du diagnostic par un examen clinique et des radiographies simples centrées, segment par segment, sur le squelette en totalité, **en évitant le système EOS.**
- Le suivi est guidé 1) par la clinique et 2) par les localisations initiales, sans que l'on puisse définir et proposer un rythme particulier.
- Le suivi d'une atteinte des membres inférieurs doit bénéficier de l'exploration par système EOS pour évaluation d'un trouble statique (asymétrie de longueur, coxa valga, déformations des genoux ou des chevilles)

CLINIQUE
Poids
Taille
IMC
Courbe de croissance (enfant)
Périmètre crânien (enfant)
Palpation et cartographie des exostoses : localisation et taille
Douleurs en regard des exostoses
Recherche d'une hyperlaxité
Examen des mobilités articulaires
Statique rachidienne
Recherche d'une inégalité de longueur des membres
Evaluation d'un trouble statique des membres inférieurs : Genu valgum ou varum ; déformation de la cheville , Mesure de l'écart inter-malléolaire et inter-condylien
Recherche d'un raccourcissement ulnaire avec incurvation du radius
Evaluation de la force musculaire
Examen neurologique incluant l'évaluation de la sensibilité et motricité, Réflexes ostéo-tendineux, recherche de signes pyramidaux et de troubles sphinctériens
Palpation des pouls périphériques
Echelle de qualité de vie

	Bilan initial pour tous	Suivi jusqu'à 10 ans	Suivi 10 ans- transition	Suivi adulte
<b>Rythme de suivi clinique</b>	Au diagnostic	1 fois par an	1 fois par an	1 fois tous les 2 ans
<b>Radiographies du squelette entier<sup>1</sup></b>	X			
<b>Radiographies centrées sur les exostoses repérées cliniquement</b>	X	Si besoin : - Evaluation d'une déformation, douleur, limitation articulaire - Bilan pré-opératoire		
<b>EOS squelette entier<sup>2</sup></b>	Pas au diagnostic initial	Fréquence déterminée par la consultation, tous les 1 à 2 ans		Tous les 2 ans
<b>TDM thoracique<sup>3</sup></b>			Vers 10 ans	
<b>IRM pan rachidienne<sup>4</sup></b>			A 10 ans +/- fin de puberté	En cas de douleur ou de signe neurologique

<b>IRM des ceintures scapulaires et pelviennes ET/OU IRM corps entier (comprenant le rachis) avec séquences STIR dans les plans frontal et sagittal)</b>			Systématique en fin de puberté *	Si des exostoses y sont palpées ou vues sur les radiographies OU dans les formes sévères avec de multiples exostoses (risque accru de dégénérescence)
--	--	--	----------------------------------	---

<sup>1</sup> Evaluation initiale au moment du diagnostic par radiographies simples centrées, segment par segment, sur le squelette en totalité, en évitant le système EOS.

<sup>2</sup> Pour le suivi, on privilégiera un système de faible irradiation de type EOS. On peut le remplacer par un EOS télérachis et une pangonométrie des membres inférieurs, mais il faudra alors compléter par des radiographies des membres supérieurs. On recherchera des exostoses sur la ceinture pelvienne, autour des genoux, des épaules, des poignets, et sur le rachis. On recherchera une déviation scoliotique.

<sup>3</sup> L'exploration du gril costal est réalisée au mieux par un examen tomodensitométrique « *low-dose* ».

<sup>4</sup> Permet de rechercher des exostoses endo-canalaires et un éventuel retentissement sur la moelle, et de rechercher des exostoses endo-thoraciques pouvant être présentes de T1 à T12

\* Si des exostoses ont été détectées sur la ceinture scapulaire ou pelvienne, d'un volume significatif, on réalisera un suivi en IRM tous les trois ans, même si ces exostoses sont asymptomatiques.

## 4. Évaluation de la sévérité / principales complications

### 4.1. Sévérité de la maladie des exostoses multiples

La fréquence des complications n'est pas bien connue dans la MEM car il existe peu d'études de cohorte [3] et la majorité des publications rapportant des complications correspond uniquement à des séries de cas avec revue de la littérature.

Les mutations de *EXT1* sont associées aux formes les plus graves et aux transformations malignes des exostoses en chondrosarcomes [35-37].

De plus, une MEM plus sévère est décrite chez les individus porteurs de mutations *EXT1* (en comparaison aux individus porteurs d'une mutation *EXT2*), notamment en termes de :

- Petite taille
- Déformation du squelette
- Atteintes fonctionnelles

Les autres facteurs de risque à prendre en compte dans la sévérité, toutes mutations confondues, sont :

- Âge précoce au diagnostic
- Nombre important d'exostoses
- Présence d'exostoses rachidiennes

## 4.2. Principales complications

En raison de leur taille et de leur nombre important, les exostoses peuvent être responsables de conflits avec les tissus environnants, notamment les muscles, les tendons, les vaisseaux, la peau, la plèvre, et la moelle épinière, créant des complications ou des préoccupations esthétiques [3,26].

### 4.2.1. Complications ostéoarticulaires

#### Diminution des amplitudes articulaires

Les exostoses peuvent limiter les mouvements par encombrement stérique (notamment à l'arrière du genou ou aux hanches) ou par déformation des rapports anatomiques (notamment aux avant-bras) [19].

#### Fractures

Les exostoses pédiculées peuvent parfois se compliquer de fractures après un traumatisme local [16,17]. La fréquence des fractures est estimée à 5% des patients atteints de MEM [2,4]. La radiographie conventionnelle est souvent suffisante pour démontrer une fracture [17].

#### Scoliose

La scoliose est plus fréquente dans la MEM que dans la population générale. La sévérité de la maladie pourrait être un facteur prédictif de scoliose ( $> 20^\circ$ ) [16,27].

#### Arthrose

L'arthrose de hanche et des genoux est fréquente chez l'adulte atteint de MEM. Les lésions cartilagineuses sont secondaires aux déformations des membres inférieurs (en particulier sur genu valgum pour l'arthrose du genou, les *coxa valga* sur des hanches par ailleurs souvent dysplasiques par insuffisance de couverture et les déformations en valgus de l'articulation tibio-talienne).

#### Érosion osseuse

La croissance d'une exostose peut parfois provoquer une érosion de l'os adjacent [16]. Aux membres inférieurs, l'érosion la plus décrite est celle de la fibula distale provoquée par une exostose provenant du côté latéral du tibia distal [16].

#### Bursites

Un frottement mécanique répété entre les exostoses et les tissus mous adjacents peut entraîner la formation d'une bursite, notamment à la hanche et de l'épaule [4,18,23]. Les bursites doivent être distinguées en imagerie médicale des chondrosarcomes [4]. Les radiographies ne permettent pas de diagnostiquer les bursites [18]. L'échographie et l'IRM sont les examens les plus performants pour mettre en évidence une collection liquidienne au contact du cartilage de la coiffe cartilagineuse [18].

### 4.2.2. Complications vasculaires

Les complications vasculaires sont décrites dans 11% des cas [5,31], principalement au niveau des membres inférieurs.

- **Pseudo-anévrismes et/ou phénomènes ischémiques (claudication artérielle ou ischémie)** [4,18,23,29]. L'artère poplitée est la plus souvent impliquée en raison de la prévalence élevée d'exostoses fémorales distales et du tibia proximal, associées à l'incapacité de l'artère poplitée à se déplacer, devenant ainsi ancrée dans l'exostose [17,18,31]. Les complications vasculaires sont possibles quelle que soit la localisation si l'exostose est suffisamment volumineuse et adjacente à un vaisseau [32]. Les symptômes cliniques incluent une douleur, une tuméfaction, et plus rarement une claudication artérielle et/ou une masse pulsatile palpable [4].
- **Compression veineuse** : l'atteinte veineuse, plus rare que l'atteinte artérielle, consiste le plus souvent en une compression de la veine poplitée par l'exostose pouvant se compliquer de **thrombose** [31].

**L'échographie en mode Doppler** constitue la méthode de 1<sup>ère</sup> intention pour rechercher les complications vasculaires. Le pseudo anévrisme est exploré au mieux par une angio-TDM ou une angio-IRM [18].

#### 4.2.3. Complications neurologiques

Les complications neurologiques sont le résultat d'une compression directe, par une exostose, de la moëlle épinière ou des nerfs adjacents [23].

Les signes cliniques évoquant une compression médullaire par une exostose rachidienne cervicale incluent : des troubles de la marche, une faiblesse ou un engourdissement, un syndrome pyramidal, et des troubles sphinctériens [4]. Les localisations cervicales sont les plus fréquentes et le plus souvent isolées [18].

**Par conséquent, il convient de dépister systématiquement les exostoses rachidiennes par une IRM panrachidienne lors de la croissance vers 10 ans et en fin de croissance [16,30,33].**

Cet examen sera réalisé avant la poussée de croissance pubertaire à 10 ans ou avant en cas de douleurs ou d'anomalie(s) de l'examen neurologique [17]. Lorsqu'une exostose rachidienne est détectée, la TDM permettra une meilleure analyse de la lésion et de son pédicule.

Une compression d'un nerf [25,28], un piégeage ou une irritation de la structure neurale peuvent survenir lorsque les exostoses sont situées dans des régions particulières, telles que le creux axillaire, la fibula proximale ou des régions à proximité de structures nerveuses situées près des surfaces osseuses [16]. Il en résulte une douleur neuropathique, des paresthésies, voire un déficit moteur [16,25].

#### 4.2.4. Hémithorax spontané et autres complications des exostoses thoraciques

Les exostoses costales sont pour la plupart asymptomatiques. Cependant, elles peuvent causer des complications intrathoraciques rare :

- hémithorax spontané [7,56,57].
- pneumothorax



- lésions de la plèvre, du poumon, du diaphragme ou du péricarde [16,34].

Le TDM est la modalité de choix pour identifier et caractériser ces lésions costales et pour aider à la planification de la résection chirurgicale [17].

#### 4.2.5. Évolution carcinologique

Le risque de transformation maligne sarcomateuse est estimé entre 1 et 5% [2,19,35,38].

La transformation maligne peut survenir pendant l'enfance ou l'adolescence, mais le risque augmente surtout avec l'âge [4,19,39]. Les sites axiaux, tels que le bassin, la scapula, les côtes et le rachis, sont les plus à risque de dégénérescence [19,20].

Les chondrosarcomes sur exostose peuvent être classés du grade I à III, le grade I ayant un meilleur pronostic que les tumeurs de grade II ou III [4]. Les transformations malignes des exostoses sont le plus souvent de grade I. Il peut exister un secteur dédifférencié, associé à un chondrosarcome de grade I. Le pronostic est alors similaire à un chondrosarcome de grade III. Le traitement de ces chondrosarcomes est essentiellement chirurgical.

- Les chondrosarcomes de grade I ont un taux de survie à 5 ans de 90%. Ils ne provoquent généralement pas de métastases, mais récidivent fréquemment et peuvent évoluer vers un chondrosarcome plus agressif de grade plus élevé.
- Les chondrosarcomes de grade II ont un taux de survie à 5 ans de 60%.
- Les chondrosarcomes de grade III ont un taux de survie à 5 ans de 40% [4].

La présence d'une douleur est un indicateur d'agressivité. À l'inverse, l'absence de douleur indique un chondrosarcome moins agressif et de grade plus faible [4]. Une croissance rapide et une douleur croissante [2,19], en particulier chez les adultes, sont des signes de transformation sarcomateuse. De plus, une coiffe cartilagineuse volumineuse (visualisée en IRM ou tomodensitométrie) d'une épaisseur supérieure à 2 cm et multinodulaire ou irrégulière suggère fortement un chondrosarcome [23].

**Les biopsies sont à éviter [40]. Le diagnostic est basé sur la clinique et l'imagerie (TDM + IRM). Lorsque le diagnostic de transformation sarcomateuse est retenu, une résection carcinologique est réalisée d'emblée dans un centre de référence prenant en charge ce type de pathologie (centre RESOS labellisé par l'INCA). La stratégie thérapeutique est décidée en RCP.**

#### 4.2.6. Complications psychologiques

La MEM peut être à l'origine de complications psychologiques et socio-professionnelles [16]. Les déformations des membres et le déficit statural relatif peuvent être vécus comme un préjudice esthétique.



Les enfants scolarisés peuvent rencontrer des difficultés dans les domaines de l'éducation physique, l'écriture et les tâches informatiques. La moitié des patients adultes occupant un emploi rémunéré rencontrent des difficultés au cours de leur activité professionnelle, 28% doivent arrêter leurs activités et 21% doivent s'adapter à leur poste de travail. Les patients atteints de la MEM sont limités dans la pratique sportive [16].

#### **4.2.7. Autres complications rares**

- Rares cas d'obstruction urinaire ou intestinale [19].
- Les exostoses localisées au rachis cervical peuvent être à l'origine d'une dysphagie [4,30].
- Fréquence accrue de césariennes : la fréquence des césariennes paraît plus élevée (multipliée par 2) chez les femmes atteintes de MEM, en raison de la morphologie du pelvis et/ou de la présence d'exostoses intra pelviennes [5,16].

### **4.3. Annonce du diagnostic et information du patient**

L'annonce diagnostique est faite lors d'un entretien dédié par un spécialiste expert de la maladie appartenant à un Centre de Référence ou de Compétence en présence du patient et de ses parents si ce dernier est mineur. Le patient recevra des explications sur la prise en charge et l'évolution de la pathologie. Les coordonnées des associations de patients sont communiquées au patient.

## 5. Conseil génétique

La MEM est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. La MEM est due à une mutation perte de fonction dans l'un des deux gènes suivants : l'exostosine-1 (*EXT1*) ou l'exostosine-2 (*EXT2*). La plupart des mutations sont familiales et environ 10% des cas sont sporadiques, du fait de la survenue de mutations *de novo* [3]. Ces gènes *EXT1* ou *EXT2* (localisés respectivement en 8q24 et 11p11-p12) [2,42] sont des gènes suppresseurs de tumeurs et codent pour des glycotransférases, appelée exostosines, nécessaires à la synthèse des héparanes sulfates [46].

Les gènes *EXT1* et *EXT2* ont une séquence assez similaire, notamment au niveau de leur extrémité C-Terminale [41]. La plupart des mutations de ces 2 gènes sont des mutations inactivatrices, type non-sens, décalages du cadre de lecture ou localisées au niveau du site d'épissage, ou plus rarement faux-sens, qui conduisent à une terminaison prématurée des protéines EXT, et donc à une activité réduite ou haploinsuffisance (75-80%). Les mutations faux sens, plus rares, mènent également à la perte de fonction de la protéine EXT [2,20,24]. Ainsi la présence d'une mutation hétérozygote simple de *EXT1* ou *EXT2* conduit à un déficit partiel en **héparane sulfate** [3,46]. Un tel déficit partiel peut affecter divers processus et mécanismes physiologiques, notamment le métabolisme des lipides [3]. La formation d'exostose nécessiterait un second événement (ou une perte d'hétérozygotie (atteinte des 2 allèles du gène *EXT1* ou *EXT2*)), présent dans l'exostose qui permettrait une perte de fonction complète et un défaut complet de la synthèse d'héparane sulfate [3].

Plusieurs études menées chez des patients caucasiens et japonais, ont montré que le gène *EXT1* était plus fréquemment muté que le gène *EXT2* [20,43,47]. Une étude de 36 familles chinoises EXT a révélé que *EXT1* semble beaucoup moins fréquent dans la population chinoise, bien que la fréquence de la mutation *EXT2* soit similaire dans les populations caucasiennes et chinoises [48].

Par ailleurs, il semblerait que la MEM soit plus sévère en cas de mutation *EXT1* qu'en cas de mutation *EXT2* (voir chapitre Évaluation de la sévérité / principales complications) [37,44,45]. [35].

L'exploration génétique n'est pas indispensable pour établir le diagnostic qui est avant tout clinico-radiologique, elle permet de le confirmer.

Pour confirmer le diagnostic moléculaire, en 2013, Wuyts *et al* proposaient la stratégie suivante [19]:

1. Séquencer *EXT1* en premier : les variants pathogènes *EXT1* sont plus fréquemment détectés que les variants pathogènes *EXT2*.
2. Si aucun variant pathogène n'est détecté dans *EXT1* par analyse de séquence, *EXT2* est à séquencer.
3. Si aucun variant pathogène n'est identifié dans *EXT1* ou *EXT2* par analyse de séquence, une analyse de délétion/duplication des 2 gènes est à envisager. Cette

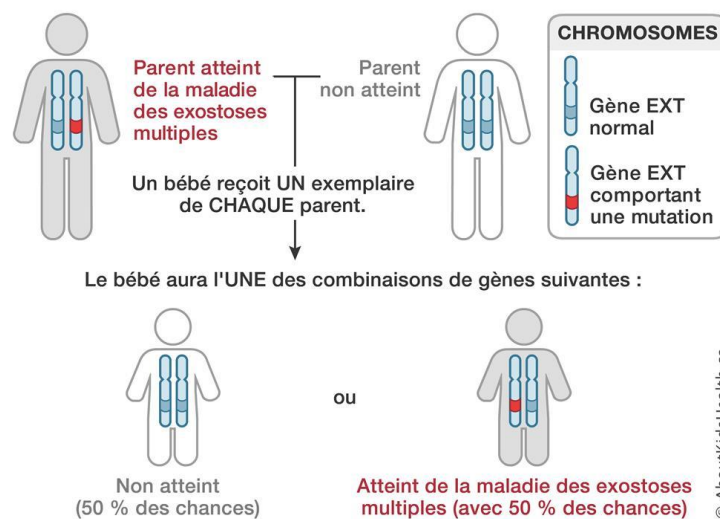
analyse augmente la taux de détection de mutations de 85% à 95% par rapport à une analyse de séquence des gènes *EXT1* et *EXT2* [4,19].

Actuellement, l'avènement du séquençage haut débit (NGS) a modifié cette stratégie, car il permet l'analyse des deux gènes, et détecte à la fois les mutations ponctuelles et les micro-réarrangements intra-géniques. **La stratégie actuelle est donc de procéder à l'analyse de l'ADN des patients par séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS). Les mutations suspectées sont ensuite confirmées par le séquençage Sanger et les micro-réarrangements par technique MPLA [49,50].**

Le conseil génétique permet de donner aux patients et aux familles des informations sur le risque de transmission à la descendance. Pour une personne atteinte le risque de transmission à la descendance à chaque grossesse est de 50 %. La section suivante traite de l'évaluation des risques génétiques et de l'utilisation des antécédents familiaux et des tests génétiques pour clarifier le statut génétique des membres de la famille.

**Figure 1 Hérité de la maladie des exostoses multiples**

Source : <https://www.aboutkidshealth.ca/fr/>



### 5.1. Mode de transmission et risques pour les autres membres de la famille

La MEM est une maladie génétique autosomique dominante, ce qui signifie que le risque de transmission de la maladie à la descendance est de 50 % [19].

### **5.1.1. Pour les parents d'un malade**

Environ 90% des patients atteints de la MEM ont un parent également atteint. 10 % des patients ont deux parents indemnes ; il s'agit dans ce cas de néomutations ou mutations *de novo*, c'est-à-dire d'une mutation survenue au moment de la fécondation [19,51].

On ne peut affirmer qu'il s'agit d'une néomutation que si les deux parents ont eu un test génétique négatif alors que l'anomalie a pu être mise en évidence chez l'enfant atteint. En effet, cette affection est d'expression variable, y compris à l'intérieur d'une même famille, et l'un des deux parents peut avoir une forme légère non reconnue au moment du diagnostic chez l'enfant [51].

### **5.1.2. Pour les frères et sœurs d'un malade**

Le risque dépend du statut génétique des parents. Les frères et sœurs d'un malade ont un risque sur deux d'être également atteints si l'un des deux parents a la maladie. En revanche, si les parents sont indemnes, en cas de mutation *de novo* chez la personne atteinte, le risque pour les frères et sœurs peut être considéré comme pratiquement nul [51].

### **5.1.3. Pour les enfants d'un malade**

Les personnes atteintes ont 50% de risque de transmettre la pathologie à leur enfant. La MEM a une pénétrance de presque 100% (Selon Wuyts et al. 2013, la pénétrance est de 96% chez les femmes et 100% chez les hommes). Si la mutation est identifiée chez le cas index, un diagnostic prénatal ou un diagnostic pré-implantatoire est techniquement possible [2,51].

Néanmoins, au vu de l'aspect éthique, les indications de diagnostic anténatal doivent être discutées au cas par cas au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), si possible en présence d'un spécialiste de la pathologie.

## 6. Prise en charge chirurgicale

Le traitement dépend de la symptomatologie et du retentissement fonctionnel. L'approche thérapeutique de la MEM est essentiellement chirurgicale. Il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique spécifique [16].

### 6.1. Indications chirurgicales chez l'enfant

La chirurgie n'est envisagée que pour les exostoses symptomatiques. L'objectif n'est pas d'enlever toutes les exostoses en particulier chez l'enfant, car on craint des récives avec la croissance, même si les exérèses ont été très complètes.

Une **chirurgie d'exérèse** peut être indiquée avant la fin de la croissance en cas de [61] :

- Symptomatologie très invalidante :
  - Exostose douloureuse
  - Gêne fonctionnelle liée à la taille de l'exostose
  - Signes cliniques de conflit avec les structures environnantes : tendineuses, nerveuses, vasculaires
- Complication
- Association à une ostéotomie ou autre intervention

Les autres types d'intervention sont :

- 1- Chirurgie de correction d'une déformation squelettique
- 2- Chirurgie de correction d'une inégalité de longueur d'un membre

Environ 70% des personnes atteints de la MEM subissent une intervention chirurgicale avant l'âge de 18 ans [4]. Une surveillance attentive est nécessaire afin de bien poser les indications opératoires et de prévenir certaines complications.

Le nombre d'interventions qu'un malade aura à subir au cours de sa vie est extrêmement variable d'une personne à l'autre [16]. La résection prophylactique n'est suggérée que si l'exostose est considérée comme menaçante du fait de la proximité avec des structures vasculo-nerveuses [60] et dans certaines localisations particulières que sont le rachis et l'avant-bras chez l'enfant.

**Les patients doivent être bien informés qu'ils doivent consulter un médecin rapidement en cas de modification de la symptomatologie à l'âge adulte en raison du risque de dégénérescence des exostoses en particulier du squelette axial [2].**

### 6.2. Indications chirurgicales chez l'adulte

Une chirurgie d'exérèse peut être indiquée chez l'adulte en cas de [61] :

- Suspicion de dégénérescence maligne
- Exostose douloureuse
- Gêne fonctionnelle liée à la taille de l'exostose
- Signes cliniques de conflit avec les structures environnantes : tendineuses, nerveuses, vasculaires
- Complications vasculaires ou neurologiques
- Association à une ostéotomie ou autre intervention

Même si la dégénérescence des exostoses est rare, elle doit être surveillée et l'intervention chirurgicale devra être faite rapidement.

En cas de dégénérescence maligne, la chirurgie du chondrosarcome représente le premier choix : la résection chirurgicale seule est généralement suffisante car il s'agit le plus souvent de lésions de bas grade. L'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie adjuvantes n'a pas été démontrée dans les chondrosarcomes secondaires et leur utilisation reste donc controversée. Les quelques cas de chondrosarcome différencié nécessitent également une intervention chirurgicale : ils ont tendance à être plus résistants à la radiothérapie et à la chimiothérapie, en raison d'une mauvaise vascularisation, d'un pH bas et d'une pression interstitielle élevée [16].

Les autres types d'intervention sont :

1. Chirurgie de correction d'une déformation squelettique
2. Chirurgie de correction d'une inégalité de longueur d'un membre
3. Chirurgie de remplacement articulaire pour omarthrose, coxarthrose ou gonarthrose secondaire invalidante

En tout, 67% des patients atteints de MEM nécessitent un geste chirurgical à l'âge adulte [4].

**Les patients doivent être bien informés qu'ils doivent consulter un médecin rapidement en cas de modification de la symptomatologie en raison du risque de dégénérescence des exostoses en particulier du squelette axial [2].**

La chirurgie de remplacement articulaire par une prothèse totale ou partielle peut être indiquée en cas d'arthrose (omarthrose, coxarthrose ou gonarthrose) invalidante et résistant au traitement médical. Le traitement médical d'une arthrose secondaire dans le cadre d'une maladie exostosante repose sur le même principe que pour une arthrose primitive habituelle : un traitement médicamenteux associant des antalgiques et des anti-inflammatoires, des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes ou d'acide hyaluronique, associé à de la rééducation.

Si le remplacement articulaire par une prothèse est envisagé, il existe quelques spécificités techniques liées à la maladie exostosante : il faudra tenir compte de la déformation osseuse souvent importante (*coxa valga*, *genu valgum*) ainsi que de la qualité de l'os spongieux, souvent médiocre. Il est préférable que le patient soit pris en charge dans un centre de référence spécialisé afin que le dossier soit discuté par l'ensemble de l'équipe, en particulier pour les choix techniques. D'une manière générale le cimentage des implants est préférable sans que cela soit une règle absolue. Dans certains cas une prothèse sur-mesure sera discutée.

### 6.3. Résection des exostoses : principes de la chirurgie

- La résection des exostoses répond à des règles précises :
  - Il convient de minimiser les pertes sanguines.

Il ne faut enlever qu'un nombre raisonnable d'exostoses au cours d'une séance chirurgicale et ne pas imposer au patient des immobilisations post-opératoires inconfortables.

- La résection des exostoses peut être plus ou moins facile en fonction des localisations et de la taille de celles-ci. Elles peuvent être réséquées en monobloc en cas d'exostoses pédiculées [16,58] ou de façon morcelée chez l'enfant en cas de volume important, d'exostoses sessiles ou d'exostoses développées autour d'un vaisseau ou d'un nerf.
- L'excision des exostoses doit inclure la coiffe cartilagineuse et le périoste pour limiter le risque de récurrence [19].
- En cas de résection d'une exostose à base d'implantation sessile du membre inférieur, il est parfois nécessaire de réaliser une ostéosynthèse préventive.

Chez l'adulte, un bilan d'imagerie est obligatoire en cas de modification du volume ou de la symptomatologie fonctionnelle. Une TDM ou IRM est indispensable afin de préciser l'épaisseur de la coiffe cartilagineuse. Une coiffe de plus de 2 cm d'épaisseur et/ou nodulaire ou irrégulière est un signe suspect de transformation maligne.

**Lorsque l'imagerie est caractéristique d'une transformation maligne, il n'y a pas de place pour une biopsie préalable.** En effet cette biopsie peut n'intéresser qu'une zone sans transformation maligne. **Il convient de réaliser une résection large emportant le pied de l'exostose, la corticale en regard et toute la coiffe cartilagineuse** [60].

### 6.4. Chirurgie des membres supérieurs

#### Avant-bras

Le traitement est chirurgical pour les exostoses symptomatiques à l'origine de douleurs. La limitation de mobilité est souvent bien tolérée car d'apparition progressive et ne justifie pas à elle seule une intervention chirurgicale, d'autant plus que la récupération de la pronosupination est souvent incomplète après la chirurgie.

La chirurgie de l'avant-bras peut impliquer l'excision d'une ou plusieurs exostoses, une ostéotomie de réorientation et /ou des procédures d'allongement de l'ulna afin d'améliorer la fonction et limiter les risques de luxation de la tête radiale chez l'enfant [53].

Les exostoses proximales, radiales ou ulnaires ainsi que l'asynchronisme de longueur entre les deux os de l'avant-bras sont des facteurs favorisant la luxation de la tête radiale. Une surveillance régulière permet ainsi de dépister un tout début d'excentration afin de proposer une chirurgie préventive par exérèse des exostoses proximales si celles-ci sont présentes ou par correction de l'asynchronisme de longueur [61].

En cas de chirurgie de l'avant-bras, des radiographies de face et de profil de l'avant-bras entier sont nécessaires pour [52] :

- Visualiser la présence d'exostoses symptomatiques et limitant la fonction
- Définir les déformations des deux os de l'avant-bras
- Visualiser les articulations du coude et du poignet
- Déterminer le siège de la déformation en cas de planification d'ostéotomies et/ou d'allongement ulnaire.

Ces radiographies peuvent être techniquement difficiles en raison de la limitation de la pronosupination et on peut s'aider d'un support pour placer l'avant-bras, l'épaule étant à 90° d'abduction, et le coude à 90° de flexion [52].

### Particularités chez l'enfant

La reprise de croissance après exérèse précoce des exostoses de l'extrémité inférieure de l'ulna n'a pas été démontrée dans la littérature. La chirurgie ne semble pas justifiée actuellement en l'absence de symptomatologie fonctionnelle. Une surveillance attentive à la fois clinique, à la recherche d'une déviation en main bote ulnaire et/ou d'une déformation du coude avec l'apparition d'un cubitus varus, et radiologique est essentielle de manière à pouvoir **prévenir la luxation de la tête radiale**, qui est le facteur pronostique majeur [52]. Celle-ci est en effet définitive et est responsable de douleurs et d'une baisse de force musculaire.

Cette surveillance régulière est essentielle car il n'a pas été mis en évidence de critères radiologiques précis (en particulier la différence de longueur entre les 2 os de l'avant-bras qu'elle soit exprimée en centimètre ou en pourcentage) prédictifs de la luxation. L'excentration de la tête radiale peut survenir aussi bien chez le jeune enfant que chez les enfants plus âgés, autour de l'adolescence. La difficulté chez les petits est la récurrence de la déformation par persistance de l'asynchronisme de croissance entre les 2 os de l'avant-bras qui entraîne une récurrence quasi inéluctable conduisant à des chirurgies itératives. Le type de chirurgie est discuté dans la littérature entre ostéotomie du radius distal de réorientation et d'accourcissement associé à un émondage de l'ulna distal, allongement de l'ulna et chirurgie combinée [52]. L'avantage des ostéotomies de réorientation radiale est la simplicité des suites avec une immobilisation par plâtre de type brachio-anté-brachio-palmaire pendant 6 semaines. L'inconvénient est la persistance d'un avant-bras souvent court. L'avantage de l'allongement de l'ulna est la longueur de l'avant-bras et la possibilité de « sur allonger » l'ulna pour essayer de prévenir la récurrence ; l'inconvénient est la durée du fixateur externe et les complications, en particulier infectieuses, que l'on peut rencontrer lors d'un allongement.

### Main

L'atteinte de la main est fréquente avec des localisations métacarpiennes et phalangiennes mais épargnant les os du carpe. Une brachymétacarpie est assez fréquente, avec des anomalies de la physe distale qui peuvent être le siège d'une fermeture prématurée. Le pouce et les phalanges distales sont moins souvent atteints. Les exostoses digitales sont souvent juxta-épiphysaires et entraînent des limitations de mobilité des articulations inter-phalangiennes. Les indications chirurgicales sont justifiées par la gêne fonctionnelle liée à des exostoses un peu volumineuses avec un défaut d'axe et une limitation de mobilité. Les



interventions laissent souvent persister des raideurs articulaires, un aspect inesthétique des doigts et des déformations unguéales.

## 6.5. Chirurgie des membres inférieurs

### Hanche

L'atteinte de la hanche n'a habituellement pas de conséquence fonctionnelle chez l'enfant et elle est peu arthrogène chez l'adulte. Il est important de vérifier cliniquement les mobilités et d'établir une surveillance radiographique. Les indications chirurgicales chez l'enfant ne sont pas fréquentes, parfois posées devant une excentration progressive et une majoration du trouble de croissance acétabulaire. Une ostéotomie de varisation fémorale associée à un émondage des exostoses peut permettre de rétablir une morphologie fémorale et une congruence articulaire plus satisfaisantes, afin de protéger les hanches d'une dégénérescence arthrosique à l'âge adulte.

A l'âge adulte un geste chirurgical peut être nécessaire devant une hanche douloureuse devenue invalidante. Il s'agit le plus souvent d'un conflit entre une exostose du petit trochanter et l'ischion. Plus rarement, il s'agit de lésions d'arthrose secondaire à la déformation anatomique (dysplasie et *coxa valga*). Un geste de chirurgie conservatrice (ostéotomie du bassin ou fémorale) est rarement indiqué. La mise en place d'une prothèse de hanche est plus fréquemment envisagée. Les conditions anatomiques particulières liées à la MEM rendent cette intervention plus complexe qu'une prothèse de hanche « classique ».

Dans les coxarthroses secondaires il peut parfois être nécessaire de discuter la mise en place d'une prothèse totale de la hanche. Il s'agit de situations (comme pour la gonarthrose) dans lesquelles le traitement médical est en échec (traitement oral, rééducation, infiltration). Le bilan préalable associera un bilan d'imagerie radiologique habituel avec une pangonométrie, une radiographie du bassin de face, une hanche de face et de profil et on proposera souvent un scanner en complément pour analyser plus précisément la déformation en valgus et la qualité osseuse.

- On préférera des implants cimentés compte-tenu de la qualité du spongieux qui reste souvent médiocre. La décision se fait au cas par cas en fonction de la qualité osseuse.
- Dans certaines situations une prothèse sur-mesure peut être discutée.
- La voie d'abord pourra être classique : une voie postérieure ou une voie antérieure selon l'habitude du praticien. Une trochantérotomie sera discutée lorsque la déformation osseuse est majeure.

Ces patients doivent être adressés à des centres spécialisés et le dossier discuté préalablement en staff (choix des implants, de la techniques etc).

Le bilan d'imagerie préopératoire doit comporter des radiographies avec calibrage et une TDM pour apprécier au mieux les conditions anatomiques spécifiques du patient. Une inégalité de longueur des membres inférieurs est souvent associée et devra être prise en compte dans la planification opératoire.

Une prothèse de hanche fabriquée sur mesure sera parfois envisagée si les implants « standard » disponibles ne permettent pas de remplir le cahier des charges de la chirurgie prothétique (restaurer les longueurs, l'off-set, un remplissage médullaire satisfaisant etc...).

Dans la majorité des cas, l'implant fémoral sera cimenté.

L'analyse du cotyle osseux à la TDM, souvent dysplasique, permettra de définir si un implant impacté ou cimenté sera le mieux adapté. Une reconstruction osseuse du cotyle est parfois nécessaire.

**La voie d'abord :** selon les conditions anatomiques particulières du patient et les amplitudes articulaires préopératoires (enraidissement), différentes voies d'abord pourront être envisagées. La voie trans-trochantérienne (trochantérotomie) est régulièrement choisie compte tenu des difficultés qui peuvent être rencontrées pour une exposition satisfaisante avec une voie postérieure ou antérieure. Chaque situation sera discutée individuellement. Ces patients doivent être adressés à des centres spécialisés et le dossier discuté préalablement en staff (choix des implants, de la techniques etc...).

## Genou

Les exostoses autour du genou sont très fréquentes, aussi bien sur le fémur distal que sur le tibia proximal. La présence d'exostoses fémorales distales serait un facteur prédictif de déformation du genou, d'une diminution de l'amplitude du mouvement et d'une plus petite taille [55]. Les exostoses fémorales peuvent être très volumineuses et entraîner une gêne fonctionnelle par conflit musculo-tendineux. Elles ont souvent un développement postérieur gênant la mobilité en flexion et peuvent être la source de complications vasculaires.

Sur le tibia, les exostoses ont un développement métaphysaire, les plus gênantes sont internes avec des accrochages douloureux sur l'insertion des ischio-jambiers. L'extrémité supérieure de la fibula est souvent déformée par une exostose volumineuse qui peut être saillante et inesthétique et surtout qui risque d'entraîner une compression du nerf fibulaire commun dont la première manifestation est habituellement une paralysie de l'extensor hallucis longus.

### ➤ Age pédiatrique :

Une déformation des membres inférieurs en *genu valgum* est également fréquemment rencontrée dans la MEM. Elle est secondaire à un asynchronisme de croissance des deux os de la jambe liés aux exostoses, la fibula se comportant comme une agrafe latérale.

L'épiphysiodèse asymétrique par plaque en 8 est efficace pour corriger ces déformations axiales chez des patients au squelette encore immature [55]. L'examen clinique et le bilan radiographique permettront de définir le siège de la déformation qui peut être tibiale, le plus fréquemment mais aussi fémorale. Kang et al, ont montré que cette approche permettait d'obtenir une correction comparable à celle de patients idiopathiques [54]. Le suivi clinique permettra d'apprécier la correction et de programmer l'ablation du matériel, une fois les membres inférieurs axés.

Le dépistage de ces déformations est important car les épiphysiodèses asymétriques sont des interventions simples qui permettent une correction progressive de la déformation avec la croissance et qui permettent d'éviter les ostéotomies de fin de croissance, beaucoup plus lourdes pour le patient.

L'exérèse des exostoses autour du genou se fera à la demande en fonction de la gêne fonctionnelle [55,59]. Comme pour beaucoup d'autres localisations, on préfère attendre si possible la fin de la maturation osseuse. L'examen clinique vérifiera l'absence de complications notamment une paralysie du nerf fibulaire, commune en cas d'exostose de la fibula proximale et la présence des pouls périphériques.

L'exérèse des exostoses médiales métaphysaires tibiales est souvent demandée par les jeunes patients. Il faut décrocher l'ensemble des insertions des ischio-jambiers internes en exposant progressivement les exostoses et après leur résection il faut réinsérer tout le plan capsulo-ligamentaire avec des points transosseux.

Les exostoses fémorales, souvent très volumineuses, doivent être enlevées. Il est habituellement nécessaire de faire deux voies d'abord médiale et latérale de façon à avoir un contrôle circonférentiel et de pouvoir refouler en arrière les vaisseaux et les nerfs permettant une résection complète. Il faut cependant prendre garde à ne pas trop fragiliser la zone métaphysaire et conserver des ponts d'os cortical. Après ce type de résection d'exostose à base d'implantation sessile, il est souvent nécessaire de réaliser une ostéosynthèse préventive.

L'extrémité supérieure de la fibula peut être réséquée en bloc en laissant simplement en place l'épiphyse proximale avec l'articulation fibulo-tibiale et les insertions du ligament latéral externe et du biceps crural. Au cours de cette intervention, il faut faire une neurolyse commune du nerf fibulaire et de ses branches et bien vérifier l'absence de compression résiduelle sur l'origine de l'artère tibiale antérieure.

➤ A l'âge adulte :

Plusieurs gestes peuvent être envisagés sur les exostoses autour du genou :

- L'exérèse d'une exostose résiduelle gênante : elle répondra aux mêmes recommandations et exigences que celles préconisées plus haut chez l'enfant.
- Une ostéotomie de réaxation : un *genu valgum* (ou un *genu varum* plus rarement) peut nécessiter une correction à l'âge adulte en cas de déformation importante responsable de douleurs. Une telle correction permet également de diminuer les contraintes mécaniques sur le compartiment pincé (fémoro-tibial externe) pour diminuer les risques de développer une gonarthrose.
  - Sur le plan technique l'ostéotomie répond aux mêmes exigences techniques que chez un patient ne présentant pas de MEM.
  - Une exostose peut éventuellement être retirée dans le même temps opératoire.
  - Une exostose tibiale ou fibulaire développée dans l'espace tibio-fibulaire, souvent très volumineuse, n'est pas exceptionnelle dans certaines formes cliniques et peut compliquer le geste.
- Plus rarement la pose d'une prothèse de genou ou de la hanche : dans les gonarthroses secondaires sur *genu valgum*, une prothèse totale du genou peut parfois être envisagée. Le bilan d'imagerie préopératoire doit comporter des radiographies avec calibrage (centrées et une pangonométrie des membres inférieurs) et une TDM pour apprécier au mieux les conditions anatomiques spécifiques du genou et du membre inférieur.
  - Une ostéotomie doit parfois être envisagée en plus de la prothèse pour que celle-ci puisse fonctionner dans des conditions biomécaniques satisfaisantes.
  - Cette ostéotomie sera réalisée dans un premier temps opératoire, séparée ou dans le même temps que la chirurgie prothétique.

- La voie d'abord ne diffère pas de celle habituellement employée mais une ostéotomie de la tubérosité tibiale antérieure est parfois réalisée en complément pour faciliter ce geste complexe.
- Des implants contraints ou semi-contraints sont parfois nécessaires et doivent être à disposition. On utilisera volontiers des tiges d'extension dans le tibia et/ou le fémur pour améliorer l'ancrage de la prothèse.
- Ces patients doivent être adressés à des centres spécialisés et le dossier discuté préalablement en staff (choix des implants, de la techniques etc...).

### **Chirurgie d'inégalité de longueur des membres**

Une inégalité de longueur des membres inférieurs supérieure à 2,5 cm peut être traitée par épiphysiodèse contro-latérale, soit fémorale distale, soit tibiale proximale en fonction du siège de l'anomalie et de l'âge du patient [19].

### **Déformation des chevilles**

Une déformation en valgus de la cheville est souvent rencontrée au cours de la MEM. Elle peut être secondaire à la déformation en *genu valgum* ou primitive, liée à une atteinte de l'articulation de la cheville [62]. La modification de la morphologie de l'épiphyse tibiale distale est semblable à celle du radius, avec une cunéiformisation, la surface articulaire est oblique en haut et en dehors. Cette déformation est purement épiphysaire alors que le cartilage de croissance est normalement orienté. L'anomalie angulaire de l'articulation tibio-tarsienne est souvent majorée par le développement d'exostoses intertibia-fibulaires à l'origine d'un diastasis avec une translation progressive du dôme talien en dehors.

Si la déformation est importante, elle peut être responsable d'une arthrose précoce à l'âge adulte [62]. Il est logique de la corriger soit par épiphysiodèse asymétrique par un vissage dans la malléole médiale avant la fin de la croissance, soit par ostéotomie supra malléolaire en fin de croissance [62].

A l'âge d'adulte il est possible de corriger cette déformation par une ostéotomie tibiale distale de soustraction.

## **6.6. Chirurgie des exostoses intra-canaliaires**

Les exostoses peuvent être à l'origine de compressions médullaires et/ou radiculaires. Leur exérèse chirurgicale est dans ce cas nécessaire avant l'apparition de complications. Le bilan d'imagerie comportera une TDM et une IRM préopératoire pour bien analyser l'exostose et ses rapports anatomiques. [56,57]. Les résections doivent être complètes, souvent réalisées en équipe avec un neurochirurgien. La résection de la lésion peut induire une instabilité requérant une arthrodèse vertébrale. Le risque de récurrence est faible, estimé à 2 % [57].

## 6.7. Chirurgie des exostoses costales

Les exostoses costales sont fréquentes, et peuvent parfois entraîner des complications du fait de leur volume ou de leur localisation haute avec des risques de compression vasculo-nerveuse. Leur exérèse est facilitée par la possibilité de faire une résection de la côte atteinte.

## 6.8. Prise en charge chirurgicale des transformations malignes

En cas de malignité, la résection de l'exostose doit être faite en bloc avec la corticale en regard et sa coiffe cartilagineuse avec des marges saines. **Cette intervention doit être réalisée dans un centre de référence pour tumeurs osseuses (centre RESOS) [2].**

La radiothérapie et la chimiothérapie adjuvantes n'ont pas d'indication dans les chondrosarcomes. Ces traitements adjuvants sont proposés dans le cadre d'un chondrosarcome différencié secondaire [4,19].

Le lieu de transformation maligne le plus fréquent est le bassin où la chirurgie de résection carcinologique peut être difficile devant la grande taille de la lésion.

## 7. Prise en charge médicale

A ce jour, il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique de la MEM.

### 7.1. Prise en charge rhumatologique

Certains patients ne relèvent pas d'une prise en charge chirurgicale. Une consultation de rhumatologie est indiquée en cas de douleur articulaire ou de limitation(s) articulaire(s) sans indication chirurgicale, en rapport avec des complications rhumatologiques précoces de type arthrose. Les objectifs du traitement rhumatologique seront la prise en charge de la douleur, de la raideur, de la fatigabilité musculaire, du déconditionnement musculaire afin de limiter la perte fonctionnelle. Les outils seront les antalgiques (palier 1 à 3), les cures courtes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les infiltrations articulaires et périarticulaires, la kinésithérapie, l'activité physique, et le traitement de la douleur par des moyens non pharmacologiques.

### 7.2. Prise en charge en médecine physique et réadaptation (MPR) et rééducation

#### 7.2.1. MPR

La médecine physique et de réadaptation s'inscrit dans une approche globale et pluridisciplinaire du patient. Elle se base sur des évaluations initiales du retentissement de la maladie pour mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires visant à prévenir, réduire ou compenser les conséquences fonctionnelles et psychologiques de la maladie.

Le médecin MPR coordonne les soins de rééducations administrés au patient, en lien avec les différents praticiens. Il aide les rééducateurs à fixer des objectifs réalistes auprès du patient et de sa famille et faire une synthèse des progrès du patient.

### **7.2.2. Kinésithérapie**

Le bilan kinésithérapique cible principalement l'évaluation des amplitudes articulaires, des rétractions musculaires, de la mobilité globale et du retentissement douloureux.

Les objectifs de la prise en charge découlent du bilan initial.

La rééducation précoce et régulière permet d'améliorer les capacités fonctionnelles (entraînement à l'effort et l'endurance selon les capacités du patient).

### **7.3. Ergothérapie**

Le bilan d'ergothérapie permet de repérer des difficultés fonctionnelles dans les activités quotidiennes des patients. Alors, pourront être proposées des adaptations d'aides au quotidien notamment pour la petite taille et une meilleure utilisation des mains. Ces adaptations permettent de préserver l'indépendance et l'autonomie des patients. Cela peut passer par la confection d'orthèses, l'installation d'aides techniques ou l'aménagement du domicile. Une évaluation normée pourra être réalisée pour tenir compte des difficultés du patient et ses progrès. Une visite au domicile du patient pourra être nécessaire pour adapter au mieux les aides techniques à la vie quotidienne et à ses besoins.

### **7.4. Activité Physique Adaptée (APA)**

La pratique d'une activité physique est bénéfique sur la santé physique et mentale. Si nécessaire, une prise en charge en Activité Physique Adaptée (APA) peut être proposée. Elle permet une évaluation et une adaptation individuelle de l'activité physique compatible avec les possibilités motrices du patient, ses envies, et les capacités locales. Des liens pourront être donnés à la famille.

Le mouvement est à envisager sous toutes ses formes, en respectant les limitations articulaires et la douleur.

### **7.5. Prise en charge et suivi psychologique**

Un suivi psychologique peut s'avérer nécessaire à l'annonce diagnostique et au cours du suivi. En effet, il s'agit d'une maladie chronique nécessitant souvent de multiples interventions chirurgicales [63].

### **7.6. Recommandations médico-sociales**

Chez l'enfant, des aménagements de l'environnement scolaire sont à prévoir : matériel pour aide à l'écriture avec mise à disposition d'un ordinateur portable, élaboration d'un programme scolaire spécifique.

Chez l'adulte, deux tiers de la population a une activité rémunérée. Les patients rapportent des difficultés dans l'exécution de leurs tâches professionnelles. Un aménagement de poste (utilisation de matériel ergonomique : chaise, ordinateur) voire un changement de travail sont parfois nécessaires.

### **7.7. Éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique fait intégralement partie de la prise en charge. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'adhérence du patient et de ses proches. Elle permet au patient (et à sa famille) de mieux connaître sa maladie et ainsi mieux gérer son suivi au long cours en devenant acteur de sa prise en charge.

En particulier, le patient doit ainsi être capable de reconnaître les signes cliniques qui nécessiterait une consultation rapide. Par exemple, reconnaître une douleur inhabituelle suggérant une transformation maligne.

### **7.8. Association de patients**

Quand cela est possible, le recours aux associations de patients doit être systématiquement proposé.

Les associations ont souvent un rôle primordial d'information, de partage d'expérience, d'orientation et de soutien qui est précieux pour les patients et leurs proches qui est précieux pour les patients et leurs proches.

L'Association Maladie des Exostoses Multiples (AMEM), et le site français de la filière OSCAR ([www.filiere-oscar.fr](http://www.filiere-oscar.fr)) regroupant les centres consacrés aux maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage, apportent également des informations.

## **8. Le suivi des patients**

### **8.1. Les objectifs du suivi**

Le suivi des patients répond à différents objectifs :

- Prévenir les complications à court, moyen et long terme,
- Limiter le handicap,
- Améliorer la qualité de vie,
- Informer les patients des avancées thérapeutiques et des associations de patients,
- Accompagner le patient dans son parcours de soins,
- Initier, poursuivre, adapter et mettre à jour l'éducation thérapeutique,
- Aider à l'insertion scolaire et professionnelle,
- Accompagner/informer le patient dans les démarches médicosociales
- Accompagner les patients dans les étapes clés de leur vie.

### **8.2 Rythme et contenu des consultations**

Le suivi médical fait appel à une équipe pluridisciplinaire dont la composition peut varier en fonction des besoins.

Dans l'enfance, une consultation annuelle dans un Centre de Référence ou de Compétences des Maladies Osseuses Constitutionnelles est recommandée pour coordonner les prises en charge. Elle permet d'évaluer de façon globale le développement, la croissance, de dépister des troubles statiques du rachis/membres inférieurs, les gênes fonctionnelles liées aux malformations et aux complications éventuelles, la scolarité, l'autonomie, la qualité de vie du patient. Un examen neurologique est systématiquement réalisé lors de ces consultations annuelles de manière à dépister un syndrome pyramidal qui pourrait révéler une exostose rachidienne à développement intra canalaire.

Elle doit être complétée si besoin par des consultations spécialisées adaptées à la problématique de chaque patient, selon une fréquence qui est déterminée par chaque spécialiste. Le suivi doit inclure :



- Au moins une fois par an un examen clinique : évaluation de la croissance chez l'enfant, de la statique rachidienne et des membres inférieurs, déformations éventuelles des membres supérieurs, surveillance clinique des exostoses et identification d'une éventuelle indication chirurgicale.
- Au moins tous les 12-18 mois, une imagerie par système EOS (fréquence à adapter selon l'évolution clinique).
- Une IRM panrachidienne à 10 ans et à la fin de la croissance

A la fin de l'adolescence, une consultation de transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

A l'âge adulte, un suivi tous les 2 ans, est proposé, sauf cas particulier.

### 8.3. Prise en charge de la transition

La transition est le passage de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge de l'adulte. Elle a lieu généralement à la fin de la croissance. La consultation de transition doit être organisée par l'équipe d'experts du centre de référence, au mieux de manière pluri disciplinaire. Cette consultation est l'occasion de refaire une évaluation des atteintes et des complications potentielles de la maladie et de ses traitements.

**1<sup>ère</sup> Consultation de suivi adulte** : il s'agit de la première des consultations où le patient voit son nouveau médecin seul. Le suivi à l'âge adulte démarre à cet instant.

- Elle a lieu dans l'établissement du nouveau médecin référent
- Le patient apporte le bilan initial (ci-dessous)
- Elle permet d'évoquer le risque de dégénérescence
- Elle permet de rappeler l'importance du suivi régulier (tous les deux ans) et rappeler les signes d'appel devant faire consulter plus tôt
- Une nouvelle consultation pluridisciplinaire peut être décidée à tout moment

#### **Consultations suivantes de suivi adulte :**

Un suivi tous les 2 ans, sauf cas particulier, est proposé. Lors de ces visites, on réalisera un bilan d'imagerie déterminé au cas par cas en favorisant les clichés EOS, moins irradiants. Si des exostoses ont été détectées sur la ceinture scapulaire ou pelvienne, d'un volume significatif, on réalisera un suivi en IRM tous les trois ans, si ces exostoses sont asymptomatiques.

Le patient est prévenu qu'il doit venir plus tôt en cas de douleurs inhabituelles ou d'augmentation de volume d'une exostose.

### 8.4. Examens complémentaires

La fréquence des examens sera déterminée au cas par cas par le médecin référent. Une radiographie EOS corps entier en fin de croissance permet de préciser la cartographie des exostoses et apprécier leur modification à l'âge adulte en particulier du squelette axial qui pourrait faire craindre une dégénérescence.



Une IRM panrachidienne systématique est réalisée autour de l'âge de 10 ans permettant de vérifier l'absence de développement d'une exostose intra canalaire avec la poussée de croissance pubertaire (cf calendrier de suivi).

## 9. Perspectives pharmacologiques

Aujourd'hui, les recherches dans ce domaine sont actives et les découvertes récentes en physiopathologie peuvent permettre d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles [16]. Les voies de recherche en cours sont :

- Utilisation de faibles doses d'héparine de bas poids moléculaire
- Synthèse chimio-enzymatique de l'HS et de l'héparine  
Composés pharmaceutiques ou gènes cibles dont l'activation ou l'inactivation permettrait d'augmenter le taux d'HS

Autres perspectives issues *d'études in vitro* :

1. Inhibiteurs de l'héparanase
2. Inhibiteurs de signalisation BMP
3. Inhibiteurs de signalisation Hedgehog
4. Modulation de la signalisation FGF / ERK / MEK
5. Les rétinoïdes, utilisés comme antagonistes anti-chondrogènes
6. La thérapie génique

## **10. Réseau de soins (Annexe 3)**

## **11. Réseau associatif**

L'AMem : Association de la maladie des exostoses multiples : <http://www.amem.fr/>

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

**Recherche documentaire :** réalisation d'une revue des données disponibles sur les exostoses multiples.

### Bases interrogées :

Bases généralistes :

- BDSP, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- National Library for Public Health

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Exostoses multiples	Ostéochondrome  Syndrome de Potocki-Schaffer Syndrome de Langer- Giedion Metachondromatose Maladie de Trevor / dysplasie épiphysaire hémimélique Chondrosarcome	Multiple exostosis / Multiple hereditary exostosis/ osteochondroma  Potocki-Schaffer syndrome Langer- Giedion syndrome Metachondromatosis Dysplasia epiphysealis hemimelica Chondrosarcoma
Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage Diagnostic génétique : Corrélation génotype – phénotype Recommandations Pratiques Aspects génétiques Aspects d'imagerie	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection Genotype – phenotype correlation Guidelines Practices <i>EXT1, EXT2</i> CT, MRI, ultrasound, spine MRI, EOS, Whole body imaging
Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures    Complications	Management / Treatment / delivery of Healthcare / Exam / Test / Process    Malignant degeneration / pneumothorax / hemothorax / myelopathy / spinal cord compression / peripheral nerve compression / pseudoaneurysm / vascular compression / forearm

		deformity / radial head dislocation / lower limb deformity / digestive obstruction / pain
	Suivi	Quality of life / growth
Parcours de soins		Healthcare pathways / system / flow

- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

#### Bases spécialisées :

- Clinicaltrials.gov
- Cochrane Library
- Prospero

#### Agences gouvernementales :

- France (HAS), US (NIH), EN (HPA, EMA), Canada (PHAC)

#### Sites en lien avec la pathologie :

- Association de patients
- Orphanet
- Thérapeutique

#### Période de recherche :

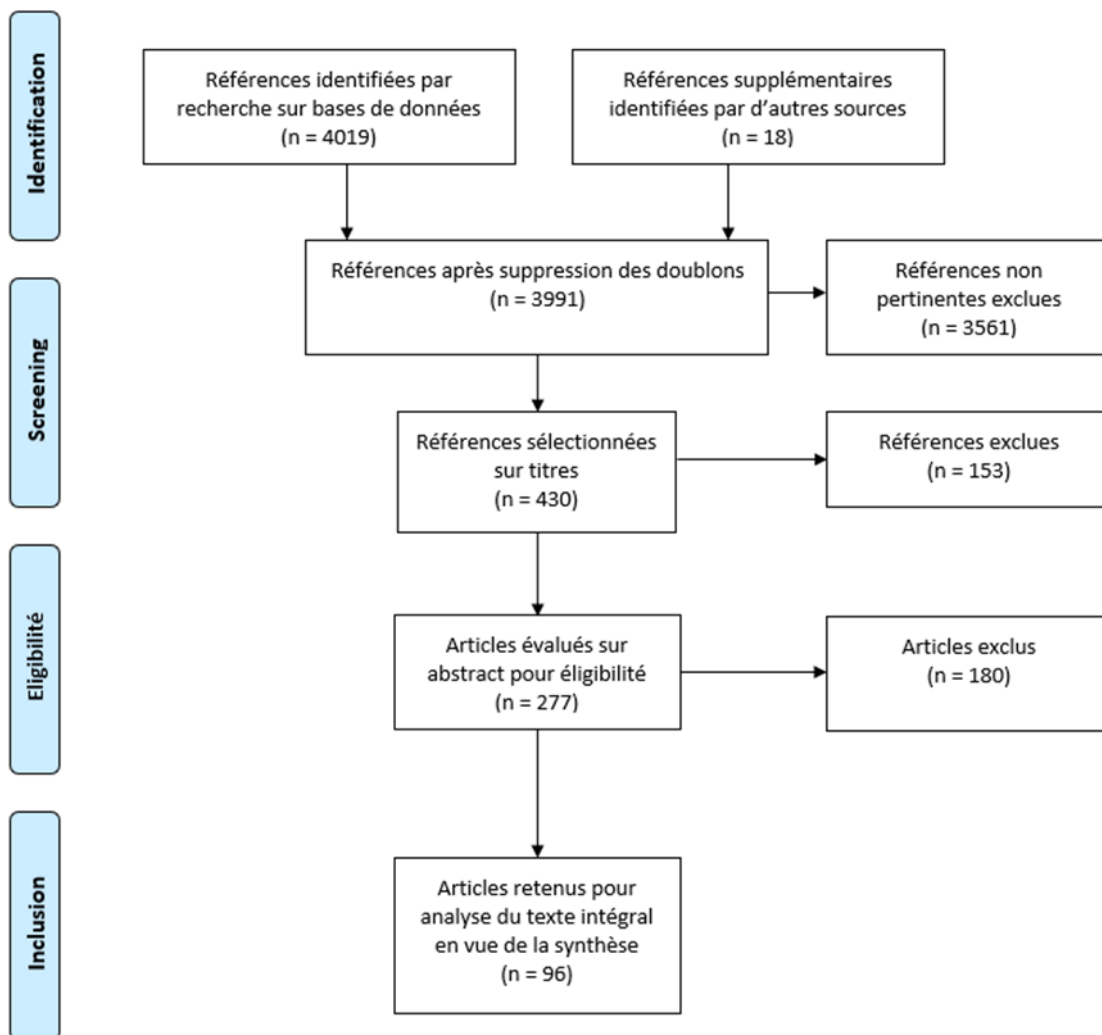
Une période de publication après 2007 : les articles clés de l'avis des experts/groupe de travail antérieurs à cette date sont également intégrés.

Langues retenues : Anglais – Français

#### Méthode et mots clés utilisés :

Méthode PICO

#### Flow chart :



### **Nombre de références retenues : 88**

Au cours de la rédaction 8 références ont été retirées de la sélection.

### **Critères de sélection des articles**

Revue des références bibliographiques : sélection des références récentes > année 2007, spécifiques des exostoses multiples, de la prise en charge, du diagnostic, du suivi, parcours de soin des patients atteints d'exostoses multiples.

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été sélectionnés.

## **Annexe 2. Liste des participants**

Ce travail a été co-coordonné par le Dr Eugénie Koumakis, Service de Rhumatologie (Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles, site constitutif Hôpital Cochin et centre de Référence des maladies du métabolisme phosphocalcique, site constitutif, Hôpital Cochin) et le Pr Valérie Cormier-Daire (coordinatrice du CRMR Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Necker enfants malades).

### **Rédaction de la trame :**

Dr Eugénie Koumakis, rhumatologue adulte, Cochin.

### **Rédacteurs associés pour leur expertise (par ordre alphabétique) :**

Pr Nathalie Boutry, imagerie, Lille  
Pr Valérie Cormier-Daire, génétique, Paris  
Dr Christine Francannet, génétique, Clermont-Ferrand  
Dr Louise Galmiche, anatomie pathologique, Paris  
Dr Frédérique Larousserie, anatomie pathologique, Paris  
Dr Caroline Michot, génétique, Paris  
Pr Stéphanie Pannier, chirurgie orthopédique, Paris  
Pr Michel Panuel, imagerie, Marseille  
Dr Frédéric Sailhan, chirurgie orthopédique, Paris

### **Les personnes ayant participé à la relecture sont (par ordre alphabétique) :**

Association AMEM  
Pr Philippe Anract, chirurgie orthopédique, Paris  
Pr Valérie Bousson, imagerie, Paris  
Dr Alexandra Desdoits, pédiatre, Caen  
Dr Charlotte De Ferrier, Paris  
Pr Jean-Luc Drapé, imagerie, Paris  
Dr Zagorka Pejin, chirurgie orthopédique, Paris  
Dr Camille Printemps, Chirurgie orthopédique, Brest  
Dr Massimiliano Rossi, génétique, Lyon  
Dr Elise Schafer, génétique, Strasbourg  
Pr Philippe Wicart, chirurgie orthopédique, Paris  
Dr Marjolaine Willems, génétique, Montpellier

### **Gestion des intérêts déclarés**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la maladie des exostoses multiples ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence MOC.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

## **Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients**

### **Filière de santé maladies rares OSCAR**

Contact : [filiere.oscar@aphp.fr](mailto:filiere.oscar@aphp.fr)

Site : <https://www.filiere-oscar.fr/>

**Plateforme d'expertise maladies rares AP-HP Centre Université Paris Cité**

<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/>

**Association Maladie des Exostoses Multiples (AMEM)**

<https://www.amem.fr/pagemaladie.php>

### **Centre de référence coordonnateur**

**Hôpital universitaire Necker-Enfants malades (AP-HP)**

149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Pr Valérie Cormier-Daire

Service de Médecine Génomique des Maladies Rares

Tél. 01 42 19 27 13 / 01 44 49 51 53

### **Centres de références constitutifs**

#### **Hôpital Cochin (AP-HP)**

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Dr Eugénie Koumakis

Service de rhumatologie

Tél. 01 58 41 25 62

#### **Hôpital Lariboisière (AP-HP)**

2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris

Pr Martine Cohen-Solal

Service de rhumatologie

Tél. 01 48 74 02 50

#### **Hospices Civils de Lyon (HCL) – GH Est, Hôpital Femme Mère Enfant**

59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Dr Massimiliano Rossi

Service de génétique

Tél. 04 27 85 55 73

#### **CHRU de Montpellier – Hôpital Arnaud de Villeneuve**

371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5

Dr Marjolaine Willems

Génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée

Tél. 04 67 33 65 64

### **Centres de compétences**

#### **CHU d'Amiens-Picardie – Site Sud**

1, Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex

Dr Florence Jobic

Service de Génétique clinique

Tél. 03 22 08 75 80

#### **CHU de Bordeaux – GH Pellegrin**

Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex

Dr Julien Van Gils



Service de Génétique médicale  
Tél. 05 57 82 03 63

**CHU de Brest Morvan**

2 Avenue Foch, 29200 Brest  
Dr Camille Printemps  
Service de Chirurgie infantile  
Tél : 02 98 22 39 26

**CHU Caen Normandie – Site Côte de Nacre**

Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex 9  
Dr Alexandra Desdoits  
Service de Chirurgie pédiatrique  
Tél. 02 31 06 44 86

**CHU de Clermont-Ferrand – Hôpital d’Estaing**

1, place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1  
Dr Bénédicte Pontier  
Service de Génétique médicale  
Tél. 04 73 75 06 53

**CHU de Dijon Bourgogne – Hôpital François Mitterrand**

2, bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon  
Dr Marie Bournez  
Service de Génétique  
Tél. 03 80 29 53 13

**CHU de Grenoble Alpes – Site Nord, Hôpital Couple-Enfant**

Quai Yermolof – Cs 10217 – 38043 GRENOBLE CEDEX 9  
Pr Julien Thevenon  
Service de Génétique clinique  
Tél. 04 76 76 72 85

**CHRU de Lille – Hôpital Jeanne de Flandre**

Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex  
Pr Bernard Cortet  
Clinique de Génétique « Guy Fontaine »  
Tél. 03 20 44 49 11

**CHU de Nancy – Hôpital d’Enfants de Brabois**

Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy cedex  
Dr Laetitia Lambert  
Service de Chirurgie pédiatrique  
Tél. 03 83 15 47 07

**CHU de Nantes – Hôpital Hôtel-Dieu**

1, place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1  
Dr Bertrand Isidor  
Service de Génétique médicale  
Tél. 02 40 08 32 45

**CHU Paris Est – Hôpital d’Enfants Trousseau (AP-HP)**

26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris Cedex 12  
Dr Hina Simonnet

Médecine physique et de réadaptation fonctionnelle pédiatrique  
Tél. 01 44 73 68 51

**CHU de Poitiers – Hôpital de la Milétrie**  
2, Rue de la Milétrie – CS 90577, 86000 Poitiers  
Dr Guillaume Larid  
Service de Rhumatologie  
Tél. 05 49 44 49 48

**CHU de Rennes – Hôpital Sud**  
16, Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes Cedex 2  
Dr Mélanie Fradin  
Service de génétique clinique  
Tél. 02 99 26 67 44

**CHU de la Réunion – Hôpital Félix Guyon, Pôle enfants**  
Allée des Topazes CS 11 021, 97405 Saint-Denis Cedex  
Dr Jean-Luc Alessandri  
Service de Génétique clinique  
Tél. 02 62 90 58 31

**CHU de Rouen – Hôpital Charles Nicolle**  
1, Rue de Germont, 76031 Rouen Cedex  
Dr Alice Goldenberg  
Service de Génétique  
Tél. 02 32 88 87 47

**CHU de Saint-Etienne – Hôpital Bellevue**  
25, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne Cedex 2  
Dr Isabelle Courtois  
Médecine physique et de réadaptation adulte – Unité rachis  
Tél. 04 77 12 76 76

**CHRU de Strasbourg – Hôpital de Hautepierre**  
1, Avenue Molière, 67200 Strasbourg  
Dr Elise Schaefer  
Service de Génétique médicale  
Tél. 03 88 12 81 20

**CHU de Toulouse – Hôpital des Enfants**  
330, avenue de Grande Bretagne – TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9  
Pr Thomas Edouard  
Service de Pédiatrie  
Tél. 05 34 55 85 46/56

**CHRU de Tours – Hôpital Clocheville**  
49, boulevard Béranger, 37044 Tours Cedex 9  
Pr Thierry Odent  
Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Tél. 02 47 47 38 22

**Hôpitaux Universitaires de Marseille (APHM) : Hôpital de la Timone**  
264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille  
Service de Génétique médicale  
Tél. 04 91 38 67 49

## Références bibliographiques

- [1] Schmale GA, Conrad EU, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:986–92.
- [2] Bovée JVMG. Multiple osteochondromas. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:3. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-3>.
- [3] Pacifici M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:142–52. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0355-2>.
- [4] DuBose CO. Multiple Hereditary Exostoses. *Radiol Technol* 2016;87:305-321. quiz 322-325.
- [5] Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 1995;55:43–6. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320550113>.
- [6] Duque Orozco MDP, Abousamra O, Rogers KJ, Thacker MM. Magnetic Resonance Imaging in Symptomatic Children With Hereditary Multiple Exostoses of the Hip. *J Pediatr Orthop* 2018;38:116–21. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000772>.
- [7] Jackson TJ, Shah AS, Arkader A. Is Routine Spine MRI Necessary in Skeletally Immature Patients With MHE? Identifying Patients at Risk for Spinal Osteochondromas. *J Pediatr Orthop* 2017. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001084>.
- [8] Duque Orozco MDP, Abousamra O, Rogers KJ, Thacker MM. Radiographic Analysis of the Pediatric Hip Patients With Hereditary Multiple Exostoses (HME). *J Pediatr Orthop* 2018;38:305–11. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000815>.
- [9] Higuchi C, Sugano N, Yoshida K, Yoshikawa H. Is hip dysplasia a common deformity in skeletally mature patients with hereditary multiple exostoses? *J Orthop Sci* 2016;21:323–6. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2016.02.005>.
- [10] Yoong P, Mansour R, Teh JL. Multiple hereditary exostoses and ischiofemoral impingement: a case-control study. *Skeletal Radiol* 2014;43:1225–30. <https://doi.org/10.1007/s00256-014-1922-6>.
- [11] Legeai-Mallet L, Munnich A, Maroteaux P, Le Merrer M. Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 1997;52:12–6.
- [12] Shapiro F, Simon S, Glimcher MJ. Hereditary multiple exostoses. Anthropometric, roentgenographic, and clinical aspects. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61:815–24.
- [13] Schinzel A, Riegel M, Baumer A, Superti-Furga A, Moreira LMA, Santo LDE, et al. Long-term follow-up of four patients with Langer-Giedion syndrome: clinical course and complications. *Am J Med Genet A* 2013;161A:2216–25. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36062>.
- [14] Swarr DT, Bloom D, Lewis RA, Elenberg E, Friedman EM, Glotzbach C, et al. Potocki-Shaffer syndrome: comprehensive clinical assessment, review of the literature, and proposals for medical management. *Am J Med Genet A* 2010;152A:565–72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33245>.
- [15] McFarlane J, Knight T, Sinha A, Cole T, Kiely N, Freeman R. Exostoses, enchondromatosis and metachondromatosis; diagnosis and management. *Acta Orthop Belg* 2016;82:102–5.
- [16] Beltrami G, Ristori G, Scoccianti G, Tamburini A, Capanna R. Hereditary Multiple Exostoses: a review of clinical appearance and metabolic pattern. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016;13:110–8. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.2.110>.
- [17] Kwee RM, Fayad LM, Fishman EK, Fritz J. Multidetector computed tomography in the evaluation of hereditary multiple exostoses. *Eur J Radiol* 2016;85:383–91. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.034>.
- [18] Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1407–34. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.5.g00se171407>.
- [19] Wuyts W, Schmale GA, Chansky HA, Raskind WH. Hereditary Multiple Osteochondromas. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2013.
- [20] Pannier S, Legeai-Mallet L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:45–54. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.12.004>.
- [21] Vanhoenacker FM, Van Hul W, Wuyts W, Willems PJ, De Schepper AM. Hereditary multiple exostoses: from genetics to clinical syndrome and complications. *Eur J Radiol* 2001;40:208–17.

- [22] Porter DE, Lonie L, Fraser M, Dobson-Stone C, Porter JR, Monaco AP, et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:1041–6.
- [23] Kok HK, Fitzgerald L, Campbell N, Lyburn ID, Munk PL, Buckley O, et al. Multimodality imaging features of hereditary multiple exostoses. *Br J Radiol* 2013;86:20130398. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130398>.
- [24] Wuyts W. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9463333> (accessed November 27, 2018).
- [25] Payne R, Sieg E, Fox E, Harbaugh K, Rizk E. Management of nerve compression in multiple hereditary exostoses: a report of two cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2016;32:2453–8. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3166-3>.
- [26] Kamiya Y, Horii E, Sakai Y, Inoue H. Cervical cord compression in pediatrics with hereditary multiple exostoses: a report of two cases and review of the literature. *J Pediatr Orthop B* 2016;25:267–70. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000220>.
- [27] Matsumoto Y, Matsumoto K, Harimaya K, Okada S, Doi T, Iwamoto Y. Scoliosis in patients with multiple hereditary exostoses. *Eur Spine J* 2015;24:1568–73. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3883-4>.
- [28] Göçmen S, Topuz AK, Atabey C, Şimşek H, Keklikçi K, Rodop O. Peripheral nerve injuries due to osteochondromas: analysis of 20 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2014;120:1105–12. <https://doi.org/10.3171/2013.11.JNS13310>.
- [29] Sadeghi-Azandaryani M, Mendl N, Rademacher A, Hoffmann U, Steckmeier B, Heyn J. Pseudoaneurysm of the popliteal artery due to osteochondroma of the distal femur. *VASA* 2010;39:274–7. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000043>.
- [30] Lotfinia I, Vahedi P, Tubbs RS, Ghavame M, Meshkini A. Neurological manifestations, imaging characteristics, and surgical outcome of intraspinal osteochondroma. *J Neurosurg Spine* 2010;12:474–89. <https://doi.org/10.3171/2009.11.SPINE0980>.
- [31] Toumi S, Ghnaya H, Essid A, Braham A, Jerbi S, Mrad-Daly K, et al. [Hereditary multiple exostosis revealed by deep vein and arterial popliteal thrombosis]. *Rev Med Interne* 2010;31:e7-10. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.03.359>.
- [32] Trivedi H, Link TM, O'Donnell RJ, Horvai AE, Motamedi D. Multiple hereditary exostoses: A pseudoaneurysm masquerading as tumor. *J Radiol Case Rep* 2016;10:50–9. <https://doi.org/10.3941/jrcr.v10i8.2849>.
- [33] Roach JW, Klatt JWB, Faulkner ND. Involvement of the spine in patients with multiple hereditary exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1942–8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00762>.
- [34] Codron F, Vangrunderbeeck N, Florea O, Duvet S, Lamblin C. [Hereditary multiple exostosis complicated by spontaneous haemothorax]. *Rev Mal Respir* 2008;25:87–90.
- [35] Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, Milanese A, Mordenti M, Parra A, et al. Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of “protective” and “risk” factors. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:2294–302. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00949>.
- [36] Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M, Munnich A, Bonaventure J, Legeai-Mallet L. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 2001;38:430–4.
- [37] Alvarez C, Tredwell S, De Vera M, Hayden M. The genotype-phenotype correlation of hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 2006;70:122–30. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2006.00653.x>.
- [38] Schaison F. [Chondrosarcoma secondary to multiple cartilage diseases. Study of 29 clinical cases and review of the literature]. - PubMed - NCBI 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637885> (accessed November 27, 2018).
- [39] Sonne-Holm E, Wong C, Sonne-Holm S. Multiple cartilaginous exostoses and development of chondrosarcomas--a systematic review. *Dan Med J* 2014;61:A4895.
- [40] Larousserie F, Kreshak J, Gambarotti M, Alberghini M, Vanel D. The importance of radiographic imaging in the microscopic assessment of bone tumors. *Eur J Radiol* 2013;82:2100–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.037>.

- [41] Stickens D, Clines G, Burbee D, Ramos P, Thomas S, Hogue D, et al. The EXT2 multiple exostoses gene defines a family of putative tumour suppressor genes. *Nat Genet* 1996;14:25–32. <https://doi.org/10.1038/ng0996-25>.
- [42] Cook A, Raskind W, Blanton SH, Pauli RM, Gregg RG, Francomano CA, et al. Genetic heterogeneity in families with hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 1993;53:71–9.
- [43] Kojima H, Wada T, Seki H, Kubota T, Wakui K, Fukushima Y. One third of Japanese patients with multiple osteochondromas may have mutations in genes other than EXT1 or EXT2. *Genet Test* 2008;12:557–61. <https://doi.org/10.1089/gte.2008.0048>.
- [44] Alvarez CM, De Vera MA, Heslip TR, Casey B. Evaluation of the anatomic burden of patients with hereditary multiple exostoses. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:73–9. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e3181334b51>.
- [45] Jäger M, Westhoff B, Portier S, Leube B, Hardt K, Royer-Pokora B, et al. Clinical outcome and genotype in patients with hereditary multiple exostoses. *J Orthop Res* 2007;25:1541–51. <https://doi.org/10.1002/jor.20479>.
- [46] Cheung PK, McCormick C, Crawford BE, Esko JD, Tufaro F, Duncan G. Etiological Point Mutations in the Hereditary Multiple Exostoses Gene EXT1: A Functional Analysis of Heparan Sulfate Polymerase Activity. *Am J Hum Genet* 2001;69:55–66.
- [47] Seki H, Kubota T, Ikegawa S, Haga N, Fujioka F, Ohzeki S, et al. Mutation frequencies of EXT1 and EXT2 in 43 Japanese families with hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 2001;99:59–62.
- [48] Xu L, Xia J, Jiang H, Zhou J, Li H, Wang D, et al. Mutation analysis of hereditary multiple exostoses in the Chinese. *Hum Genet* 1999;105:45–50. <https://doi.org/10.1007/s004399900058>.
- [49] Long X, Li Z, Huang Y, Zhang L, Lv W, Teng Y, et al. Identification of pathogenic mutations in 6 Chinese families with multiple exostoses by whole-exome sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification: Case series. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15692. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015692>.
- [50] Li Y, Wang J, Tang J, Wang Z, Han B, Li N, et al. Heterogeneous spectrum of EXT gene mutations in Chinese patients with hereditary multiple osteochondromas. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12855. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012855>.
- [51] Encyclopédie Orphanet Grand Public: La maladie des exostoses multiples 2006. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/ExostosesMultiples-FRfrPub3247v01.pdf>.
- [52] Ham J, Flipsen M, Koolen M, van der Zwan A, Mader K. Multiple osteochondromas (MO) in the forearm: a 12-year single-centre experience. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 2016;11:169–75. <https://doi.org/10.1007/s11751-016-0267-1>.
- [53] D'Ambrosi R, Barbato A, Caldarini C, Biancardi E, Facchini RM. Gradual ulnar lengthening in children with multiple exostoses and radial head dislocation: results at skeletal maturity. *J Child Orthop* 2016;10:127–33. <https://doi.org/10.1007/s11832-016-0718-8>.
- [54] Kang S, Kim JY, Park S-S. Outcomes of Hemiepiphyseal Stapling for Genu Valgum Deformities in Patients With Multiple Hereditary Exostoses: A Comparative Study of Patients With Deformities of Idiopathic Cause. *J Pediatr Orthop* 2017;37:265–71. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000628>.
- [55] Clement ND, Porter DE. Can deformity of the knee and longitudinal growth of the leg be predicted in patients with hereditary multiple exostoses? A cross-sectional study. *Knee* 2014;21:299–303. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2012.10.029>.
- [56] Gunay C, Atalar H, Yildiz Y, Saglik Y. Spinal osteochondroma: a report on six patients and a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:1459–65. <https://doi.org/10.1007/s00402-010-1058-7>.
- [57] Bess RS, Robbin MR, Bohlman HH, Thompson GH. Spinal exostoses: analysis of twelve cases and review of the literature. *Spine* 2005;30:774–80.
- [58] Bruce DJ, Whitwell D, Pandit H. Joint pain in hereditary multiple exostoses. *BMJ* 2015;350:h656. <https://doi.org/10.1136/bmj.h656>.
- [59] Masada K, Tsuyuguchi Y, Kawai H, Kawabata H, Noguchi K, Ono K. Operations for forearm deformity caused by multiple osteochondromas. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:24–9.
- [60] Kitsoulis P, Galani V, Stefanaki K, Paraskevas G, Karatzias G, Agnantis NJ, et al. Osteochondromas: review of the clinical, radiological and pathological features. *In Vivo* 2008;22:633–46.

- [61] Pannier S, Wicart P, Legeai-Mallet, L, Glorion C. Diaporama : Maladie des exostoses multiples et génétique - Paris Descartes / Hopital Necker Enfants Malades n.d.
- [62] cottalorda J, Louahem D, Mazeau P, Weiss A, L’Kaissi M, Delpont M. La maladie des exostoses multiples : orientations nouvelles. E-Mémoires de l’Académie Nationale de Chirurgie 2015;14:083–93.
- [63] Chhina H, Davis JC, Alvarez CM. Health-related quality of life in people with hereditary multiple exostoses. J Pediatr Orthop 2012;32:210–4.  
<https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e31823ee31c>.

