

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N°167

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de rhumatologie

par

Anne SAVOIE

née le 13/04/1982 à Saint-Doulchard (18)

Présentée et soutenue publiquement le 03/10/2012

**Difficultés du diagnostic et du traitement
des syndromes de Ribbing :
A propos de 5 cas,
dont deux avec mutations connues du gène TGFβ1**

Président : Monsieur le Professeur Yves MAUGARS

Membres du jury : Monsieur le Professeur François GOUIN
Monsieur le Professeur Stéphane BEZIEAU
Monsieur le Docteur Bertrand ISIDOR

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marie BERTHELOT

TABLE DES MATIERES :

I.	INTRODUCTION :	3
A-	Le syndrome de Ribbing :	5
1.	Mode de transmission :	5
2.	Signes cliniques et radiologiques :	5
3.	Traitement du syndrome de Ribbing :	7
B-	Le syndrome de Camurati-Engelmann :	8
1.	Mode de transmission :	8
2.	Signes cliniques et radiologiques :	9
3.	Traitement du syndrome de Camurati-Engelmann :	13
C-	Pourquoi s'intéresser aux syndromes de Ribbing et de Camurati-Engelmann ?	15
II.	BUT DE L'ETUDE :	16
III.	PATIENTS ET METHODE :	17
IV.	OBSERVATIONS ET RESULTATS :	18
	CAS N°1 :	18
	CAS N°2 :	26
	CAS N°3 :	29
	CAS N°4 :	36
	CAS N°5 :	43
V.	DISCUSSION :	49
1.	Fréquence du syndrome de Ribbing	49
2.	Comparaison de nos données à celle de la littérature :	50
2.1.	Données cliniques :	50
2.2.	Délai du diagnostic :	51
2.3.	Données d'imagerie :	51
3.	Diagnostic génétique :	52
4.	Diagnostiques différentiels :	54
4-1 :	Causes tumorales	54
4-2 :	Causes inflammatoires non tumorales	62
4-3 :	Causes traumatiques et vasculaires	65
4-4 :	Maladies de surcharge ou maladies métaboliques	66
4-5 :	Dysplasies osseuses génétiques avec hyperostose	75
4-6 :	Hyperostose génétique sans autres manifestations	80
5.	Réponse thérapeutique dans les syndromes de Ribbing et Camurati-Engelmann :	86
6.	Physiopathogénie encore mystérieuse :	89
7.	Limites de notre étude :	92
VI.	CONCLUSION :	94
	REFERENCES	96
	ANNEXES	102
	Annexe 1 : Synthèse des caractéristiques des 5 patients	102
	Annexe 2 : Autres étiologies des hyperostoses douloureuses des corticales diaphysaires	103
	ADDENDUM	105

I. INTRODUCTION :

Le syndrome de Ribbing (ou ostéosclérose diaphysaire multiple) est une dysplasie osseuse réputée très rare de la diaphyse des os longs, à l'origine de douleurs vives chez certains patients. Il a été évoqué pour la première fois en 1949 par Ribbing, qui décrivait alors un épaississement fusiforme du cortex diaphysaire des os longs (tibias notamment) avec obstruction du canal médullaire, chez 4 individus d'une fratrie de 6 adultes (1) .

Dès 1920, Cockayne avait décrit le syndrome de Camurati-Engelmann (ou dysplasie diaphysaire progressive). Cette dysplasie osseuse concerne aussi principalement la diaphyse des os longs, avec des caractéristiques radiographiques très proches de celles du syndrome de Ribbing. Elle doit son nom à Camurati, qui avait été le premier à suggérer son caractère héréditaire, en 1922, et à Engelmann qui, plus tard, avait rapporté le cas d'un patient cumulant une amyotrophie des membres inférieurs et une importante hyperostose diaphysaire (2).

Le syndrome de Ribbing et le syndrome de Camurati-Engelmann semblent être deux phénotypes d'une même pathologie liée à des mutations du gène $TGF\beta 1$, avec des formes de passage entre ces deux entités et parfois des 'phénocopies'. Pour exemple, une analogie peut être faite avec les pathologies liées au gène de la cryopyrine : il existe un continuum entre urticaires au froid, syndromes de Muckle-Wells et syndromes CINCA, ainsi que des familles avec des tableaux très proches mais sans mutation de ce même gène. Il en est de même pour ces pathologies liées au gène $TGF\beta 1$.

Le syndrome de Ribbing se distingue du syndrome de Camurati-Engelmann par une expression phénotypique mineure. En outre, il n'y a pas (ou peu) d'atteinte de la base du crâne ni d'amyotrophie des membres touchés. L'atteinte est très souvent asymétrique et asynchrone, alors qu'elle est en principe symétrique et souvent simultanée dans les syndromes de Camurati-Engelmann. L'apparition des symptômes est plus tardive (âge adulte versus enfance). Et le syndrome de Ribbing atteint préférentiellement les femmes, alors que le syndrome de Camurati-Engelmann est aussi fréquent chez les hommes que les femmes (avec même une prédominance masculine pour certains auteurs).

Nous allons donc tout d'abord rappeler de manière détaillée la nosologie et l'historique des syndromes de Ribbing et de Camurati-Engelmann, qui se chevauchent parfois dans une même famille. Puis nous rapporterons les caractéristiques de cinq nouveaux cas de patients chez lesquels le diagnostic de syndrome de Ribbing a été posé et chez lesquels la recherche d'une mutation du gène $TGF\beta 1$ a été effectuée. Enfin, nous étudierons les résultats de la prise en charge thérapeutique et les résultats de l'analyse génétique.

A- Le syndrome de Ribbing :

1. Mode de transmission :

Le syndrome de Ribbing serait très peu répandu, si l'on en croit le peu de cas publiés dans la littérature. Oztürkmen et al. dénombraient 23 cas dans la littérature médicale, auxquels on peut ajouter 3 nouveaux cas publiés depuis (1).

La maladie a été initialement considérée comme une maladie génétique autosomique récessive, du fait de sa pénétrance incomplète et du caractère cliniquement peu ou non symptomatique de certains sujets atteints. Des cas isolés ont toutefois été rapportés. D'autre part, plusieurs auteurs ont décrit la présence au sein d'une même famille de syndrome de Ribbing et de syndrome de Camurati-Engelmann, ce qui suggère très fortement que ces deux pathologies découlent d'anomalies d'un même gène, moins sévères dans le syndrome de Ribbing, et/ou éventuellement modulées par des variants ou anomalies d'autres gènes. Makita et al. argumentent en faveur de cette hypothèse au terme de leur description d'une famille japonaise, dont 12 membres étaient malades sur 3 générations, avec une variabilité phénotypique intra-familiale notable (3). En effet, 7 patients souffraient des manifestations complètes du syndrome de Camurati-Engelmann (sclérose bilatérale et symétrique des diaphyses des os longs avec myopathie et douleurs des membres). En revanche, les 5 autres n'avaient qu'une atteinte segmentaire (rhizomélique et/ou mésomélique) et une sclérose diaphysaire asymétrique sans symptôme clinique. Ces dernières caractéristiques s'apparentent davantage à celles du syndrome de Ribbing.

2. Signes cliniques et radiologiques :

La sclérose diaphysaire du syndrome de Ribbing se caractérise par une croissance osseuse (nouvelle formation osseuse) endostéale et périostéale bénigne, confinée aux diaphyses des os longs chez de jeunes adultes. Elle est fréquemment limitée aux membres inférieurs et reste souvent asymétrique. Mais les os longs des membres supérieurs peuvent également être concernés. En principe, il n'y a pas d'atteinte de la base du crâne, ou très peu, à la différence du syndrome de Camurati-Engelmann. Les lésions peuvent progresser par

contiguïté de haut en bas ou de bas en haut de la diaphyse, mais aussi en dehors et en dedans, jusqu'à l'oblitération du canal médullaire, qui reste toutefois exceptionnelle. Le caractère circonférentiel de l'hyperostose est bien visible sur les scanners et IRM. Le nombre d'os touchés est mieux apprécié par la scintigraphie osseuse, les hyperostoses actives pouvant fixer de manière très intense.

Les symptômes apparaissent à la puberté ou à l'âge adulte. Dans l'étude de Beals et al. sur 18 patients (dont 13 femmes et 5 hommes), la moyenne d'âge de début était de 30 ans (4).

La présentation symptomatique la plus classique est celle de douleurs osseuses diaphysaires non ou peu soulagées par les traitements antalgiques usuels. Bien que la douleur n'accompagne pas toujours les lésions radiologiques, elle reste le symptôme clinique le plus fréquent du syndrome de Ribbing, tout comme du syndrome de Camurati-Engelmann. Le degré de ces douleurs est variable, et leur début peut être progressif. Mais elles ne sont souvent pas bien soulagées par les traitements médicaux et deviennent parfois rapidement intolérables (1). Il ne s'agit donc pas d'une maladie 'bénigne' aux yeux des patients.

Souvent, le syndrome de Ribbing est initialement diagnostiqué à tort comme une ostéomyélite sclérosante chronique, par manque de connaissance de cette maladie rare (5).

Le syndrome de Ribbing se cantonne le plus souvent aux diaphyses des membres inférieurs et se distingue du syndrome de Camurati-Engelmann par le caractère souvent asymétrique des atteintes, comme déjà évoqué. Le mode de révélation le plus typique est donc la survenue de douleurs de la diaphyse d'un tibia ou d'un fémur, même si la maladie atteint assez souvent le côté controlatéral dans un deuxième temps. En effet, dans l'étude de Seeger et al., par exemple, 4 patients sur 6 avaient une atteinte bilatérale mais non synchrone des 2 membres (6). L'intervalle de temps entre le début des douleurs et le début de la symptomatologie pour le second site était de 19 à 96 mois (moyenne de 46 mois). Pour les 2 autres patients en revanche, la douleur ne concernait qu'un seul tibia chez un patient et qu'un seul fémur chez l'autre patient. Dans l'étude de Beals et al., sur les 18 patients étudiés, le tibia était atteint chez 15 patients dont 12 de façon bilatérale, et le fémur était atteint chez 7 patients dont 5 de façon bilatérale. Mais l'atteinte était souvent asymétrique (4). La douleur et la sclérose diaphysaire visible à l'imagerie pouvaient rester asymétriques ou devenir bilatérales après quelques mois ou années (7). Cette atteinte non synchrone n'est toutefois pas une

condition indispensable au diagnostic de syndrome de Ribbing, car des atteintes symétriques ou synchrones, rares d'emblée, sont possibles au cours de l'évolution.

Les bilans biologiques sont le plus souvent normaux. Chez les 6 patients de l'étude de Seeger et al. (6), la vitesse de sédimentation était parfois légèrement augmentée. Quant aux analyses histologiques, elles ne reflètent le plus souvent que l'ostéosclérose corticale, avec formation d'un nouvel os endostéal et périostéal, et rétrécissement des canaux haversiens. Cependant, certains auteurs ont rapporté la possibilité d'une inflammation périostéale et/ou l'augmentation du nombre d'ostéocytes par unité de formation osseuse.

Compte tenu du manque de spécificité de cette histologie et des nombreuses autres étiologies d'hyperostose corticale, le diagnostic de syndrome de Ribbing reste donc un diagnostic d'élimination. Cet aspect sera traité plus loin, dans la 'discussion' (chapitre V, paragraphe 4).

L'histoire naturelle du syndrome de Ribbing est variable. Son évolution est d'ordinaire lentement progressive, avec une stabilisation voire une régression partielle des douleurs avec le temps. En réalité, les délais de suivi des rares publications sur ce thème sont souvent assez courts et ne permettent donc pas d'éliminer la possibilité de symptômes beaucoup plus durables, ou de récurrences tardives.

3. Traitement du syndrome de Ribbing :

Les AINS sont partiellement efficaces sur la symptomatologie au début de la maladie, mais lors des poussées douloureuses certains patients semblent ne répondre à aucun traitement médical. De ce fait, des interventions d'alésage intra-médullaire ont été proposées, avec succès, au niveau fémoral et tibial. L'amélioration induite a pu durer plus de 5 ans dans quelques cas, par exemple dans le cas rapporté par Beals et al. (4). Dans le cas récent d'Oztürkmen et al., l'alésage intramédullaire réalisé chez une patiente de 22 ans a eu un effet immédiat sur ses douleurs qualifiées de sévères.

B- Le syndrome de Camurati-Engelmann :

Sa prévalence exacte est difficile à estimer, mais elle est semble un peu plus fréquente que celle du syndrome de Ribbing. Elle serait de l'ordre de 1 / 1 000 000 personnes selon Ribeiro et al. (2), sans restriction à une ethnie particulière.

1. Mode de transmission :

Le mode de transmission du syndrome de Camurati-Engelmann est plus clairement établi que celui du syndrome de Ribbing. Il semble s'agir d'une pathologie monogénique, de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance incomplète (8). En 2001, les études génétiques ont identifié des mutations du gène TGFβ1 chez toutes les familles étudiées touchées, à l'exception d'une seule (9). Le gène en cause est le gène TGFβ1 (Transforming Growth Factor Beta 1). Ce gène de 7 exons code pour un facteur de croissance qui régule la formation de l'os (10) (9) : *transforming growth factor b* (TGFβ). Il est localisé sur le bras long du chromosome 19 (19q13.1-q13.3).

Les mutations du gène TGFβ1 sont le plus souvent des mutations faux-sens et activatrices. Trois variants pathologiques de l'exon 4 représentent environ 80% des mutations observées chez les malades (10). La majorité des mutations est localisée dans cet exon 4 (*figure 1*), codant pour le peptide 'latency-associated peptide' (LAP). Elles sont responsables d'une activation prématurée de TGFβ1. La plus fréquente est R218C, qui peut *in vivo* augmenter la formation des ostéoclastes, expliquant ainsi le rationnel de l'essai des bisphosphonates, dont nous parlerons plus loin (11).

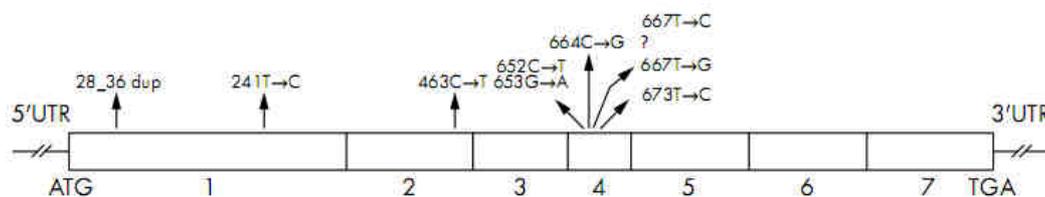


Figure 1 : position des mutations de TGFβ1 au niveau de l'ADN (7 exons) dans le syndrome de Camurati-Engelmann.

En opposition à ce que certains ont nommé « type I », on distingue « le syndrome de Camurati-Engelmann de type II ». Il correspond aux formes non liées à des mutations du gène $TGF\beta 1$ (12). Par ailleurs, certaines mutations peuvent également apparaître *de novo*, mais leur incidence n'est pas connue.

L'expression phénotypique du syndrome de Camurati-Engelmann est (très) variable, mais aucune corrélation n'a encore été démontrée entre la nature des mutations du gène $TGF\beta 1$ et la sévérité des manifestations cliniques ou radiologiques (13). Le rôle modulateur d'autres gènes que $TGF\beta 1$ est suggéré par l'observation d'une expression parfois très variable du syndrome de Camurati-Engelmann au sein d'une même famille (8). Par ailleurs, un phénomène d'anticipation est discuté : plusieurs auteurs ont rapporté un début plus précoce des symptômes et une augmentation de la sévérité des symptômes et de l'atteinte osseuse, au fil des générations. Par exemple, Wu et al. ont étudié la variabilité clinique intrafamiliale du syndrome de Camurati-Engelmann au sein d'une famille chinoise, dont les symptômes se révélaient plus sévères chez les nouvelles générations (13).

2. Signes cliniques et radiologiques :

Le syndrome de Camurati-Engelmann apparaît typiquement dans l'enfance (habituellement avant 10 ans). Cependant les symptômes peuvent, rarement, ne débiter qu'à l'âge adulte (13). Les âges de début de la maladie s'échelonnaient entre 3 mois et 50 ans selon Ribeiro et al. (2). Selon Wallace et al., la moyenne d'âge de survenue des symptômes était de 14 ans sur une analyse de 199 cas rapportés (10).

Comme dans le syndrome de Ribbing, ce sont le plus souvent les douleurs osseuses des membres, ou les troubles de la marche, qui révèlent la maladie. Parfois cependant, la maladie est découverte fortuitement à l'occasion d'un examen radiologique. Des patients totalement asymptomatiques ont en effet été décrits. D'autres ont une douleur localisée à une seule des différentes régions osseuses touchées. En effet, la douleur n'accompagne pas toujours les lésions, si bien que des lésions osseuses asymptomatiques peuvent ainsi être découvertes pendant l'évaluation de l'extension de la maladie, notamment sur la scintigraphie osseuse.

Comme déjà évoqué, l'expression clinique de la maladie est aussi très variable d'un sujet à un autre. La pénétrance variable est responsable d'un large éventail de descriptions phénotypiques : très rarement létal, le syndrome de Camurati-Engelmann peut être à l'origine de handicaps très marqués, alors que d'autres patients restent durablement asymptomatiques. Ces patients asymptomatiques partagent pourtant des anomalies radiographiques typiques, découvertes fortuitement (14).

L'atteinte osseuse concerne essentiellement les diaphyses (tibia, fémur, humérus, ulna, radius), mais la base du crâne est également souvent touchée. On peut cependant noter que, dans la revue de la littérature de 2006 de Janssens et al. portant sur 24 familles touchées par le syndrome de Camurati-Engelmann (15), soit l'étude de 100 individus atteints (confirmation génétique de mutation du gène $TGF\beta 1$), une large proportion des patients (63%) avaient également une atteinte minime des os du bassin (15).

Cliniquement, la maladie se manifeste principalement par des douleurs osseuses en regard des os affectés, majoritairement au niveau des jambes. Les douleurs seraient présentes chez 90% des sujets atteints (10). Elles sont décrites comme constantes et plus intenses dans les membres inférieurs. Elles augmentent souvent avec l'activité, le stress et le froid (10). De façon variable, ces douleurs sont associées à une faiblesse musculaire (éventuellement avec une amyotrophie), une démarche dandinante et hésitante, et parfois même un élargissement du polygone de sustentation, une fatigabilité accrue, et des céphalées. Très rarement, on observe un retard pubertaire.

Dans la revue de la littérature de Janssens et al., la douleur des membres était le symptôme clinique le plus fréquent, présent chez 68% des patients. Les autres symptômes fréquents étaient la démarche dandinante (48%), la fatigabilité (44%) et la faiblesse musculaire (39%). Les symptômes radiologiques n'avaient pas une pénétrance complète, mais 94% des patients avaient une atteinte typique des os longs.

A l'examen clinique, l'élargissement de l'os peut être palpable, et 52% des patients rapportent une sensibilité marquée à sa palpation (10). Un gonflement intermittent des membres, un érythème et une chaleur locale peuvent aussi survenir par poussées.

Certains auteurs ont suggéré que la susceptibilité aux fractures pourrait être réduite du fait de l'augmentation de la densité minérale osseuse. En fait, la consolidation des fractures, lorsqu'elles surviennent, peut être retardée (10).

Dans certains cas, l'ostéosclérose de la base du crâne du syndrome de Camurati-Engelmann peut se compliquer d'autres symptômes, tels que la paralysie faciale, l'exophtalmie, l'hypoacousie et la cécité (11), par déficits des nerfs crâniens. Dans l'étude rétrospective de 2010 de Carlson et al. (16), à partir de 306 patients (dont 12 patients suivis à la Mayo Clinic et 294 patients issus de la littérature), 173 patients (56.5%) avaient une hyperostose de la base du crâne prouvée sur les radiographies, même si moins d'un quart de ces atteintes de la base du crâne étaient symptomatiques. Dans cette série, les manifestations les plus fréquentes de l'atteinte de la base du crâne étaient la perte auditive (19%), les céphalées (10.4%), l'exophtalmie (8.2%), et des déformations du crâne à type de bosses frontales (7.2%). Moins fréquents étaient les troubles visuels, les vertiges, la faiblesse des muscles la face, la symptomatologie de compression du tronc cérébral, l'engourdissement du visage et l'hyposmie. Selon Wallace et al., les déficits neurologiques des nerfs crâniens seraient plus fréquents, apparaissant chez 38% des malades : troubles visuels, paralysie faciale, mais surtout perte d'audition, chez 15% des individus (soit par troubles de conduction liés à un rétrécissement du méat auditif externe, un envahissement des osselets ou un rétrécissement de la fenêtre ovale ou ronde, soit par atteinte du nerf cochléaire liée au rétrécissement du conduit auditif interne). L'atteinte des orbites peut être responsable de diverses complications : proptosis, œdème papillaire, glaucome, épiphora, subluxation du globe oculaire. Rarement, ont été rapportés un clonus, une hypoesthésie, des troubles de l'élocution, une ataxie cérébelleuse, une incontinence urinaire et/ou fécale (10).

De manière beaucoup plus anecdotique, et sans qu'un lien avec le syndrome de Camurati-Engelmann ne soit avéré, ont été rapportées des manifestations telles que l'anorexie, l'hépatosplénomégalie, la diminution du tissu sous-cutané, l'atrophie cutanée, le syndrome de Raynaud, l'hyperhydrose des pieds et des mains, le retard de dentition, le retard pubertaire et l'hypogonadisme (10).

L'évolution clinique est variable, et la rémission des symptômes est possible chez certains patients à l'âge adulte (9). Il ne semble pas que la pathologie progresse pendant la

grossesse : au contraire, une scintigraphie osseuse pratiquée quelques heures après l'accouchement d'une patiente a conclu que le degré de fixation des diaphyses était moins intense qu'avant la grossesse et que 6 mois après l'accouchement (10).

Comme dans le syndrome de Ribbing, les examens radiographiques mettent en évidence une hyperostose des os longs, avec aspect fusiforme des diaphyses, et élargissement de la corticale (17). L'épaississement cortical est à la fois endostéal et périostéal, pouvant induire une augmentation du diamètre de l'os et dans certains cas un rétrécissement du canal médullaire. Les lésions sont souvent bilatérales et symétriques, même si, comme dans le syndrome de Ribbing, elles peuvent être asymétriques. Le tibia et le fémur sont habituellement atteints, et souvent aussi le radius, l'humérus, et même parfois les vertèbres et la mandibule. Comme déjà évoqué, le crâne (sa base préférentiellement) (54%) et le pelvis (63%) seraient communément atteints, même si l'atteinte du bassin est souvent difficile à affirmer.

Au cours de l'évolution, comme dans le syndrome de Ribbing, l'hyperostose peut s'étendre progressivement vers les régions métaphysaires et la cavité médullaire qui se rétrécit. Toutefois le syndrome de Camurati-Engelmann respecte les épiphyses (18).

La scintigraphie osseuse au technétium révèle une augmentation de fixation du traceur au niveau des régions atteintes du squelette, d'ailleurs visible plus précocement que les signes radiologiques.

L'histologie osseuse et musculaire est non spécifique (10). Les analyses histologiques osseuses reflètent là encore l'ostéosclérose corticale avec néoformation endostéale et périostéale. Ces résultats ne sont pas suffisamment distinctifs pour permettre le diagnostic de la maladie sur la base de la morphologie osseuse seule.

Sur le plan biologique, il n'y a pas d'anomalie spécifique (14). Le plus souvent, les explorations biologiques sont normales. Une accélération de la vitesse de sédimentation, une baisse de l'hématocrite, une anémie, voire une leucopénie sont parfois observées. Les paramètres biochimiques du métabolisme osseux et minéral sont habituellement normaux (18).

Le diagnostic positif de syndrome de Camurati-Engelmann, est, comme celui de syndrome de Ribbing, principalement basé sur l'examen clinique et sur les résultats

radiologiques. Les anomalies radiographiques sont constantes et distinctives (14), en lien avec cette formation osseuse exubérante, mais bénigne.

De même que pour le syndrome de Ribbing, le diagnostic de syndrome de Camurati-Engelmann a longtemps été un diagnostic d'élimination. L'ostéomyélite sclérosante chronique est fréquemment évoquée, ainsi que les remaniements osseux d'origine néoplasique, ce qui peut induire la pratique d'une biopsie osseuse de prudence.

Toutefois, le diagnostic pourrait être désormais confirmé par une analyse génétique moléculaire. L'analyse génétique permet d'identifier en effet une mutation de TGF β 1 chez environ 90% des individus atteints de syndrome de Camurati-Engelmann. Elle commence par le séquençage de l'exon 4. S'il n'y a pas de mutation détectée, le reste des exons est séquencé. On peut par ailleurs noter que le diagnostic prénatal est possible pour les familles chez qui la mutation en cause a été identifiée (10).

3. Traitement du syndrome de Camurati-Engelman :

Il n'y a pas non plus de prise en charge thérapeutique clairement établie pour le syndrome de Camurati-Engelmann. Son but principal est de soulager les douleurs osseuses, mais aussi parfois de prévenir des lésions des paires crâniennes, lors des atteintes de la base du crâne. Ceci contribue à expliquer pourquoi, et par analogie avec le traitement des atteintes des paires crâniennes dans la maladie de Paget (qui répond souvent bien ou très bien aux bisphosphonates), ces traitements ont été assez privilégiés par rapport aux corticoïdes.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont pu paraître efficaces, mais principalement au début de la maladie. Les corticoïdes semblent plus efficaces sur la symptomatologie, bien que souvent uniquement à fortes doses. L'efficacité des bisphosphonates est discutée : le pamidronate est décrit comme efficace dans certaines publications, mais dans d'autres il aurait même pu exacerber les symptômes cliniques chez certains patients (18). Wallace et al. parlent du losartan comme une thérapie adjuvante utile pour minimiser le besoin en corticoïdes dans le contrôle de la douleur, mais sur des bases conceptuelles à préciser, et sans confirmation de

l'intérêt de cet anti-hypertenseur (10). Bien sûr, la douleur peut aussi être prise en charge par les analgésiques et les méthodes non pharmacologiques.

Comme dans le syndrome de Ribbing, malgré un caractère plus diffus des atteintes rendant cette approche moins facile, des alésages chirurgicaux ont paru nettement efficaces pour des hyperostoses ayant abouti à une quasi-oblitération de la cavité médullaire dans certains syndromes de Camurati-Engelmann.

Lors des cas d'atteintes neurologiques, une chirurgie de décompression peut être nécessaire. Bien que les corticoïdes et les bisphosphonates puissent traiter l'atteinte des extrémités et du torse, ils n'ont en effet pas démontré leur efficacité pour freiner la progression de l'atteinte de la base du crâne (16). La chirurgie de décompression y est particulièrement difficile, car cet os est encore plus scléreux et épais, avec parfois une perte des repères osseux et une réduction de l'espace sus-tentorial. Il existe donc des risques supplémentaires lors d'une telle chirurgie. De plus, le potentiel de nouveau dépôt d'os et donc de la récurrence des signes est non nul. En revanche, en cas de perte de l'audition de conduction secondaire à des otites séreuses, une myringotomie bilatérale peut s'avérer bénéfique et suffisante (10).

C- Pourquoi s'intéresser aux syndromes de Ribbing et de Camurati-Engelmann ?

Ces maladies semblent très rares, la prévalence du syndrome de Camurati-Engelmann ayant été estimée à 1 cas pour 1 million d'habitants et celle du syndrome de Ribbing étant présumée encore moindre. En fait, beaucoup de cas pourraient n'avoir pas été publiés, du fait des difficultés à assurer un diagnostic positif et différentiel lors des formes mineures de syndrome de Ribbing à révélation tardive, notamment. Il pourrait donc s'agir d'affections moins exceptionnelles qu'annoncé, comme le suggère aussi la présente série monocentrique de 5 cas collectés en moins de 20 ans sur un bassin de population d'un million d'habitants (ce qui fait envisager peut-être 300 cas en France sur cette même période, et donc 30.000 cas dans le monde !).

De plus, il s'agit d'affections qui peuvent être douloureuses (parfois de manière très intense) et qui peuvent durer pendant de nombreuses années. Mieux les comprendre pourrait permettre de proposer aux patients des traitements plus efficaces. En effet, les bisphosphonates et les corticoïdes semblent n'avoir que des effets inconstants ou incomplets. Cependant, leur efficacité réelle reste difficile à apprécier compte tenu du faible nombre de cas rapportés, et de l'évolution souvent fluctuante de ces pathologies à l'échelon individuel (aucune étude contrôlée n'a été publiée).

Enfin, même si des mutations de TGF β 1 ont été repérées chez plus de 90% des syndromes de Camurati-Engelmann, la physiopathologie de ces ostéoscléroses diaphysaires localisées reste très mystérieuse. Par exemple, les manifestations de la maladie sont principalement observées au niveau du squelette, alors que le TGF β 1 et son récepteur sont exprimés de façon ubiquitaire (9). Par ailleurs, des cas très évocateurs de syndrome de Camurati-Engelmann (et de Ribbing) ont été décrits où il n'a pas encore été repéré de mutation de TGF β 1. Ceci laisse envisager la contribution d'autres gènes à la pathogénie de ces syndromes, qui pourraient moduler l'expression des anomalies induites par les mutations activatrices du TGF β 1.

II. BUT DE L'ETUDE :

Pour toutes ces raisons, il nous a paru utile de rapporter les cinq nouveaux cas de syndrome de Ribbing, diagnostiqués depuis 20 ans dans le service de Rhumatologie du CHU de Nantes, en précisant leur réponse aux traitements tentés, et en rapportant les résultats du génotypage du TGF β 1 pratiqué chez ces patients.

Après avoir rappelé les caractéristiques des syndromes de Ribbing et de Camurati-Engelmann, les buts de notre thèse sont donc :

1- de rapporter 5 nouveaux cas de patients chez lesquels le diagnostic de syndrome de Ribbing a été posé à l'âge adulte, par élimination, ainsi que les résultats de la recherche d'une mutation du gène TGF β 1 ;

2- d'en discuter les caractéristiques en fonction de ces résultats

3- de faire une revue rapide des diagnostics différentiels à considérer face à une ostéosclérose douloureuse des membres ;

4- de discuter de la physiopathologie possible des syndromes de Ribbing ;

5- et enfin d'insister sur les difficultés du diagnostic et du traitement des syndromes de Ribbing.

III. PATIENTS ET METHODE :

Nous rapportons ici cinq cas de patients suivis dans le service de rhumatologie du CHU de Nantes.

Le diagnostic de syndrome de Ribbing a été posé pour chacun d'entre eux par élimination, et après la pratique d'une biopsie osseuse dans tous les cas.

Les données ont été colligées à partir de l'étude rétrospective des dossiers de ces cinq patients, et les informations manquantes ont été collectées lors d'une consultation d'évaluation finale en Septembre-Octobre 2011.

Ensuite, tous les patients ont bénéficié d'un génotypage du gène TGF β 1 dans le même centre de référence européen (Pr Mundlos, Dr Varon, Hôpital de la Charité, Berlin), après avoir signé un consentement éclairé. L'analyse génétique des exons 1 à 7 du gène TGF β 1 a été réalisée par PCR et séquençage bidirectionnel en suivant la technique précédemment décrite (19).

Un autre prélèvement sanguin a également été réalisé le jour de la consultation pour différents dosages, dans le but d'aider à caractériser la maladie et de confirmer l'élimination de certains diagnostics différentiels : numération avec formule sanguine, VS, CRP, électrophorèse des protéines sériques, dosage des immunoglobulines A, G et M, phosphatases alcalines osseuses, vitamine A, sérologie VHC, créatininémie et bilan phospho-calcique.

Nous avons ensuite cherché à analyser leurs caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques, leurs réponses aux différents traitements proposés, ainsi que les résultats des études génomiques. Nous avons mis en parallèle les caractéristiques rapportées dans la littérature médicale en langue anglaise.

IV. OBSERVATIONS ET RESULTATS :

Après le recueil des données de chaque patient par la revue de leur dossier, leur interrogatoire, leur examen clinique, puis la réalisation d'examens biologiques, nous avons obtenu les informations suivantes. Nous allons détailler ci-dessous les caractéristiques de nos cinq cas de patients, un à un, chez qui un diagnostic de syndrome de Ribbing a été posé.

Un tableau en annexe récapitule l'ensemble de ces différentes caractéristiques (annexe 1).

CAS N°1 :

Le premier cas est celui d'un homme retraité de 65 ans, ancien mécanicien, sans antécédent personnel ou familial particulier en dehors d'une polyarthrite rhumatoïde chez sa sœur. Il n'avait pas d'enfant. Il n'avait pas d'autre traitement que des anti-inflammatoires non stéroïdiens pris par cures lors des crises douloureuses.

Ses symptômes ont débuté en 2001, par des douleurs osseuses et un œdème des parties molles en regard de la face antérieure du tibia droit. Ces douleurs étaient relativement bien soulagées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles étaient uniquement diurnes initialement, puis sont devenues également nocturnes en quelques mois. Les radiographies montraient alors une hyperostose corticale antérieure du tiers moyen de la diaphyse tibiale droite (*figure 2a*). L'IRM montrait un hypersignal de l'ensemble de la zone pré-tibiale dans les tissus mous, ainsi que des irrégularités au niveau de la corticale. Le scanner osseux ne montrait qu'un aspect de périostite, sans spécificité. La scintigraphie osseuse au Technétium de 2001 retrouvait une fixation intense du tiers moyen de la diaphyse tibiale droite très localisée (*figures 2b et 4a*). Celle de 2003 montrait une hyperfixation hétérogène isolée du tibia droit, mais plus diffuse. D'ailleurs, les radiographies de suivi réalisées entre 2003 et 2009 montraient la majoration de l'hyperostose diaphysaire tibiale droite (*figures 2c et d*) et une atteinte modérée de la partie inférieure du péroné sur les radiographies de 2009.



Figure 2a : hyperostose corticale de la diaphyse du tibia droit sur les radiographies de 2001 du tibia droit de face et de profil.

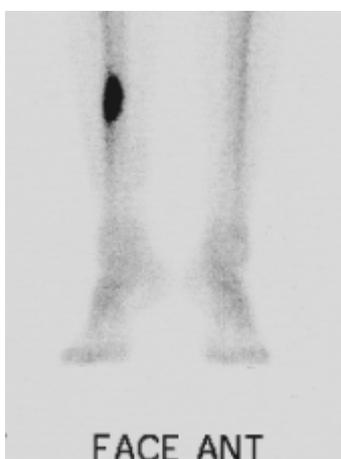
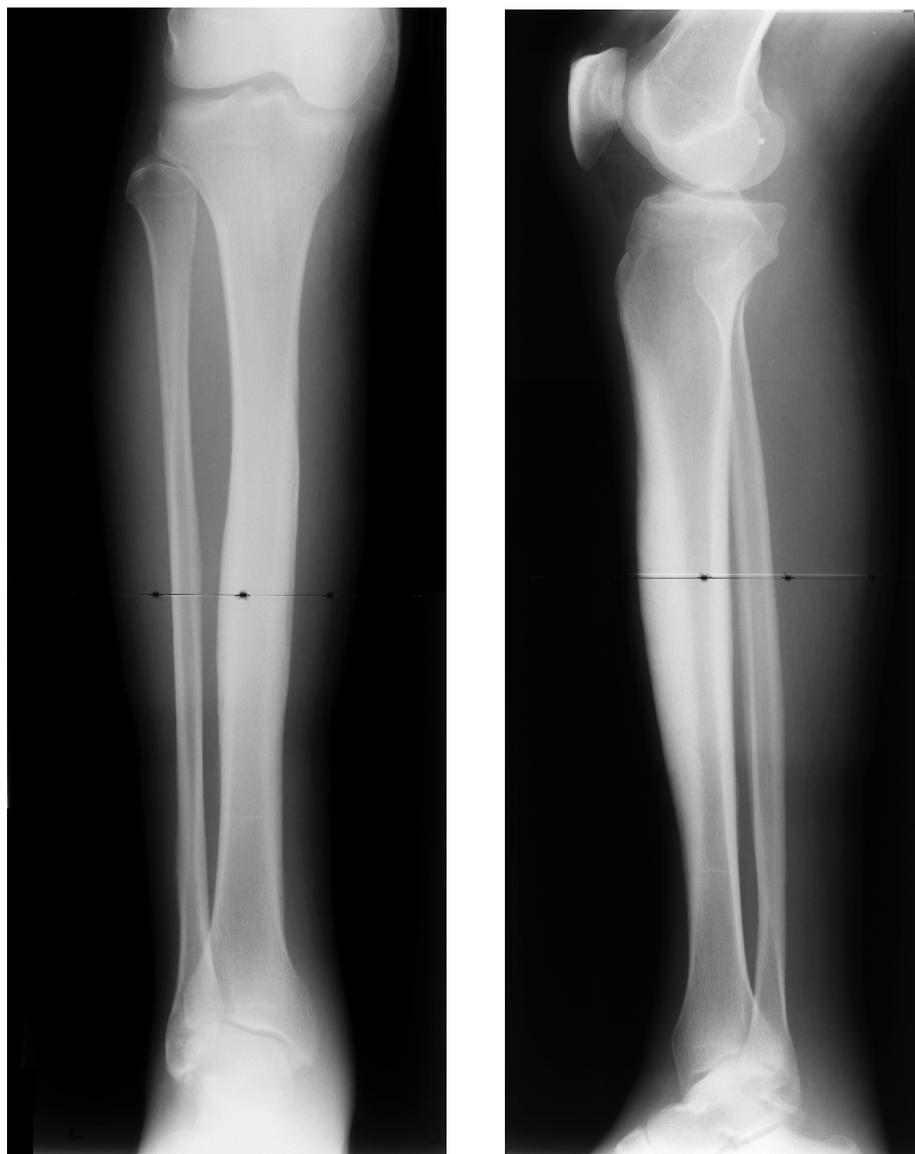


Figure 2b : fixation intense du tiers moyen du tibia droit sur la scintigraphie osseuse de 2001.



Figures 2c et d : majoration de l'hyperostose corticale de la diaphyse du tibia droit sur les radiographies de 2003 (c) et 2006 (d).

En 2004, les symptômes sont devenus bilatéraux, avec l'apparition de douleurs du tibia gauche. Le patient se plaignait alors de douleurs des deux tibias, irradiant jusqu'aux chevilles, d'horaires mécaniques. Les radiographies des tibias ont montré l'apparition d'une atteinte controlatérale, avec un épaissement diffus de la corticale diaphysaire et une hyperostose corticale du tiers inférieur du tibia gauche. Il existait également une hyperostose du tiers inférieur du péroné gauche, prédominant nettement sur le versant endostéal (*figure 2e*).



Figure 2e : radiographies de la jambe gauche de face et de profil de 2004 : hyperostose corticale du tiers inférieur du tibia et du péroné gauches (versant endostéal surtout, pour le péroné).

Fin 2006, sont apparues des douleurs en regard du radius gauche, avec une prédominance dans la zone métaphysaire et diaphysaire. Les radiographies des avant-bras réalisées alors montraient un épaissement de la corticale diaphysaire ulnaire et radiale de façon bilatérale, avec hyperostose localisée, comme le montre la *figure 2f*.



Figure 2f : Radiographies de 2006 de l'avant-bras droit de face et de profil, et gauche de face et de profil.

Mais la scintigraphie osseuse de janvier 2007 (réalisée sous bisphosphonates) ne retrouvait pas de fixation anormale des membres supérieurs. Par contre, elle montrait un renforcement de fixation hétérogène des corticales des deux tibias (*figure 4b*), avec une prédominance à droite. L'atteinte tibiale s'est donc révélée asynchrone mais bilatérale.

La biopsie osseuse réalisée en novembre 2001, au niveau de l'hypertrophie corticale du tibia droit, montrait des foyers d'ostéogénèse du périoste associés à des lésions inflammatoires des parties molles pré-tibiales, avec focalement la présence de polynucléaires neutrophiles altérés. Les prélèvements bactériologiques étaient négatifs.

Une nouvelle biopsie osseuse a été réalisée en 2004, concomitante d'une biopsie cutanée pour lésions cutanées hyperalgiques de la jambe droite, à berge livédoïde et contour géographique, peu étendues. Elle montrait un os cortical remanié par une fibrose médullaire périostée. La biopsie cutanée montrait d'importantes lésions de vascularite nécrosante associées à des lésions de vascularite lymphocytaire sur des axes capillaires et artériolaires.

Un traitement de 8 cures de pamidronate (90 mg tous les 3 mois) a débuté en 2004, et s'est révélé efficace. La dernière cure en 2006 a permis une disparition quasiment complète des douleurs pendant 2 ans. Ensuite, le relai a été fait par un traitement par acide zolédronique (4 mg par an), en 2008. Les cures ont semblé permettre une amélioration des symptômes pendant une durée d'un an environ. Les bisphosphonates par voie intra-veineuse se sont donc révélés très efficaces sur les douleurs. Ils ont même permis une régression de l'hyperostose corticale du tibia droit d'après les radiographies de contrôle de 2005. En revanche, dans le même temps, est apparue une hyperostose du tibia gauche (*figure 3*).

Les différentes scintigraphies osseuses réalisées au cours du suivi ont permis de suivre l'évolution de l'activité de la maladie, dans le temps et en fonction des différentes prises en charge thérapeutiques. Malgré un traitement par bisphosphonates efficace sur les douleurs osseuses, les lésions radiographiques du tibia droit se sont aggravées et la fixation scintigraphique est devenue bilatérale, avec une intensification au niveau du tibia droit.

Lors de la consultation fin 2011, le patient ne rapportait aucune douleur spontanée ou aucun autre symptôme. A l'examen clinique, il pesait 76kg pour 1m71. On retrouvait une douleur modérée à la palpation de la face antérieure de la diaphyse des deux tibias, de mêmes localisations que lors des examens des années précédentes. L'examen neurologique dont les paires crâniennes était normal.

Le bilan biologique montrait une NFS normale, une VS à 26mm, un bilan phosphocalcique normal, une créatinémie à 71 μ mol/l, une électrophorèse des protéines sériques normale mais une augmentation des IgM à 1.70g/l. La sérologie VHC était négative et la sérologie VHB en faveur d'une immunisation par vaccination. La vitamine A était un peu basse à 0.37mg/l. Les phosphatases alcalines osseuses étaient normales à 6.5 μ g/l.

Les radiographies de contrôle retrouvaient alors l'atteinte bilatérale de la corticale diaphysaire des tibias et l'atteinte de l'extrémité inférieure du péroné, et surtout une majoration des lésions radiologiques du tibia droit (*figure 3*).

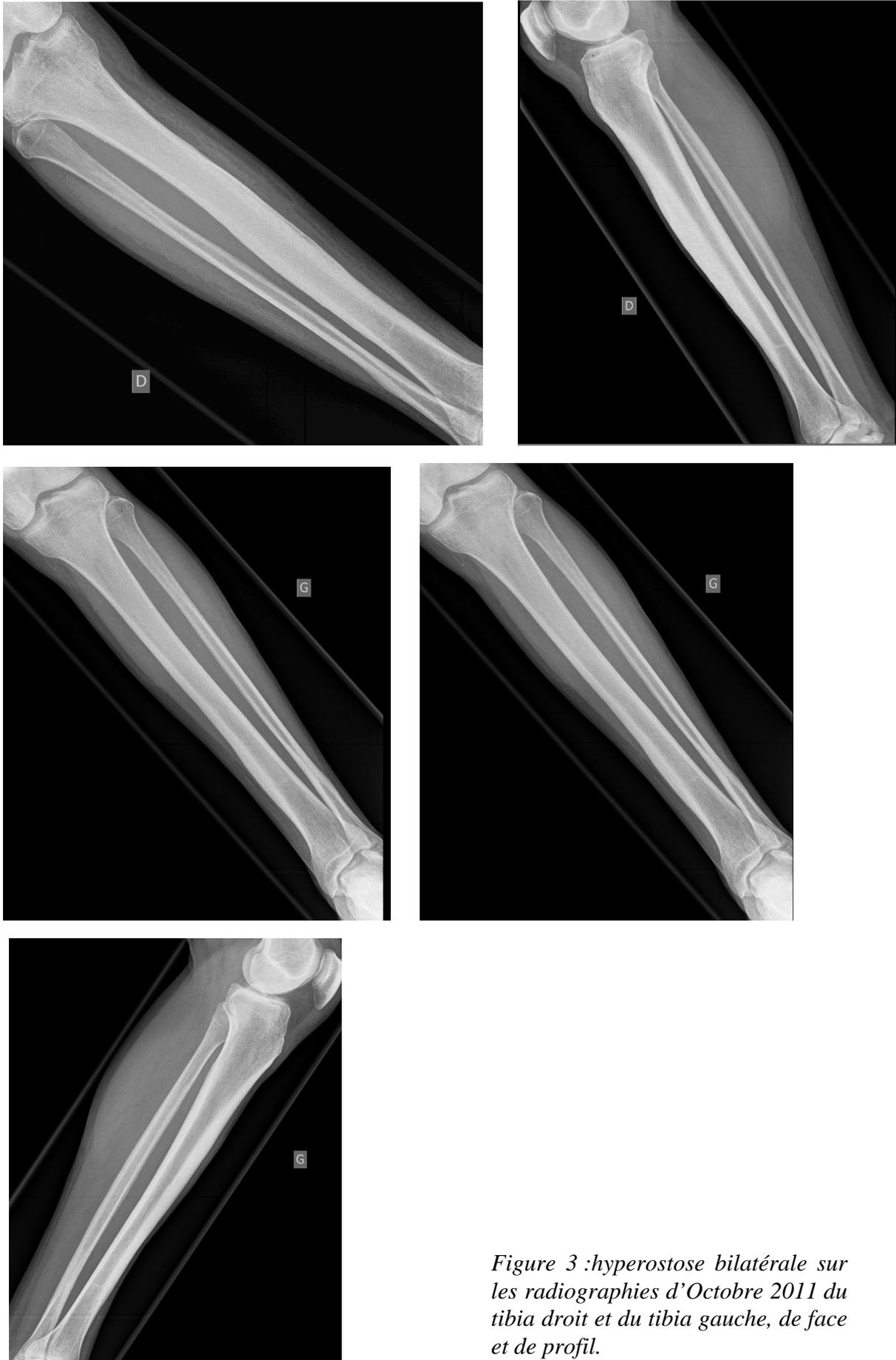
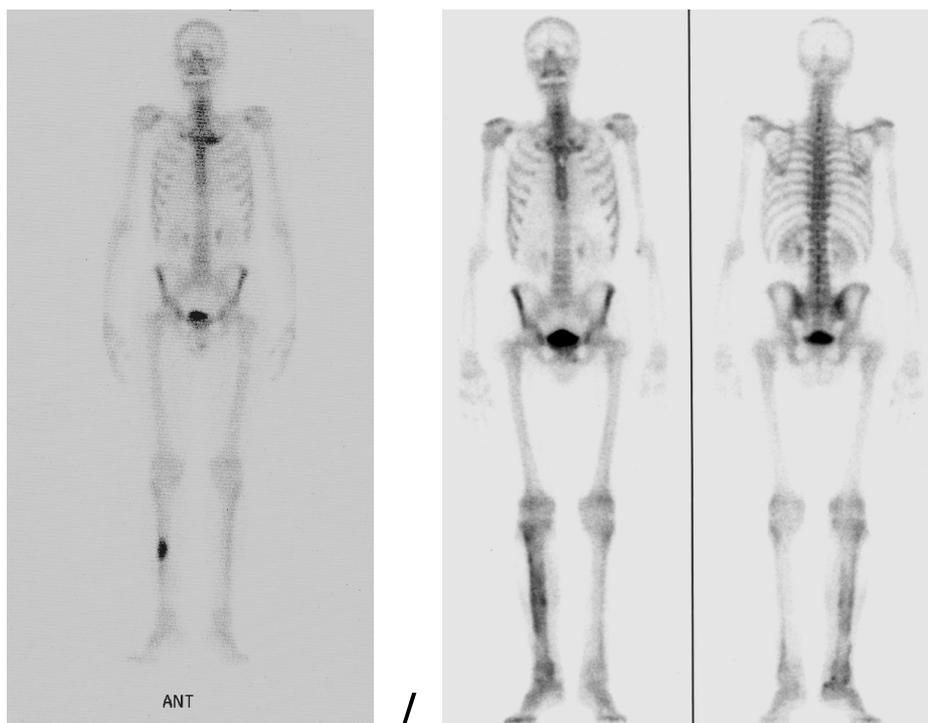


Figure 3 :hyperostose bilatérale sur les radiographies d'Octobre 2011 du tibia droit et du tibia gauche, de face et de profil.



Figures 4 a et b : modification de la fixation scintigraphique du tibia droit entre Octobre 2001 (fixation intense du tiers moyen de la diaphyse) et Janvier 2007 (hyperfixation de la diaphyse des 2 tibias): diffusion de la fixation à l'ensemble du tibia droit, malgré plusieurs perfusions de pamidronate par ailleurs efficaces sur les symptômes cliniques (NB : absence d'argument pour un SAPHO malgré le renforcement de fixation sterno-claviculaire gauche).

L'ostéodensitométrie osseuse a révélé un T-score au niveau du rachis à + 0.7 et un T-score au niveau du col fémoral à -1.3.

Concernant l'analyse génétique, celle-ci n'a retrouvé qu'un polymorphisme c.29C>T (p.Pro10Leu) à l'état hétérozygote, mais pas de mutation du gène TGFβ1.

On notera que l'hypothèse diagnostique initiale était celle d'un SAPHO devant l'association de lésions cutanées, de possibles enthésites achilléennes cliniques et radiologiques et d'une atteinte osseuse unilatérale initialement. Devant l'apparition d'une atteinte de l'extrémité antérieure de la 1^{ère} côte gauche, une IRM sterno-claviculaire a été réalisée : petite plage d'œdème intra-osseux au niveau du manubrium sternal à droite. La scintigraphie osseuse d'octobre 2001 montrait également une hyperfixation modérée de la jonction entre le sternum et la 1^{ère} côte droite. En revanche, le scanner des articulations sterno-claviculaires de 2002 était normal. Les lésions cutanées de type angiodermite nécrotique, au niveau des membres inférieurs, se sont avérées être d'importantes lésions de vascularite

cutanée nécrosante associées à des lésions de vascularite lymphocytaire (axes capillaires et artériolaires), sur les biopsies cutanées de la jambe gauche puis droite de 2004. Elles ont disparu sous colchicine. L'hypothèse d'une maladie de Chester-Erdheim a été éliminée devant l'échographie abdominale normale, en dehors d'angiomes hépatiques multiples infracentimétriques.

CAS N2 :

Le deuxième cas est celui d'une femme de 43 ans, secrétaire, mère de deux enfants en bonne santé. Ses antécédents personnels étaient une appendicectomie et une pathologie de conflit sous-acromial de l'épaule gauche. Ses antécédents familiaux comprenaient un cancer colorectal chez son père, justifiant un suivi coloscopique chez cette patiente. Son traitement habituel associait un anti-inflammatoire non stéroïdien à la demande (naproxène) et une pilule contraceptive.

Ses symptômes sont apparus en 1999. Peu symptomatique pendant plusieurs années, la patiente a ressenti une accentuation de ses douleurs début 2005. C'est à ce moment que le diagnostic a été posé. Les douleurs se situaient en regard de la face antérieure des tibias et étaient d'horaire plutôt mécanique, mais avec un fond de douleurs continu. Il existait aussi des douleurs nocturnes initialement. On notait également un œdème pré-tibial à l'examen clinique. Dans un deuxième temps, sont apparues des douleurs en regard des humérus, surtout gauche. Ces douleurs s'associaient à une fatigabilité et une faiblesse des membres inférieurs. Des troubles sensitifs de l'hémicorps droit ont également été rapportés en 2009, mais l'origine vasculaire a été écartée par l'équipe de neurologie et l'IRM cérébrale était normale.

Sur les radiographies des membres inférieurs de 1999, on notait une hyperostose tibiale bilatérale. Sur la scintigraphie osseuse, on notait une hyperfixation en regard de la diaphyse des deux tibias. Une biopsie osseuse réalisée au début des symptômes a mis en évidence une hyperostose tibiale avec un œdème médullaire et une périostose.

L'IRM des membres inférieurs de juillet 2005 retrouvait un aspect inflammatoire le long des faces antéro-internes des deux tibias, prédominant légèrement à gauche, essentiellement dans les tissus mous sous-cutanés, ainsi qu'un œdème intra-médullaire du tibia gauche. L'IRM de l'épaule et l'humérus gauches de 2006 ne montrait pas d'anomalie. La

scintigraphie osseuse de mai 2006 montrait à nouveau une hyperactivité linéaire à la partie antérieure des deux crêtes tibiales, mais également une discrète inhomogénéité de la moitié supérieure des deux humérus. Celle de 2009, réalisée devant des douleurs de l'hémicorps droit, était superposable à celle de 2006 (figure 5).



Figure 5 : Scintigraphie osseuse d'Avril 2009 : hyperfixation tibiale antérieure bilatérale, superposable aux images de la scintigraphie osseuse de 2006 globalement.

Un TEPscan au Na Fluoride a été réalisé en juillet 2011 et montrait un renforcement de fixation diffus au niveau des diaphyses tibiales. Aucune autre localisation n'a été mise en évidence.

L'ostéodensitométrie osseuse de 2007 montrait un T-score de +1.5 en L1L3 et un T-score de -0.4 au col fémoral droit.

Un traitement par pamidronate a alors été réalisé en novembre 2005 et janvier 2006, soit 2 cures, sans efficacité. On notera d'ailleurs que l'hyperfixation au niveau des crêtes tibiales était inchangée, malgré les bolus de corticoïdes, sur le contrôle scintigraphique de mai 2006. Quatre bolus de solumédrol ont ensuite été réalisés (en avril, juillet et octobre 2006, et

octobre 2007) : ils ont été ressentis comme efficaces. Puis la patiente a bénéficié d'un nouveau bolus en août 2011 devant la recrudescence des douleurs en regard des diaphyses tibiales : efficacité ayant duré 6 mois selon la patiente. Les douleurs nocturnes présentes initialement ont disparu après les perfusions de solumédrol IV.

Lors de la consultation fin 2011, la patiente décrivait toujours des douleurs d'horaire majoritairement mécanique en regard de la face antérieure des tibias. Elles étaient surtout gênantes à la marche. Elle rapportait également des douleurs en regard des humérus, surtout gauche. A ces douleurs, s'associaient une fatigabilité générale, une asthénie (sans trouble du sommeil), et une faiblesse des membres inférieurs notamment à la montée des escaliers ou à la marche sur une petite montée. Mais la patiente n'avait pas recours aux anti-inflammatoires. Et il n'y avait pas de notion de céphalée

A l'examen clinique, il existait une douleur à la palpation des reliefs osseux en regard des crêtes tibiales, où l'on observait un discret œdème pré-tibial. On notait également une légère insuffisance veineuse. La palpation abdominale était indolore, malgré la notion de douleurs abdominales et d'épisodes de diarrhée, possiblement en lien avec une intolérance aux produits laitiers. La dernière coloscopie, en 2010, était normale. L'examen neurologique était normal. La patiente pesait 66 kg pour 1m60. Il n'y a pas eu de retard pubertaire. On notait l'absence de douleurs ou d'atrophie musculaires, de modification du crâne ou de signe cutané.

Les radiographies de contrôle des tibias de 2011 étaient superposables à celles de 2009 : hyperostose corticale stable de la diaphyse des deux tibias (*figure 6a*).



Figure 6a : hyperostose de la corticale diaphysaire sur les radiographies de Juillet 2011 du tibia droit de face et du tibia gauche de face et profil.

Des radiographies des humérus ont été réalisées lors de la consultation, devant les plaintes de la patiente (*figure 6b*).



Figure 6b : Doute sur un épaissement cortical diaphysaire de l'humérus droit sur les radiographies d'Octobre 2011.

Le bilan biologique retrouvait une numération normale, une VS à 15mm, une calcémie normale, une phosphorémie un peu basse à 0.72mmol/l, une créatininémie à 59 μ mol/l, une électrophorèse des protéines sériques normale, une augmentation des IgA à 3.86g/l, un taux de vitamine A dans les normes, des phosphatases alcalines osseuses normales à 9.5 μ g/l et la sérologie VHC était négative.

L'analyse génétique n'a retrouvé qu'un polymorphisme c.29C>T (p.Pro10Leu) et un polymorphisme IVS5-20C<T à l'état hétérozygote, mais pas de mutation du gène TGF β 1.

CAS N°3 :

Le troisième cas est celui d'une femme de 53 ans, serveuse, ayant comme antécédent personnel une chirurgie pour syndrome du canal carpien gauche, sans efficacité. Il n'y avait pas de maladie osseuse ni de maladie génétique connue dans ses antécédents familiaux.

Ses symptômes ont commencé en 1991, par des douleurs paroxystiques du tibia droit. Les radiographies montraient alors une hyperostose de la corticale du tibia droit uniquement

(figure 7). La scintigraphie osseuse montrait un foyer d'hyperfixation du tiers moyen du tibia droit. Un alésage du tibia a donc été réalisé, ce qui a permis la disparition des douleurs pendant plus de 10 ans. Une biopsie osseuse avait été réalisée lors de cette chirurgie. Elle ne montrait pas d'élément inflammatoire.

En 2003, les douleurs sont réapparues. La patiente décrivait alors des douleurs beaucoup plus étendues, en regard des deux fémurs et des deux tibias, irradiant jusqu'aux pieds. Ces douleurs étaient principalement de rythme inflammatoire, avec une composante nocturne. Elle rapportait également une gêne à la marche. Les radiographies de 2003 montraient une atteinte des deux fémurs et des deux tibias : évolution nette de la lésion initiale du tibia droit étendue à la totalité du tibia et lésions focales et multiples des deux fémurs et du tibia gauche (figure 8). Il existait une hyperfixation en regard de ces lésions sur la scintigraphie osseuse. L'IRM de 2003 montrait, au niveau des deux tibias et deux fémurs, une hypercondensation corticale et un œdème endostal témoignant de l'évolutivité de la maladie. Le diagnostic de syndrome de Ribbing a ainsi été posé en 2003.

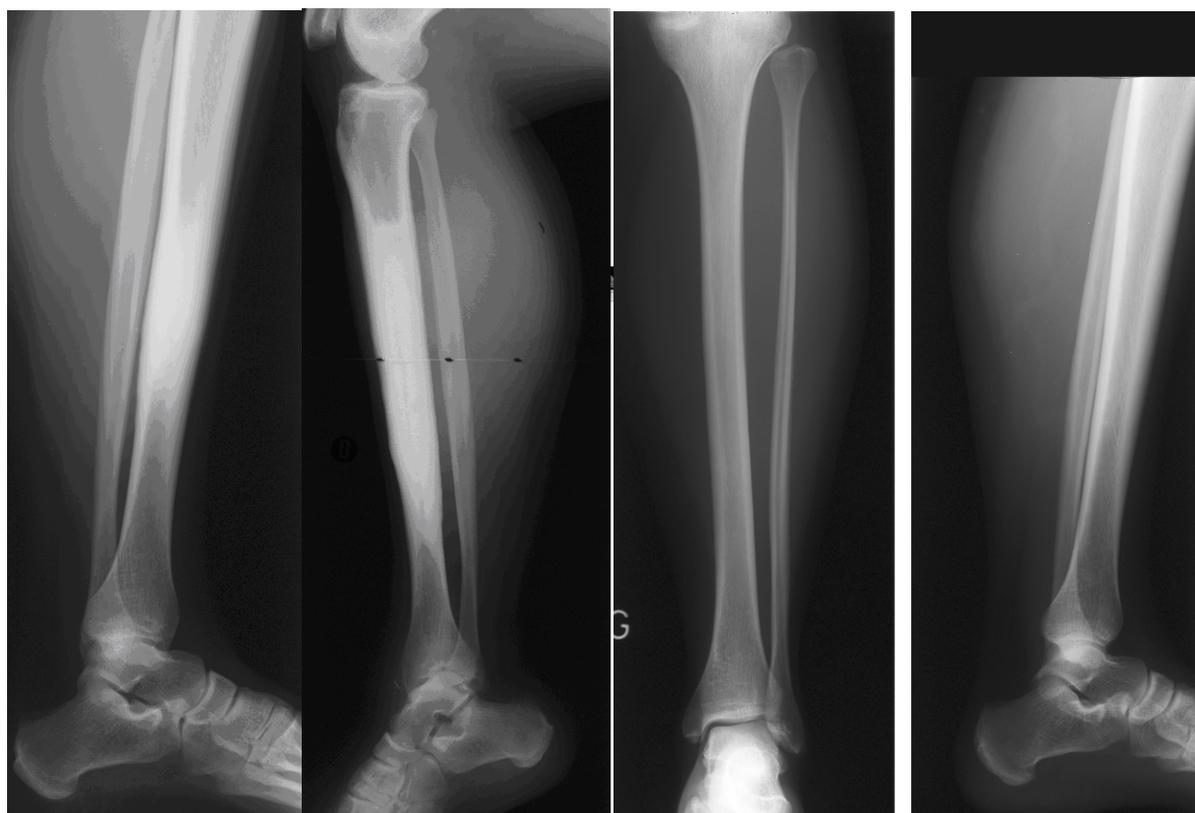
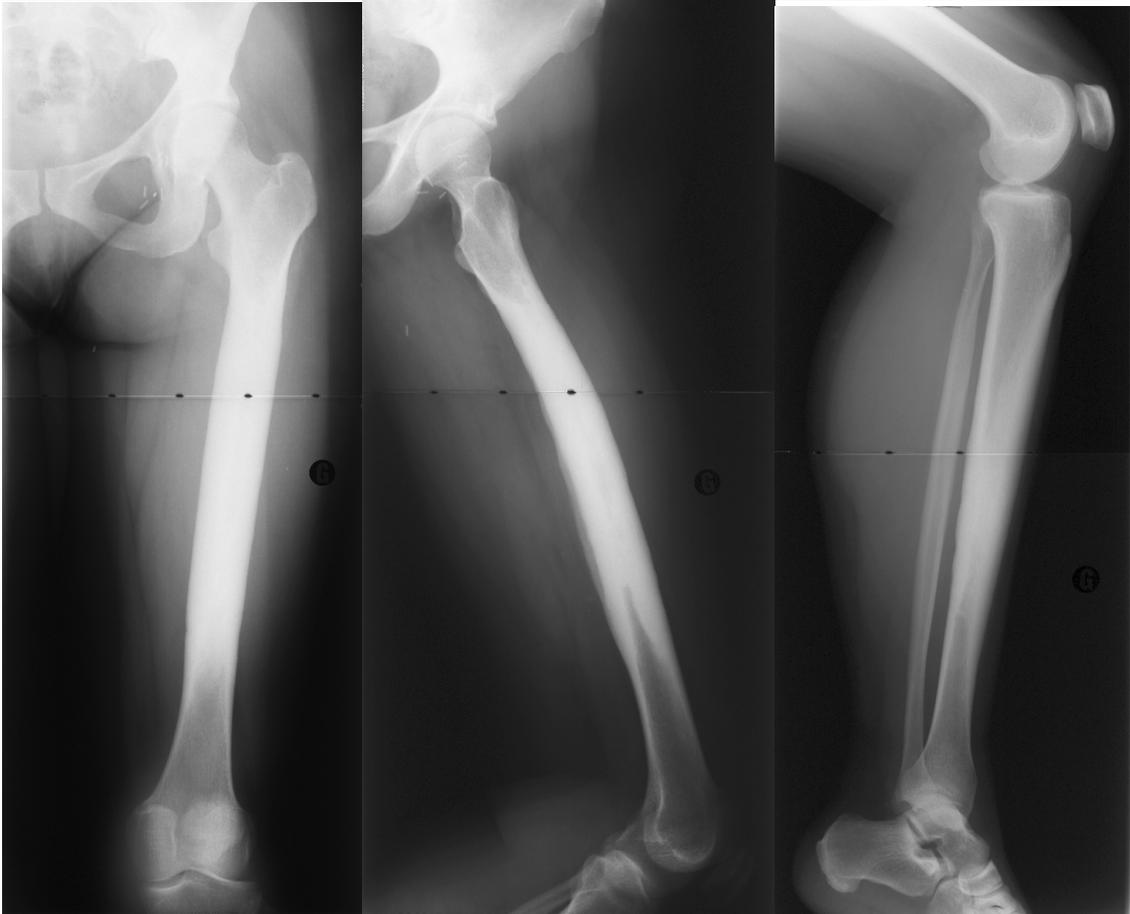
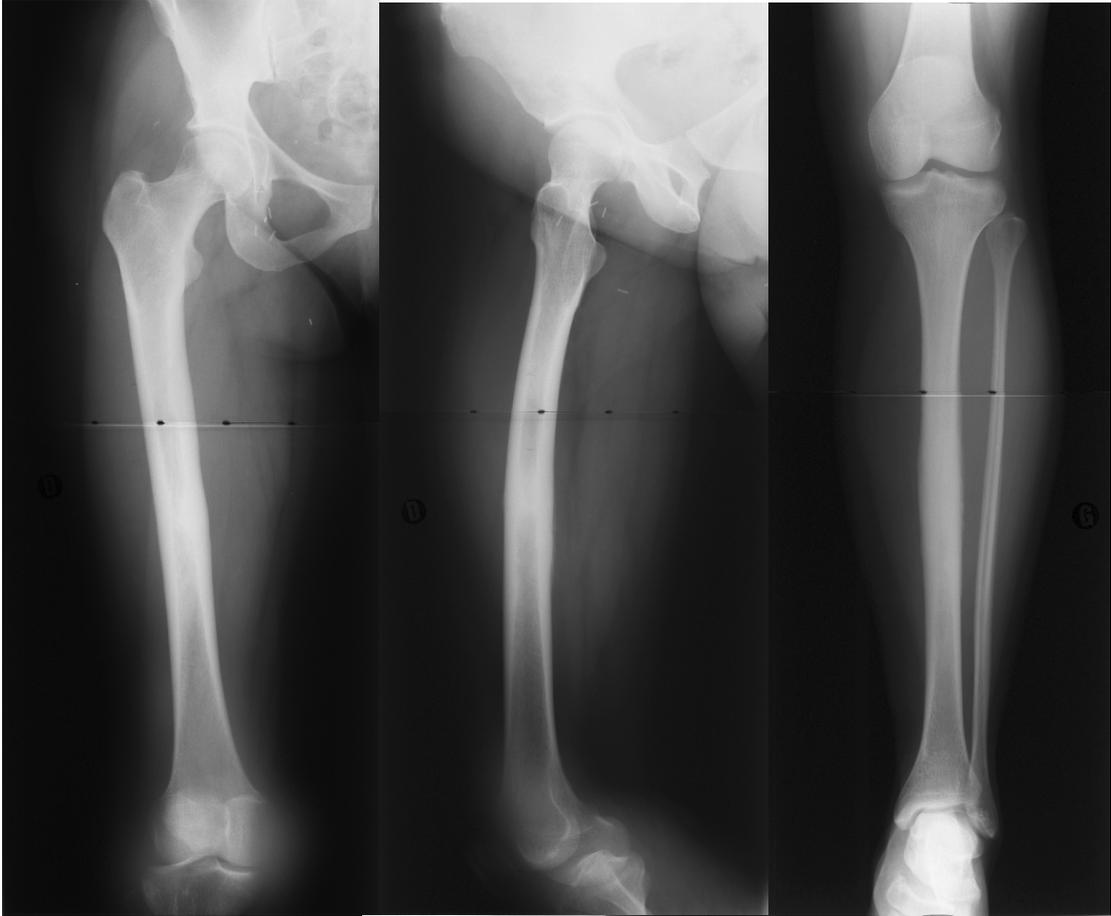


Figure 7 : Radiographies des tibias droit et gauche de Mars 1991 : hyperostose condensante de la corticale du tiers moyen de la diaphyse tibiale et aspect d'apposition périostée du fait du remaniement du versant externe à droite uniquement.



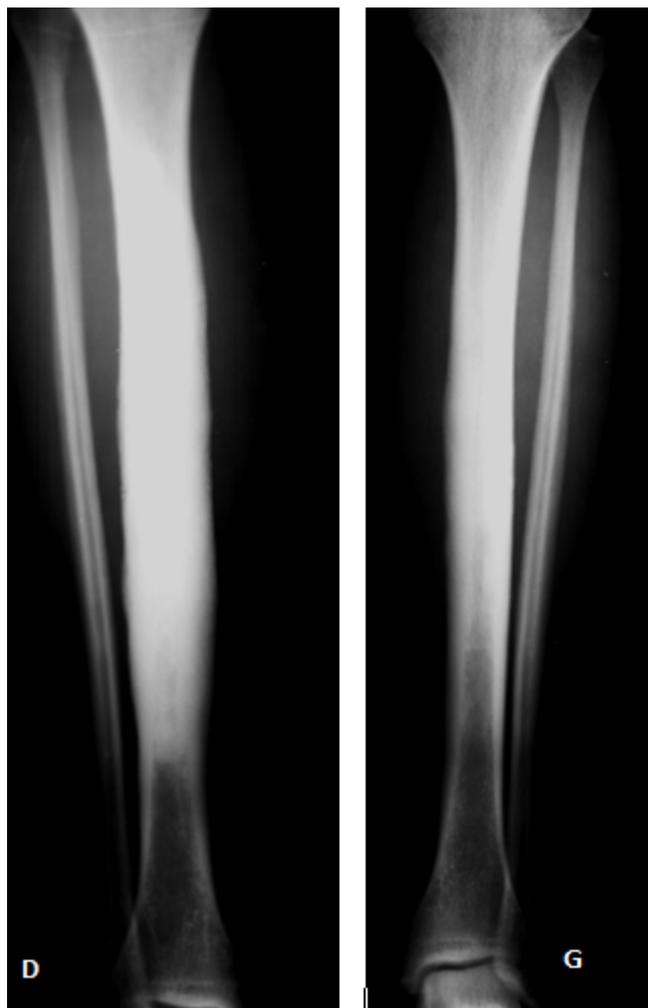


Figure 8 : Radiographies de Novembre 2003 : récurrence de l'hyperostose endostéale et périostéale dix ans après l'alésage du tibia droit et extension au tibia gauche et aux fémurs.

La patiente a bénéficié d'un traitement par bisphosphonates, avec une efficacité modérée mais effective. Une première cure de 3 perfusions de pamidronate (90 mg) a été réalisée en 2004, avec une efficacité retardée. On notait que l'IRM d'août 2004 (*figures 10a et b*), à 6 mois du début du traitement par bisphosphonates, ne montrait pas de modification de l'étendue des lésions ni de modification de signal cortico-spongieux fémoral ou tibial, comparativement à l'IRM de décembre 2003.

Devant la réaggravation des douleurs, une deuxième cure de pamidronate a été réalisée en 2005. Mais l'absence d'efficacité nette ou durable des deux premières perfusions a fait modifier la prise en charge, et trois bolus de méthylprednisolone ont été réalisés en 2006. La scintigraphie osseuse de février 2006 montrait d'ailleurs une hyperfixation touchant la quasi-totalité de la diaphyse fémorale droite, l'extrémité supérieure du tibia droit, l'extrémité inférieure du fémur gauche et les 2/3 supérieurs du tibia gauche (*figure 9*). Les bolus de méthylprednisolone se sont avérés efficaces sur l'intensité des douleurs, de façon prolongée.

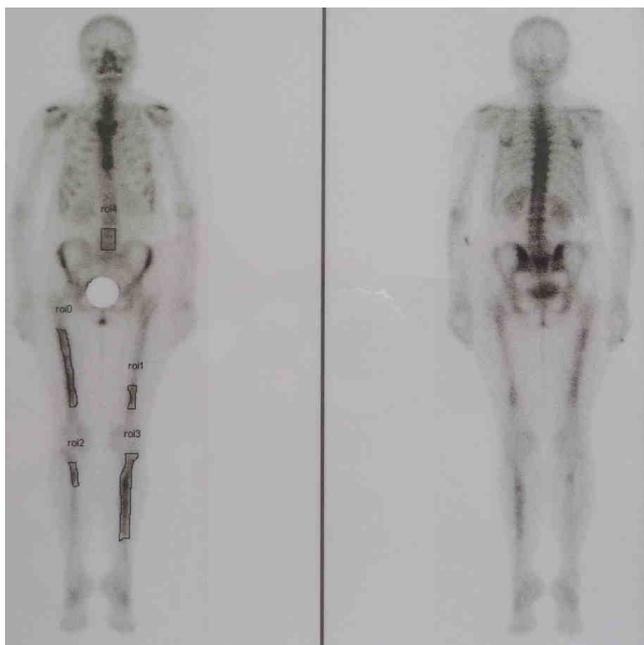


Figure 9 : Scintigraphie osseuse de Février 2006 : hyperfixation de la quasi-totalité de la diaphyse fémorale droite, de l'extrémité supérieur du tibia droit, de l'extrémité inférieure du fémur gauche et des 2/3 supérieurs du tibia gauche.

6 mois après le dernier bolus, les douleurs sont réapparues progressivement. La scintigraphie osseuse réalisée alors, en 2008, montrait un aspect stable de la fixation des fémurs et tibias. Un traitement par trois perfusions d'acide zolédronique a donc été réalisé en 2008, mais seules les deux premières perfusions ont été efficaces.

On notera qu'un nouvel alésage intra-médullaire n'a pas été réalisé devant l'étendue des lésions et les risques d'une telle chirurgie dans ce contexte.

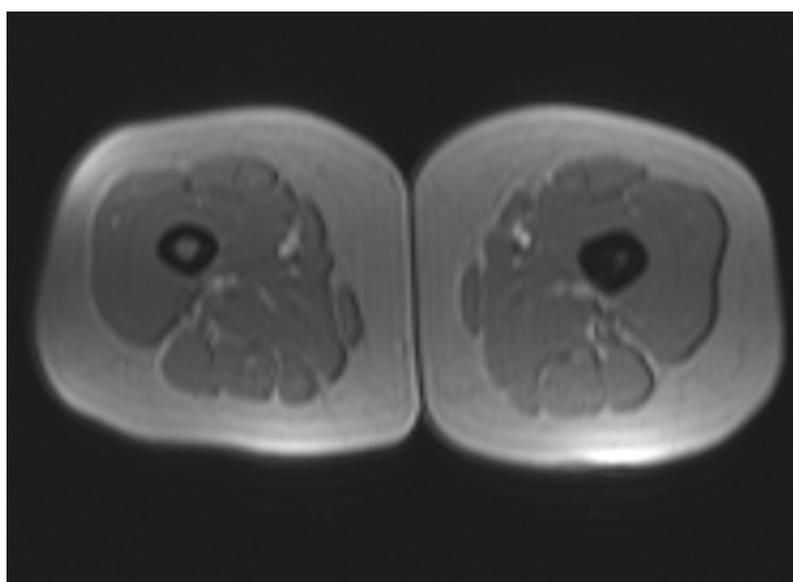


Figure 10a : IRM de 2004, en coupe axiale, montrant une hypercondensation corticale et un œdème endostal.

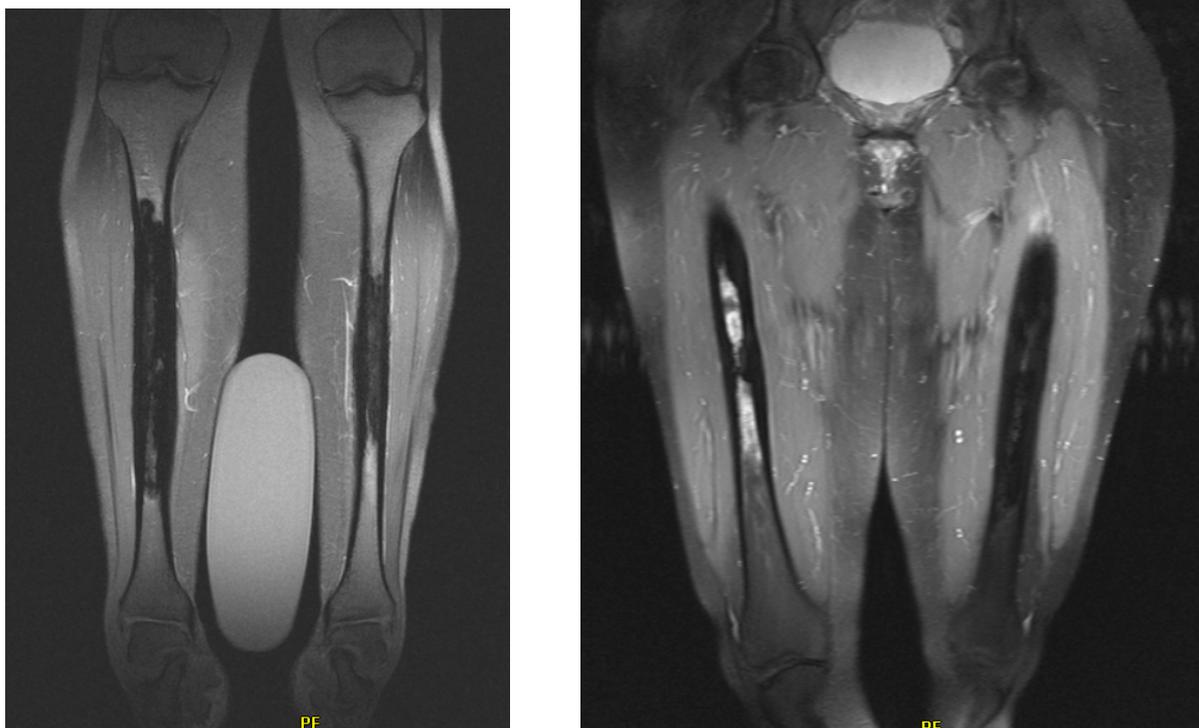


Figure 10b : IRM de 2004 montrant une hypercondensation corticale et un œdème endostal témoignant de l'évolutivité de la maladie (séquence T1 + gadolinium ; fat sat ; fat sat)

Lors de la consultation fin 2011, les douleurs osseuses se situaient à la face antérieure des tibias, principalement à droite. Elles étaient principalement nocturnes, à type de picotement, mais non insomniantes. Elles étaient soulagées par l'indométacine. La patiente ressentait également une fatigabilité générale, ainsi qu'une asthénie, et une sensation de jambes lourdes en fin de journée. Elle décrivait quelques céphalées.

A l'examen clinique, la patiente pesait 52kg pour 1m52. Il existait une douleur à la palpation des reliefs osseux en regard des crêtes tibiales, associée à un œdème pré-tibial de même localisation. On notait également une légère insuffisance veineuse. L'examen neurologique était normal. Il n'y avait pas d'argument pour un syndrome de malabsorption. Il n'y avait pas de douleur ou d'atrophie musculaires, de modification du crâne, ou de signe cutané.

Les radiographies de contrôle retrouvaient les lésions connues (*Figure 11*) .

Le bilan biologique était quasiment normal : leucocytes à 8320/mm³, hémoglobine à 11.9g/dl, plaquettes à 284 000/mm³, VS à 4mm, CRP à 9.8 mg/l, bilan phosphocalcique normal, créatininémie à 53μmol/l, électrophorèse des protéines sériques normale, IgM un peu basses à 0.40g/l, vitamine A normale, sérologie VHC négative, phosphatases alcalines osseuses normales à 6.4 μg/l et HLA B27 négatif.

L'ostéodensitométrie osseuse n'a pas encore été réalisée.



Figure 11 : radiographies de 2011 des deux fémurs et deux tibias.

L'analyse génétique a permis de confirmer le diagnostic de syndrome de Ribbing avec une mutation faux-sens à l'état hétérozygote dans l'exon 2 du gène TGF β 1 : transition c.466C>T responsable de la substitution de arg156cys.

CAS N° :

Le quatrième cas est celui d'une femme de 48 ans, mère de 2 enfants en bonne santé. Ses antécédents personnels étaient une ménissectomie du genou droit en 2008, un diagnostic d'algodystrophie secondaire à la chirurgie (finalement remis en cause), la prise en charge chirurgicale d'une tendinopathie de l'épaule gauche en 2007 et une algodystrophie secondaire à nouveau. La patiente rapportait également des troubles de l'humeur pendant 3 ans, à la suite d'un choc émotionnel en 2007. Elle n'avait pas d'antécédent familial particulier. Elle ne prenait aucun traitement lors de la consultation fin 2011, en dehors du paracétamol. Elle travaillait à temps partiel comme vendeuse dans un magasin de vêtements et pratiquait la gymnastique.

Ses symptômes ont commencé en 2007 par des douleurs localisées au niveau du genou droit. Une ménissectomie a alors été réalisée, sans efficacité. La maladie de Paget a ensuite été évoquée. Mais en 2009, ont débuté des douleurs des membres supérieurs et de la cuisse droite. Ces douleurs étaient ressenties principalement au repos, et surtout de façon nocturne initialement. Il existait une douleur à la palpation de la diaphyse fémorale droite et une douleur en regard des humérus, mais moindre. Le diagnostic de syndrome de Ribbing a alors été évoqué, devant les arguments cliniques et d'imagerie.

Les radiographies de 2009 montraient une condensation osseuse avec hyperostose corticale et endo-médullaire du fémur droit (*figure 12*). En quelques années, une majoration nette des lésions fémorales a pu être observée. Ces lésions sont restées unilatérales. En revanche, les lésions humérales sont apparues bilatérales sur les radiographies de 2009 (*figure 13*). La scintigraphie osseuse de 2009 montrait une fixation fémorale diaphysaire droite et humérale bilatérale (*figures 12 et 13*). Ces images étaient identiques à celles des scintigraphies osseuses de 2007 et 2008, en dehors d'une atteinte épiphysaire passagère des condyles du fémur droit, uniquement visible en 2008.

Par ailleurs, la scintigraphie osseuse de contrôle de 2010 retrouvait les fixations humérales bilatérales et fémorale droite.



Figure 12 : Hyperostose diaphysaire unilatérale (fémur droit) sur les radiographies du fémur droit d'Octobre 2009, et fixation scintigraphique pandiaphysaire du côté droit uniquement, donc également asymétrique (fémur droit et à un moindre degré tibia droit) sur la scintigraphie d'Août 2010.



Figure 13 : radiographies des humérus droit et gauche d'Octobre 2009 et scintigraphie osseuse d'Août 2010 : hyperostose diaphysaire bilatérale, avec une hyperfixation scintigraphique médiadiaphysaire humérale bilatérale et symétrique cette fois.

Sur le scanner et l'IRM du fémur droit, on pouvait voir un épaississement cortical avec des appositions périostées ainsi que des plages condensées médullaires, et un aspect d'ostéite non spécifique.



Figure 14 : IRM fémorale d'Octobre 2009 : aspect d'ostéite non spécifique, avec une ostéosclérose qui prédomine nettement sur le versant endostéal.

Les radiographies du crâne d'août 2010 étaient rassurantes (*figure 15*), mais l'IRM du crâne montrait une condensation du diploé et de la base du crâne.

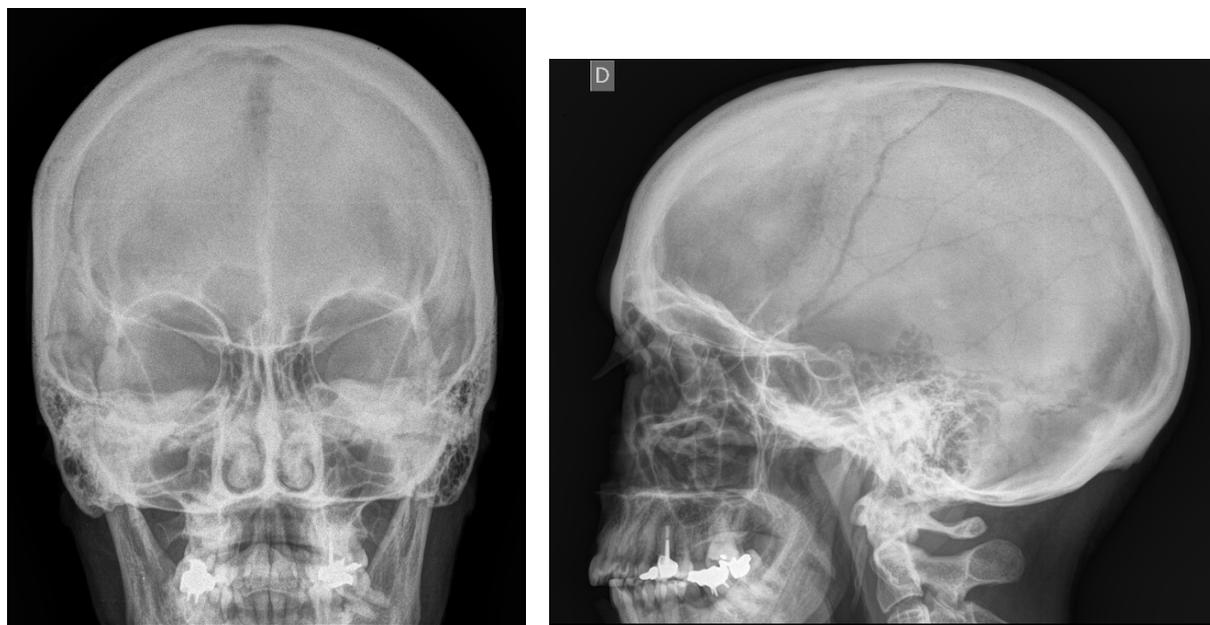


Figure 15: Radiographies du crâne d'août 2010.

Par ailleurs, la radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale étaient normales. Le scanner thoraco-abdominal de 2011 ne retrouvait pas de pathologie histiocytaire sous-jacente.

La biopsie osseuse du fémur droit de mars 2010 montrait une ostéosclérose corticale diaphysaire intramédullaire, sans infiltrat inflammatoire.

Une perfusion d'acide zolédronique a été réalisée en septembre 2010, sans efficacité. Un bolus intra-veineux de 500mg de méthylprednisolone a donc été tenté en janvier 2011, mais n'a pas été davantage efficace. En juillet 2011, l'essai d'un traitement par anti-IL1 s'est révélé sans aucune efficacité (anakinra 100mg SC pendant 5 jours).

Lors de la consultation de fin 2011, les douleurs étaient mixtes. Il existait un fond douloureux constant, auquel se surajoutaient des pics douloureux très aigus. Les douleurs étaient quotidiennes depuis 2010, assez vives, jusqu'à imposer la mise en invalidité catégorie I. Elles étaient majorées par la conduite automobile. Elles étaient soulagées par l'eau froide et

par le paracétamol. Au moment de la consultation, elles étaient uniquement localisées au niveau du tibia droit et parfois à la face postérieure du fémur droit. La patiente rapportait également une fatigabilité, et même une faiblesse musculaire du membre inférieur droit, mais il n'y avait pas de douleurs musculaires. On ne notait pas de déformation du crâne, et il n'y avait pas de notion de céphalées.

A l'examen, la patiente mesurait 1m62 pour 55kg. A la palpation il n'existait qu'une douleur des tibias. L'examen neurologique était normal. La marche était normale.

Les radiographies les plus récentes des humérus (*figures 16 et 17*) et des tibias (*figure 18*) retrouvaient l'hyperostose corticale bilatérale antérieure prédominant à droite au niveau des tibias, sans périostose, et l'hyperostose bilatérale humérale.



Figure 16 : Radiographies de l'humérus gauche d'Octobre 2011.

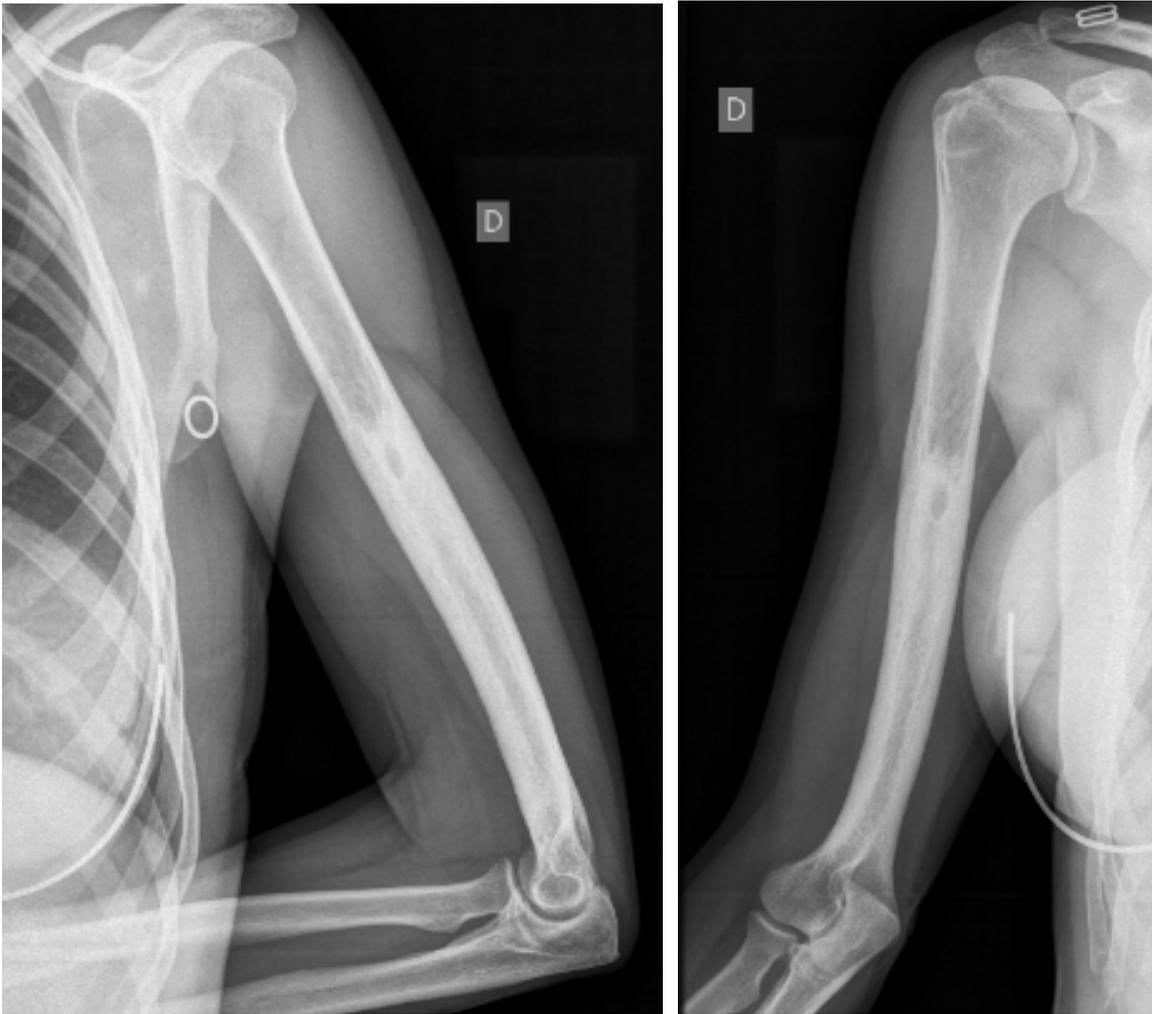


Figure 17 : Radiographies de l'humérus droit d'Octobre 2011.





Figure 18 : Radiographies des tibias droit et gauche de face et de profil de Juillet 2011.

Le bilan biologique était subnormal : leucocytes à 6570/mm³, hémoglobine à 11.4g/dl, plaquettes à 241 000/mm³, VS à 8mm, CRP normale, électrophorèse des protéines sériques normale, hyper IgA à 3.99g/l, sérologie VHC négative, bilan phosphocalcique normal, créatininémie à 57μmol/l, phosphatases alcalines osseuses à 6.6μg/l, vitamine A normale.

L'ostéodensitométrie osseuse de 2010 montrait un T-score à -0.2 au rachis lombaire et -0.3 au col fémoral gauche / -0.6 au col fémoral droit.

L'analyse génétique a permis de confirmer le diagnostic de syndrome de Ribbing avec une mutation faux-sens à l'état hétérozygote dans l'exon 2 du gène TGFβ1: transition c.466C>T responsable de la substitution de arg156cys. (p.Arg156Cys). De plus, elle porte un polymorphisme c.29C>T à l'état hétérozygote.

Le diagnostic est donc clairement établi. Pourtant, les bisphosphonates se sont avérés inefficaces, de même que la corticothérapie à fortes doses.

CAS N°5 :

Le cinquième cas est celui d'une étudiante de 27 ans, d'origine algérienne, et vivant en France depuis l'âge de 10 ans. Ses antécédents personnels étaient un terrain atopique, des troubles du comportement alimentaire, un syndrome dépressif (traité par effexor et zopiclone), et des troubles du transit à type de diarrhée et impériosités pouvant s'inscrire dans le cadre d'une colopathie fonctionnelle. Dans ses antécédents familiaux on note un psoriasis chez des cousins avec une possible spondylarthrite chez un cousin, et la notion de douleurs articulaires et osseuses chez sa mère. Ses premiers symptômes ont commencé à l'âge de 9 ans, par des douleurs des membres inférieurs. A l'adolescence, elle s'est plainte de douleurs du tibia et du talon droits. En 2009, une crise douloureuse plus intense a conduit à réaliser des examens d'imagerie et ainsi à discuter le diagnostic de SAPHO, écarté par la suite, et celui de syndrome de Ribbing.

La scintigraphie osseuse de 2009 montrait, en effet, une fixation du traceur sur l'ensemble du tibia droit, et à l'extrémité supérieure du tibia gauche (*figure 19*).

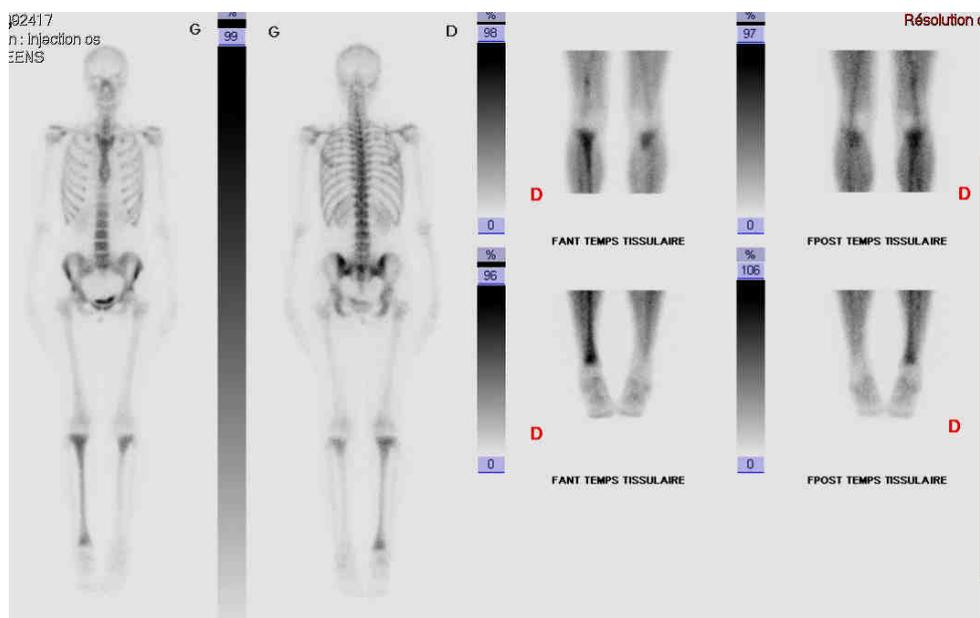


Figure 19 : Scintigraphie osseuse de Décembre 2009 : hyperfixation de l'ensemble du tibia droit et de la métaphyse supérieure du tibia gauche.

En revanche, les radiographies standards réalisées en 2009 ne montraient ni périostose ni hyperostose corticale franche, seulement un léger épaissement cortical du tiers moyen du tibia droit (*figure 20*).



Figure 20 : Radiographie du tibia droit de Décembre 2009.

Devant des modifications possibles de la boîte crânienne, des radiographies ont été réalisées : on retrouvait une discrète hyperostose crânienne (*figure 21*).



Figure 21 : Radiographie du crâne de profil de Décembre 2009.

L'IRM du genou droit de 2009 était en faveur d'un œdème diffus de l'extrémité supérieure du tibia. Un PET Scan réalisé en 2010 était normal.

La biopsie métaphyso-épiphyse tibiale droite réalisée également lors des explorations de 2009 a montré un os spongieux de morphologie normale.

Un essai de traitement par bisphosphonates a été réalisé en décembre 2009 : 5mg d'acide zolédronique en intra-veineux. Par la suite, la patiente a rapporté une efficacité nette mais différée sur ses douleurs. Il convient donc de rester prudent sur l'interprétation de l'évolution des douleurs, concernant l'imputabilité des bisphosphonates. Toutefois, la scintigraphie osseuse de contrôle réalisée en juillet 2010, après la perfusion, a montré une différence de fixation objective avec celle de la scintigraphie osseuse de 2009 : normalisation de la fixation du traceur, comme le montrent les *figures 22 et 23*.

Ses douleurs prédominaient ensuite au niveau du tibia gauche. Un traitement par corticoïdes intra-veineux a donc été proposé à la patiente, de même que se posait la question du renouvellement d'une cure de bisphosphonates.

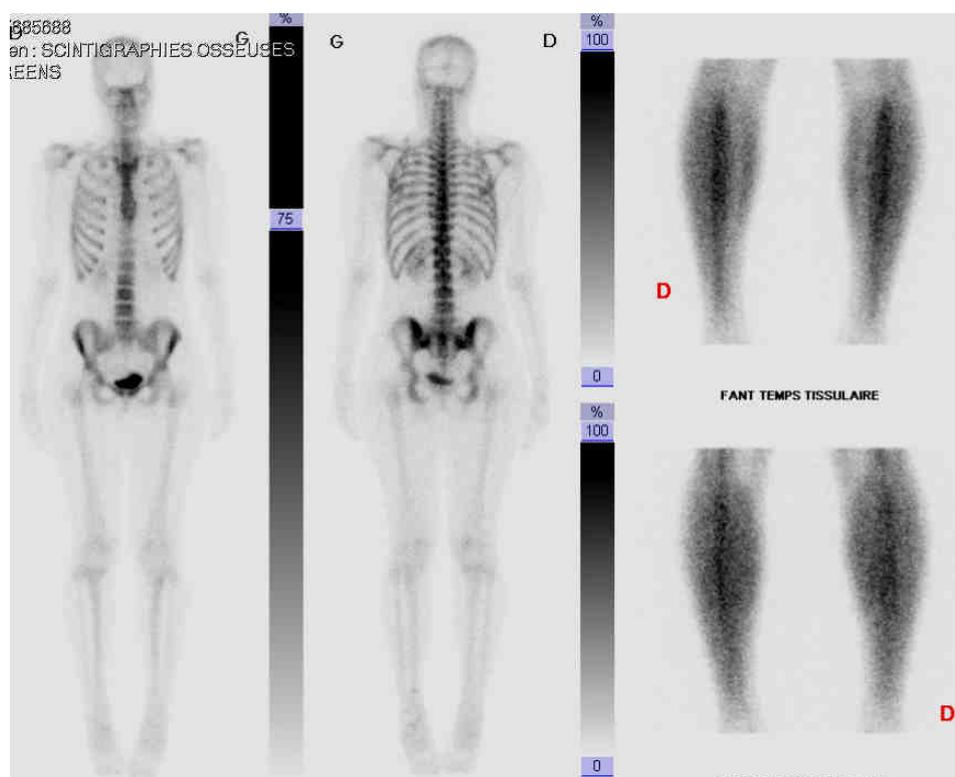


Figure 22 : Scintigraphie osseuse de Juillet 2010 : très discret renforcement de fixation au 1/3 supérieur du tibia droit.



Figure 23 : Contraste entre la fixation marquée des tibias (droit surtout) sur la première scintigraphie en Décembre 2009, et la normalité d'un second examen 8 mois plus tard, après une seule perfusion de zolédronate.

Les radiographies standards réalisées en 2011 dans le cadre du suivi montraient un épaississement régulier de la corticale, sans périostose (*figure 24*).





Figure 24 : Radiographies du tibia droit de face et de profil + radiographies du tibia gauche de face et de profil d'août 2011.

Lors de la consultation fin 2011, la patiente décrivait des douleurs de la face antérieure des tibias, de la face postérieure des genoux et également des épaules et du rachis cervical. Les douleurs étaient diurnes et surtout nocturnes, quasi permanentes, en regard de la face antérieure des tibias et irradiant aux chevilles. Elles pouvaient survenir de manière bilatérale ou non. S'y associaient une raideur matinale et une faiblesse musculaire des membres inférieurs. Des céphalées matinales étaient également présentes parfois. Il existait une asthénie, mais celle-ci pouvait être reliée au syndrome dépressif.

A l'examen clinique, la patiente pesait 53kg pour 1m66. La palpation osseuse déclenchait une douleur à la face antérieure des deux tibias, et on pouvait observer un léger oedème non inflammatoire des parties molles en regard des zones douloureuses.

Le bilan biologique était quasiment normal : NFS normale, CRP normale, VS à 18mm, électrophorèse des protéines sériques normale, augmentation des IgA à 2.80g/l, sérologie VHC négative, bilan phosphocalcique normal, créatininémie à 66 μ mol/l, vitamine A normale, phosphatases alcalines osseuses normales à 6.7 μ g/l.

L'ostéodensitométrie osseuse réalisée en 2010 retrouvait un T-score à -0.4 au niveau du rachis lombaire et à -1 au niveau du col fémoral gauche / -1.5 col fémoral droit.

L'analyse génétique ne retrouvait qu'un polymorphisme c.29C>T (p.Pro10Leu) à l'état hétérozygote, mais pas de mutation du gène TGF β 1.

V. DISCUSSION :

Nous rapportons ici les cas de 5 patients suivis pour un syndrome de Ribbing dans notre service. Il s'agit d'une maladie génétique rare, le plus souvent en lien avec des mutations activatrices du gène TGF β 1, mais qui pourrait résulter d'autres mécanismes parfois. En effet, des cas de syndromes de Camurati-Engelmann ont été rapportés sans avoir décelé de mutations de TGF β 1. La situation est très vraisemblablement la même pour les syndromes de Ribbing. Ces mutations activatrices sont responsables d'une augmentation du rôle du facteur de croissance TGF β 1. Par des mécanismes qui restent à préciser, elles contribuent donc à la survenue des ostéoscléroses corticales diaphysaires progressives, souvent douloureuses, des syndromes de Camurati-Engelmann et de certains syndromes de Ribbing.

1. Fréquence du syndrome de Ribbing

En tenant compte d'une revue de la littérature récente, seulement 26 cas de syndrome de Ribbing auraient été publiés dans la presse médicale éditée en anglais (1). Cette pathologie pourrait être en fait bien plus « fréquente », car cinq patients de notre seul centre de rhumatologie de Nantes semblent pouvoir être classés ainsi. Même si seuls 2 de ces 5 cas de syndrome de Ribbing sont certifiés par une mutation du gène TGF β 1, les trois autres ont une présentation clinico-radiologique très évocatrice de ce diagnostic. En outre, ils n'ont pas d'argument pour un diagnostic différentiel, malgré une biopsie osseuse et un recul clinique et radiologique d'au moins dix ans. Nous avons donc pu retenir uniquement le diagnostic de syndrome de Ribbing pour ces 5 patients, en l'absence d'autres explications (Annexe 2 et (20)), et en raison de la présence des signes suivants :

1- épaissement fusiforme du cortex diaphysaire endostéal et périostéal de certains os longs (dans 4/5 cas), révélé par de sévères douleurs de ceux-ci (dans 5/5 cas), et associé à une fixation scintigraphique des diaphyses douloureuses (dans 5/5 cas);

2- avec un début des douleurs à l'âge adulte (dans 4/5 cas);

3- chez une femme (dans 4/5 cas);

4- et sur un mode asymétrique ou asynchrone (dans 4/5 cas).

2. Comparaison de nos données à celle de la littérature :

Bien que l'échantillon de patients suivis dans notre service soit faible, nous avons tenté d'en relever les caractéristiques communes et celles qui diffèrent, puis de les comparer aux cas décrits dans la littérature.

2.1. Données cliniques :

Il s'agit de 4 femmes et 1 homme, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Le syndrome de Ribbing est en effet plus fréquent chez les femmes.

L'apparition des premiers symptômes (douleurs osseuses) se situe après 30 ans pour 4 d'entre eux (entre 31 et 55 ans). Pour 1 seul patient, les symptômes ont débuté dans l'enfance, dans la 1^{ère} décennie (cas n°5). La moyenne d'âge des premiers symptômes est donc de 34,4 ans. Là encore, ces données sont en accord avec la littérature sur les syndromes de Ribbing. Dans l'étude de Beals et al. par exemple, sur 18 patients dont 13 femmes et 5 hommes, la moyenne d'âge de début des symptômes était de 30 ans (4).

Pour le cas n°5, nous pourrions discuter de 'l'étiquette' syndrome de Ribbing du fait de l'apparition plus précoce des premiers symptômes cliniques. Le début de la maladie dans l'enfance pourrait en effet inciter à parler de syndrome de Camurati-Engelmann, mais le caractère très asymétrique des atteintes et l'absence de mutation de TGFβ1 ne sont pas en faveur du diagnostic de syndrome de Camurati-Engelmann, de même que l'absence d'antécédents familiaux.

100% de nos patients ont ressenti des douleurs corticales, 3 patients ont déclaré une faiblesse musculaire et 4 patients ont déclaré une fatigabilité. Dans la littérature, les fréquences sont de cet ordre. Dans l'étude belge de Janssens et al. notamment, la douleur des extrémités est le symptôme clinique le plus fréquent, présent chez 68% des patients. Une démarche dandinante (48%), une fatigabilité (44%) et une faiblesse musculaire (39%) étaient les autres symptômes les plus fréquents (15).

2.2. Délai du diagnostic :

Ces cinq cas ont également en commun le long délai entre les premières douleurs et le moment où le diagnostic de syndrome de Ribbing a été retenu comme le plus vraisemblable (moyenne de 7 ans). Ce retard au diagnostic est, là encore, une donnée que l'on retrouve dans la littérature.

Cette difficulté à poser le diagnostic de syndrome de Ribbing a plusieurs explications :

1. la rareté du syndrome ;
2. l'absence possible d'antécédents familiaux pouvant guider vers le diagnostic (comme dans nos cinq cas), à la différence de la plupart des syndromes de Camurati-Engelmann ;
3. l'apparition parfois tardive des signes qui n'incite pas à évoquer d'emblée une pathologie d'origine génétique : âge moyen de 34 ans pour notre série (55, 44, 33, 31 et 9 ans) ;
4. la longue liste des diagnostics différentiels à éliminer face à une hyperostose diaphysaire (Annexe 2), en particulier en cas d'atteinte initialement monostotique, ce qui a conduit dans tous les cas à une biopsie osseuse, non contributive, sauf par sa négativité ;
5. l'absence de test thérapeutique sensible et spécifique des syndromes de Ribbing.

2.3. Données d'imagerie :

On observe une hyperostose corticale nette de la diaphyse des os longs sur les radiographies de 4 de nos 5 patients. Cette atteinte est également visible sur les images de scintigraphies osseuses de nos 5 patients, avec une hyperfixation scintigraphique constante, bien que fluctuante avec l'activité de la pathologie. On remarque ainsi des modifications marquées des aspects de fixation au fil du temps et des traitements par bisphosphonates, chez 3 des nos patients.

La totalité, soit 5/5 cas, avait une atteinte du tibia (ou des tibias), 2/5 cas avaient une atteinte du fémur, 2/5 cas avaient une atteinte de l'humérus et 1/5 cas avait une atteinte du radius. Dans l'étude de Beals et al., le tibia était atteint chez 15/18 patients dont 12 de façon bilatérale et le fémur était atteint chez 7/18 patients dont 5 de façon bilatérale (4).

Les douleurs et la sclérose diaphysaire visible à l'imagerie sont le plus souvent initialement asymétriques, mais peuvent devenir bilatérales après quelques mois ou années d'évolution (7). Une telle bilatéralisation s'est produite au fil des années chez les cas n°1 et 3.

Une atteinte (discrète) de la base du crâne a été suspectée chez 2 de nos patients, mais elle est restée asymptomatique, en dehors peut-être de quelques céphalées.

3. Diagnostic génétique :

Les manifestations cliniques et biologiques n'étant pas spécifiques de la maladie et la liste des étiologies d'hyperostose des diaphyses étant assez longue, les syndromes de Camurati-Engelmann et de Ribbing restent des diagnostics d'élimination. La découverte d'une mutation du gène TGF β 1 lors de l'analyse génétique permet de confirmer le diagnostic lorsqu'elle est réalisée, mais l'absence des mutations connues ne l'élimine pas, puisque même dans des cas 'typiques' de syndromes de Camurati-Engelmann aucune mutation n'a pu parfois être identifiée.

Dans notre série de 5 cas, une confirmation génétique moléculaire n'a pu être obtenue que dans 2 cas / 5. Pour ces deux cas, la même mutation faux-sens était en cause. Il s'agissait de la transition c.466C>T, responsable de la substitution de arg156cys (p.Arg156Cys).

Les trois cas où le diagnostic n'a pu être affirmé par l'analyse génétique méritent d'être étudiés davantage. En effet, l'absence de mutation du TGF β 1 déjà connue comme associée au syndrome de Camurati-Engelmann, tout comme l'absence d'antécédents familiaux, n'élimine pas le diagnostic de syndrome de Ribbing. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'absence de mutation retrouvée du gène TGF β 1 :

- Hétérogénéité génétique : il peut s'agir d'un syndrome de Ribbing sans mutation du gène, comme cela est décrit pour certains syndromes de Camurati-Engelmann, que certains appellent alors syndromes de Camurati-Engelmann de type II.
- Mutation du gène non détectée : d'autres mutations du gène TGF β 1 pourraient être situées dans les introns ou dans une des régions promotrices, expliquant qu'aucune mutation n'ait été détectée par le séquençage réalisé.

- Il pourrait également s'agir de réarrangements chromosomiques, ou d'une mutation somatique. Ce dernier type d'anomalies génétiques explique d'ailleurs d'autres pathologies ostéocondensantes comme les dysplasies fibreuses (21).
- Il pourrait s'agir de phénocopies.

En effet, seules les mutations des exons 1 à 7 ont été recherchées, par PCR et séquençage bidirectionnel, et il n'a pas été recherché de mutations dans le promoteur et les introns, ni de réarrangements chromosomiques, ni de mutations somatiques. Il n'a pas non plus été recherché de mutation d'autres gènes.

Un même polymorphisme hétérozygote c.29C>T (p.Pro10Leu) a tout de même été retrouvé chez ces trois patients (associé à un second polymorphisme chez le cas n°2). On ne peut actuellement pas conclure que ce polymorphisme joue un rôle dans la pathogénie de ces syndromes, ne sachant pas la fréquence de ce polymorphisme dans la population générale. Il n'est pas exclu qu'il y participe, du fait d'une combinaison à des polymorphismes d'autres voies régulant le métabolisme ou la différenciation des ostéocytes/ostéoclastes, voire des cellules souches des diaphyses des os longs.

Il est donc possible que d'autres mutations / polymorphismes au niveau du gène TGF β 1 (13), ou d'autres gènes, participent à la pathogénie des syndromes de Ribbing et Camurati-Engelmann. En effet, d'une part l'effet sur l'ostéogénèse du TGF β passe par au moins deux voies (voie canonique TGF β /ligands des BMP/Smads, et voie non canonique des MAP-kinases, indépendante des Smads). D'autre part, l'action du TGF β sur les cellules à potentiel ostéogène dépend d'un dialogue réciproque ("cross-talk") avec d'autres voies d'activation-différenciation des ostéoblastes et cellules mésenchymateuses dont Wnt, Hedgehog, Notch, et celles du FGF (22). Chez les patients avec un tableau clinique de syndrome de Ribbing mais sans mutation du gène de TGF β 1, la recherche d'autres mutations / polymorphismes sur certaines de ces voies pourrait donc éclairer la pathogénie de ces syndromes, et/ou contribuer à expliquer l'hétérogénéité de leurs réponses aux traitements. La contribution de plusieurs gènes au phénotype final pourrait aussi rendre compte de la sévérité variable des atteintes selon les patients, et des chevauchements possibles de certains syndromes de Ribbing avec d'autres dysplasies diaphysaires hyperostosantes mal classées (17) (23).

4. Diagnostics différentiels :

Le syndrome de Ribbing étant un diagnostic d'élimination, il convient d'éliminer tous les diagnostics différentiels étiologiques d'une hyperostose diaphysaire (Annexe 2), en particulier en cas d'atteinte initialement monostotique. Le diagnostic différentiel fait l'objet du chapitre ci-dessous, à visée plus didactique que scientifique, et qui ne prétend pas à l'exhaustivité. Tous nos patients ont été passés dans ce 'crible'.

4-1 : Causes tumorales

4-1-1: Causes tumorales malignes

4-1-1-1: Ostéosarcomes

Les ostéosarcomes, qui touchent surtout des adolescents ou de jeunes adultes, se présentent d'ordinaire sur les radios sous la forme de lésions ostéolytiques ou mixtes, avec une réaction périostée précoce. Toutefois, des formes à prédominance corticale et condensantes, comme certains ostéosarcomes parostéaux, peuvent être trompeuses, surtout à leurs débuts. Dans près de 80% des cas, la lésion touche la métaphyse fémorale inférieure ou tibiale supérieure.

Une biopsie doit être réalisée au moindre doute d'ostéosarcome, en particulier chez des sujets jeunes, surtout quand l'atteinte est monofocale et s'associe à l'IRM à une extension de l'inflammation dans les parties molles. Ceci est d'autant plus fréquent en cas d'ostéosarcome périosté (tumeur développée entre périoste et corticale, avec médullaire souvent normale) (*Figure 25*) ou en cas de sarcome parostéal (tumeur développée dans les parties molles en regard d'une corticale normale, à laquelle il n'est rattaché que par un pont osseux) (*Figure 26*). L'atteinte d'une seule diaphyse et les proliférations périostées (radiographies, scintigraphies, scanner, IRM) sont habituelles, de même que les extensions dans les parties molles.

L'interruption brutale de la périostose (signe de l'éperon de Codman) est un signe très spécifique (*Figure 27*).



Figure 25



Figure 26

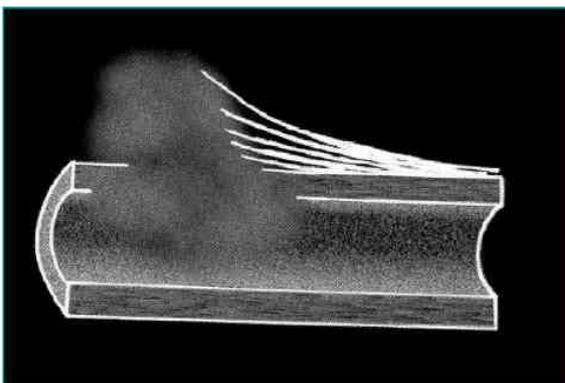


Figure 27

Trois situations “pièges” doivent être connues :

1- des ostéosarcomes peuvent se développer chez des patients présentant depuis plusieurs années des signes d’hyperostose secondaire à une ostéomyélite chronique (Figures 28 a, b, c), une maladie de Paget voire à un syndrome SAPHO (24).



Figures 28 a, b, c : Ostéite chronique septique avec hyperostose (figure 28a) mais aspect en feu d'herbe dans les parties molles 6 ans plus tard (figures 28b et c).

2- certains ostéosarcomes peuvent être d'emblée multifocaux: des condensations osseuses dans plusieurs sites métaphysaires ou diaphysaires n'éliminent donc pas la possibilité d'un ostéo-sarcome, du moins chez l'enfant ou le jeune adolescent (25).

3- Certains ostéosarcomes peuvent se présenter parfois sous l'aspect faussement rassurant d'une tumeur bénigne (26).

4-1-1-2 : Tumeur d'Ewing

Il ne s'agit pas d'un sarcome comme on le croyait précédemment, mais d'une tumeur d'origine neuro-ectodermique (tumeur PNET). Ceci explique que le contingent tumoral puisse être parfois surtout extra-osseux, et l'atteinte osseuse discrète (*Figure 29*). Les enfants et les jeunes adultes (moyenne d'âge de 13 ans) sont bien plus touchés que les adultes plus âgés, mais cette tumeur reste rare (100 à 200 cas par an en France). On notera que le risque de métastases est important. Cette tumeur est due à une translocation 11/22 (induisant la protéine EWS-FLI-1) ou 21/22 (induisant la protéine EWS-ERG), dont la synthèse entraîne un emballement de la synthèse du facteur de croissance IGF1, lequel peut transformer des cellules mésenchymateuses normales en cellules tumorales.

Sur les os longs (40% des cas), la diaphyse est plus souvent atteinte que la métaphyse. La tumeur d'Ewing s'y présente surtout comme une lésion lytique avec réaction périostée

(Figure 29). Toutefois des formes pouvant faire évoquer une hyperostose focale ont aussi été rapportées.



Figure 29 : Tumeur d'Ewing soufflant les deux corticales

4-1-1-3 : Les lymphomes

Les lymphomes n'induisent que très rarement des hyperostose corticales, et le plus souvent seulement un aspect 'soufflé' des corticales (Figure 30)

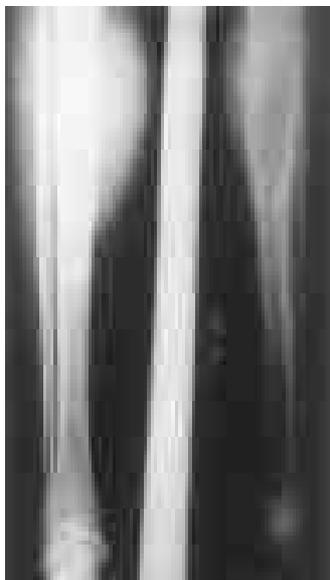


Figure 30 : Lymphome osseux soufflant les deux corticales.

4-1-1-4 : Métastases corticales ostéo-condensantes

Chez les sujets âgés, certaines métastases peuvent être cantonnées à la corticale et n'induire comme seul signe qu'un aspect d'épaississement et de condensation des corticales (27). Une zone lytique est toutefois souvent présente (Figure 31).



Figure 31 : métastases corticales

4-1-1-5 : Le syndrome de Chester-Erdheim (Figure 32)

Le syndrome de Chester-Erdheim est une variété d'histiocytose non Langheransienne. L'hyperostose y est quasi constante aux corticales des diaphyses des os longs (membres inférieurs surtout) et peut être visible aussi aux doigts, pieds, et au rachis. Elle progresse presque toujours vers la cavité médullaire qu'elle rétrécit, mais s'associe souvent (deux tiers des cas) à une périostite (28). Elle gagne également souvent les métaphyses (83% des cas de Dion et al.), voire les épiphyses (45%), voire les articulations (29). La fixation scintigraphique concerne tant les métaphyses que les diaphyses. L'IRM montre un hypersignal en T2 ou en T1 Fat-Sat (30).

Si l'ostéosclérose corticale est dense dans un tiers des cas, elle est le plus souvent inhomogène (28), et l'aspect peut même être "pagétoïde" (30). Devant un tel aspect, il faut évoquer un Chester-Erdheim et rechercher une infiltration autour des reins (qui peuvent avoir en scanner un aspect 'chevelu') et des gros vaisseaux (péri-aortite): la biopsie de ces lésions confirme le diagnostic. D'autres viscères peuvent être concernés par l'infiltration : péricarde, poumons, cerveau (31). Comme il s'agit d'une histiocytose systémique, peuvent être déjà présentes des anomalies du métabolisme des lipides, ainsi qu'une anémie modérée, et un syndrome inflammatoire biologique.

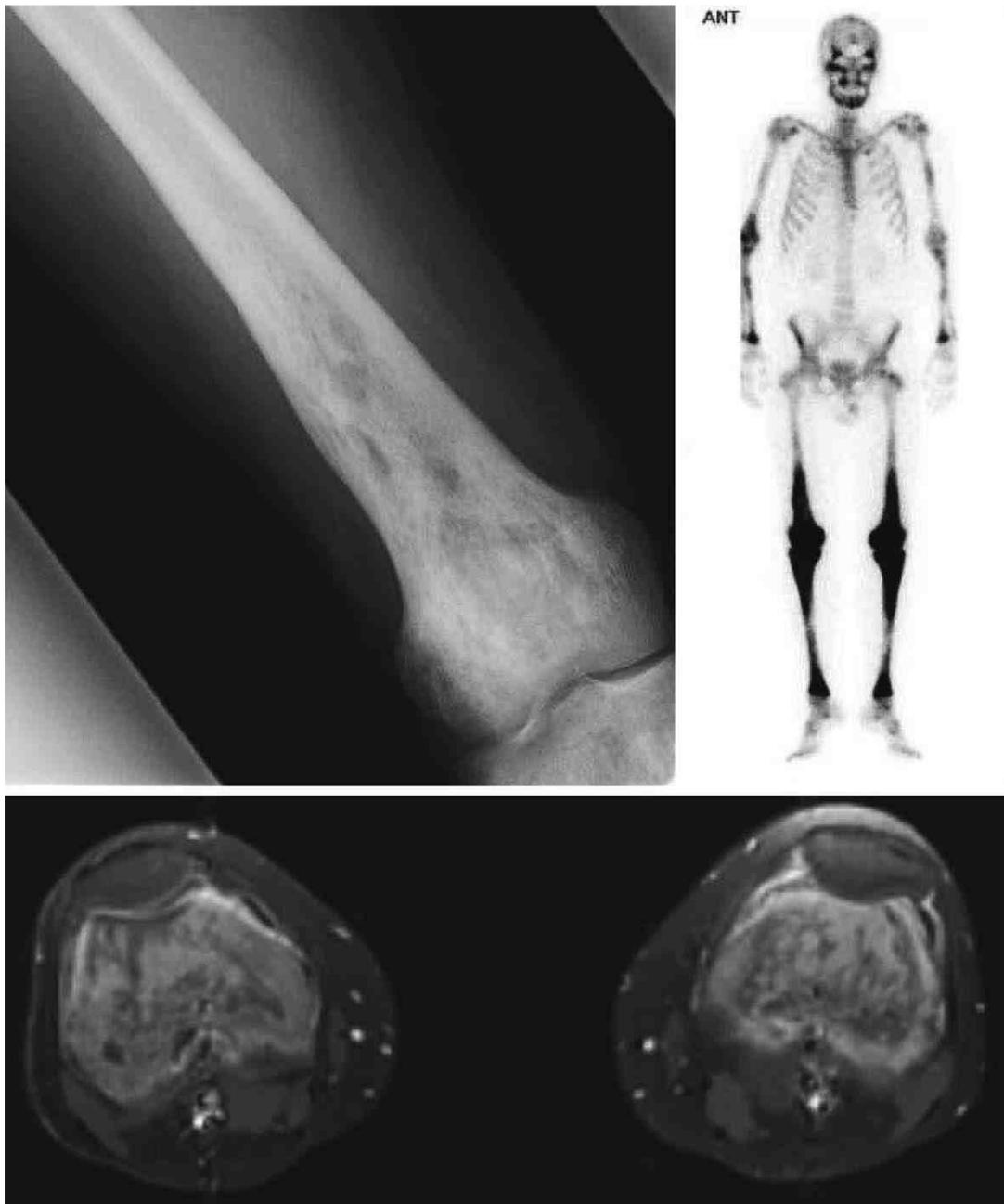


Figure 32 : syndrome de Chester-Erdheim

4-1-2 : Causes tumorales bénignes

4-1-2-1 : Ostéome ostéoïde

Le nidus peut être tout petit et situé au sommet de la zone d'ostéosclérose. Des coupes tomographiques fines, éventuellement guidées par une scintigraphie osseuse préalable, sont le meilleur moyen de repérer celui-ci.



Figure 33 : ostéome ostéoïde à l'origine d'une hyperostose corticale.

4-1-2-2 : Maladies de Paget de l'adulte et juvéniles

Le diagnostic de maladie de Paget peut être moins évident dans les formes monostotiques des membres inférieurs, même si la dédifférenciation cortico-médullaire et le V de résorption pagétique peuvent orienter vers ce diagnostic, de même que l'augmentation de volume de l'os et l'âge élevé des patients. Les maladies de Paget héréditaires et "juvéniles" (Figure 34) sont de diagnostic plus difficile, *a fortiori* quand il n'y a pas d'antécédent familial. Elles sont dues à une activation des ostéoclastes du fait d'une mutation (duplication de 27 paires de bases) dans le gène RANK (32).



Figure 34 : Maladie de Paget juvénile.

4-1-2-3 : Les ostéo-ectasies avec hyperphosphatasie (expansile skeletal hyperphosphatasia)

Elles peuvent induire une augmentation marquée du volume de tous les os (dont les os longs). Elles s'associent à une élévation des phosphatases alcalines osseuses et à des douleurs, lesquelles débutent avant la puberté et touchent tant les os longs que les doigts (premières phalanges surtout). La conjonction d'une augmentation de volume de l'os et de l'hyperphosphatasie peut faire évoquer à tort le diagnostic de maladie de Paget si ce syndrome n'est découvert qu'à l'âge adulte. L'erreur n'est toutefois que très minime car ce syndrome résulte aussi d'une duplication de 15 paires de bases dans le gène de RANK, soit une anomalie génomique très proche de celle retrouvée dans les maladies de Paget juvéniles (duplication de 27 paires de bases dans le gène de RANK) (32). A cette ostéo-ectasie peuvent parfois s'associer des striations des diaphyses et métaphyses hypertrophiées (33). Les patients ont une taille normale voire accrue, et n'ont pas d'autres anomalies phénotypiques extra-osseuses qu'un hypogonadisme et de possibles compressions des nerfs crâniens (troubles visuels et surdité). Ils présentent toutefois aussi des épisodes d'hypercalcémie favorisés par l'accélération du turn-over des corticales.

4-1-2-4 : syndrome d'hyperostose généralisée avec striations des os

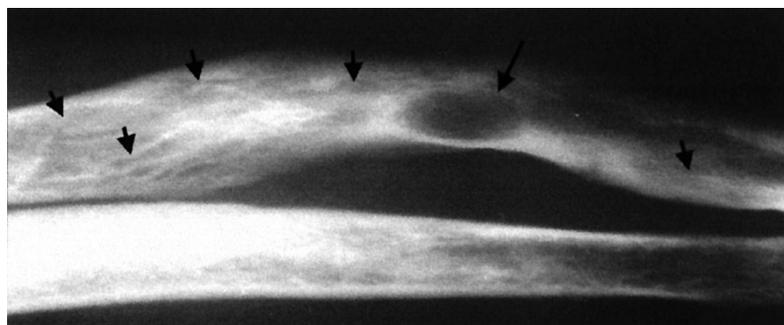
Il existe sans doute un continuum entre les ostéo-ectasies avec hyperphosphatasie et le syndrome d'hyperostose généralisée avec striations des os, qui n'est parfois reconnu que tard dans la vie, et qui peut alors faire évoquer aussi une maladie de Paget atypique, même si l'hypertrophie des os y est un peu moins marquée (*Figure 35*) (34).



Figure 35 : syndrome d'hyperostose généralisée avec striations des os

4-1-2-5: le syndrome d'ostéolyse familiale expansive

Il est également dû à une duplication au sein du gène RANK, le phénotype évoquant une forme encore plus active (ostéolytique) de maladie de Paget juvénile (*Figure 36*) (32).



© 2006 Elsevier Inc.

Figure 36 : syndrome d'ostéolyse familiale expansive

4-2 : Causes inflammatoires non tumorales

4-2-1 : Ostéomyélite chronique (septique ou aseptique) d'un seul os

4-2-1-1 : Bactéries

Un sepsis doit être éliminé avant d'évoquer une ostéite "aseptique" (la plupart de ces dernières sont sans doute des ostéites septiques devenus spontanément stériles, mais au prix d'une inflammation chronique séquellaire).

4-2-1-2 : Virus de l'hépatite C

Des ostéoscléroses corticales diffuses ont été décrites chez quelques patients infectées par voie parentérale par le virus de l'hépatite C (35). Ces ostéoscléroses peuvent s'associer à un gain de masse osseuse très significatif. Leur mécanisme reste inconnu, seul un très petit nombre de patients infectés développant cette complication, qui peut concerner aussi l'os trabéculaire et le squelette axial (36).

4-2-1-3 : Infections mycosiques chroniques

Si la recherche d'une bactérie reste négative, des étiologies mycotiques doivent aussi être évoquées: des infections mycosiques chroniques après greffe de sang de cordon ont en effet pu induire des tableaux d'hyperostose marqués bien qu'indolents (37).

4-2-1-4 : Forme débutante de SAPHO, maladie de Crohn et autres granulomatoses.

Des tableaux d'ostéite chronique avec périostose spectaculaire d'allure septique (mais durablement "aseptique") peuvent aussi se voir dans les maladies de Crohn, que de telles granulomatoses intra-osseuses peuvent précéder de quelques années (*Figure 37*).

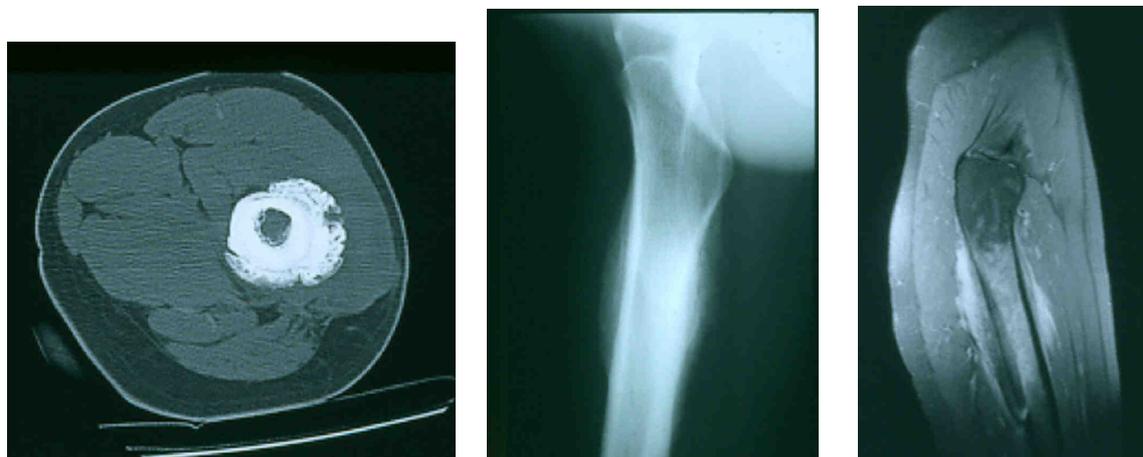


Figure 37 : ostéite chronique aseptique ayant précédé de trois ans une maladie de Crohn.

4-2-2 : Ostéomyélites chroniques de plusieurs os :

4-2-2-1 : SAPHO

Les hyperostoses y affectent surtout la clavicule et les os plats, dont la mandibule. Une atteinte des os longs peut toutefois être aussi observée, et, rarement, révéler la pathologie. Il s'agit en général de localisations métaphysaires avec extensions épiphysaires contribuant à expliquer la fréquence relative des arthrites. Toutefois des cas révélés par des ostéites diaphysaires chroniques ont aussi été signalés (38).

4-2-2-2 : Ostéomyélite sclérosante diffuse : Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis (CDSO) = Chronic multifocal recurrent osteomyelitis (CMRO)

Les ostéomyélites sclérosantes diffuses, Chronic diffuse sclerosing osteomyelitis (CDSO) (*Figure 38*) et chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CMRO) (*Figure 39*), sont deux entités très proches et peut-être identiques (39) (40). Elles sont sans doute aussi en continuum avec les syndromes SAPHO de l'enfant (des pustuloses et syndromes de Sweet ont été rapportés dans ces deux types d'affection) (41). Dans les CDSO, l'atteinte est en général monofocale, et donc unilatérale, pendant plusieurs mois ou années avant que d'autres sites

soient touchés (42). Ces ostéites réactionnelles sont sans doute, comme le SAPHO, l'équivalent pour l'os des arthrites réactionnelles pour les articulations.



Figure 38 : CDSO

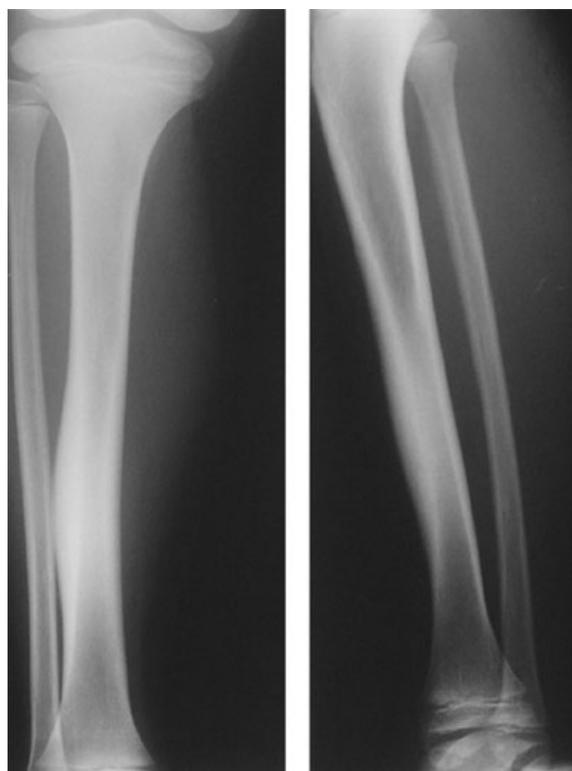


Figure 39 : CMRO

Ces ostéomyélites aseptiques (parfois appelées aussi syndrome de Garré) concernent surtout les enfants et adolescents. Leur originalité tient dans le rythme des douleurs : par crises, pouvant durer plusieurs mois, associées à une élévation de la VS, qui se répètent, en passant ou non à la chronicité. La fièvre et l'altération de l'état général sont rares. Les atteintes sont souvent uniques, mais d'autres localisations peuvent apparaître dans la moitié des cas, dans un délai moyen de 5 ans. Elles touchent surtout la métaphyse des os longs et la mandibule. La présence fréquente d'une réaction périostée peut faire évoquer une tumeur d'Ewing.

Il est possible que la biopsie, souvent réalisée à titre diagnostique, ait en partie un effet thérapeutique. Le diagnostic différentiel avec un syndrome de Ribbing n'est pas toujours simple.

Dans de rares cas, ce diagnostic a pu précéder la découverte d'une leucémie lymphoblastique (43).

4-3 : Causes traumatiques et vasculaires

Ces deux étiologies d'ostéoscléroses corticales ne prêtent en général pas à confusion avec les étiologies systémiques car les anomalies sont presque toujours localisées et uniques.

4-3-1 : Fissures de fatigue

Cette hypothèse doit *a priori* être écartée si l'ostéosclérose progresse en dedans, vers la cavité médullaire. Leur diagnostic peut être suspecté sur l'aspect de la fixation scintigraphique, et est confirmé surtout grâce au scanner qui montre en général mieux que l'IRM le trait de fracture, longitudinal ou transversal (*Figure 40*).



Figure 40 : Fracture de contrainte

4-3-2 : réaction corticale secondaire à des anomalies de retour veineux des parties molles (hémangiomes) : elles sont en général peu symptomatiques, et ont plus de chances d'apparaître si l'hémangiome est près de l'os (de 0 à 4 cm, avec une moyenne de 1 cm) (44).

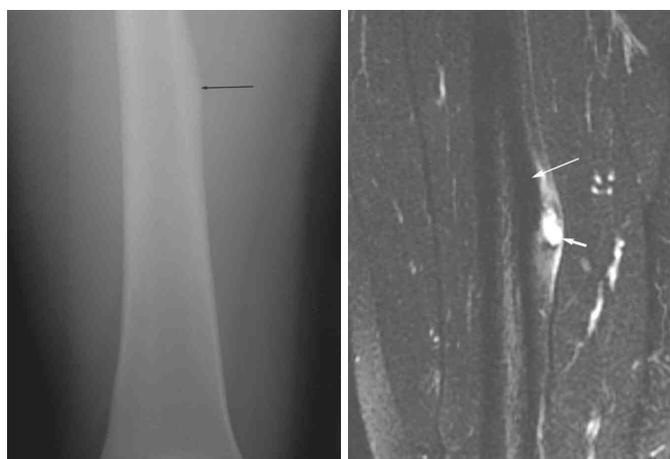


Figure 41 : Hémangiome des parties molles.

Une simple insuffisance veineuse chronique peut aussi induire un aspect d'hyperostose (Figure 42) (45).



Figure 42 : Insuffisance veineuse chronique.

4-4 : Maladies de surcharge ou maladies métaboliques

L'hyperostose concerne en général tous les os, et pas seulement les os portants des membres inférieurs. Elle n'est de même pas cantonnée aux diaphyses. Elle ne progresse pas assez pour oblitérer la cavité médullaire en général.

4-4-1 : Acromégalie / Pachydermopériostose

Des cas de myélofibrose avec sécrétion exagérée de PGDF ont été rapportés, dont la présentation clinique était proche de celle des pachydermopériostoses (Figures 43) (46). Le diagnostic de ces dernières est facilité par la présence d'un hippocratisme digital, et/ou d'anomalies sur la peau du front et du crâne (pachydermie avec peau très plicaturée) (Figure 44).



Figures 43 a et b : hyperostose des pachydermopériostoses.



Figure 44 : forme extrême de plicature de la peau du crâne dans une pachydermopériostose.

4-4-2 : Hypervitaminose A ou susceptibilité aux rétinoïdes

Des cas d'hyperostoses (associés à une ossification des ligaments et enthèses) ont été décrits chez des patients traités au long cours par des rétinoïdes (pour diverses pathologies dermatologiques) (47). Ces cas paraissent exceptionnels, et les rétinoïdes n'y jouent peut-être de ce fait qu'un rôle de co-facteur.

4-4-3 : Ostéodystrophie rénale

Les insuffisances rénales chroniques peuvent parfois s'associer à une hyperostose, mais ce phénomène reste très rare, et concerne presque exclusivement les mandibules et le crâne (48) et des sujets jeunes au point d'induire parfois chez eux un aspect simiesque de 'leontiasis ossea' (Figure 45). Ces 'grosses têtes' semblent la conséquence de la conjonction d'une hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire et d'autres facteurs encore indéterminés.

L'ablation des parathyroïdes peut nettement améliorer ces hyperostoses du massif facial. Les hyperostoses des os longs, parfois notées chez des sujets âgés (*Figure 46*), sont bien moins marquées.



Figure 45 : aspect de leontiasis ossea



Figure 46 : insuffisance rénale

4-4-4 : Le syndrome de Hartcastle

Il s'agit d'une pathologie génétique très rare qui induit un épaissement cortical à prédominance endostéale aboutissant souvent à une sténose des cavités médullaires (*Figure 47*). Sa première particularité est qu'il peut se compliquer d'infarctus épiphysaires (*Figure 48*). La seconde complication du syndrome de Hartcastle, plus grave, est une dégénérescence en histiocytome fibreux malin (jusqu'à 35% des patients, même si la dégénérescence peut ne survenir que tard dans la vie) (*Figure 49*). En principe, seuls les os longs sont concernés, mais des équivalents d'ostéomes peuvent se développer de manière focale dans certains os plats, dont le crâne (*Figure 50*) (49).



Figure 47 : Syndrome de Hartcastle



Figure 48 : infarctus épiphysaire dans un syndrome de Hartcastle



Figure 49 : dégénérescence en histiocytofibrome malin d'un syndrome de Hartcastle.



Figure 50 : atteinte du crâne dans un syndrome de Hartcastle

4-4-5 : Le syndrome de Kenny (sclérose tubulaire avec hypocalcémie)

Il s'agit d'une autre cause génétique (dominante) rarissime d'hypoparathyroïdie, due à une mutation du gène de la tubuline-specific-chaperone-E. Il se révèle en principe dès la prime enfance par une hypocalcémie (avec souvent hyperphosphorémie), associée à un retard de croissance et à des anomalies osseuses. Parmi celles-ci : une hyperostose des os longs pouvant aller jusqu'à l'obturation du canal médullaire (50). Des révélations plus tardives et des cas sporadiques ont été rapportés.

Une tendance à l'hyperostose corticale a aussi été décrite dans certaines **hypoparathyroïdies**. Autant l'excès de PTH diminue la densité de l'os cortical, autant l'inverse est vrai pour les défauts de PTH, même si l'épaississement des corticales reste modeste et est plus perceptible en histo-morphométrie que sur l'imagerie. Des cas d'hyperostoses corticales modérées ont aussi été rapportés dans certaines pseudo-hypoparathyroïdies et pseudopseudo-hypoparathyroïdies. Le diagnostic radiologique de ces dernières repose surtout sur la brièveté de la 4^{ème} phalange (*Figure 51*) et sur l'extension de hyperostose à certains ligaments, au point de réaliser parfois de faux aspects de spondylarthrite 'ankylosante' (*Figure 52*).



Figure 51 : brièveté du 4^{ème} métacarpien dans une hypoparathyroïdie.



Figure 52 : aspects simulant une spondylarthrite ankylosante dans une hypoparathyroïdie.

4-4-6 : Le syndrome de résistance à l'hormone de croissance (ou syndrome de Laron)

Ce syndrome induit un retard de croissance et une petite taille à l'âge adulte (*Figure 53*), ainsi qu'une hyperostose de topographie inhabituelle. En effet, l'épaississement de la corticale prédomine ici aux membres supérieurs (humérus), au point d'induire souvent des troubles de torsion et une rétroversion de la tête humérale, responsable d'un défaut d'extension (flessum) du coude. Inversement, si une hyperostose corticale peut parfois être aussi présente aux membres inférieurs, la corticale du fémur peut être au contraire amincie (51).



Figure 53 : Syndrome de Laron

4-4-7 : Maladie de Gaucher

Les ostéonécroses épiphysaires ne sont pas les seules manifestations ostéo-articulaires de la maladie de Gaucher. La surcharge en glucocérebrosides dans les lyzosomes des monocytes/macrophages, elle-même secondaire au défaut (génétique) en beta-glucocerebrosidase, peut également favoriser (par des mécanismes inconnus) des amincissements réversibles de certaines corticales avec aspect en ‘flacon d’Erlenmeyer’ (*Figure 54*), ou une ostéopénie systémique. Toutefois, et à l’inverse, des ostéoscléroses irréversibles touchant les os longs peuvent aussi être notées (*Figure 55*) (52).



Figure 54 : Aspect en flacon d’Erlenmeyer dans une maladie de Gaucher



Figure 55 : hyperostose dans une maladie de Gaucher

4-4-8 : Syndrome de Schnitzler

Une ostéosclérose avec hyperostose corticale parfois très marquée (*Figures 56 et 57*) peut se voir dans le syndrome de Schnitzler. Il combine une urticaire (avec vascularite leucocytoclasique), une hyperthermie, une hépatosplénomégalie et des adénopathies, chez un patient présentant une gammopathie monoclonale IgM (beaucoup plus rarement IgG). Ce syndrome répond bien aux inhibiteurs de l'IL-1 (53). Dans de rares cas, il peut évoluer vers une maladie de Waldenström, un lymphome lymphoplasmocytaire ou un myélome (54).



Figures 56 et 57 : hyperostose dans un syndrome de Schnitzler

4-4-9 : Syndrome de Goldbloom.

Le mécanisme de l'hyperostose du syndrome de Schnitzler a peut-être des points communs avec celui des hyperostoses du syndrome de Goldbloom, décrit chez des adolescents en 1966, même si dans le syndrome de Goldbloom les poussées de douleurs et de périostose avec hyperostose séquellaire sont transitoires, et souvent associées à des poussées de fièvre. Ce syndrome comporte aussi une hyperostose sous-périostée et une

hypergammaglobulinémie (avec hyperalpha-2-globulinémie), sous-tendue par la présence dans la moelle d'un excès de plasmocytes (55).

4-4-10 : Syndrome hyperostose-hyperphosphorémie

Une hyperphosphorémie doit orienter vers le syndrome hyperostose-hyperphosphorémie, lequel peut être associé à une calcinose tumorale. Cette maladie autosomique récessive a la particularité d'évoluer par poussées et de se révéler souvent dès l'enfance. Elle occasionne une réaction périostée souvent aussi marquée que l'hyperostose (*Figure 58*), laquelle peut rester localisée (56). L'atteinte peut alors faire craindre une pathologie tumorale ou une ostéomyélite. C'est l'identification d'une franche hyperphosphorémie, associée à un taux élevé de 1-25OH₂D₃, qui peut permettre d'éviter une biopsie à ces enfants (56). Le tableau biologique est proche de celui du syndrome de Kenny déjà évoqué.

Les mécanismes de l'association entre calcifications des parties molles et hyperostose corticale avec hyperphosphorémie commencent à être mieux compris. En effet, des mutations d'un même gène (GALNT3) peuvent donner les deux anomalies, en accélérant indirectement le catabolisme du FGF-23 (hormone 'phosphaturiante' qui diminue le taux de 1-25OH₂D₃) (57). Ceci explique l'hyperphosphorémie et l'augmentation de la 1-25OH₂D₃. L'hyperostose focale de certaines corticales (tibias surtout) pourrait être la conséquence de la carence en FGF-23 et/ou des autres anomalies métaboliques consécutives à celle-ci (*Figure 58*).



Figure 58 : Syndrome d'hyperostose-hyperphosphorémie chez une jeune fille de 8 ans.

4-4-11 : Traitement prolongé des nourrissons par la PGE1 (pour une cardiopathie congénitale cyanogène)

L'hyperostose modérée s'accompagne d'une élévation des phosphatases alcalines, mais peut simuler une ostéomyélite ou une syphilis congénitale (58).

4-5 : Dysplasies osseuses génétiques avec hyperostose

D'autres anomalies que l'hyperostose permettent en général d'évoquer d'emblée un de ces diagnostics, qu'il s'agisse d'un nanisme associé (pseudohypoparathyroïdisme, dysostéosclérose), d'une déformation caractéristique des métaphyses en 'flacon d'Erlenmeyer' (maladie de Pyle), de coulées d'ossifications périostées à la surface des diaphyses et métaphyses évoquant des coulées de cire sur les bougies (mélorhéostose), d'un aspect moucheté de l'os (os 'Bambi') dans l'ostéopocilie, ou de la conjonction de signes neuropsychiques graves (dysostéosclérose).

4-5-1 : Pseudohypoparathyroïdisme (Maroteaux-Lamy)

Le mécanisme de cette maladie est désormais connu. Il s'agit d'un déficit en vitamine K, vitamine nécessaire à l'ostéoclaste mature pour résorber la matrice osseuse préalablement acidifiée. Le turn-over osseux est ainsi extrêmement réduit, et n'est pas relancé par l'administration de teriparatide (59). S'en suit une minéralisation maximale de l'os, mais qui ne l'empêche pas de se fracturer pour des traumatismes minimes (*Figures 59 a et b*).

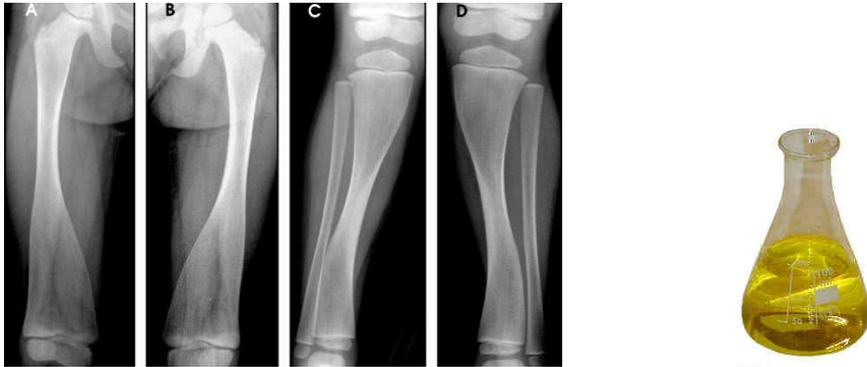
Toulouse-Lautrec par exemple, qui était affecté de cette maladie, s'était cassé les deux fémurs, ce qui avait encore aggravé son nanisme lié à cette maladie (taille usuelle de 1m30 à 1m50).



Figures 59 a et b : Pseudohypoparathyroïdisme

4-5-2 : Dysplasie métaphysaire (maladie de Pyle)

Les formes avec hyperostose restent rares, et cette dysplasie métaphysaire est aisément diagnostiquée sur l'aspect en 'flacon d'Erlenmeyer' des extrémités des os longs, en particulier aux membres inférieurs (*Figures 60*).



Figures 60 a, b et c : aspect en 'flacon d'Erlenmeyer' de la maladie de Pyle.

4-5-3 : Melorhéostose :

L'aspect en 'coulée de cire le long d'une chandelle' est caractéristique.



Figures 61a, b et c : aspects typiques de mélorheostose.

L'aspect peut toutefois être plus atypique, sous forme de bandes linéaires de condensation osseuse ou de zones d'hyperostose parfois marquées (*Figures 62 a et b*).



Figures 62 a et b : hyperostoses corticales dans une mélorheostose

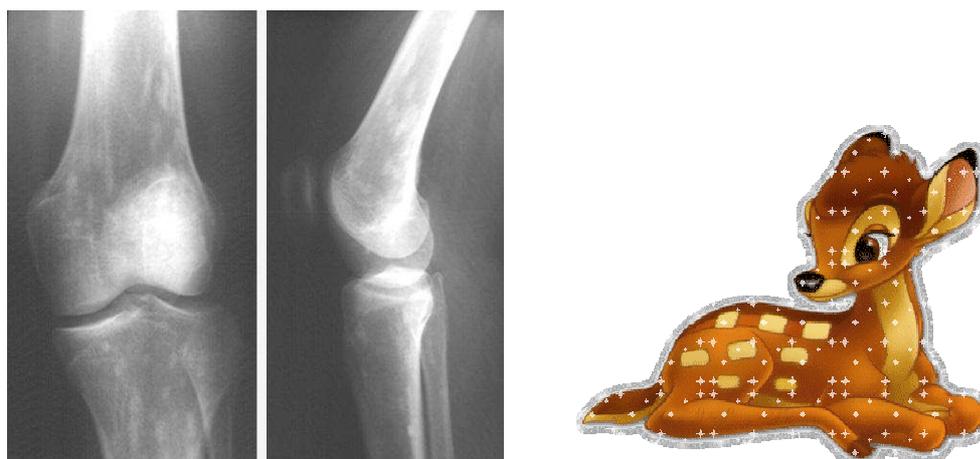
Le plus souvent l'atteinte ne concerne qu'un membre (*Figure 63*) et prédomine sur un des côtés des corticales. Des atteintes de tout un hémicorps ont toutefois été décrites, ainsi que des extensions de l'hyperostose vers la cavité médullaire, au point de l'obstruer (60). Des atteintes des côtes et des mandibules ont aussi été rapportées.



Figure 63 : atteinte usuelle d'un seul membre dans la mélorhéostose

4-5-4 : Ostéopocilie

Cette pathologie est due à un défaut du gène LEMD3, qui code pour une protéine de la face interne de la membrane nucléaire régulant la voie SMAD (61). La coalescence des îlots osseux, réalisant l'aspect moucheté classique (os 'Bambi'), peut induire un tableau d'ostéocondensation nettement plus marqué dans de rares cas, du fait de la coalescence des îlots (*Figures 64 a et b*).



Figures 64 a et b : ostéopocilie 'os Bambi'

4-5-5 : Dysostoslérose

Le diagnostic de dysostoslérose, qui est une variété d'ostéopétrose radiologique avec signes neuropsychiques graves, ne concerne pratiquement jamais les rhumatologues mais seulement les pédiatres (*Figures 65*). Ces enfants en effet, qui cumulent diverses autres malformations et de profondes altérations neurologiques et mentales, meurent en général à l'adolescence. Les clichés du rachis objectivent une platy-spondylie majeure, et on note aussi un élargissement des métaphyses comme dans la maladie de Pyle, mais qui va en progressant à l'adolescence avec alors un affinement curieux des corticales (62). Un des mystères de cette maladie est que l'épaississement majeur de la plupart des os, dont les côtes et le crâne (avec fréquente paralysie des paires crâniennes) se combine, lorsque ces jeunes patients vieillissent, à une perte osseuse (63). Une explication pourrait être l'absence presque complète d'ostéoclastes, la recherche des huit anomalies fonctionnelles de ceux-ci décrites dans les ostéopétroses étant négative, avec de ce fait un défaut majeur de turn-over (60).



Figures 65 : dysostosclérose

4-5-6 : Maladie de Caffey-Silverman

L'hyperostose corticale infantile de Caffey-Silverman touche les os longs, mais aussi les os plats. Elle est presque toujours diagnostiquée dès la prime enfance du fait de l'irritabilité des nourrissons, bien expliquée par l'hyperpathie due à l'inflammation des parties molles autour des os. Ceux-ci sont le siège d'une ossification périostée parfois intense, pouvant faire évoquer des fractures en voie de consolidation (*Figures 66 et 67*). Elle peut être prise à tort pour un syndrome de l'enfant battu, et d'autant plus facilement compte tenu de l'homonymie avec le syndrome des enfants battus qui est aussi dénommé en France "syndrome de Silverman" (64). L'ossification excessive s'atténue à l'âge adulte, mais peut continuer à progresser, contribuant à induire des déformations (genu-varum, scoliose) (65). L'origine génétique de cette maladie autosomale dominante à pénétrance variable a été rattachée de manière tout à fait inattendue pour une pathologie "condensante" à une mutation du **collagène de type I** (comme dans les ostéogénèses imparfaites et les maladies d'Ehlers-Danlos syndrome). Ces mutations du collagène I s'accordent toutefois bien avec le fait qu'une

baisse de la masse osseuse peut survenir à l'âge adulte pour les survivants (la sévérité de la maladie, bien que pouvant être déjà létale in utero, étant très variable au sein même d'une même famille), et occasionner des fractures vertébrales (65).



Figures 66 et 67 : Maladie de Caffey-Silvermann

4-6 : Hyperostose génétique sans autres manifestations

4-6-1 : Sclérostose et syndrome de Van-Buchem (hyperostose corticale généralisée, car sclérostine non fonctionnelle)

La sclérostose est la conséquence d'une mutation inhibitrice du gène de la sclérostine à l'origine d'une augmentation marquée de la masse osseuse médullaire mais aussi corticale (66), surtout aux os longs (*Figures 68*) et au crâne (*Figure 69*), avec de ce fait apparition dans l'enfance ou à l'âge adulte de **paralysies des nerfs crâniens** (paralysie faciale et surdité). Le syndrome de Van Buchem ne semble être qu'une variété atténuée de sclérostose, sans la grande taille et la syndactylie (des seconds et troisièmes doigts surtout) qui font l'originalité de la sclérostose (66). Les autres atteintes crâniennes permettant de rattacher une hyperostose des os longs à cette étiologie sont, outre l'extension possible aux épiphyses (67), une hypertrophie souvent asymétrique des mandibules et un front bossu (*Figures 70*), qui contraste avec une hypoplasie de la face, ces deux anomalies se démasquant peu à peu dans l'enfance. Les clichés de crâne montrent une condensation marquée de la diplo  et de la base du crâne, dont parfois les mâchoires (*Figures 70*). Les anomalies peuvent progresser avec l'âge (68).

Ces deux affections sont transmises sur le mode autosomal récessif. La découverte de leur étiologie a permis de comprendre l'importance de la sclérostine dans la physiologie osseuse (69). Cette molécule, sécrétée par les ostéocytes à destination des ostéoblastes, est un inhibiteur physiologique de la voie wnt, et de ce fait de l'activation des ostéoblastes (66). L'emploi thérapeutique d'anticorps anti-sclérostine est en cours d'évaluation dans certaines pseudarthroses. Il pourrait peut-être s'agir à l'avenir d'un traitement de choix de certaines ostéopénies avec dépression ostéoblastique. Cependant, le risque de condensation des os de la base du crâne sera peut-être un facteur limitant pour un usage prolongé de ce blocage de l'action inhibitrice de la sclérostine.

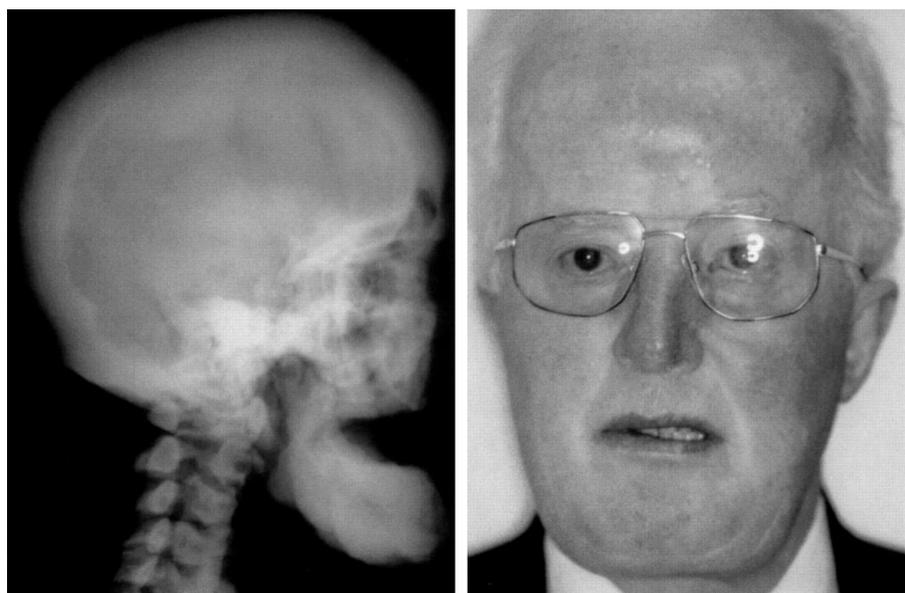


Figure 3. Cortical sclerosis and thickening of the right cubitus, radius and ulna.

Figure 68 : Syndrome de Van Buchem



Figures 69 a et b : syndrome de Van Buchem



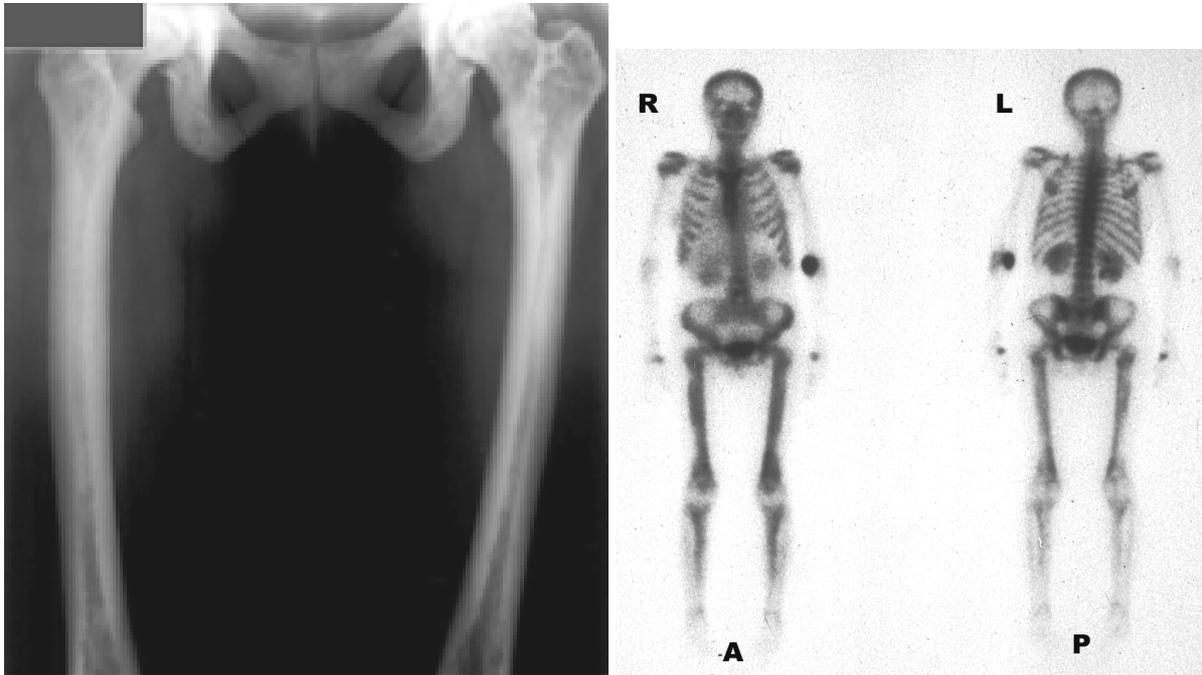
Figures 70 a et b : syndrome de Van Buchem

4-6-2 : Syndrome de Worth (ostéosclérose autosomale dominante)

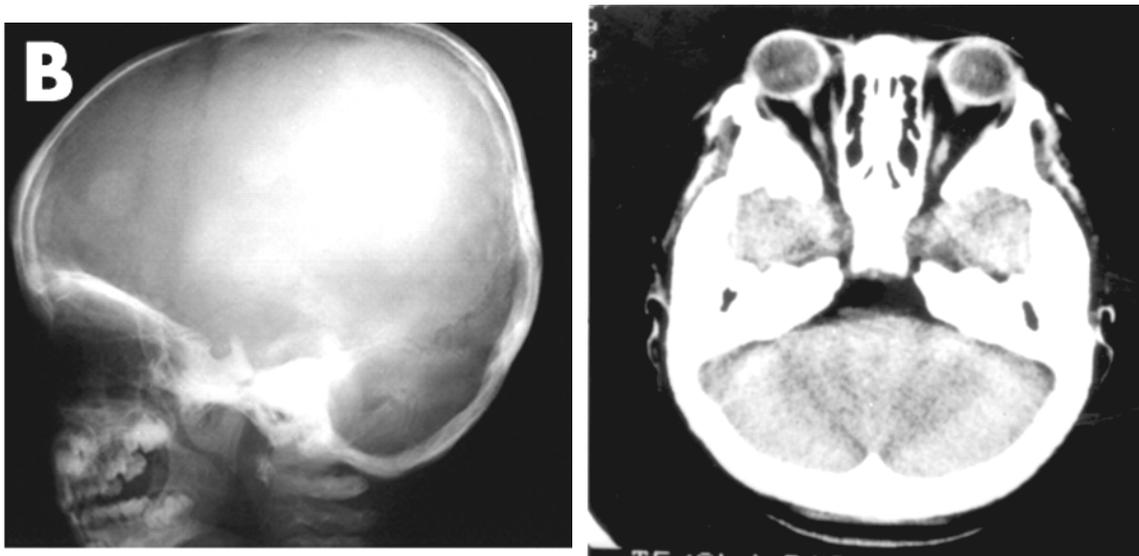
Un tableau d'hyperostose, de transmission autosomique dominante et limité aux diaphyses des membres et à la diploë, a reçu diverses appellations, dont celle de syndrome de Worth. Une forme clinique associée à une augmentation de volume et à un aspect de sclérose en motte des mandibules et de l'os maxillaire avec de nombreuses dents incluses a été décrit au Japon (70). Un syndrome proche, également autosomal dominant et avec des complications neurologiques secondaires (surdité, hypertension intra-crânienne du fait de l'hyperostose de la base du crâne), a aussi été décrit en Espagne (71) et en Australie (72).

Une forme plus mineure, sans complication neurologique, a été rapportée en Colombie. Mais elle n'a peut-être pas la même nosologie. En effet, s'y associe une élévation marquée du taux des phosphatases alcalines, non signalée dans le syndrome de Worth (70). Par ailleurs, l'hyperostose ne se cantonne pas aux membres, elle affecte aussi les os plats (crâne, mandibule, scapula, clavicule, côtes, bassin), ce qui induit une élévation marquée de la densité minérale osseuse chez l'adulte jeune. Une décroissance progressive de la densité minérale osseuse survient cependant avec l'âge (73).

4-6-3 : Syndrome de Camurati-Engelmann (à titre de comparaison)



Figures 71 a et b : Syndrome de Camurati-Engelmann



Figures 72 a et b : Hyperostose de la base du crâne dans le Camurati-Engelmann

4-6-4 : Syndrome de Ribbing (à titre de comparaison)



Figures 73 : syndrome de Ribbing



Figures 74 : syndrome de Ribbing

4-6-5 : Syndromes ‘Ribbing-like’

L’hyperostose diaphysaire tibiale bilatérale rapportée par certains auteurs n’est peut-être qu’une variété limitée aux tibias de syndrome de Ribbing, d’autant que l’atteinte peut être asymétrique (23).

Ceci vaut sans doute aussi pour les cas rapportés par Chanchairujira et al. qui prédominaient aussi aux tibias (16 lésions sur 17), atteignaient plus fréquemment des femmes (95%) que des hommes, les hyperostoses étant également franchement asymétriques (17). L’aspect histologique évoque une prolifération de cellules mésenchymateuses venant d’acquies indûment un profil d’ostéoblastes. Comme dans le syndrome de Ribbing, on peut noter des douleurs, mais pas de marche dandinante ou de faiblesse musculaire. L’IRM peut montrer un hyposignal sur toutes les séquences dans la cavité médullaire (74), sauf en STIR ou en Fat-sat où un hypersignal peut se voir au niveau de la cavité médullaire, traduction d’un œdème de la moelle osseuse, dont la présence semble corrélée aux douleurs (42).

4-6-6 : Dysplasie hémato-diaphysaire de Ghosal

Le syndrome de Ghosal associe une anémie corticodépendante et une hypertrophie corticale métaphysodiaphysaire endostéale. Il s’agit d’une maladie rare autosomique récessive, en lien avec des mutations du gène *TBXAS1*, qui code pour la thromboxane synthase (75). Les diaphyses sont élargies, avec un épaississement du versant endostéal des corticales, et peuvent être responsables de déformations des membres (*Figure 75*).



Figure 75

Pour aider à classer les patients dans une des pathologies évoquées ci-dessus, un algorithme est proposé en annexe (ADDENTUM).

Le problème qui se pose à court terme au clinicien confronté à une hyperostose corticale reste toutefois de savoir s'il faut réaliser ou non une biopsie osseuse pour éliminer une infection et surtout une tumeur maligne.

5. Réponse thérapeutique dans les syndromes de Ribbing et Camurati-Engelmann :

Il existe une grande variabilité dans l'âge de survenue, le taux de progression et le degré d'atteinte osseuse, même au sein d'une même famille (9). Il existe également une différence de réponse aux traitements. Cette réponse au traitement ne peut donc pas être discriminative quant au diagnostic de maladie de Ribbing. Sur 4 patients ayant bénéficié d'un essai des bisphosphonates dans notre cohorte, un cas a eu une efficacité nette, deux ont eu une efficacité modérée, et un n'a ressenti aucune efficacité. La corticothérapie IV a été efficace chez deux des trois patients qui en ont bénéficié, mais le traitement a été réalisé après les bisphosphonates, et l'impression de supériorité des corticoïdes dans cette petite série tient peut-être aussi au caractère plus rapide de l'effet des bolus de methyl-prednisolone qu'à l'administration intra-veineuse de pamidronate ou de zoledronate. Il faut donc rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats, d'autant que nous ne disposons pas de groupe contrôle. L'anakinra, molécule anti-IL1, a été testé chez la patiente n°4 (avec mutation du gène TGF β 1), par analogie avec l'effet parfois spectaculaire de cette molécule dans le syndrome de Schnitzler. Mais aucun bénéfice n'a été ressenti au terme de 5 jours de traitement à 100 mg par jour. Il n'a donc pas été poursuivi, d'autant qu'il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique pour motiver sa poursuite à long terme chez cette patiente.

D'après la littérature, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont efficaces pour la plupart des patients, spécialement au début de la maladie. Mais ceci ne semble valoir que pour les formes les moins graves : aucun de nos patients n'a estimé avoir été franchement soulagé par ce traitement.

Les corticoïdes peuvent avoir un effet bénéfique sur la symptomatologie et faire baisser la vitesse de sédimentation lorsque celle-ci est un peu élevée. Toutefois, la constance de l'effet des corticoïdes n'a pas été étudiée, de même que le degré de cette efficacité, ainsi que l'effet sur l'hyperostose (à l'imagerie).

Le pamidronate est décrit parfois comme bénéfique et parfois comme facteur exacerbant les symptômes cliniques (18). L'essai du pamidronate oral dans l'étude de Ziran et al. a été un échec (42). Lors de cet essai, les douleurs s'étaient même intensifiées et les différentes imageries étaient en faveur d'une majoration de l'activité de la maladie. L'effet du zolédronate dans les syndromes de Ribbing et Camurati-Engelmann n'a pas fait l'objet de rapport spécifique, même si certaines publications signalent un effet apparemment bénéfique. Mais des échecs patents d'autres bisphosphonates ont été rapportés, y compris après traitement par corticoïdes (76). Il convient donc, sans doute, de ne pas répéter ces traitements par bisphosphonates intra-veineux en l'absence de réponse à une ou deux perfusions. On pourra même plutôt proposer en première intention des bolus de corticoïdes, sauf peut-être dans les cas de syndrome de Camurati-Engelmann où l'atteinte de la base du crâne peut inciter à tenter de diminuer le renouvellement osseux. Toutefois, il n'y a pas non plus d'étude sur l'efficacité "structurale" des bisphosphonates dans ces syndromes, c'est-à-dire de leur capacité à freiner l'aggravation de l'hyperostose, tant aux diaphyses qu'à la base du crâne. Dans nos cas n°1 et n°5, on remarque cependant des modifications marquées de l'aspect de fixation scintigraphique, suggérant un effet sur l'os : un effet malgré l'absence de réponse clinique marquée dans le cas n°5 et un effet avec une réponse apparemment très bonne, bien que différée, dans le cas n°1.

Le traitement chirurgical qui consiste en la réalisation d'une fenêtre corticale et un curetage du canal médullaire a permis l'arrêt immédiat de la douleur pour le cas rapporté par Fallon et al. (77). Mais le geste avait surtout été réalisé afin de réaliser une biopsie osseuse. Dans le cas décrit par Beals et al., l'alésage intramédullaire a permis de traiter une douleur

sévère des tibias et fémurs (4). Le recours à l'acte chirurgical pour traiter la douleur a également été efficace très rapidement dans le cas rapporté par Oztürkmen et al., où le geste consistait en l'ablation de l'os scléreux endostéal par alésage intra-médullaire : passage d'une EVA de 9/10 en pré-opératoire à 0/10 en post-opératoire (1).

Cette efficacité très rapide suggère que l'œdème de la moelle osseuse pourrait être responsable de la douleur, mais on ne peut exclure un effet indirect du geste sur la pression régnant dans le périoste voisin, avec peut-être une amélioration du retour veineux dans celui-ci. Un de nos patients (cas n°3) a bénéficié d'une telle chirurgie. L'alésage a permis de supprimer la douleur osseuse pendant environ 10 ans, mais la symptomatologie a ensuite récidivé (re-sténose médullaire). Il a alors été jugé préférable de ne pas réintervenir, pour ne pas induire de fracture diaphysaire.

Le cas le plus informatif de notre cohorte est sans doute le cas n°4. Il s'agit d'un des deux cas de syndrome de Ribbing confirmé formellement par la mise en évidence d'une mutation de TGFβ1. Pourtant, cette patiente n'a répondu à aucun des traitements tentés (perfusion de bisphosphonates, bolus de corticoïdes, essai d'anakinra). Se pose donc la question de la prise en charge thérapeutique optimale du syndrome de Ribbing (et de Camurati-Engelmann) dans de telles situations, d'autant que la physiopathogénèse est loin d'être claire. L'origine des douleurs n'est guère plus claire que les mécanismes d'induction de l'hyperostose, tant au niveau des diaphyses des os longs qu'à la base du crâne parfois.

Ce cas illustre la fréquente difficulté rencontrée pour traiter les syndromes de Ribbing, ainsi que pour en apprécier l'efficacité. Concernant ce second point, la fluctuation spontanée des douleurs au fil des mois et années semble assez fréquente, ce qui perturbe beaucoup l'analyse de la réponse thérapeutique. De plus, il n'existe pas de parallèle strict entre les données de l'imagerie et l'évolution des symptômes cliniques (1), certains os avec une nette hyperostose et/ou fixant en scintigraphie pouvant rester asymptomatiques. Et comme déjà évoqué, l'effet des bisphosphonates est encore plus difficile à apprécier que celui des bolus de corticoïdes du fait du caractère différé de leur effet.

Malgré cette remarque, la meilleure réponse globale aux bolus de corticoïdes notée dans notre petite série, en comparaison aux perfusions de bisphosphonates, suggère qu'il vaut sans doute mieux tenter un traitement par bolus intra-veineux de corticoïdes pour soulager les

patients les plus douloureux, *a fortiori* en cas d'échec aux premières perfusions de bisphosphonates.

La combinaison simultanée des deux traitements n'a pas été rapportée dans la littérature. Les modes d'action de ces traitements pourraient pourtant être complémentaires.

Le mode d'action présumé des bolus de méthylprednisolone est de s'opposer à l'« inflammation » de la moelle osseuse diaphysaire, un œdème médullaire étant effectivement noté sur les quatre IRM pratiquées (1) (78). La pathogénie de cet œdème reste hypothétique. On notera que le polymorphisme c.29C>T est associé à des formes plus inflammatoires de polyarthrite rhumatoïde (79). Cependant, une des deux patientes avec la mutation 466C>T (cas n°4) n'a pas répondu à un bolus de 500mg de méthylprednisolone, à la différence des deux autres patientes ayant tenté ce traitement. Par ailleurs, les améliorations n'ont pas été pérennes dans chacun des cas. Les deux patients bien ou très bien améliorés par les bolus gardent encore des douleurs osseuses de rythme inflammatoire, ce qui souligne que l'effet des corticoïdes n'est pas non plus très satisfaisant sur le moyen et le long terme. Ceci incite à mieux comprendre le mécanisme de ces syndromes, pour pouvoir envisager un soulagement à la fois plus net et plus durable.

6. Physiopathologie encore mystérieuse :

Une meilleure compréhension de la pathogénie des syndromes de Ribbing et Camurati-Engelmann pourrait permettre de mettre au point des traitements plus efficaces de ces syndromes, curieux aussi par la localisation des anomalies dans certaines diaphyses seulement (tibias, fémurs, humérus, et beaucoup plus rarement os de l'avant-bras voire de la main). D'autre part, comprendre la physiopathologie de ces syndromes permettrait de connaître davantage les mécanismes du remodelage osseux et notamment de l'ostéogénèse corticale, et peut-être aussi les interactions entre les cellules souches hématopoïétiques médullaires et les cellules osseuses.

L'identification d'autres polymorphismes ou mutations activatrices de TGFβ1 pourrait inciter à mieux comprendre le rôle de cette cytokine dans le turn-over des cellules de l'os cortical, du moins au niveau des diaphyses, au contact d'une moelle hématopoïétique et de

cellules mésenchymateuses qui n'ont peut-être pas les mêmes fonctions que dans les autres sites des cavités médullaires. L'hyperostose du syndrome de Ribbing/Camurati-Engelmann est peut-être la conséquence d'une ossification membraneuse, c'est-à-dire de la transformation directe de cellules mésenchymateuses en cellules ostéoblastiques, sans passer par le stade d'ossification enchondrale (22).

Le gène TGF β 1 code pour le facteur de croissance *transforming growth factor b* (TGFB), qui a des fonctions multiples, parmi lesquelles la stimulation de la prolifération des ostéoblastes et des chondrocytes et la réduction de l'activité ostéoclastique. Le produit synthétisé par le gène TGF β 1 est une molécule précurseur, le pré-pro-TGF β 1 (13), qui est formé d'un peptide signal (1AA-27AA), the latency-associated peptide (LAP) region (33AA-252AA), et du TGF β 1 mature (293AA-390AA).

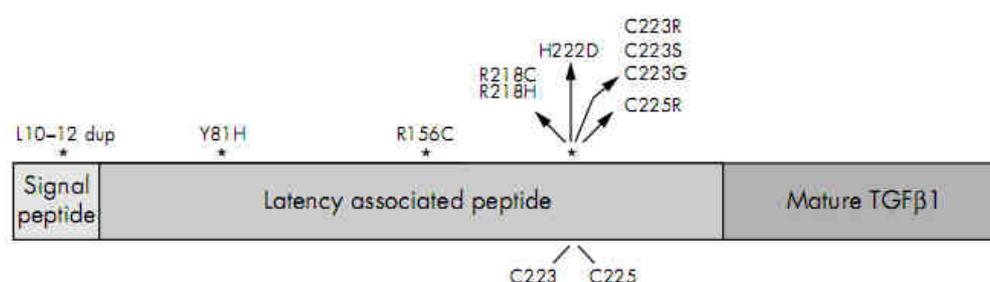


Figure 76 : Structure protéique de TGFB et position des mutations connues.

La molécule précurseur se dimérise et ensuite subit un clivage protéolytique. D'abord le peptide signal est clivé, puis le LAP est clivé du TGF β 1 mature, qui reste associé avec le LAP jusqu'à être soumis à des conditions d'activation spécifiques. Le TGF β 1 a un rôle clef dans le processus couplé de formation-résorption osseuse. Il est synthétisé comme une structure précurseur (pré-pro-TGF β 1) et donne naissance à son peptide mature par clivage de sa partie N-terminale. Au départ, le peptide signal est libéré et ensuite le LAP est dimérisé par l'intermédiaire des ponts dissulfures. Quand le LAP est un homodimère, il est sécrété et stocké dans la matrice extracellulaire comme un complexe latent, soit seul (comme petit complexe latent) soit en conjonction avec une protéine latente de liaison TGF β 1-binding protein (comme complexe latent large). Comme TGF β 1 et ses récepteurs sont exprimés de façon ubiquitaire, la latence est un important moyen de contrôle les effets biologiques de cette

molécule. Le TGF β 1 latent ne peut se lier à son récepteur et ainsi ne peut activer la voie de signalisation. Plusieurs mécanismes de signalisation *in vivo* ont été décrits, incluant l'action de la plasmine et la thrombospondine. Une fois activé, le TGF β 1 peut se lier à son récepteur et activer la voie de signalisation du TGF β 1. Possiblement les mutations de TGF β 1 rompent l'association LAP- TGF β 1 et ainsi libèrent le TGF β 1 mature, comme suggéré par Saito et al. (82). Le TGF β 1 contrôle la transcription de SOST dans les ostéoblastes matures et ainsi régule l'expression de la sclérostine. La sclérostine pourrait donc être un médiateur de l'effet inhibiteur de TGF β sur la différenciation ostéoblastique.

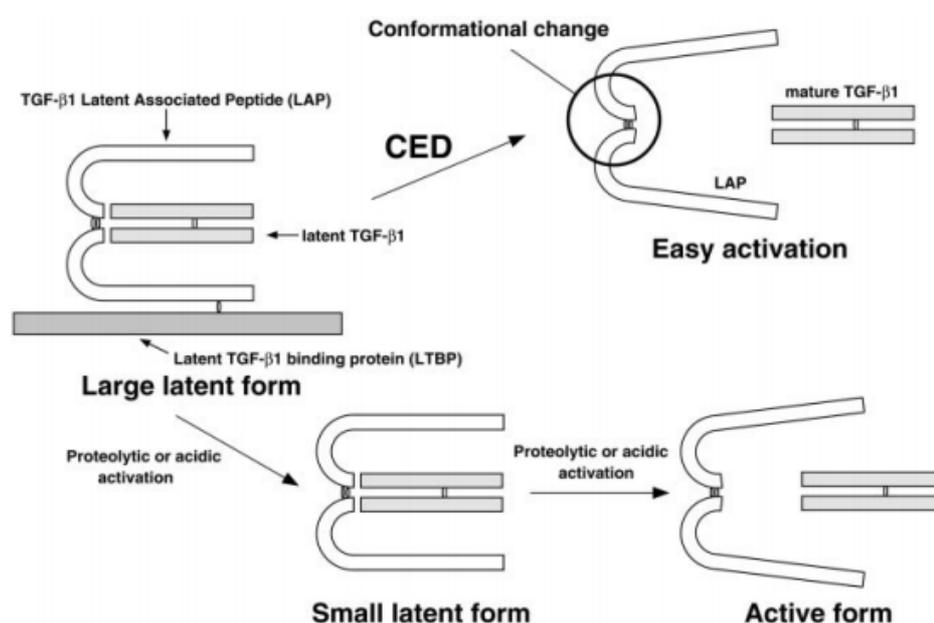


Figure 77 : illustration schématique de l'activation du TGF β 1 latent (normalement, mécanisme en 3 temps : forme latente de grande taille \rightarrow forme latente de petite taille \rightarrow forme mature / dans le syndrome de Camurati-Engelmann : pas de forme latente de petite taille).

La structure et la fonction du TGF β 1 sont proches de celles de la périostine, laquelle contribue à l'augmentation de volume des os chez la souris (22). Les souris invalidées pour le gène TGF β 1 ont des os moins épais, moins longs et moins solides (22). Toutefois, le défaut d'ossification ne concerne que l'os périosté, le taux de formation d'os endostal ne semblant pas diminué (80). Même s'il a surtout été montré un effet *in vitro* sur l'ostéoclastogénèse (11), le TGF β pourrait activer le turn-over osseux au niveau diaphysaire en activant aussi certaines

cellules mésenchymateuses ou certains ostéocytes, ‘‘chefs d’orchestre’’ du turn-over osseux, d’autant qu’un nombre accru d’ostéocytes a été noté sur les biopsies de syndrome de Ribbing dans certains cas (1). Cette dernière spéculation vient de la constatation que, dans le syndrome de Van Buchem, une autre étiologie d’hyperostose touchant les os longs et la base du crâne, le défaut de synthèse de sclérostine semble surtout le fait des ostéocytes (81).

Reste à comprendre les interactions entre le TGF β 1 et les très nombreuses autres influences, qui s’exercent tant sur les cellules hématopoïétiques que sur les ostéocytes, les ostéoclastes et leurs précurseurs dans les corticales diaphysaires. La découverte d’autres facteurs génétiques induisant des tableaux proches du syndrome de Ribbing, ou venant en moduler l’expression, pourrait mettre sur la piste de telles interactions, tant en physiologie qu’en pathologie.

7. Limites de notre étude :

Cette étude porte sur cinq cas qui ont été étudiés rétrospectivement, même si ces patients ont été revus et un nouveau prélèvement biologique a été effectué fin 2011. Les données ont été colligées à travers les différents compte-rendus de consultation, d’hospitalisation et d’examens complémentaires. Des biais d’interprétation sont donc possibles, en particulier quant à l’efficacité des différentes prises en charge thérapeutiques, dont l’évaluation ne repose malheureusement pas sur des critères d’évaluation précis, mais principalement sur les dires du patient, au moment de la prise en charge et/ou *a posteriori*.

Il aurait été intéressant de pouvoir étudier les familles de ces patients. Les seules informations dont nous disposons à ce sujet sont celles obtenues lors de l’interrogatoire de nos patients, qui ne signalaient aucun cas similaire dans leur ascendance et leur fratrie. Il serait intéressant de suivre la descendance de nos cinq cas, ce qui n’a pas encore été fait.

L'échantillon de cas étudiés dans notre travail est faible. Il ne permet donc pas de pouvoir généraliser les résultats obtenus, même s'il s'agit d'une des plus importantes "séries" de la littérature.

Par contre, nous disposons d'un recul non négligeable de plusieurs années pour ces cinq cas, et même de plus de dix ans dans 4/5 cas. Ce recul montre entre autre que les douleurs peuvent perdurer ou réapparaître malgré une longue durée d'évolution, et/ou une réponse passagère ou durable aux traitements entrepris.

Enfin, comme déjà évoqué, une autre limite de ce travail est la restriction du génotypage aux exons du gène $TGF\beta 1$, seul gène connu à ce jour comme à l'origine des syndromes de Camurati-Engelmann et Ribbing. Il pourrait être utile de réaliser un séquençage complet du génome dans les trois cas sans mutation retrouvée. Cela permettrait peut-être de découvrir une mutation dans les régions promotrices ou les introns du gène $TGF\beta 1$, ou encore une mutation d'un autre gène.

VI. CONCLUSION :

Nous avons pu étudier les dossiers de quatre femmes et un homme, pour lesquels un diagnostic de syndrome de Ribbing a été posé. Le diagnostic a été posé devant des douleurs osseuses des membres et des imageries très évocatrices de ce diagnostic, après élimination des autres étiologies connues à ce jour. Ces cinq cas ayant été observés dans un même service en moins de 20 ans, on peut supposer que le syndrome de Ribbing est moins rare que la littérature médicale ne le suggère.

L'étude rétrospective de ces cinq cas, avec un nouvel examen fin 2011, confirme :

1- d'une part que le diagnostic de syndrome de Ribbing reste difficile, étant donné le nombre d'autres étiologies d'hyperostoses douloureuses des diaphyses (plus de 40), puisqu'il reste un diagnostic d'élimination ;

2- d'autre part que la réponse thérapeutique aux différents traitements entrepris est souvent incomplète ou décevante, et qu'elle n'est pas un argument en faveur ou en défaveur du diagnostic. Les bolus de corticoïdes semblent avoir, au moins à court terme, un effet plus marqué que les perfusions de pamidronate ou de zolédronate. Toutefois, la comparaison entre l'efficacité de ces traitements est sujette à caution compte tenu de leur vitesse d'action différente et des améliorations spontanées possibles des douleurs dans certains cas de syndrome de Ribbing ou de Camurati-Engelmann. Le cas n°4 (avec une mutation confirmée de $TGF\beta 1$) n'a ressenti aucune amélioration après un bolus de méthylprednisolone, pratiqué après l'échec d'un premier traitement par zolédronate intra-veineux, et avant un essai également infructueux d'anti-IL1. Il confirme ainsi qu'il n'existe pas de traitement constamment efficace dans le syndrome de Ribbing, qui était pourtant typique chez cette patiente. ;

3- enfin, qu'une mutation déjà connue du gène $TGF\beta 1$ peut manquer malgré l'absence d'autre diagnostic pouvant être retenu à la place, comme déjà décrit chez certains syndromes de Camurati-Engelmann.

Un séquençage complet du génome des trois patients n'ayant pas de mutation de TGF β 1 retrouvée pourrait peut-être permettre de retrouver soit d'autres mutations de TGF β 1, soit d'autres facteurs favorisant d'autres gènes que le TGF β 1, venant se combiner à des polymorphismes de celui-ci (comme le polymorphisme hétérozygote c.29C>T (p.Pro10Leu) notés chez ces 3 patients) pour induire le tableau clinique et radiologique sus-décrit.

Il serait aussi intéressant de tenter de recenser tous les cas de patients français chez lesquels un syndrome de Ribbing ou un syndrome de Camurati-Engelmann a été diagnostiqué, pour notamment conforter les hypothèses que pourrait soulever un génotypage plus complet des trois patients sans mutation retrouvée de TGF β 1.

De telles recherches pourraient aider à mieux comprendre le mécanisme de ces ostéoscléroses douloureuses, qui reste encore très hypothétique. Elles pourraient peut-être fournir des explications quant au cantonnement des hyperostoses aux diaphyses, et à certains os plats dans les formes sévères et précoces que sont les syndromes de Camurati-Engelmann. L'étude de ces cas rares de syndrome de Ribbing pourrait ainsi permettre de fournir quelques informations supplémentaires sur la physiologie de l'ostéogénèse corticale et du renouvellement de l'os cortical, à l'âge adulte, en particulier au niveau des diaphyses.

On pourrait même imaginer que, paradoxalement, ces recherches puissent un jour aider à traiter les maladies responsables d'une fragilité diaphysaire, voire les pseudarthroses, en favorisant la consolidation.

REFERENCES

1. Oztürkmen Y, Karamehmetoğlu M. Ribbing disease: a case report and literature review. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2011;45(1):58-65.
2. Ribeiro SLE, Guedes EL, Prazeres VMG, de Freitas EJJ, da Rocha Corrêa Fernandes A. Painful lower extremities related to diaphyseal dysplasia: genetic diagnosis and treatment. *J. Rheumatol.* 2009 août;36(8):1848-51.
3. Makita Y, Nishimura G, Ikegawa S, Ishii T, Ito Y, Okuno A. Intrafamilial phenotypic variability in Engelmann disease (ED): are ED and Ribbing disease the same entity? *Am. J. Med. Genet.* 2000 mars 13;91(2):153-6.
4. Beals RK, Pearson JM, Mansoor A. Ribbing disease: a case report, a review of the literature, and a description of novel treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 nov;84-A(11):2050-5.
5. Zhang LL, Jiang WM, Li XF, Yuan J, Yang HL. Ribbing disease (multiple diaphyseal sclerosis): a case report and literature review. *Journal of Orthopaedic Science.* 2011 août 10;16(6):828-31.
6. Seeger LL, Hewel KC, Yao L, Gold RH, Mirra JM, Chandnani VP, et al. Ribbing disease (multiple diaphyseal sclerosis): imaging and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 sept;167(3):689-94.
7. RIBBING S. Hereditary, multiple, diaphyseal sclerosis. *Acta radiol.* 1949 juin 30;31(5-6):522-36.
8. Wallace SE, Lachman RS, Mekikian PB, Bui KK, Wilcox WR. Marked phenotypic variability in progressive diaphyseal dysplasia (Camurati-Engelmann disease): report of a four-generation pedigree, identification of a mutation in TGFB1, and review. *Am. J. Med. Genet. A.* 2004 sept 1;129A(3):235-47.
9. de Vernejoul M-C. Sclerosing bone disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 mars;22(1):71-83.
10. Pagon RARA, Bird TDTD, Dolan CRCR, Stephens KK, Adam MPMP, éditeurs. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 2012 juill 31]. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301335>
11. McGowan NWA, MacPherson H, Janssens K, Van Hul W, Frith JC, Fraser WD, et al. A mutation affecting the latency-associated peptide of TGFbeta1 in Camurati-Engelmann disease enhances osteoclast formation in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 juill;88(7):3321-6.
12. Nishimura G, Nishimura H, Tanaka Y, Makita Y, Ikegawa S, Ghadami M, et al. Camurati-Engelmann disease type II: progressive diaphyseal dysplasia with striations of the bones. *Am. J. Med. Genet.* 2002 janv 1;107(1):5-11.
13. Wu S, Liang S, Yan Y, Wang Y, Li F, Deng Y, et al. A novel mutation of TGF beta1 in a Chinese family with Camurati-Engelmann disease. *Bone.* 2007 juin;40(6):1630-4.

14. Park S-J, Yoon CS, Park H-W, Choi JR, Chung JS, Lee K-A. The first Korean case of Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia) confirmed by TGFB1 gene mutation analysis. *J. Korean Med. Sci.* 2009 août;24(4):737-40.
15. Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, Verbruggen L, Van Maldergem L, Ralston S, et al. Camurati-Engelmann disease: review of the clinical, radiological, and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J. Med. Genet.* 2006 janv;43(1):1-11.
16. Carlson ML, Beatty CW, Neff BA, Link MJ, Driscoll CLW. Skull base manifestations of Camurati-Engelmann disease. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010 juin;136(6):566-75.
17. Chanchairujira K, Chung CB, Lai YM, Haghighi P, Resnick D. Intramedullary osteosclerosis: imaging features in nine patients. *Radiology.* 2001 juill;220(1):225-30.
18. Ramanan AV, Hall MJ, Baildam EM, Mughal Z. Camurati-Engelmann disease--a case report and literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2005 août;44(8):1069-72.
19. Kinoshita A, Saito T, Tomita H, Makita Y, Yoshida K, Ghadami M, et al. Domain-specific mutations in TGFB1 result in Camurati-Engelmann disease. *Nat. Genet.* 2000 sept;26(1):19-20.
20. Ihde LL, Forrester DM, Gottsegen CJ, Masih S, Patel DB, Vachon LA, et al. Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. *Radiographics.* 2011 déc;31(7):1865-82.
21. Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine.* 2011 mai;78(3):252-8.
22. Chen G, Deng C, Li Y-P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int. J. Biol. Sci.* 2012;8(2):272-88.
23. Rosenberg C, Laredo J-D, Rozenberg S, Marre J-P, Bourgeois P. Bilateral diaphyseal tibial hyperostosis: a confusing hyperostosis. *Joint Bone Spine.* 2008 déc;75(6):751-2.
24. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J. Bone Miner. Res.* 2006 déc;21 Suppl 2:P58-63.
25. Tsai M-H, Yang C-P, Jaing T-H, Shih H-N. Synchronous multifocal osteosarcoma: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006 juin;47(3):146-9.
26. Annapureddy SR, Smith A, Martin W, Charnley GJ. Osteosclerotic secondaries from oesophageal carcinoma mimicking a primary bone tumour: a case report and literature review. *Int. J. Clin. Pract.* 2008 mars;62(3):500-2.
27. Mac Gee W. Misleading osseous metastases of adenocarcinoma. *JBR-BTR.* 2002 juill;85(3):138-9.
28. Dion E, Graef C, Miquel A, Haroche J, Wechsler B, Amoura Z, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology.* 2006 févr;238(2):632-9.

29. Naruse H, Shoda H, Okamoto A, Oka T, Yamamoto K. A case of osteoarthropathy due to Erdheim-Chester disease with overlapping Langerhans' cell infiltration. *Intern. Med.* 2010;49(12):1225-8.
30. Versini M, Jeandel P-Y, Fuzibet J-G, Ianessi A, Hauger O, Amoretti N. [Erdheim-Chester disease: radiological findings]. *Presse Med.* 2010 nov;39(11):e233-237.
31. Resnick D, Greenway G, Genant H, Brower A, Haghghi P, Emmett M. Erdheim-Chester disease. *Radiology.* 1982 févr;142(2):289-95.
32. Whyte MP. Paget's disease of bone and genetic disorders of RANKL/OPG/RANK/NF-kappaB signaling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006 avr;1068:143-64.
33. McCarthy EF, Sack GH. Hyperphosphatasia with massive osteoectasia: a 45-year follow-up. *Skeletal Radiol.* 2007 juin;36 Suppl 1:S2-6.
34. Fujimoto H, Nishimura G, Tsumurai Y, Nosaka K, Kanisawa S, Ohba S, et al. Hyperostosis generalisata with striations of the bones: report of a female case and a review of the literature. *Skeletal Radiol.* 1999 août;28(8):460-4.
35. Shaker JL, Reinus WR, Whyte MP. Hepatitis C-associated osteosclerosis: late onset after blood transfusion in an elderly woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998 janv;83(1):93-8.
36. Schwartz KM, Skinner JA. Hepatitis C-associated osteosclerosis: a case report. *Skeletal Radiol.* 2008 juill;37(7):679-81.
37. Asada N, Ishii S, Wakahashi K, Kawano H, Kawamori Y, Nishikawa S, et al. Progressive osteosclerosis and visceral calcification after cord blood transplantation. *Int. J. Hematol.* 2010 avr;91(3):542-5.
38. Jurriaans E, Singh NP, Finlay K, Friedman L. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiol. Clin. North Am.* 2001 mars;39(2):305-27.
39. Armstrong DJ, Wright SA, Coward SM, Finch MB. Bone marker response in chronic diffuse sclerosing osteomyelitis treated with intravenous ibandronate. *Ann. Rheum. Dis.* 2006 juill;65(7):976-7.
40. Segev E, Hayek S, Lokiec F, Ezra E, Issakov J, Wientroub S. Primary chronic sclerosing (Garré's) osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop B.* 2001 oct;10(4):360-4.
41. Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J, Cordova KB, Nguyen XH, Tee R, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: a report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2009 oct;26(5):497-505.
42. Ziran N, Hill S, Wright ME, Kovacs J, Robey PG, Wientroub S, et al. Ribbing disease: radiographic and biochemical characterization, lack of response to pamidronate. *Skeletal Radiol.* 2002 déc;31(12):714-9.
43. Tavail B, Secmeer G, Balc YI, Tezer H, Aksoy C, Alan S, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis as the first presentation of acute lymphoblastic leukemia in a 2-year-old boy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010 mai;32(4):e151-152.

44. Ly JQ, Sanders TG, Mulloy JP, Soares GM, Beall DP, Parsons TW, et al. Osseous change adjacent to soft-tissue hemangiomas of the extremities: correlation with lesion size and proximity to bone. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 juin;180(6):1695-700.
45. Levine SM, Lambiase RE, Petchprapa CN. Cortical lesions of the tibia: characteristic appearances at conventional radiography. *Radiographics*. 2003 févr;23(1):157-77.
46. John B, Subhash H, Thomas K. Case of myelofibrosis with hypertrophic osteoarthropathy: the role of platelet-derived growth factor in pathogenesis. *N. Z. Med. J*. 2004 avr 23;117(1192):U853.
47. Guit GL, Obermann WR, van der Schroeff JG, Silleviss-Smitt HJ. Cortical hyperostosis and enthesopathy due to long-term etretinate administration. *Diagn Imaging Clin Med*. 1986;55(4-5):214-8.
48. Bakathir AA, Margasahayam MV, Al-Ismaily MI. Maxillary hyperplasia and hyperostosis cranialis: a rare manifestation of renal osteodystrophy in a patient with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Saudi Med J*. 2008 déc;29(12):1815-8.
49. Martignetti JA, Gelb BD, Pierce H, Picci P, Desnick RJ. Malignant fibrous histiocytoma: inherited and sporadic forms have loss of heterozygosity at chromosome bands 9p21-22-evidence for a common genetic defect. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000 févr;27(2):191-5.
50. Churesigaew S. Kenny-Caffe syndrome. *J Med Assoc Thai*. 1994 oct;77(10):554-9.
51. Kornreich L, Konen O, Schwarz M, Siegel Y, Horev G, HersHKovitz I, et al. Abnormalities of the axial and proximal appendicular skeleton in adults with Laron syndrome (growth hormone insensitivity). *Skeletal Radiol*. 2008 févr;37(2):153-60.
52. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol*. 2002;75 Suppl 1:A2-12.
53. Dybowski F, Sepp N, Bergerhausen HJ, Braun J. Successful use of anakinra to treat refractory Schnitzler's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2008 avr;26(2):354-7.
54. Govindaraju S, Brochot P, Ringot AC, Paternotte L, Morrone A, Eschard JP, et al. [Chronic urticaria-macroglobulinemia (Schnitzler syndrome): developing to IgM myeloma. Apropos of a case]. *Rev Med Interne*. 1993;14(8):780-3.
55. Cameron BJ, Laxer RM, Wilmot DM, Greenberg ML, Stein LD. Idiopathic periosteal hyperostosis with dysproteinemia (Goldbloom's syndrome): case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1987 nov;30(11):1307-12.
56. Gok F, Chefetz I, Indelman M, Kocaoglu M, Sprecher E. Newly discovered mutations in the GALNT3 gene causing autosomal recessive hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome. *Acta Orthop*. 2009 févr;80(1):131-4.
57. Olauson H, Krajisnik T, Larsson C, Lindberg B, Larsson TE. A novel missense mutation in GALNT3 causing hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome. *Eur. J. Endocrinol*. 2008 juin;158(6):929-34.

58. Velaphi S, Cilliers A, Beckh-Arnold E, Mokhachane M, Mphahlele R, Pettifor J. Cortical hyperostosis in an infant on prolonged prostaglandin infusion: case report and literature review. *J Perinatol.* 2004 avr;24(4):263-5.
59. Chavassieux P, Asser Karsdal M, Segovia-Silvestre T, Neutzsky-Wulff AV, Chapurlat R, Boivin G, et al. Mechanisms of the anabolic effects of teriparatide on bone: insight from the treatment of a patient with pycnodysostosis. *J. Bone Miner. Res.* 2008 juill;23(7):1076-83.
60. Long H-T, Li K-H, Zhu Y. Case report: severe melorheostosis involving the ipsilateral extremities. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009 oct;467(10):2738-43.
61. Mumm S, Wenkert D, Zhang X, McAlister WH, Mier RJ, Whyte MP. Deactivating germline mutations in LEMD3 cause osteopoikilosis and Buschke-Ollendorff syndrome, but not sporadic melorheostosis. *J. Bone Miner. Res.* 2007 févr;22(2):243-50.
62. Elçioglu NH, Vellodi A, Hall CM. Dysosteosclerosis: a report of three new cases and evolution of the radiological findings. *J. Med. Genet.* 2002 août;39(8):603-7.
63. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, Novack DV, Nenninger AR, Zhang X, et al. Dysosteosclerosis presents as an « osteoclast-poor » form of osteopetrosis: comprehensive investigation of a 3-year-old girl and literature review. *J. Bone Miner. Res.* 2010 nov;25(11):2527-39.
64. Straus P, Girodet D, Vesin C. [From unrecognised accident to brutality. Contribution to the diagnosis of « Silverman's syndrome »]. *Ann Pédiatr (Paris).* 1972 oct 2;19(10):651-9.
65. Suphapeetiporn K, Tongkobpetch S, Mahayosnond A, Shotelersuk V. Expanding the phenotypic spectrum of Caffey disease. *Clin. Genet.* 2007 mars;71(3):280-4.
66. Piters E, Culha C, Moester M, Van Bezooijen R, Adriaensen D, Mueller T, et al. First missense mutation in the SOST gene causing sclerosteosis by loss of sclerostin function. *Hum. Mutat.* 2010 juill;31(7):E1526-1543.
67. Dixon JM, Cull RE, Gamble P. Two cases of Van Buchem's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1982 oct;45(10):913-8.
68. Vanhoenacker FM, Balemans W, Tan GJ, Dikkers FG, De Schepper AM, Mathysen DGP, et al. Van Buchem disease: lifetime evolution of radioclinical features. *Skeletal Radiol.* 2003 déc;32(12):708-18.
69. Balemans W, Van Hul W. Identification of the disease-causing gene in sclerosteosis--discovery of a novel bone anabolic target? *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004 juin;4(2):139-42.
70. Nakamura T, Yamada N, Nonaka R, Sasaki M. Autosomal dominant type of endosteal hyperostosis with unusual manifestations of sclerosis of the jaw bones. *Skeletal Radiol.* 1987;16(1):48-51.
71. Perez-Vicente JA, Rodríguez de Castro E, Lafuente J, Mateo MM, Giménez-Roldán S. Autosomal dominant endosteal hyperostosis. Report of a Spanish family with neurological involvement. *Clin. Genet.* 1987 mars;31(3):161-9.

72. Adès LC, Morris LL, Burns R, Haan EA. Neurological involvement in Worth type endosteal hyperostosis: report of a family. *Am. J. Med. Genet.* 1994 mai 15;51(1):46-50.
73. Hernandez-Cassis C, Vogel CK, Hernandez TP, Econs MJ, Iglesias M, Iglesias A, et al. Autosomal dominant hyperostosis/osteosclerosis with high serum alkaline phosphatase activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 juin;88(6):2650-5.
74. Mukkada PJ, Franklin T, Rajeswaran R, Joseph S. Ribbing disease. *Indian J Radiol Imaging.* 2010 févr;20(1):47-9.
75. Geneviève D, Proulle V, Isidor B, Bellais S, Serre V, Djouadi F, et al. Thromboxane synthase mutations in an increased bone density disorder (Ghosal syndrome). *Nat. Genet.* 2008 mars;40(3):284-6.
76. Castro GRW, Appenzeller S, Marques-Neto JF, Bértolo MB, Samara AM, Coimbra I. Camurati-Engelmann disease: failure of response to bisphosphonates: report of two cases. *Clin. Rheumatol.* 2005 août;24(4):398-401.
77. Fallon MD, Whyte MP, Murphy WA. Progressive diaphyseal dysplasia (Engelmann's disease). Report of a sporadic case of the mild form. *J Bone Joint Surg Am.* 1980 avr;62(3):465-72.
78. Gaeta M, Vinci S, Costa C, Oliviero R, Mazziotti S. MRI in Ribbing disease-a case report. *Acta Orthop.* 2009 oct;80(5):622-4.
79. Matthey DL, Nixon N, Dawes PT, Kerr J. Association of polymorphism in the transforming growth factor {beta}1 gene with disease outcome and mortality in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005 août;64(8):1190-4.
80. Yu H, Wergedal JE, Zhao Y, Mohan S. Targeted Disruption of TGFBI in Mice Reveals Its Role in Regulating Bone Mass and Bone Size through Periosteal Bone Formation. *Calcif. Tissue Int.* 2012 juill;91(1):81-7.
81. Sims NA, Walsh NC. Intercellular cross-talk among bone cells: new factors and pathways. *Curr Osteoporos Rep.* 2012 juin;10(2):109-17.
82. Saito T, Kinoshita A, Yoshiura Ki, Makita Y, Wakui K, Honke K, et al. Domain-specific mutations of a transforming growth factor (TGF)-beta 1 latency-associated peptide cause Camurati-Engelmann disease because of the formation of a constitutively active form of TGF-beta 1. *J. Biol. Chem.* 2001 avr 13;276(15):11469-72.

ANNEXES

Annexe 1 : Synthèse des caractéristiques des 5 patients

	Cas N°1	Cas N°2	Cas N°3	Cas N°4	Cas N°5
âge	65 ans	43 ans	52 ans	47 ans	26 ans
Sexe	homme	femme	femme	femme	femme
âge de début des symptômes	55 ans	31 ans	33 ans	44 ans	9 ans
délai diagnostique	5 ans	6 ans	12 ans	2 ans	15 ans
durée d'évolution des douleurs	10 ans	12 ans	20 ans	5 ans	18 ans
douleurs sévères des corticales diaphysaires	oui	oui	oui	oui	oui
fatigabilité générale	non	oui	oui	oui	oui
faiblesse musculaire	non	oui	non	unilatérale	oui
Céphalées	non	non	oui	non	oui
démarche dandinante	non	non	non	non	non
Amyotrophie	non	non	non	non	non
douleurs musculaires	non	non	non	non	non
retard pubertaire	non	non	non	non	non
troubles neurologiques	non	Episode de vertiges mal expliqués	non	Syndrome de Claude Bernard-Horner	non
syndrome de Raynaud	non	non	non	non	non
troubles du transit	non	oui	non	non	oui
anomalies de l'électrophorèse (toutes polyclonales)	IgM à 1.70g/l	IgA à 3.86g/l	IgM à 0.40g/l	IgA à 3.99g/l	IgA à 2.80g/l
hyperfixation des diaphyses en scintigraphie	oui	oui	oui	oui	oui
caractère symétrique et synchrone des hyperostoses	non	non	dans un second temps	non	non
Aspect IRM	NA	Œdème médullaire endostal	Œdème médullaire endostal	Œdème médullaire endostal	Œdème médullaire endostal
os les plus touchés	tibias D puis G (radius)	tibias (humérus)	tibia D puis fémurs et tibia G	fémur D, humérus, (puis tibia D)	tibia D (tibia G)
atteinte de la base du crâne	non	non	non	oui	oui (discrète)
ostéite à la biopsie	non	non	discrète	non	non
Valeurs des T-scores	+ 0.7 (rachis) -1.3 (col)	+ 1.5 (rachis) -0.4 (col)	NA	+ 0.2 (rachis) -0.3 (col)	-0.4 (rachis) -1.5 (col)
efficacité des bisphosphonates IV	++	+/-	+/-	-	+/-
efficacité des corticoïdes	NA	++	++	+/-	NA
efficacité des AINS	+	+/-	+	-	+/-
efficacité de l'anakinra	NA	NA	NA	-	NA
Mutations déjà connues de TGFβ1	non	non	oui	oui	non
Polymorphisme c.29C>T (p.Pro10Leu)	oui	oui	non	non	oui
Antécédents familiaux	non	non	non	non	non

Abbréviations : G = gauche et D = droit.

Annexe 2 : Autres étiologies des hyperostoses douloureuses des corticales diaphysaires

1 : Causes tumorales :

1-1 : Causes tumorales malignes

- 1-1-1: ostéosarcomes juxta-corticaux et ostéoblastomes
- 1-1-2 : certaines tumeurs d'Ewing
- 1-1-3 : rares lymphomes
- 1-1-4 : métastases corticales ostéocondensantes

1-2 : Causes tumorales bénignes et maladie de Paget

- 1-2-1 : ostéome, dont les ostéomes ostéoïdes
- 1-2-2 : histiocytoses, dont la maladie de Chester-Erdheim
- 1-2-3 : maladie de Paget
- 1-2-4 : ostéo-ectasie avec hyperphosphatasie
- 1-2-5 : syndrome d'hyperostose généralisée avec striations des os
- 1-2-6 : syndrome d'ostéolyse familiale expansive

2 : Causes inflammatoires non tumorales :

2-1 : ostéomyélite chronique (septique ou "aseptique") d'un seul os

- 2-1-1 : bactéries
- 2-1-2 : virus de l'hépatite C (très rare)
- 2-1-3 : infections mycosiques chroniques
- 2-1-4 : forme débutante de SAPHO, maladie de Crohn, et autres granulomatoses

2-2 : ostéomyélites chroniques de plusieurs os

- 2-2-1 : SAPHO
- 2-2-2 : ostéomyélite sclérosante diffuse : CDSO / CMRO

3 : Causes traumatiques et vasculaires

- 3-1 : fissures de fatigue (dont longitudinales).
- 3-2 : modifications corticales satellite d'un hémangiome ou d'une stase veineuse.

4 : Maladies de surcharges ou métaboliques

- 4-1 : acromégalie et pachydermopériostose
- 4-2 : hypervitaminoses A et prises de rétinoïdes
- 4-3 : rares cas d'ostéodystrophie rénale
- 4-4 : syndrome de Hardcastle
- 4-5 : syndrome de Kenny (sclérose tubulaire avec hypocalcémie)
+ pseudo-hypoparathyroïdie et pseudopseudo-hypoparathyroïdie
- 4-6 : syndrome de résistance à l'hormone de croissance (syndrome de Laron)
- 4-7 : maladie de Gaucher
- 4-8 : syndrome de Schnitzler
- 4-9 : syndrome de Goldbloom.
- 4-10 : syndrome d'hyperostose-hyperphosphorémie
- 4-11 : traitement prolongé par les prostaglandines

5-Dysplasie osseuses génétiques avec hyperostose

- 5-1 : pycnodysostose (Maroteaux-Lamy)

- 5-2 : dysplasie métaphysaire (maladie de Pyle)
- 5-3 : melorhéostose
- 5-4 : ostéopocilie (et ostéopathie striée)
- 5-5 : dysostéosclérose (ostéopétrose mineure avec platyspondylie)
- 5-6 : maladie de Caffey-Silvermann

6-Hyperostoses génétiques sans autres manifestations

- 6-1 : sclérostose et Syndrome de Van-Buchem (hyperostose corticale généralisée)(récessif)
- 6-2 : syndrome de Worth (dominant)
- 6-3 : syndrome de Ghosal

ADDENDUM

Suggestion d'algorithme pour le diagnostic des hyperostoses corticales :

1-Vérifier d'abord qu'il s'agit bien d'une hyperostose, et non d'une **périostose**/périostite. S'il y a conjonction d'une hyperostose et d'une périostose, le noter, et évoquer (entre autre) alors : *Ostéosarcomes, tumeurs d'Ewing, lymphomes, métastases corticales, ostéites infectieuses ou granulomatoses, Syndrome hyperostose-hyperphosphorémie, Maladie de Caffey.*

2-Préciser ensuite si l'hyperostose est restreinte aux **diaphyses**, ou si elle déborde aussi sur les **métaphyses**, voire les **épiphyses**. Evoquer surtout alors :

Chester-Erdheim, Paget et Paget-like, syndrome de Hardcastle, maladie de Gaucher, syndrome de Schnitzler, Pycnodysostose, maladie de Pyle, Melorhéostose, Ostéopocilie.

3-Etudier la **symétrie** des atteintes, tant sur les radios que sur la scintigraphie osseuse. En cas de symétrie nette, penser d'abord à :

Chester-Erdheim, pachydermopériostose, hypervitaminoses A et prises de rétinoïdes, syndrome de Hardcastle, syndrome de Kenny, syndrome de Laron, maladie de Gaucher, syndrome d'hyperostose-hyperphosphorémie, traitement prolongé par les prostaglandines, pycnodysostose, dysplasie métaphysaire (maladie de Pyle), dysostéosclérose, maladie de Caffey-Silvermann, sclérostose et syndrome de Van-Buchem, syndrome de Camurati-Engelmann.

Devant une très rare prédominance de l'hyperostose aux membres supérieurs chez un enfant, évoquer un *Syndrome de Laron*.

4-Apprécier s'il existe une augmentation du **volume de l'os** ou une anomalie de courbure de celui-ci, ce qui argumente pour :

Ostéoectasies avec hyperphosphatasie, Paget, syndrome d'hyperostose généralisée avec striations des os, syndrome d'ostéolyse familiale expansive, SAPHO, acromégalie, Maladie de Gaucher, Syndrome de Schnitzler, maladie de Pyle, melorhéostose, dysostéosclérose, Maladie de Caffey-Silvermann, Sclérostose et Syndrome de Van-Buchem.

Aspect en **flacon d'Erlenmeyer** :

Maladie de Gaucher, Maladie de Pyle, Dysostosclérose.

5-Rechercher des **antécédents familiaux** similaires ou d'autres pathologies osseuses, présents en général dans les pathologies suivantes :

Pycnodysostose (Maroteaux-Lamy), maladie de Pyle, melorhéostose, ostéopocilie, syndrome de Worth, syndrome de Camurati-Engelmann.

6-Rechercher des signes associés :

a-nanisme ou petite taille :

Syndrome de résistance à l'hormone de croissance (syndrome de Laron), Syndrome de Kenny, Pycnodysostose (Toulouse-Lautrec), Dysostéosclérose, Maladie de Caffey-Silvermann.

b-ostéosclérose du crâne et souffrance des paires crâniennes :

Paget, ostéo-ectasie avec hyperphosphatasie, syndrome d'hyperostose généralisée avec striations des os, syndrome d'ostéolyse familiale expansive, acromégalie, dysostéosclérose, sclérostose et syndrome de Van-Buchem, syndrome de Worth, syndrome de Camurati-Engelmann.

c-nécroses épiphysaires

Maladie de Gaucher, syndrome de Hardcastle

d-faiblesse musculaire des membres inférieurs.

Syndrome de Camurati-Engelmann.

e-flessum du coude

Syndrome de Laron.

f-insuffisance veineuse ou malformation veineuse

Hémangiome des parties molles, insuffisance veineuse.

g-hippocratisme digital et/ou pachydermie

Pachydermopériostose

i-acné ou pustulose, urticaire

SAPHO, syndrome de Schnitzler

j-dysglobulinémie ou infection par le virus de l'hépatite C

Syndrome de Schnitzler, Syndrome de Goldbloom, infection chronique à VHC.

k-hyperphosphorémie

Syndrome hyperostose-hyperphosphorémie, Syndrome de Kenny, Ostéodystrophie rénale, hypoparathyroïdie.

l-pratiquer une densitométrie osseuse à la recherche de signes **d'ostéopétrose** (à la limite du diagnostic positif et différentiel) ou d'une augmentation marquée de la masse osseuse.

Syndrome de résistance à l'hormone de croissance (syndrome de Laron), Pycnodysostose, Dysostéosclérose (ostéopétrose mineure avec platyspondylie), Maladie de Caffey-Silvermann, Sclérostose et Syndrome de Van-Buchem, Syndrome de Worth.

Baisse de la masse osseuse avec l'âge malgré une hyperostose initialement marquée :

Maladie de Caffey-Silvermann, dysostéosclérose, Syndrome de Worth.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : SAVOIE

PRENOM : Anne

Titre de Thèse :

Difficultés du diagnostic et du traitement des syndromes de Ribbing : à propos de 5 cas, dont deux avec mutations connues du gène TGFβ1.

RESUME

Objectif : Etudier la réponse aux traitements et les anomalies génétiques du gène TGFβ1 de 5 patients avec un syndrome de Ribbing, après au moins cinq ans de suivi.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective des données des cinq cas, puis nouvelle réévaluation clinique, biologique et radiologique, avec analyse en PCR et séquençage bi-directionnel du gène TGFβ1.

Résultats : Ces 5 patients (d'âge moyen 34 ans au début des signes) partagent tous de sévères douleurs des membres inférieurs, des hyperfixations scintigraphiques des corticales atteintes, une atteinte asymétrique ou très asynchrone, des douleurs persistant au terme du suivi (5 à 18 ans) malgré les traitements entrepris et un délai de plusieurs années entre les premiers symptômes et le diagnostic (2 à 15 ans). 2 patientes se sont avérées porteuses d'une mutation de TGFβ1 déjà décrite dans le syndrome de Camurati-Engelmann (466C>T). Les 3 autres patients portaient un même polymorphisme (c.29C>T), associé chez 1 patiente à un second polymorphisme (IVS5-20C>T). Sur les 5 patients ayant été traités par bisphosphonates IV, 1 seul a tiré un net bénéfice de ceux-ci. Sur les 3 patientes ayant été traitées par bolus de méthylprednisolone, 2 ont été très nettement améliorées par ceux-ci pendant plusieurs mois à chaque fois.

Conclusion : L'hétérogénéité des présentations, de la génétique et des réponses aux traitements contribuent à la difficulté du diagnostic de syndrome de Ribbing.

MOTS-CLES

Syndrome de Ribbing, syndrome de Camurati-Engelmann, TGFβ1, dysplasie, sclérose diaphysaire multiple, hyperostose, corticales, os, bisphosphonates, corticoïdes, traitement.