

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Dysplasie Fibreuse des os et syndrome de McCune-Albright

Synthèse à destination du médecin traitant
Texte du PNDS

Actualisation - Juin 2022

**Centre de référence
Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune-Albright**



Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
GUIDE.....	6
1. Définition de la maladie	6
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
3. Évaluation diagnostique et pronostique.....	7
3.1. Objectifs	7
3.2. Professionnels impliqués	7
3.3. Diagnostic et évaluation initiale.....	8
3.4. Évaluation pronostique.....	12
3.5. Annonce du diagnostic et information du patient	16
4. Prise en charge thérapeutique.....	17
4.1. Objectifs	17
4.2. Professionnels impliqués	17
4.3. Traitements médicaux.....	18
4.4. Traitements chirurgicaux.....	23
4.5. Autres éléments de la prise en charge.....	25
5. Suivi.....	26
5.1. Objectifs	26
5.2. Professionnels impliqués	26
5.3. Rythme et contenu des consultations	27
 Annexe 1. Méthode d’élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire.....	30
Annexe 2. Liste des participants	34
Annexe 3. Lésions radiographiques évocatrices de dysplasie fibreuse.....	35
Annexe 4. Stratégie diagnostique face à une image radiographique faisant évoquer une dysplasie fibreuse.....	36
Annexe 5. Taches « café-au-lait »	37
Annexe 6. Modalités de la biopsie osseuse.....	38
Annexe 7. Mesure du taux maximal de réabsorption rapporté à la filtration glomérulaire [TmPi/ GFR] grâce au nomogramme de Bijvoet	39
Annexe 8. Évaluation des atteintes neuro-sensorielles et maxillo-faciales.....	40
Annexe 9. Utilisation des bisphosphonates dans la dysplasie fibreuse – données disponibles	41
Annexe 10. Précautions d’utilisation et surveillance d’un traitement par bisphosphonates dans la dysplasie fibreuse	42
1. Grossesse et contraception	42
2. Surveillance bucco-dentaire et stomatologique	42
3. Surveillance du traitement.....	42
Annexe 11. Prévention et traitements chirurgicaux des atteintes osseuses.....	43
Annexe 12. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de l’association de patients	45
 Références bibliographiques.....	60

Synthèse à destination du médecin traitant

La dysplasie fibreuse (DF) des os est une maladie osseuse bénigne, congénitale mais non transmissible à la descendance, due à un variant pathogène du gène *GNAS*, codant pour la protéine Gsα. Sa prévalence est inférieure à 1/2 000. Elle touche les deux sexes de manière égale.

La maladie est caractérisée par une prolifération bénigne, localisée de tissu d'allure fibreuse dans la moelle osseuse. Les lésions osseuses sont soit uniques (dite forme monostotique, deux tiers des cas), soit multiples (dite forme polyostotique, un tiers des cas). Elles sont fréquemment asymptomatiques, mais peuvent se manifester par des symptômes ou des complications diverses : douleurs, déformations, fissures voire fractures). Dans de rares cas on peut observer des complications neurosensorielles en cas de compression des structures neurologiques de voisinage (atteintes ophtalmologiques par compression du nerf optique en cas de DF crânienne notamment). Les lésions osseuses évoluent généralement peu après la puberté. De façon exceptionnelle, les lésions de DF peuvent se compliquer de dégénérescence sarcomateuse.

La DF peut être isolée ou associée à des taches café-au-lait ou une endocrinopathie, réalisant le syndrome de McCune-Albright ; la maladie peut alors être révélée, surtout chez l'enfant, par des anomalies endocriniennes en particulier chez la petite fille par une puberté précoce.

Le diagnostic doit être évoqué devant les signes suivants :

- des douleurs osseuses ou articulaires : elles doivent faire demander des radiographies. Une distribution unilatérale (métamérique ou hémimélique) des sites atteints est évocatrice ;
- des taches café-au-lait, zones de pigmentation cutanée brunâtre, de grande taille et à bords déchiquetés ;
- une puberté précoce périphérique: l'association « puberté précoce et/ou dysplasie osseuse polyostotique et/ou taches café-au-lait » permet d'affirmer le diagnostic de syndrome de McCune-Albright ;
- une déformation avec hypertrophie, le plus souvent asymétrique, de la voûte crânienne ou du massif facial ;
- la découverte fortuite d'une lésion radiographique, ostéolytique ou condensant, soufflante, avec images en verre dépoli.

Le patient doit être adressé en consultation spécialisée hospitalière (rhumatologue ou endocrinologue selon les symptômes) dans un centre de référence ou de compétence en vue de :

- confirmer le diagnostic (clinique, imagerie et, si nécessaire, histologie avec recherche du variant pathogène du gène *GNAS*) ;
- mettre en place une prise en charge et un suivi multidisciplinaires spécialisés en lien avec le médecin généraliste et/ou le pédiatre de proximité.

Le médecin généraliste et/ou le pédiatre :

- surveille les traitements prescrits : effets indésirables, observance ;
- en cas de traitement par bisphosphonates, veille à la prescription d'une contraception efficace et surveille l'état bucco-dentaire ;
- prévient les parents d'une fillette atteinte de la nécessité de consulter en urgence en cas de douleurs abdominales (risque de torsion ovarienne), surtout s'il existe une notion de kyste ovarien ;

- participe au dépistage de la maladie et/ou des complications associées : signes de puberté précoce (accélération de la vitesse de croissance, développement mammaire avant 8 ans, règles avant 10 ans), d'hyperthyroïdie, d'acromégalie, troubles fonctionnels ORL, baisse d'acuité visuelle, diplopie, recrudescence douloureuse au niveau du squelette faisant suspecter une fracture ou une dégénérescence sarcomateuse) ;
- participe à la coordination du suivi multidisciplinaire (par exemple en cas de nécessité de suivi ophtalmologique régulier) ;
- participe à la mise en place et coordonne les soins à domicile (rééducation, soins infirmiers) ;
- pourra effectuer, si nécessaire, une demande de prise en charge en ALD hors liste ;
- adresse le patient à un orthopédiste spécialisé (du centre de référence ou compétence) en cas de fracture ou déformation osseuse ou de crainte sur une dégénérescence ;
- adresse le patient en urgence à un ophtalmologiste en cas de baisse de l'acuité visuelle ; un traitement cortisonique à forte dose peut être discuté avant cette consultation.

Informations utiles

- Informations générales : <http://www.orpha.net>
- Filière OSCAR : <https://www.filiere-oscar.fr/>
- Centre de référence MOC / Dysplasie Fibreuse ; <http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/>
- Centres de compétence MOC / DF (Annexe 12)
- Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance (Paris) : <http://crmerc.aphp.fr/centre/>
- Centre de référence des maladies rares d'origine Hypophysaire- AP-HM
- Associations de patients :
 - ASSYMCAL: www.assymcal.org
 - MAS/FD (« McCune-Albright Syndrome / Fibrous Dysplasia ; <https://masfd.org>).

GUIDE

1. Définition de la maladie

La dysplasie fibreuse des os est une maladie osseuse bénigne congénitale mais non transmissible à la descendance, caractérisée par une prolifération localisée de tissu osseux immature dans la moelle osseuse. L'anomalie moléculaire est connue : variant pathogène du gène *GNAS*, localisé sur le chromosome 20q13, codant pour la protéine $G_{s\alpha}$.

Les lésions osseuses peuvent toucher tous les os et sont soit uniques dans la forme monostotique (60 % des cas), soit multiples dans la forme polyostotique avec une distribution fréquemment unilatérale (métamérique ou hémimérique) des sites atteints.

La dysplasie fibreuse des os est souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Lorsqu'elle est symptomatique, elle peut être responsable de douleurs osseuses, d'une fragilisation osseuse avec fissures voire fractures, ou de déformations pouvant entraîner un handicap locomoteur. Les atteintes crânio-faciales peuvent être la source de céphalées invalidantes ou d'atteintes neuro-sensorielles (atteinte de l'acuité visuelle ou auditive par compression des nerfs crâniens), de troubles fonctionnels naso sinusiens ou responsables de préjudices esthétiques importants nécessitant une surveillance régulière. De façon exceptionnelle, des cas de transformation maligne et notamment de dégénérescence sarcomateuse, ont été décrits.

Une modification de la symptomatologie avec notamment aggravation des douleurs devra faire rechercher une complication.

La DF peut être isolée, ou s'inscrire dans un contexte syndromique si elle est associée à des manifestations cutanées et/ou endocriniennes entrant alors dans le cadre d'un syndrome de McCune-Albright (SMA). La manifestation endocrinienne la plus fréquente est la puberté précoce périphérique.

Depuis la réunion du consortium international de 2019, on parle maintenant de l'entité DF / SMA avec différents sous-types. Le SMA se définit par l'association soit d'une atteinte osseuse et d'une ou plusieurs atteintes extra-osseuses, soit de deux ou plusieurs atteintes extra-osseuses.

On peut voir également une association à des myxomes des tissus mous qui caractérise le syndrome de Mazabraud.

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et l'imagerie, mais parfois, après avis spécialisé, sur la biopsie osseuse (avec examen anatomo-pathologique et diagnostic moléculaire à la recherche du variant pathogène du gène *GNAS*). Le bilan complémentaire doit être adapté à la situation clinique.

La prise en charge est globale (pharmacologique, chirurgicale, physique et psycho-sociale). L'objectif principal est de réduire les douleurs osseuses, de prévenir les risques liés aux différentes complications, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier, pour les professionnels de santé susceptibles de prendre en charge ces patients, la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de dysplasie fibreuse (DF), de l'âge pédiatrique à l'âge adulte.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de dysplasie fibreuse et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques (argumentaire scientifique) est disponible sur le site Internet du centre de référence.

La méthode d'élaboration du PNDS figure en annexe 1 et la liste des participants en annexe 2.

3. Évaluation diagnostique et pronostique

3.1. Objectifs

Les objectifs sont les suivants :

- confirmer le diagnostic
- rechercher les atteintes associées et évaluer leur retentissement
- annoncer et expliquer la maladie au patient et à l'entourage
- informer sur l'existence d'une association de patients
- définir la stratégie de prise en charge

3.2. Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués sont les suivants :

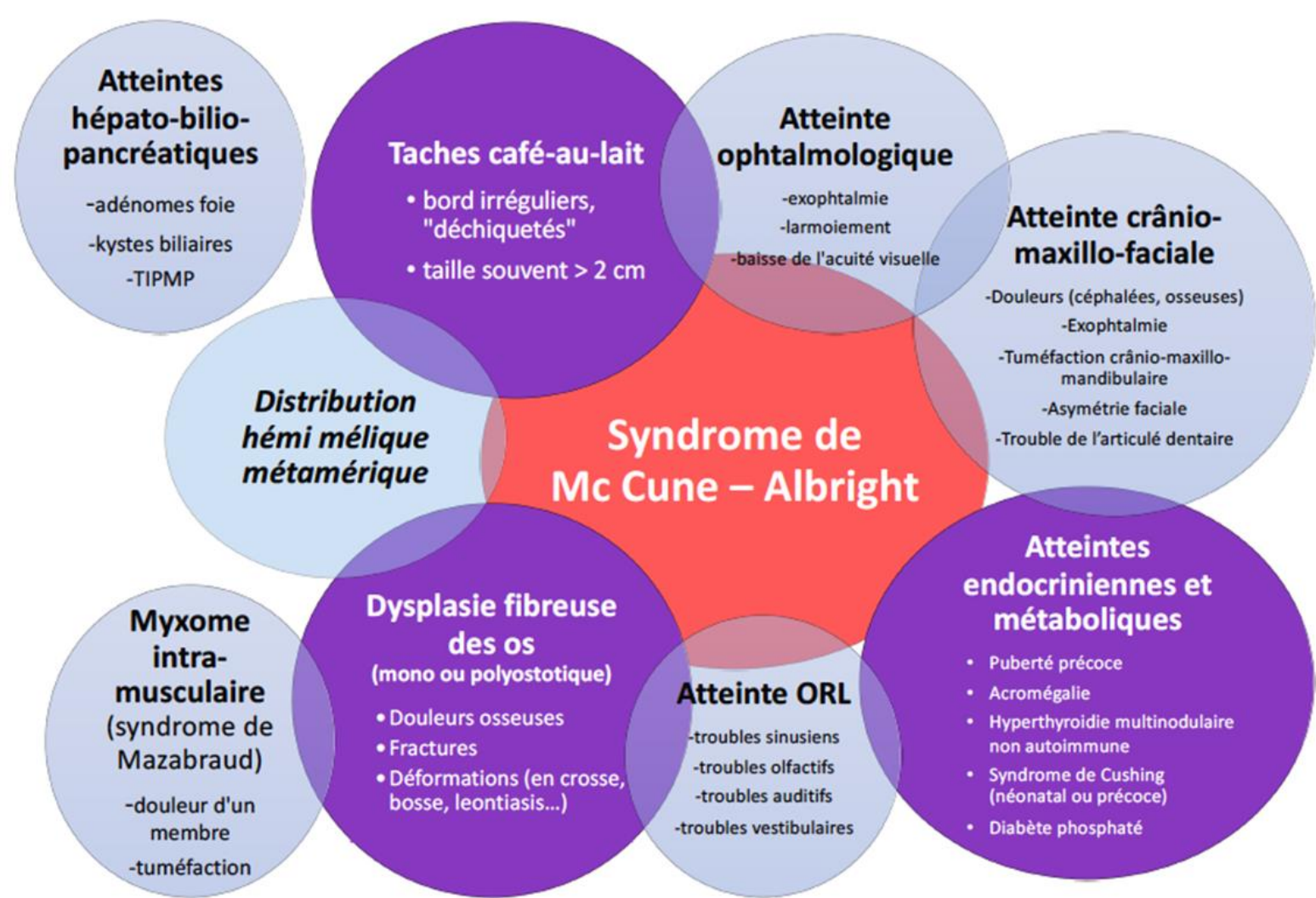
- pédiatre
 - médecin généraliste
 - interniste
 - rhumatologue
 - dermatologue
 - endocrinologue
 - gynécologue et obstétricien
 - ophtalmologiste
 - oto-rhino-laryngologiste
 - stomatologue, chirurgien maxillo-facial et dentiste
 - orthopédiste
 - radiologue
-

- spécialiste de médecine nucléaire
- anatomo-pathologiste ; biologiste médical
- médecin du travail et médecin scolaire
- psychologue et assistant social

La confirmation du diagnostic et l'évaluation des atteintes associées sont réalisées dans un centre de référence ou de compétence.

3.3. Diagnostic et évaluation initiale

La stratégie doit être envisagée en fonction du ou des symptôme(s) d'appel qui peuvent être très variés du fait du polymorphisme de la maladie, illustré par la figure ci-dessous :



3.3.1. Devant une image radiographique

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

Dans les formes polyostotiques, la taille, la forme et le nombre de lésions sont variables (cf. Annexe 3). Les lésions peuvent avoir un aspect différent d'un os à l'autre chez un même patient. Les lésions peuvent être plus ou moins soufflantes, lacunaires (ALB) ou condensantes, homogènes ou hétérogènes, mais elles ne rompent pas la corticale et n'envahissent pas les parties molles. La limite périphérique est souvent dense, d'épaisseur variable. La distribution des lésions sur le squelette peut être très évocatrice lorsqu'elle touche un même métamère (vertèbre et côte adjacentes par exemple) ou lorsque cette distribution est hémimélique (plusieurs os situés sur une même moitié de squelette).

La conduite à tenir face à une image radiographique évocatrice est la suivante (accord professionnel) (cf. arbre décisionnel en Annexe 4) :

- Devant une image radiographique très évocatrice (description et figure), ET s'il existe à l'examen ou à l'interrogatoire d'autres arguments (taches café-au-lait, puberté précoce) : ne pas réaliser d'autre examen d'imagerie à visée diagnostique ; cependant, on complètera par une scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions (cartographie).
- Si l'image est très évocatrice MAIS qu'il n'existe pas les arguments cliniques complémentaires : réaliser une scintigraphie osseuse pour chercher d'autres localisations de DF, qui si elles sont typiques, permettront de confirmer le diagnostic.
- Si l'image radiographique est atypique ou suspecte de malignité, réaliser une scintigraphie osseuse, à la recherche de lésions plus évocatrices, un scanner centré sur la lésion, voire une IRM avec injection de produit de contraste ; on complètera également par un bilan biologique notamment phosphocalcique (afin d'éliminer une hypercalcémie par exemple).
- En cas d'atteinte crânienne ou crânio-faciale : faire un scanner et une IRM avec injection de produit de contraste pour le diagnostic différentiel (notamment méningiome en plaque de la base ou de la voute du crâne et lésions ostéofibreuses des maxillaires).
- Quelle que soit la localisation, l'analyse d'une IRM seule expose au risque d'erreur diagnostique, du fait de l'aspect polymorphe de la maladie en IRM.
- En cas de doute persistant sur une lésion osseuse isolée d'allure agressive, faire une biopsie osseuse en centre spécialisé pour examen anatomopathologique et recherche du variant pathogène du gène *GNAS*.

3.3.2. Devant une douleur osseuse, une fracture, une déformation, ou une masse musculaire :

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

-
- Une fracture pathologique peut être un mode de découverte de la maladie, notamment en cas de forme polyostotique :
 - si la fracture (ou fissure) est traitée par des moyens orthopédiques non chirurgicaux : recherche de taches café-au-lait, d'un antécédent de puberté précoce, scanner éventuellement associé à une IRM pour préciser les caractéristiques de la lésion et scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions de DF ;
 - si la fracture (ou fissure) nécessite une intervention chirurgicale, il est important (en plus des examens cités plus haut) de prélever un fragment osseux pour examen anatomopathologique et recherche du variant pathogène du gène GNAS (accord professionnel).
 - Parfois la DF peut se manifester simplement par une déformation osseuse indolore.

Le diagnostic de DF doit faire partie des diagnostics évoqués devant une déformation osseuse :

- recherche de taches café-au-lait, d'antécédents de puberté précoce
- imagerie : radiographie standard, scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions de DF, scanner en cas d'atteinte crânienne ou maxillo-faciale

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

- Devant une masse musculaire associée à des lésions osseuses dysplasiques, le diagnostic de **syndrome de Mazabraud** (association dysplasie fibreuse et myxomes intramusculaires) doit être évoqué (accord professionnel) :
 - recherche de taches café-au-lait, recherche d'un antécédent de puberté précoce
 - IRM avec injection des sites osseux voisins de l'atteinte musculaire, scintigraphie osseuse à la recherche d'autres lésions osseuses dysplasiques

3.3.3. Devant une atteinte crânienne ou maxillo-faciale

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

La présence d'un de ces troubles associés à une déformation ou une asymétrie crânio-faciale peut faire évoquer, entre autres diagnostics, une dysplasie fibreuse et faire réaliser un scanner du crâne et du massif facial à la recherche de lésions osseuses dysplasiques (accord professionnel).

3.3.4. Devant des taches café-au-lait

La présence de taches cutanées pigmentées dites « café-au-lait », à bords irréguliers, déchiquetés (cf. Annexe 5), souvent localisées à l'hémicorps, doivent faire évoquer une DF

ou un syndrome de McCune-Albright (SMA) et faire rechercher :

- un antécédent de puberté précoce périphérique
- une dysplasie fibreuse associée

Ces taches cutanées sont présentes dès la naissance et peuvent évoluer avec la croissance.

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

3.3.5. Devant une puberté précoce

À l'âge pédiatrique, la puberté précoce périphérique par autonomisation gonadique est fréquente dans le SMA et touche presque exclusivement la fille.

Chez la fille, elle est caractérisée par la survenue très précoce, dès les premiers mois ou années de vie (avant l'âge de 8 ans), de saignements vaginaux parfois inauguraux associés à un développement mammaire récent (parfois rapidement évolutif) et, plus tardivement, à une pilosité pubienne. Ces saignements sont souvent associés à des kystes ovariens, uni- ou bilatéraux, en général volumineux, et d'évolution souvent cyclique en raison du caractère intermittent de l'autonomisation ovarienne. Si la présence de kystes ovariens n'est pas constante, l'échographie pelvienne retrouve, quant à elle, une imprégnation oestrogénique des organes génitaux internes (utérus augmenté de taille, d'aspect pyriforme et souvent ovaires de taille asymétrique). La sécrétion des gonadotrophines FSH et LH est freinée avec des concentrations de FSH et LH indosables ou très basses tant de base qu'après stimulation par la LHRH. Les kystes peuvent également être responsable d'une torsion d'ovaire (tableau d'abdomen chirurgical).

Chez le garçon, elle est beaucoup plus rare, se manifestant par une augmentation du volume testiculaire (uni- ou bilatérale), une augmentation du calibre de la verge associée à une augmentation de la testostérone plasmatique avec gonadotrophines (FSH, LH) indosables ou très basses tant de base qu'après stimulation par la LHRH.

Dans les deux sexes, elle s'associe à une accélération de la vitesse de croissance staturale et à une avance de la maturation osseuse.

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

Devant une puberté précoce périphérique (avant 8 ans chez la fille et avant 9 ans chez le garçon) (accord professionnel) :

- évoquer un possible syndrome de McCune-Albright en cas de taches café-au-lait à bords irréguliers
- réaliser une échographie pelvienne chez la fille afin de rechercher des kystes ovariens et de visualiser une œstrogénisation utérine
- pratiquer un dosage des stéroïdes sexuels (estradiolémie ou testostéronémie) et des gonadotrophines (FSH-LH) avant et après stimulation par la LHRH
- rechercher des lésions de dysplasie fibreuse associées

3.3.6. Place de la biopsie osseuse et du diagnostic moléculaire

Les lésions osseuses de la dysplasie fibreuse sont caractérisées par une prolifération focale de tissu d'allure fibreuse. Un prélèvement osseux pour une étude anatomopathologique peut s'avérer très utile dans toutes les situations où le contexte clinique et les examens d'imagerie n'ont pas permis d'établir le diagnostic (notamment en cas de lésion clinique ou radiologique d'allure agressive) ou lors de toute intervention chirurgicale sur une lésion évoquant une dysplasie fibreuse.

La zone et les modalités (chirurgicale ou radioguidée) de la biopsie sont discutées en concertation multidisciplinaire (cf. Annexe 6). Il peut s'agir d'une biopsie percutanée scannoguidée, ou d'une biopsie chirurgicale, en sachant qu'il existe toujours des risques de complications (fracture, douleurs neuropathiques sur le trajet de la biopsie, ...).

On demandera une analyse anatomopathologique et une étude en biologie moléculaire (sur prélèvement frais) à la recherche du variant pathogène du gène *GNAS*.

Dans la mesure du possible, on conseille d'éviter la décalcification du fragment osseux pour limiter l'altération des séquences ADN et ainsi améliorer la sensibilité de la recherche de ce variant. Si une étape de décalcification s'avère indispensable, préférer des décalcifiants tels que l'EDTA ou l'acide formique sur des durées courtes.

- Anatomopathologie

La DF correspond à une prolifération de tissu conjonctif fibreux associé à des travées d'os immature (non lamellaire) sous la forme de travées osseuses anastomotiques, typiquement étirées, incurvées, en lettres chinoises, constituée de substance ostéoïde plus ou moins calcifiée. Ces aspects sont variables au sein d'une même lésion, d'une lésion à l'autre et d'une localisation à l'autre.

- Biologie moléculaire

Sauf cas particuliers, il n'y a pas d'intérêt à rechercher le variant pathogène du gène *GNAS* dans le sang compte tenu de la distribution en mosaïque de la lésion. On recherchera donc ce variant sur la biopsie osseuse au sein d'une lésion de dysplasie fibreuse, voire sur un autre tissu (endocrinien par exemple).

Si cette recherche est positive elle est pathognomonique de la maladie. Si elle est négative, cela n'élimine pas le diagnostic ; en effet le variant pathogène du gène *GNAS* n'est retrouvée que dans 71% des cas et plus fréquemment dans les formes polyostotiques.

En l'absence de la mutation *GNAS*, il faudra en tout cas rester prudent et demander un avis spécialisé car le diagnostic différentiel avec un ostéosarcome de bas grade peut être difficile.

Si le diagnostic est déjà établi, il n'est pas nécessaire de faire la recherche de la mutation (accord professionnel).

3.4. Évaluation pronostique

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

3.4.1. Évaluation de l'atteinte osseuse

Le pronostic de l'atteinte osseuse est jugé sur l'extension, la présence de lésions à risque par leur localisation anatomique (risque de compression de structures neurologiques, notamment atteintes de la base du crâne et maxillo-faciales), par leur caractère fragilisant (risque de fissure ou de fracture), par la déformation ou l'hypertrophie de certains os (troubles fonctionnels, préjudice esthétique).

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

Les examens à réaliser sont les suivants (accord professionnel) :

- scintigraphie osseuse pour réaliser une cartographie de l'atteinte osseuse de la maladie (lésions dysplasiques hyperfixantes) ;
- radiographies des sites hyperfixants ;
- en cas de fixation scintigraphique anormale sur l'extrémité céphalique : scanner crânio-facial complet allant du vertex au menton inclus, avec fenêtres osseuses, pour préciser les atteintes de la voûte du crâne, de la base du crâne et du massif facial ;
- en cas d'atteinte du massif facial ou des os de la base du crâne : IRM crânio-faciale avec injection de gadolinium avec des séquences centrées sur l'hypophyse à la recherche d'un adénome hypophysaire associé. Les séquences hypophysaires devront aussi être réalisées en cas de signe clinique évocateur d'adénome hypophysaire ;
- en cas d'atteinte des mâchoires : panoramique dentaire ; si possible on proposera un cone beam, moins irradiant. Si nécessaire on complètera par un scanner, avec fenêtres osseuses.

3.4.2. Recherche d'un diabète phosphaté

L'ostéomalacie hypophosphatémique ou diabète phosphaté ou phosphoré est secondaire à une fuite tubulaire rénale de phosphate, du fait d'une sécrétion excessive de Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) par les lésions osseuses. Il est présent de façon variable, mais sa prévalence peut atteindre 50 % des cas de dysplasie fibreuse polyostotique :

- dosage de la phosphatémie : basse mais parfois normale
- mesure du TmPi/GFR sur échantillon d'urines du matin (cf. annexe 7, normogramme de Bijvoet et lien vers calculateur) : diminué
- le dosage de FGF-23 sanguin n'est pas recommandé (accord professionnel).

3.4.3. Évaluation des atteintes endocriniennes

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

► Évaluation des atteintes endocriniennes chez l'adulte

Recherche d'un adénome hypophysaire en cas de dysplasie touchant la base du crâne, et *a fortiori* en cas de signes évocateurs d'adénome hypophysaire sécrétant (signes d'acromégalie, aménorrhée-galactorrhée d'un adénome à prolactine, syndrome de Cushing) :

- dosage de GH, d'IGF-I et de prolactine (augmentés en cas d'adénome); cortisolurie des 24h
- IRM de la base du crâne avec séquences centrées sur l'hypophyse

Recherche d'autres atteintes endocriniennes associées en cas de signes cliniques évocateurs (autonomisation ovarienne persistante, hyperthyroïdie en relation le plus souvent avec un goitre multinodulaire toxique) et notamment dosage systématique de la TSH.

En cas d'anomalie de la palpation thyroïde ou d'hyperthyroïdie on conseille de compléter par une échographie cervicale et éventuellement une scintigraphie thyroïdienne au Tec 99m

Les dosages hormonaux ne doivent pas être réalisés devant la découverte d'une dysplasie fibreuse, en dehors d'une atteinte de la base du crâne, en l'absence d'argument clinique pour une atteinte endocrinienne (accord professionnel).

► **Évaluation des atteintes endocriniennes chez l'enfant ou l'adolescent**

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

Examens à réaliser en fonction de la situation clinique :

- courbe de croissance, âge osseux radiologique (recherche d'une accélération staturale, d'une avance de la maturation osseuse)
- dosage des stéroïdes sexuels (estradiolémie ou testostéronémie), FSH-LH avant et après stimulation par la LHRH
- dosage d' IGF1, prolactine
- cortisolurie des 24 heures
- dosage TSH, T3, T4L
- dosage d'alpha-foetoprotéine, Béta hCG totale, hormone antimullérienne, inhibine B : pour le diagnostic différentiel avec une tumeur ovarienne ;
- échographie pelvienne chez la fille : recherche de kystes ovariens, œstrogénisation utérine.

3.4.4. Évaluation des atteintes neuro-sensorielles et maxillo-faciales

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

En cas de localisation de DF à l'os temporal, il existe le plus souvent une surdité de transmission ceci par une sténose du conduit auditif externe ou de la cavité tympanique. La surdité de perception existe dans le cadre de la DF mais reste plus rare, par atteinte de la capsule otique et ou sténose des conduits auditifs internes (effet compressif sur les nerfs cochléovestibulaires).

En cas de risque de compression du nerf optique (par sténose du canal optique), on conseille un examen ophtalmologique complet avec mesure de l'Acuité visuelle, champs visuel, fond d'œil et tomographie par cohérence optique (OCT).

L'évaluation et les examens complémentaires doivent être envisagés en milieu spécialisé neuro-chirurgical, ophtalmologique, ORL ou maxillo-facial (cf. annexe 8).

3.4.5. Évaluation de la douleur et du retentissement de la maladie dans la vie quotidienne

Il est nécessaire d'évaluer la douleur (grâce à des échelles adaptées à l'âge et à la compréhension de l'enfant ou de l'adulte), les déficiences et les capacités fonctionnelles, le retentissement psychologique de la maladie, le handicap social et la qualité de vie, surtout dans les formes sévères et à tous les stades de l'évolution de la maladie (accord professionnel). L'objectif est de déterminer les mesures de prévention, de prise en charge et d'adaptation au handicap. Une évaluation et un accompagnement psychologiques, si cela s'avère nécessaire, doivent être systématiquement proposés au patient et à sa famille (parents et fratrie), notamment en cas de préjudice esthétique, de douleur osseuse, de fractures répétées, d'atteinte endocrinienne sévère, de maladie chez un enfant ou un adolescent (accord professionnel). Cette évaluation psychologique et, le cas échéant, l'accompagnement peuvent être réalisés par un psychologue ou un psychiatre appartenant au centre de référence ou de compétence ou en lien avec celui-ci.

3.4.6. Évaluation des atteintes digestives

Dans le cadre du syndrome de McCune-Albright, des anomalies digestives ont également été décrites et en particulier des cas de cholestase, ainsi que diverses anomalies de la rate et du tractus gastro-intestinal ; plus récemment ont été mises en évidence des lésions hépato-biliaires et pancréatiques, en particulier à type de TIPMP (Tumeur Intracanaulaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas ; lésions possiblement pré-cancéreuses) qui pourraient affecter plus de la moitié des patients SMA. Des adénomes hépatiques ainsi que des atteintes intestinales sont parfois observés dans les formes étendues.

Dans les cas de DF polyostotiques et en particulier dans les SMA, on préconise donc, y compris à l'âge pédiatrique, la réalisation :

- d'une IRM pancréatique et hépato-biliaire de référence à la recherche de tumeur intra canalaire Papillaire et mucineuse du pancréatique ou d'une anomalie biliaire qui peuvent être présent chez 15% des patients. Si une lésion est détectée, on renouvellera l'IRM de façon annuelle et on adressera le patient à un gastro-entérologue. Chez les patients sans lésion détectée, on espacera la surveillance IRM à tous les 2-3 ans.
- d'un bilan digestif car 30% des patients sont atteints de pathologies hépato-biliaires qui se traduisent par des lésions inflammatoires et des atteintes du tube digestif comme des polypes gastriques, duodénaux et coliques
- dans les formes monostotiques, il n'y a pas de recommandations sur la réalisation d'une imagerie digestive de référence

3.4.7. Évaluation des atteintes néoplasiques

On a déjà évoqué le risque rare de transformation maligne de la dysplasie fibreuse (ostéosarcome en particulier). Par ailleurs, on a vu plus haut la présence de lésions pancréatiques pré-cancéreuses et des cas de transformation maligne ont été décrits récemment.

Il existe également un risque augmenté de développer un cancer du sein à un âge précoce chez les femmes atteintes du SMA. Ce sur-risque peut être lié au variant pathogène du gène *GNAS* qui est présent dans certaines biopsies de néoplasie mammaire mais également à l'exposition hormonale prolongée dans le cadre de la puberté précoce périphérique.

Il est recommandé de débiter le dépistage du cancer du sein de façon plus précoce à partir de 35 - 40 ans dans cette population. La méthode n'est pas déterminée de façon absolue, qu'il s'agisse de mammographie, d'échographie ou d'IRM, à laisser au choix du spécialiste. Il est également important d'informer les patientes de ce risque et de les sensibiliser au dépistage par autopalpation.

3.5. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic est réalisée par le médecin du centre de référence dans le respect des conditions requises pour le dispositif d'annonce. Il est recommandé de recevoir le patient avec une personne de confiance, ou les deux parents s'il s'agit d'un enfant mineur. Il est important de rappeler les informations déjà connues du patient et de sa famille, avant les résultats des examens complémentaires pratiqués afin de confirmer la suspicion de la maladie. Le médecin doit évaluer la réceptivité du patient, en évaluant ses réactions et en étant attentif à l'expression de ses émotions tout au long de la consultation.

Après l'annonce, il est important de vérifier ce qui a été compris, et de répondre aux questions éventuelles. L'annonce et les explications faites à l'enfant lui-même sont des étapes importantes devant être organisées en temps utile, avec des mots doux et adéquats. La suite de la prise en charge doit être évoquée de façon claire, ainsi que l'impact éventuel de la maladie chronique au quotidien, et il peut être proposé d'autres entretiens si nécessaire.

Un rendez-vous avec un psychologue peut également être proposé au moment de l'annonce.

Lors de l'annonce du diagnostic, une information détaillée sur la maladie (notamment son caractère non transmissible et non tumoral) est délivrée au patient et à sa famille. Des informations doivent également être données au médecin traitant.

L'information porte sur :

- la nature de la maladie :
 - maladie rare nécessitant une prise en charge adaptée en centre spécialisé, appartenant au réseau du centre de référence
 - maladie génétique mais non héréditaire donc non transmissible à la descendance
 - atteinte osseuse dysplasique mais non tumorale
 - maladie très hétérogène pouvant aller de formes asymptomatiques (de découverte fortuite) à des formes plus sévères avec multiples fractures
- les symptômes, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation rapide : douleurs osseuses inhabituelles, douleurs abdominales aiguës, baisse rapide de l'acuité visuelle, etc.
- les traitements prescrits et leurs effets indésirables possibles
- les conseils en cas de grossesse
- l'importance de l'observance et les risques d'aggravation de la maladie à l'occasion d'une rupture de surveillance
- la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats
- les mesures d'accompagnement psycho-social en lien avec la médecine scolaire ou la médecine du travail.
- le risque rarissime de dégénérescence sarcomateuse.

Les patients doivent être informés de l'existence de deux associations :

ASSYMCAL (Association des malades porteurs du syndrome de McCune-Albright et de dysplasie fibreuse des os ; www.assymcal.org ; assymcal@orange.fr)

et MAS/FD (« McCune-Albright Syndrome / Fibrous Dysplasia ; <https://masfd.org>).

4. Prise en charge thérapeutique

4.1. Objectifs

La prise en charge médico-chirurgicale est avant tout symptomatique.

Les objectifs principaux sont de contrôler l'activité de la maladie, de réduire la douleur, de prévenir les risques liés aux différentes complications, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et professionnelles et d'optimiser la qualité de vie notamment par la prise en charge des déformations morphologiques particulièrement au niveau du crâne et la face.

Pour ce faire, une prise en charge globale est nécessaire.

4.2. Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique et l'accompagnement sont :

- pédiatre
- médecin généraliste
- rhumatologue
- chirurgien orthopédiste (pédiatre et adulte)
- dermatologue
- endocrinologues (pédiatre et adulte)
- gynécologue / obstétricien
- ophtalmologiste
- oto-rhino-laryngologiste
- stomatologue, chirurgien maxillo-facial et dentiste
- plasticien cranio-facial
- radiologue
- spécialiste de médecine nucléaire
- anatomo-pathologiste ; biologiste médical
- médecin du travail et médecin scolaire
- médecin des centres anti-douleur
- infirmier(e), psychologue et assistant social
- kinésithérapeutes, ergothérapeutes

Le traitement de la dysplasie fibreuse et du syndrome de McCune-Albright est aussi varié que la maladie est polymorphe. La stratégie de prise en charge thérapeutique est définie de façon collégiale, en centre de référence ou de compétence. La mise en œuvre des traitements peut être réalisée par des spécialistes n'appartenant pas nécessairement aux centres de référence ou de compétence, mais en lien avec ceux-ci et avec le médecin traitant. Le médecin traitant est particulièrement impliqué dans la surveillance des traitements et la coordination du parcours de soin.

4.3. Traitements médicaux

Il est important de noter qu'il n'existe pas de traitement médical permettant de réduire le volume des lésions, mais uniquement des traitements symptomatiques.

4.3.1. Traitement symptomatique des atteintes osseuses : place des bisphosphonates

► Indications des bisphosphonates

En cas de douleurs osseuses, les traitements symptomatiques habituels, antalgiques ou anti-inflammatoires sont utilisés. Leur efficacité sera évaluée par l'utilisation d'une échelle de la douleur, de type échelle visuelle analogique (EVA).

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

En cas de douleurs osseuses en rapport avec une lésion de dysplasie fibreuse non compliquée et résistantes aux traitements symptomatiques habituels, l'utilisation de bisphosphonates est recommandée (grade C). Au préalable, il faut rechercher et le cas échéant traiter un diabète phosphaté.

En l'absence de douleur osseuse, l'utilisation des bisphosphonates n'est pas recommandée sauf en cas de situations particulières après avis en RCP au sein du centre de référence (lésions fragilisantes à risque de fractures sans indication chirurgicale par exemple) (accord professionnel).

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

► Choix des molécules, posologie et modalités de prescription

Le traitement par bisphosphonates est prescrit par un médecin spécialiste en pathologie osseuse, rhumatologue ou endocrinologue d'un centre de référence ou de compétence. Dans la mesure du possible, il est souhaitable d'inclure les patients relevant de cette indication dans un essai thérapeutique ou dans un suivi de cohorte, afin de recueillir de manière prospective des données d'efficacité et de tolérance. En effet, la majorité des données de la littérature concernant l'utilisation des bisphosphonates proviennent d'études ouvertes (cf. Annexe 9).

Lorsqu'un traitement par bisphosphonate est indiqué, le pamidronate IV (intraveineux) est recommandée car l'essentiel des données a été obtenu avec cette molécule (grade C).

A noter que 2 essais randomisés testant des bisphosphonates oraux, contrôlés contre placebo (l'un avec l'alendronate, l'autre avec le risedronate) n'ont pas pu démontrer de bénéfice sur la douleur.

Les schémas posologiques initiaux sont les suivants :

- chez l'adulte : 180 mg, dose totale tous les six mois, répartie sur deux ou trois jours , habituellement risque semestriel, à adapter au cas par cas . Une perfusion à 3 mois peut être envisagée, si la 1^{ère} perfusion n'a pas réduit de plus de 50% des douleurs
- chez l'enfant : la posologie recommandée est 1mg/kg/jour (dose maximale 90 mg) pendant trois jours tous les six mois (grade C)

Tout traitement par bisphosphonate doit être associé à une évaluation et éventuelle correction d'une insuffisance ou carence en calcium et en vitamine D :

- chez l'adulte : apports de 1g/jour de calcium-élément et 800 UI/jour de vitamine D3
- chez l'enfant : s'assurer d'un apport calcique alimentaire conforme aux apports nutritionnels recommandés pour l'âge ; concernant la vitamine D : 600 à 800 UI par jour , soit globalement 2 gouttes de ZYMAD ou 50 000 UI tous les 3 mois.

Pour les situations pathologiques il faut s'adapter aux bilans biologiques.

Il est recommandé d'avoir une bonne hygiène bucco-dentaire et un suivi dentaire régulier (avant l'instauration du traitement puis tous les 6 mois) en association au traitement par bisphosphonates au long cours. Il est important de prévenir le chirurgien-dentiste du traitement par bisphosphonates et d'informer du risque rarissime d'ostéonécrose de la mâchoire. Les soins dentaires invasifs sont également limités au maximum, il est préférable de réaliser des soins conservateurs plutôt que des extractions

L'acide zolédronique (5 mg en perfusion unique répétée tous les six mois) est utilisé par certaines équipes, mais les données publiées ne sont pas formellement concluantes et la rémanence osseuse de ce produit est très importante.

L'adaptation et la durée du traitement sont fonction du résultat obtenu :

- en cas de disparition complète des douleurs sous traitement au bout de 24 mois, un arrêt du traitement, une diminution de moitié de la dose ou un espacement du rythme des perfusions peuvent être envisagés
- en cas de réapparition des douleurs, le rythme de perfusion peut être rapproché. Par exemple, en fonction de la réponse clinique, l'intercure peut être réduit à quatre mois, avec une dose de 120 mg, de façon à obtenir une dose annuelle cumulée identique (accord professionnel)
- en cas d'effondrement du taux des marqueurs du remodelage osseux (C-télopeptide sérique) au-delà de 6 mois après la perfusion de bisphosphonates, une interruption du traitement ou un espacement des cycles doit être discuté (accord professionnel).

► **Précautions d'utilisation et surveillance du traitement par bisphosphonates (cf. Annexe 10)**

En cas de douleurs résistantes aux bisphosphonates, des traitements de seconde intention ont été proposés :

Le denosumab est un anticorps monoclonal qui agit par inhibition du récepteur au RANK ligand produit par les cellules de dysplasie fibreuse. Il a été utilisé dans quelques cas à la dose classique du traitement de l'ostéoporose, une injection de 60 mg semestrielle, et davantage à la dose de 120 mg tous les 3 mois L'effet antalgique n'est pas formellement établi. Ce traitement est contre-indiqué avant la fin de la croissance à cause du risque d'hypercalcémie à l'arrêt du traitement. Il ne peut être débuté qu'en centre spécialisé après Réunion de concertation multidisciplinaire.

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

Dans un essai randomisé contrôlé contre placebo dans un groupe de patients résistant aux bisphosphonates intra-veineux, le tocilizumab n'a pas réduit le remodelage osseux et n'a pas fait la preuve de sa capacité à réduire les douleurs.). Il n'est donc pas recommandé, sauf situations particulières à discuter en RCP au sein du centre de référence.

Enfin **la radiothérapie est contre indiquée** compte tenu du risque de transformation en lésion maligne de type sarcome.

4.3.2. Traitement du diabète phosphaté de l'enfant et de l'adulte

Chez les patients hypophosphatémiques, l'objectif thérapeutique est d'améliorer la phosphatémie afin d'atténuer les troubles de la minéralisation et les douleurs musculo-squelettiques.

- Chez l'adulte : la dose habituelle est de 1 200 à 1 600 mg/j de phosphore élément. Un seul produit est actuellement disponible : Phosphoneuros® en solution buvable (10 gouttes = 78,8 mg) à la dose de 150 à 200 gouttes par jour.
- Chez l'enfant : la dose habituelle est variable selon l'âge, entre 35 à 70 mg/kg/jour de phosphore élément, répartis en 2 à 3 fois par jour

L'observance est souvent médiocre du fait d'une mauvaise tolérance (nausées, gastralgies ou diarrhées fréquentes). Le fractionnement, la prise du traitement à la fin du repas ainsi que la dilution de la dose totale dans une bouteille d'eau faiblement minéralisée à boire sur la journée permettent d'améliorer ces symptômes ;

Chez les patients normophosphatémiques avec un TmPi/GFR abaissé :

- chez l'adulte : dose journalière fixe de phosphore (150 gouttes de Phosphoneuros®) sans adaptation des doses ;
- chez l'enfant : pas de suppléments phosphatés.

Ce supplément en phosphore doit être systématiquement prescrit en association à une forme active de vitamine D :

- soit du calcitriol (Rocaltrol®), à raison de 0,25 à 1 µg/jour, car le phosphore seul ne peut pas normaliser la phosphatémie et risque d'induire une hyperparathyroïdie secondaire ;
- Soit de l'Alfacalcidol (UN ALFA®) : 0,2 à 2 µg/jour.

Chez l'enfant, la dose de ces 2 produits varie selon l'âge.

L'utilisation du calcitriol doit s'accompagner d'une surveillance régulière de la calciurie des 24 heures, de la créatininémie et de la PTH (tous les six mois) et éventuellement d'échographies rénales (tous les deux ans) en raison d'un risque d'hypercalciurie, de lithiase urinaire et de néphrocalcinose.

4.3.3. Prise en charge des endocrinopathies associées

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

► Prise en charge de la puberté précoce

Les manifestations sont variables et d'évolution imprévisible (épisode unique ou poussées récidivantes).

Adresser le(a) patient(e) à un endocrinologue pédiatre pour une prise en charge thérapeutique spécialisée adaptée dans le centre de référence ou de compétence (accord professionnel).

Chez la fille

Le traitement est avant tout médical. Le traitement chirurgical est donc à proscrire au maximum pour éviter des troubles de la fertilité. Toute intervention chirurgicale sur les ovaires doit être discutée en centre de référence ou de compétence (accord professionnel). Cela est particulièrement important pour les kystes ovariens, le risque est de réaliser une ovariectomie plutôt qu'une simple kystectomie, alors que l'évolution des kystes est souvent favorable (avec ou sans traitement médicamenteux) et qu'il existe un risque de récurrence sur tissu ovarien résiduel ou sur l'ovaire controlatéral

En cas de première poussée de kyste ovarien :

- pas de traitement médicamenteux compte tenu du caractère régressif et parfois unique de la première poussée (accord professionnel), une surveillance est mise en place pour décider du moment d'un éventuel traitement ;
- kyste de grande taille, > à 4 cm dans son grand axe : une ponction du kyste est à discuter en raison du risque de torsion (accord professionnel).

En cas de kystes ovariens récidivants avec puberté clinique évolutive (épisodes de saignements récidivants, progression de la maturation osseuse), le traitement doit être discuté et instauré par un endocrinologue pédiatre au sein du centre de référence ; il repose sur les inhibiteurs de l'aromatase afin de réduire l'hyperoestrogénie chronique, faire cesser (ou diminuer) les épisodes de saignements vaginaux et limiter la progression de l'âge osseux pour optimiser le pronostic de taille finale adulte.

Il est important d'informer la patiente et ses parents sur les conséquences et l'évolution de la puberté précoce (accord professionnel) :

- évolution très variable et imprévisible ;
- risque de métrorragies précoces, de progression pubertaire rapide et de petite taille finale adulte ;
- importance de l'observance thérapeutique pour optimiser le pronostic de taille finale adulte ;
- nécessité de consulter en urgence en cas de douleurs abdomino-pelviennes, car risque de torsion d'ovaire (abdomen chirurgical) ;
- nécessité d'éviter toute intervention chirurgicale en dehors des situations d'urgence (torsion, rupture, hémorragie), l'évolution des kystes étant souvent favorable ;
- nécessité d'un suivi spécialisé régulier (tous les 6 à 12 mois, voire plus rapproché en période de poussée kystique) par un endocrinologue pédiatre dans un centre de référence ou centre de compétence ;
- dépistage et prise en charge d'autres endocrinopathies éventuellement associées.

Chez le garçon

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

Chez le garçon, on associe aux inhibiteurs de l'aromatase des anti-androgènes.

Ces traitements agissent sur les caractères secondaires sexuels mais également sur la croissance osseuse

Il est important de noter que le traitement par anti-aromatases est hors-AMM en pédiatrie (que ce soit chez la fille ou le garçon).

► Traitement des autres endocrinopathies de l'enfant

Hyperthyroïdies

- traitement médical par antithyroïdiens de synthèse ; éviter un traitement radical par iode radioactif (chez le très jeune enfant) ;
- traitement chirurgical : à discuter par une équipe médico-chirurgicale spécialisée (accord professionnel). ; en cas de chirurgie, il est important de rechercher sur le matériel opératoire le variant pathogène du gène *GNAS*.

Les autres endocrinopathies (acromégalie, maladie de Cushing) seront prises en charge de la même manière qu'en population pédiatrique générale.

► Traitement des endocrinopathies de l'adulte

Acromégalie

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

Le traitement repose en première intention sur les analogues de la somatostatine (octréotide et lanréotide). L'antagoniste du récepteur de la GH (pegvisomant) est utilisé avec succès en cas d'échec des analogues de somatostatine. Souvent le traitement fait appel à la combinaison d'un analogue de la somatostatine et du pegvisomant.

La chirurgie est difficile en cas d'atteinte de la base du crâne. La radiothérapie hypophysaire n'est pas indiquée.

La prise en charge des complications de l'acromégalie est identique à celle des acromégalias sporadiques (accord professionnel).

Hyperprolactinémie : prise en charge identique aux formes habituelles d'hyperprolactinémie (agoniste dopaminergique : bromocriptine, quinagolide, cabergoline).

Hyperthyroïdie : prise en charge identique à celle de l'hyperthyroïdie sporadique secondaire à un goitre multinodulaire toxique (accord professionnel).

Manifestations d'autonomisation ovarienne persistantes à l'âge adulte

- en cas de cycles absents ou anarchiques et concentrations d'estradiol élevées : progestatifs macrodosés 10 jours par mois
- en cas de kyste ovarien ou fibrome utérin : échographie pelvienne au moins tous les deux ans
- suivi gynécologique habituel avec surveillance particulière des seins
- en cas de désir de grossesse : l'indication d'une chirurgie ovarienne, envisagée en cas de lésion prédominant d'un côté, ne doit être portée qu'après un suivi hormonal et morphologique prolongé par une équipe spécialisée multidisciplinaire.

4.4. Traitements percutanés

Il n'y a actuellement pas d'indication dans la dysplasie fibreuse aux traitements percutanés et en particulier à la cimentoplastie.

4.5. Traitements chirurgicaux

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

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

4.5.1. Traitement des atteintes osseuses

La chirurgie a pour but :

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

La déformation en coxa vara doit être dépistée le plus précocement possible et surveillée régulièrement chez l'enfant afin de déterminer la stratégie chirurgicale. Chez l'adulte, la chirurgie de la coxa vara peut se révéler plus complexe.

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

La prévention et le traitement chirurgical des autres déformations et des fractures sont décrits en Annexe 11.

Un traitement orthopédique des fractures par immobilisation peut être envisagé dans les situations suivantes : chez l'adulte, pour certaines fractures des membres inférieurs non déplacées ou fractures de fatigue et plus fréquemment pour les fractures des membres supérieurs ; chez le jeune enfant, pour certaines fractures simples.

4.5.2. Traitements des atteintes ORL

Comme notifié précédemment, toute chirurgie ORL doit être discutée en centre spécialisé car les gestes invasifs sur lésions de DF peuvent entraîner une recrudescence de douleurs voire une repousse plus ou moins exubérante.

Toutefois si une chirurgie était nécessaire:

- en cas d'atteinte des cavités sinusiennes, la chirurgie endoscopique endonasale est recommandée de préférence à la chirurgie par voie externe.
- en cas d'atteinte des fosses nasales (surtout cornets), la chirurgie endoscopique endonasale, en particulier la turbinectomie (résection d'un cornet atteint) est recommandée.
- en cas d'atteinte de l'os temporal, les interventions suivantes peuvent être discutées : méatoplastie, tympanoplastie, décompression du conduit auditif externe, décompression du nerf facial.

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

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

4.5.3. Traitements des atteintes maxillo-faciales

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

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

- en cas d'anomalies ou déplacements dentaires : proposer un traitement orthodontique. Les implants dentaires ne sont pas recommandés
- en cas de déformation d'une portion du massif facial : proposer une ostectomie modelante de symétrisation maxillo-faciale. Dans ce cas, les patients doivent être prévenus d'un risque de poussée évolutive du processus dysplasique
- en cas de déformation interarcade des mâchoires : chirurgie orthognathique
- en cas de déformation majeure et ou d'extension intracavitaire (orbites, sinus, crâne) au-delà des possibilités de chirurgie modelante, une chirurgie d'exérèse osseuse radicale par maxillectomie ou mandibulectomie interruptrice avec reconstruction crânio-maxillo-faciale immédiate ou différée peut-être proposée

Plus la chirurgie modelante est précoce, plus le risque de récurrence est élevé. Il est donc conseillé de réaliser la chirurgie modelante le plus tardivement possible, idéalement après la période post pubertaire.

4.5.4. Traitements neuro-chirurgicaux et crânio-faciaux

Pour les lésions de la voûte du crâne, l'attitude conservatrice est la règle. Le recours à la chirurgie ne se discute qu'en cas, de préjudice esthétique avec demande de correction, ou en cas d'évolutivité des lésions, en particulier lorsqu'elles risquent de rejoindre la base du crâne et compromettre les possibilités thérapeutiques. Pour les lésions de la base du crâne, l'exérèse chirurgicale complète est le plus souvent impossible et délabrante en dehors de certaines atteintes orbitaires ou mastoïdiennes. Le recours à la neurochirurgie discute en cas d'atteinte de l'endocrâne ou de compression névraque.

En cas de survenue de thromboses veineuses intra crâniennes, des traitements endovasculaires peuvent être proposés au cas par cas.

4.5.5. Traitements des atteintes ophtalmologiques

En cas de sténose sans retentissement visuel : en première intention, abstention chirurgicale et surveillance tous les six mois (acuité visuelle, fond d'œil, champ visuel et surtout tomographie par cohérence optique OCT).

Il est important de noter que la décompression prophylactique peut entraîner une détérioration visuelle dans 30 % des cas et comporte un risque non négligeable de cécité.

En cas de baisse visuelle en rapport avec une neuropathie optique :

- une corticothérapie d'épreuve en démarrant à la dose de 1mg/kg/jour peut être proposée ;
- en cas d'échec, une décompression chirurgicale peut être discutée, plutôt par abord inférieur ;
- l'indication chirurgicale est dépendante de l'analyse de la sténose sur le scanner et sur l'importance de la souffrance visuelle. L'évolutivité de la dégradation visuelle guidera la décision thérapeutique.

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

4.5.6. Chirurgie du syndrome de Mazabraud

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

Il est important de noter qu'aucun traitement médicamenteux ne permet de réduire le volume des myxomes.

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

4.6. Autres éléments de la prise en charge

4.6.1. Rééducation fonctionnelle-réadaptation

Prise en charge de rééducation en fonction de la situation orthopédique : en service de MPR, si nécessaire en soins de suite postopératoire, avec relais par un masseur-kinésithérapeute de proximité.

Les objectifs sont :

- le renforcement musculaire
- favoriser toute activité physique permettant d'éviter le déconditionnement
- la réadaptation visant à procurer une autonomie optimale dans tous les lieux de vie (domicile, travail, école) en lien avec un(e) ergothérapeute

4.6.2. Conseil génétique

Une consultation de conseil génétique n'est pas recommandée puisqu'il s'agit d'une maladie génétique mais non héréditaire.

L'information sur le diagnostic et le mécanisme génétique est généralement donnée par l'équipe assurant la coordination du suivi du patient (rhumatologue, endocrinologue, pédiatre)

Toutefois, en cas d'inquiétude lors de la survenue d'une grossesse, une consultation auprès d'un conseiller en génétique peut être proposée pour rassurer la patiente.

Il n'existe pas d'indication à réaliser une enquête familiale, ni un diagnostic anténatal.

4.6.3. Consultation de transition enfant/adulte

Le suivi en milieu adulte est souvent vécu comme un bouleversement par les patients suivis en pédiatrie depuis de nombreuses années. Afin de limiter ces bouleversements et de préparer au mieux le patient, la transition est un processus indispensable.

Il est recommandé de formaliser au mieux ce processus de transition, notamment lors de consultations de transferts, en envisageant les différents aspects de la maladie avec les spécialistes impliqués (rhumatologues, endocrinologues, chirurgien orthopédiste). Cela nécessite un travail en lien étroit entre les équipes pédiatriques et les équipes d'adultes.

5. Suivi

5.1. Objectifs

Les objectifs du suivi sont :

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

5.2. Professionnels impliqués

Le suivi pluridisciplinaire régulier (les mêmes que ceux impliqués dans la prise en charge) est coordonné par un médecin hospitalier spécialisé dans la prise en charge de cette maladie (au sein du centre de référence / centre de compétence) en lien avec le médecin traitant. Celui-ci coordonne les soins de proximité ; il est impliqué dans la surveillance des traitements et des complications de la maladie.

5.3. Rythme et contenu des consultations

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

- Pour les formes peu sévères (monostotique, asymptomatique et sans endocrinopathie) : en l'absence d'événement particulier, tous les 1 à 2 ans
- Pour les formes polyostotiques, les atteintes de la base du crâne, ou en cas d'endocrinopathie : au minimum tous les 6 mois

5.3.1. Suivi des atteintes osseuses

On conseille, hors cas particuliers, une consultation avec le rhumatologue du centre de référence ou de compétence une fois par an.

Dans les formes polysostotiques, une surveillance du bilan phospho-calcique est utile pour ne pas méconnaître la survenue d'un diabète phosphaté.

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

- évoquer une complication : fracture, dégénérescence sarcomateuse
- réaliser en première intention des radiographies centrées sur la région douloureuse. Si une explication claire n'est pas déduite des radiographies centrées, réaliser selon le cas un scanner ou une IRM pour l'étude des complications de la maladie (fracture, fissure, dégénérescence, poussée kystique intra-osseuse en cas de céphalée brutale)
- discuter une biopsie osseuse (radioguidée ou chirurgicale) en Centre spécialisé

En l'absence de manifestations cliniques invalidantes et devant des lésions non ou peu déformantes radiologiquement :

- en cas de lésion stable et indolore, surveillance clinique annuelle et discuter au cas par cas la surveillance de l'imagerie (EOS moins irradiant)
- surveillance rapprochée en cas de douleurs inhabituelles ou si les radiographies montrent une lésion évolutive

Une lésion symptomatique ou étendue avec un potentiel évolutif sera revue tous les ans permettant de décider d'une intervention préventive.

5.3.2. Suivi des endocrinopathies dans le cas de SMA :

5.3.2.1. Suivi de l'acromégalie

Les experts recommandent les éléments de suivi suivants :

- consultation avec l'endocrinologue du centre de compétence ou de référence, une fois par an, plus souvent en cas d'adaptation thérapeutique
 - recherche des signes d'évolutivité de la maladie, évaluation de la tolérance médicamenteuse, recherche d'un syndrome tumoral (troubles visuels, céphalées)
 - contrôle du taux d'IGF-I tous les 6 mois, et plus souvent en cas d'adaptation des traitements ; en l'absence d'acromégalie avérée, on fera un dosage annuel de l'IGF1 en cas de DF de la base du crâne
 - IRM hypophysaire tous les deux ou trois ans ou en cas de syndrome tumoral (céphalées et/ou trouble visuels)
-

5.3.2.2. Suivi de l'autonomisation ovarienne

Chez l'enfant

Consultation avec un endocrinologue pédiatre du centre de référence de compétence une à deux fois par an.

La surveillance est clinique et paraclinique :

- clinique (tous les ans ou six mois) : taille, poids, vitesse de croissance staturale, saignement vaginaux, observance thérapeutique
- paraclinique : âge osseux (tous les un à deux ans), échographie pelvienne (fréquence adaptée au volume et à l'évolution du(des) kyste(s)).

Chez la femme

Consultation avec un endocrinologue du centre de compétence ou de référence, une fois par an et réévaluation morphologique par une échographie pelvienne au moins tous les deux ans.

Suivi gynécologique habituel recommandé pour la population générale, avec dans le cas de SMA, et en particulier avec atteinte costale, surveillance particulière des seins (mammographies/ échographies selon un rythme à définir avec le spécialiste et auto-palpation).

Cas particuliers de la grossesse

Cf item 7

5.3.2.3. Suivi ou dépistage des autres endocrinopathies

Chez l'enfant

La surveillance est clinique et paraclinique :

- clinique : palpation de la thyroïde, recherche de signes d'hypercorticisme ou d'hyperthyroïdie, analyse de la vitesse de croissance staturale à la recherche d'une accélération de la croissance ;
- paraclinique : TSH, T4 libre, T3 libre, IGF-I pour dépistage d'une endocrinopathie éventuelle, en fonction de signes cliniques d'orientation.

Chez l'adulte

On propose un dosage annuel de la TSH, à compléter si nécessaire par T3 libre et T4 libre. On réalisera également un dosage annuel de l'IGF1 en cas d'atteinte de la base du crâne.

5.3.3. Suivi de l'atteinte ophtalmologique

En cas de sténose du canal optique sans retentissement visuel : abstention chirurgicale et surveillance tous les six mois (acuité visuelle, fond d'œil, champ visuel et surtout OCT) à évaluer en fonction du contexte par un ophtalmologiste, un chirurgien crânio-facial et un neuro-chirurgien spécialisés.

5.3.4. Suivi des atteintes maxillo-faciales

Devant une atteinte maxillo-faciale asymptomatique ayant fait décider une abstention chirurgicale en première intention, la surveillance clinique doit comporter un examen facial et endobuccal tous les trois mois pendant un an, tous les six mois pendant deux ans, puis généralement tous les ans, à la recherche d'une modification des contours osseux, de la correspondance interarcade et de l'articulé dentaire, d'une exophtalmie, d'une obstruction nasale ou d'une compression nerveuse.

Il est nécessaire d'éviter toute irradiation d'origine radiologique trop régulière et intempestive notamment chez l'enfant, chez lequel le cone beam semble de plus en plus trouver sa place dans la surveillance des lésions dysplasiques maxillo-faciales. ;

L'apparition de signes d'hétérogénéité peut signer une possible transformation maligne sarcomateuse incitant le praticien à réaliser une biopsie ou d'emblée une exérèse plus large pour un examen complet de la pièce anatomique dysplasique.

5.3.5 Suivi des atteintes digestives

Si une atteinte digestive est détectée au moment de l'évaluation initiale, une surveillance est nécessaire, y compris à l'âge pédiatrique.

En particulier en cas de lésion à type de tumeur intra canalaire papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP), on renouvellera l'IRM à 6 mois de l'évaluation initiale puis de façon annuelle. Un dosage du CA 19-9 peut se discuter. Le suivi sera assuré par un gastro-entérologue.

Chez les patients sans lésion détectée, on espacera la surveillance IRM à tous les 2-3 ans.

6. SITUATIONS D'URGENCE

Pour les situations d'urgence, une « carte d'Urgence » a été réalisée par le centre de référence à destination des patients, ainsi qu'une « fiche urgence », rédigée par le groupe de travail GT1 - Parcours de soins de la filière OSCAR (cf Annexe 13).

7. GROSSESSE

La grossesse n'est bien sûr pas contre-indiquée.

En cas de lésions fragilisantes au niveau du bassin ou des fémurs, on conseille de discuter avec l'obstétricien la réalisation d'une césarienne.

L'existence d'une hypersécrétion de GH doit inciter à une surveillance étroite et à la réévaluation du traitement médicamenteux.

Des transformations kystiques ont été décrites et peuvent être à l'origine de poussées douloureuses.

L'existence de lésions crânio-faciales doivent inciter à une surveillance ophtalmologique rapprochée et à la réalisation d'une IRM du crâne en cas de céphalée inhabituelle.

Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

Méthode d'élaboration du PNDS

La méthode d'actualisation de ce PNDS est basée sur le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » de la HAS, version 2012.

Les données actualisées reposent, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critique de la littérature médicale disponible depuis 2009, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

L'actualisation du PNDS a été rédigé par un groupe rédactionnel composé de professionnels impliqués dans la prise en charge de la maladie et appartenant au centre de référence et compétence. Cette actualisation a fait l'objet d'un travail de thèse en médecine qui a servi de base à l'actualisation de ce PNDS au groupe rédactionnel.

Ce travail d'actualisation du PNDS a ensuite été soumis à un groupe de relecteurs composé de professionnels de santé multidisciplinaire impliqués dans la prise en charge de la maladie (professionnels appartenant aux centres de référence et de compétence et autres) et de représentants d'associations de patients.

1. Gestion des conflits d'intérêts

Tous les membres du groupe de rédaction ont rempli une déclaration d'intérêt.

2. Recherche documentaire

Source d'informations

Bases de données bibliographiques automatisées

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis)* ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- CINAHL ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *HTA Database (International Network of Agencies for HealthTechnology Assessment - INAHTA)* ;
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

Stratégie de recherche

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

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

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / Sujet Termes utilisés	Période de Recherche	Nombre de références
Étape 1 : ("Fibrous Dysplasia, Polyostotic"[Mesh] OR "Fibrous Dysplasia, Monostotic"[Mesh] OR "Fibrous Dysplasia of Bone"[Mesh] OR Mc Cune Albright syndrome [title]) Limites : français, anglais	2009-déc. 2021	1832
Recommandations Étape 1 ET Étape 2 Guidelines [title] OR recommend*[title] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference, NIH "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR Consensus conference [Title/Abstract] OU Consensus statement [Title/Abstract]	2009-déc. 2021	1
Méta analyses, Revues de littérature Étape 1 ET Étape 3 "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Meta-Analysis [Title/Abstract] OR Review Literature [Title/Abstract] systematic review [Title/Abstract] OR Quantitative review [Title/Abstract]	2009-déc. 2021	0
Revue générales Étape 1 ET Étape 4	1999-déc. 2009	809

"Review "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR Review[title]		
Thérapeutique : essais contrôlés Etape 1 ET Étape 5 "Random Allocation"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial "[Publication Type] OR "Cross-Over Studies"[Mesh] OR Single blind procedure [Title/Abstract] OR Double blind procedure [Title/Abstract]OR Random* [titre] OR Controlled study [Title/Abstract]OR Crossover procedure[Title/Abstract]	2009-déc. 2021	3
Thérapeutique : études cas témoin, études de cohorte Étape 1 ET Étape 6 "Cohort Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Studies"[Mesh]) OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR follow up[title])	2009-déc. 2021	67
Thérapeutique : essais cliniques Étape 1 ET Étape 7 "Clinical Trial "[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Comparative Study "[Publication Type] OR "Retrospective Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh]OR versus[title] OR compar*[title]	1999-déc. 2009	67
Diagnostic Etape 1 ET Étape 8 (physical examination OR medical history taking OR diagnostic imaging OR laboratory techniques and procedures OR biological markers OR early diagnosis OR biopsy OR puberty,precocious OR pain OR imaging OR optic neuropathy OR café´ -au-lait skin spots OR fractures OR Fracture, Spontaneous OR Spontaneous Fracture OR Pathological Fracture OR Fracture, Pathologic OR Fractures, Pathological OR Fractures, Pathologic OR Pathologic Fracture OR Pathologic Fractures OR Fracture, Pathological OR Pathological Fractures	2009-déc. 2021	522
Imagerie Étape 1 ET Étape 9 Ultrasonography OR Tomography Scanners, X-Ray Computed OR Tomography, X-Ray Computed OR Tomography OR Tomography Scanners, X-Ray Computed OR Tomography, X-Ray OR CT Scan OR CT Scanning OR MRI OR MR Imaging OR radiography OR scintigraphy	2009-déc. 2021	232
Diabète phosphaté Etape 1 ET Etape 10 hypophosphataemia OR hypophosphatemia	2009-déc. 2021	21
Endocrinopathies Etape 1 ET Etape 11 Disease, Endocrine System OR Diseases, Endocrine System OR Endocrine System Disease OR System Disease, Endocrine OR System Diseases, Endocrine OR Endocrine Diseases OR Disease, Endocrine OR Diseases, Endocrine OR Endocrine Disease OR Diseases of Endocrine System	2009-déc. 2021	126
Qualité de vie Étape 1 ET Étape 10 Disability Evaluation OR Disability OR Activities Of Daily Living OR Adl Disability OR Quality Of Life OR Sickness Impact Profile OR Questionnaires OR Questionnaire OR Health Assessment Questionnaire [Title/Abstract] OR Haq [Title/Abstract]	2009-déc. 2021	19
Aspects psychologiques Étape 1 ET Étape 11 psycholog* [titre, résumé] OR psychology OR psychology, medical OR psychology, social OR psychology, applied OR mental health OR mental disorders OR applied psychology OR medical psychology OR psychological counseling OR counseling psychologist OR psychological effect OR antidepressive agents OR antidepressantagents OR psychotherapy OR behavior therapy OR cognitivetherapy OR socioenvironmental therapy OR	2009-déc. 2021	7

psychology OR social medicine OR professional-patient relations OR adaptation, psychological)		
Aspects sociaux Étape 1 ET Étape 12 social [titre, résumé] OR sociology OR social control, formal OR social control, informal OR social support OR social work department, hospital OR social work OR quality of life OR social psychology OR social analysis OR social aspect OR social attitude OR social change OR social behavior OR social impact OR social isolation	2009-déc. 2021	8
Traitement antalgique Etape 1 ET Etape 13 Analgesic Agents OR Agents, Analgesic OR Analgesic Drugs OR Drugs, Analgesic OR Antinociceptive Agents	2009-déc. 2021	5
Indications des bisphosphonates Etape 1 ET Etape 14 bisphosphonates	2009-déc. 2021	81
Chirurgie Etape 1 ET Etape 14 Surgery OR surgical procedures, operative	2009-déc. 2021	315
Suivi, prise en charge Étape 1 ET Étape15 disease management OR case management OR office visits OR long-term care OR life support care OR (management OR follow-up) [Title]	2009-déc. 2021	321
Conseil génétique Étape 1 ET Étape 16 genetic counseling OR genetics, medical OR genetic services	2009-déc. 2021	2
Rééducation fonctionnelle Etape 1 ET Etape 17 "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Physical Therapy (Specialty)"[Mesh] OR "Rehabilitation"[Mesh] OR "rehabilitation "[Subheading] OR "Rehabilitation Nursing"[Mesh] OR "Rehabilitation Centers"[Mesh] OR "Rehabilitation of Speech and Language Disorders"[Mesh] OR "Rehabilitation of Hearing Impaired"[Mesh] OR "Rehabilitation, Vocational"[Mesh] OR "Activities of Daily Living"[Mesh]	2009-déc. 2021	4
Nombre total de références obtenues ;		368
Nombre d’articles cités dans la bibliographie finale		99

Critères de sélection des articles

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

Annexe 2. Liste des participants

Cette actualisation du PNDS « Dysplasie fibreuse des os et syndrome de McCune-Albright » a été coordonnée par le Pr Roland CHAPURLAT et le Dr Déborah GENSBURGER (Centre de référence MOC/DF), à partir de la première version du PNDS rédigée en 2012 par le Dr Caroline MALINES REY-JOUVIN et le Pr Philippe ORCEL.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe rédactionnel de l'actualisation

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

Groupe multidisciplinaire de relecture

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

Annexe 3. Lésions radiographiques évocatrices de dysplasie fibreuse

a. DF des os longs

Les aspects radiographiques dépendent des proportions relatives de matrice osseuse protéique non minéralisée et de matrice minéralisée au sein de la lésion : plus ou moins transparentes ou condensantes, avec une matrice lésionnelle homogène ou hétérogène.

Matrice :

tissulaire (transparente)

→→→

calcifiée (condensée)

clarté homogène ...

volutés de fumée ...

verre dépoli ...

matrice ossifiée

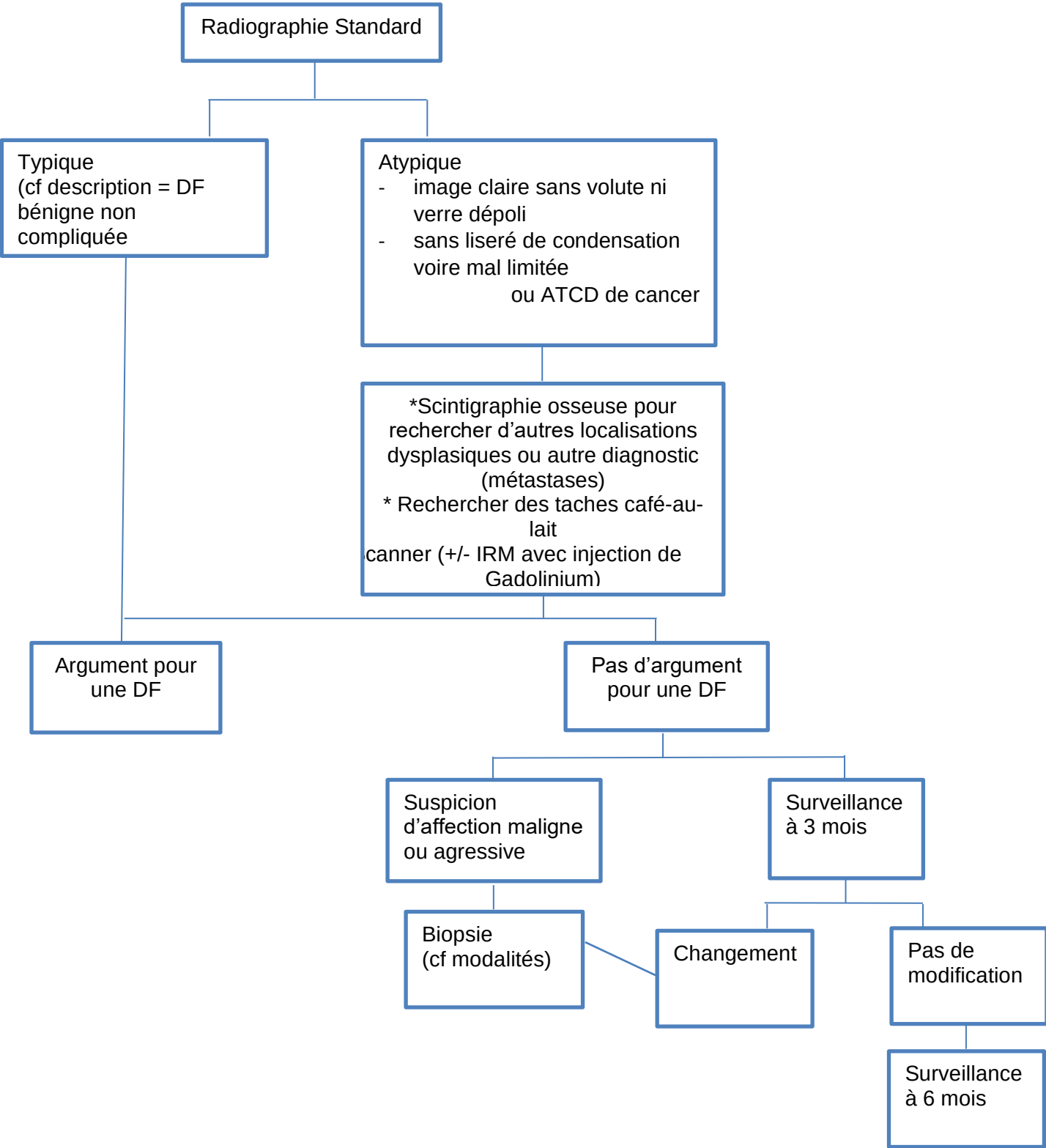


B. DF avec atteinte crânienne



Aspect en tomodensitométrie (Images du Dr Aïcha Ltaïef-Boudrigua) avec lésion typique en verre dépoli. Sur cette coupe axiale, on observe un rétrécissement du canal optique droit par rapport au côté controlatéral.

Annexe 4. Stratégie diagnostique face à une image radiographique faisant évoquer une dysplasie fibreuse



Annexe 5. Taches « café-au-lait »



a



b

a : Tache café-au-lait relativement discrète de la région cervicale ; on retrouve le caractère irrégulier et déchiqueté des bords, typique des taches cutanées du syndrome de McCune-Albright.

b : Taches café-au lait très étendues chez un jeune garçon présentant une forme sévère de syndrome de McCune-Albright ; les bords sont d'aspect irrégulier, déchiqueté. La localisation des taches cutanées doit faire rechercher des lésions de dysplasie fibreuse en regard, ici au niveau du membre supérieur droit et du thorax. On peut d'ailleurs observer la déformation de l'humérus gauche.

Annexe 6. Modalités de la biopsie osseuse

Les prélèvements par aspiration à l'aiguille fine ne sont pas recommandés du fait de leur très faible rentabilité et fiabilité.

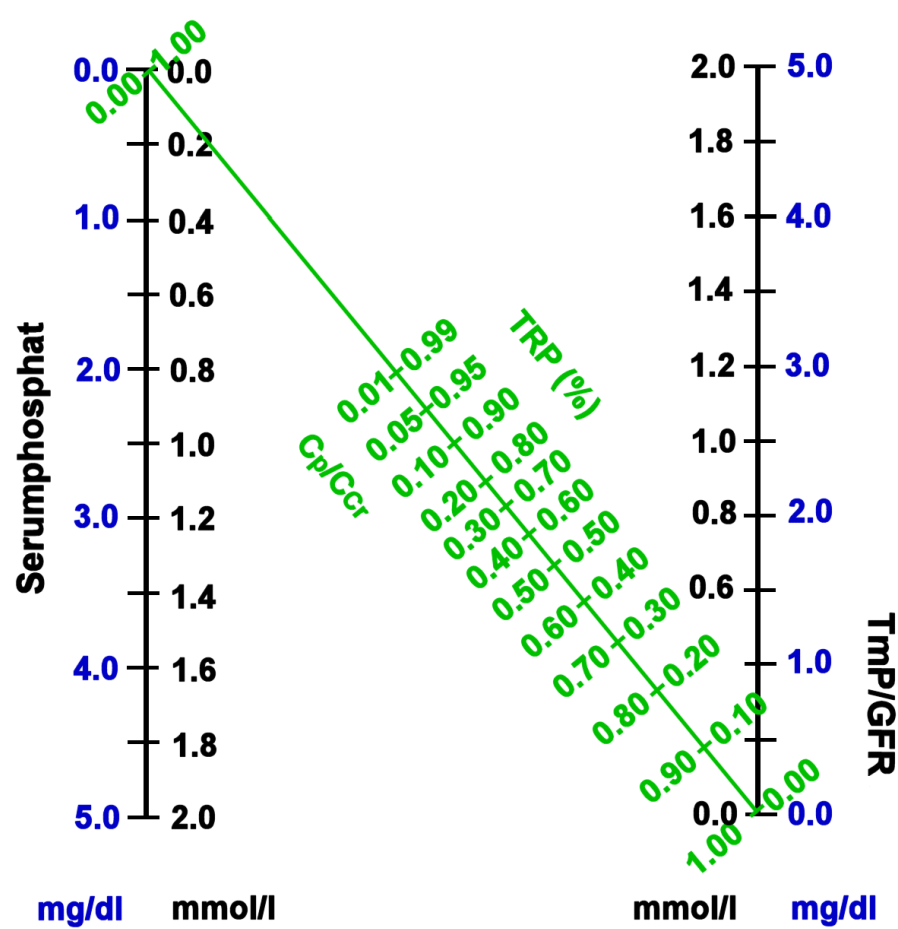
L'indication de biopsie osseuse se fait après concertation multidisciplinaire, éventuellement après avoir réalisé une IRM avec injection de gadolinium en ciblant préférentiellement la lésion osseuse prenant intensément le contraste.

L'examen anatomopathologique doit être réalisé par un médecin spécialisé dans l'analyse de l'os. L'examen anatomopathologique sera complété par une recherche de la mutation GNAS en biologie moléculaire, qui si elle est positive, est pathognomonique de la maladie.

Au moins un prélèvement sera laissé à l'état frais (dans une compresse humide mais non plongé dans du soluté salé physiologique) et acheminé dans les meilleurs délais afin de permettre une congélation en vue d'une éventuelle étude en biologie moléculaire. Dans la mesure du possible, on conseille d'éviter la décalcification du fragment osseux pour limiter l'altération des séquences ADN et ainsi améliorer la sensibilité de la recherche de cette mutation. Si une étape de décalcification s'avère indispensable, préférer des décalcifiants tels que l'EDTA ou l'acide formique sur des durées courtes.

Annexe 7. Mesure du taux maximal de réabsorption rapporté à la filtration glomérulaire [TmPi/ GFR]

- Nomogramme de Bijvoet (Walton, 1975)



Walton RJ, Bijvoet OL. *Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration*. Lancet. 1975 Aug 16;2(7929):309–310.

- Lien vers le calculateur :

<https://gpn.de/service/tmp-gfr-calculator/>

Annexe 8. Évaluation des atteintes neuro-sensorielles et maxillo-faciales

Le type d'examens doit être orienté en milieu spécialisé (accord professionnel) :

- en cas d'atteinte des maxillaires (sinus, fosses nasales, cornets) : fibroscopie nasale, imagerie (tomodensitométrie et IRM) et un avis stomatologique sur les foyers infectieux dentaires potentiels
- en cas d'atteinte de l'os temporal : otoscopie, examen audiovestibulaire, imagerie (tomodensitométrie, IRM)
- en cas d'atteinte de la région rétropharyngée : examen endobuccal à l'abaisse langue, fibroscopie pharyngo-laryngée, imagerie (tomodensitométrie, IRM)
- en cas d'atteinte du sphénoïde avec déformation ou hypertrophie osseuse : évaluation clinique ophtalmologique comportant mesure de l'acuité visuelle, fond d'œil à la recherche d'une pâleur papillaire homolatérale en cas de neuropathie optique, examen du champ visuel, et tomographie par cohérence optique (OCT) ; pour l'examen du champ visuel, en fonction de l'âge du patient : champ visuel de Goldman cinétique chez l'enfant jusqu'à 7-8 ans et en cas d'atteinte hypophysaire ou champ visuel automatique (Humphrey) au-delà de 7-8 ans (accord professionnel)
- en cas d'atteinte orbitaire : tomodensitométrie avec clichés en fenêtre osseuses et coupes fines dans le plan du canal optique et IRM cérébro orbitaire pour apprécier les parties molles, la position et le signal du nerf optique et la position du globe oculaire
- en cas d'atteinte mandibulaire, les experts recommandent un examen stomatologique spécialisé.

Annexe 9. Utilisation des bisphosphonates dans la dysplasie fibreuse – données disponibles

Les preuves de l'efficacité des bisphosphonates dans les atteintes osseuses reposent essentiellement sur des séries ouvertes avec le pamidronate intraveineux.

Neuf études de la littérature ont été évaluées de façon détaillée, permettant de suggérer une diminution des douleurs dans 60 à 100 % des cas, dès le 1er ou 2ème cycle de traitement, et une disparition des douleurs dans plus de 60 % des cas. Deux études suggèrent une diminution du risque de fracture sous traitement. L'augmentation de la densité minérale osseuse sous traitement par bisphosphonates est plus importante au niveau des sites atteints de dysplasie fibreuse que du côté controlatéral sain. Sept études ont évalué l'efficacité des bisphosphonates sur l'aspect radiographique des lésions : diminution de la surface de la lésion lytique et/ou un épaississement de l'os cortical. L'amélioration radiographique est observée chez environ 50 % des patients, avec un suivi long, de 12 mois à 11 ans. Les marqueurs du remodelage osseux (CTX et PAL) sont un bon reflet de l'action des bisphosphonates sur la maladie. Dans la plupart des études analysées, est constatée une diminution des marqueurs du remodelage osseux (PAL, CTX, NTX, ostéocalcine, pyridinoline et déoxypyridinoline) sous traitement par bisphosphonates, dès la première perfusion, mais sans valeur prédictive d'une réponse favorable radiologique au traitement.

Les **bisphosphonates oraux ne sont pas recommandés**; en effet l'alendronate n'a pas montré son efficacité sur l'amélioration des douleurs ou sur la régression des lésions radiologiques de dysplasie fibreuse; le risédronate n'est pas conseillé car son inefficacité a été démontrée dans le cadre de l'essai PROFIDYS contrôlé contre placebo.

La **tolérance des bisphosphonates** a été bonne dans toutes les études sur la dysplasie fibreuse. Les effets secondaires les plus fréquemment décrits sont la fièvre et les douleurs osseuses transitoires après la première perfusion

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

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

Les études conduites chez des enfants ou adolescents en croissance ne signalent pas de retard de croissance. Une étude a évalué l'âge osseux en début et en fin de traitement, avec une progression normale. Des stries denses métaphysaires sont visibles sur les radiographies d'enfants en croissance traités par bisphosphonates : elles marquent chaque cycle de traitement, mais n'ont aucun impact sur la croissance ou la morphologie.

Un rapport sur les données maternelles et fœtales obtenues après un traitement prolongé par bisphosphonates avant la conception concerne les cas de trois femmes (dont deux atteintes de dysplasie fibreuse et une d'ostéogenèse imparfaite), ayant reçu un traitement par bisphosphonates, en moyenne pendant 1,4 an et arrêté entre 3 mois et 21 mois avant la conception. Les grossesses se sont déroulées sans complication maternelle ou fœtale. La croissance osseuse des enfants s'est faite normalement. Aucune anomalie biochimique (Ca, P, PTH, PAL, 25OHvitamineD) n'a été retrouvée, ni chez les mères, ni chez les enfants.

Des données plus complètes sont disponibles dans l'argumentaire scientifique disponible sur le site Internet du centre de référence.

Annexe 10. Précautions d'utilisation et surveillance d'un traitement par bisphosphonates dans la dysplasie fibreuse

1. Grossesse et contraception

Une contraception efficace doit être prescrite chez toute femme en âge de procréer pendant toute la durée du traitement par bisphosphonate (accord professionnel).

Le fait d'avoir reçu des bisphosphonates ne contre-indique pas une grossesse ultérieure. En cas de désir de grossesse :

- arrêter tout traitement par bisphosphonates six mois avant le début de la grossesse ;
- prévenir la patiente du risque de poussée douloureuse pendant la grossesse, du risque de césarienne en cas de dysplasie du bassin et/ou des cols fémoraux ;
- proposer une consultation de génétique (accord professionnel) ;
- en cas d'autonomie ovarienne, organiser une consultation avec un endocrinologue du centre de compétence ou du centre de référence (accord professionnel).

2. Surveillance bucco-dentaire et stomatologique

Les bisphosphonates font l'objet d'un plan de gestion des risques, en raison du risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Les précautions bucco-dentaires et stomatologiques à respecter sont celles recommandées par l'AFSSAPS (Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates, AFSSAPS, 2013) et l'AAOMS (American Association of Oral Maxillofacial Surgeons).

Le praticien doit prévenir son patient du risque potentiel de retard de cicatrisation osseuse et muqueuse en cas d'avulsion dentaire, de mise en place d'implants dentaires ou de chirurgie osseuse.

Le patient doit informer son dentiste, stomatologue ou chirurgien de son traitement par bisphosphonates.

3. Surveillance du traitement

À chaque cure :

- un suivi clinique (douleurs, réactions pseudo-grippales post-perfusions, examen bucco-dentaire) ;
- des examens biologiques : dosages sanguins de calcémie, créatininémie vitamine 25(OH)D, phosphatase alcaline osseuse (formation osseuse), CTX (résorption osseuse).

Annexe 11. Prévention et traitements chirurgicaux des atteintes osseuses

En cas de chirurgie, il faudra dans la mesure du possible envoyer le matériel opératoire pour analyse anatomo-pathologique en biologie moléculaire pour recherche du variant pathogène du gène GNAS.

Chez l'enfant

La chirurgie réparatrice des déviations et des déformations squelettiques de l'enfant concerne principalement l'atteinte fémorale supérieure en coxa vara. Cette déformation doit être dépistée le plus précocément possible et être corrigée en milieu chirurgical orthopédique spécialisé (accord professionnel).

Les autres déformations squelettiques des os longs dans les formes polyostotiques sont traitées par des ostéotomies multiples de réaxation et avec des embrochages centromédullaires à effet télescopique.

La prévention des fractures et des déformations des os longs chez l'enfant passe par la réalisation d'ostéosynthèses par embrochage centromédullaire avec effet télescopique, ce qui réduit de façon significative l'incidence des fractures à répétition et les phénomènes algiques.

Pour la réparation des fractures chez l'enfant et l'adolescent, un simple traitement orthopédique peut être tenté, en particulier pour toutes les fractures simples de l'enfant jeune. Pour l'enfant plus âgé et sur des localisations où il existe une fragilité potentielle avec des déformations diaphysaires, les enclouages centromédullaires peuvent être indiqués. Il paraît souhaitable d'adapter ces enclouages en leur donnant un effet télescopique.

Devant une déformation rachidienne sévère chez un enfant, l'atteinte neurologique doit être évaluée de principe : examen clinique, IRM. Chez les patients atteints d'une cypho-scoliose sévère, les experts recommandent un traitement orthopédique chez un enfant en croissance et la discussion d'une arthrodèse vertébrale lorsque la maturation osseuse est suffisamment avancée.

Chez l'adulte :

La chirurgie réparatrice des déviations et des déformations squelettiques (coxa vara ou déformations tibiales) de l'adulte est complexe et doit être discutée en milieu orthopédique spécialisé.

Pour les déformations des os longs chez l'adulte, les experts recommandent de réaliser les ostéosynthèses post-ostéotomies par un enclouage centromédullaire (accord professionnel).

La chirurgie préventive des sites fracturaires chez l'adulte peut être discutée pour certaines lésions osseuses qui peuvent nécessiter une ostéosynthèse préventive de par leur étendue, l'atteinte des corticales ainsi que leur localisation à des zones du squelette soumises à de fortes contraintes mécaniques. La discussion est menée en milieu orthopédique spécialisé, au mieux au sein d'un centre de référence ou de compétence. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser un matériel de synthèse centromédullaire. Le matériel de synthèse doit ponter en totalité la zone pathologique et se terminer plusieurs centimètres en dessous de celle-ci. Si un comblement osseux de la lésion dysplasique est associé à l'ostéosynthèse, celui-ci doit être, de préférence, cortico-spongieux avec des allogreffes. Le curetage-comblement isolé, sans ostéosynthèse, des lésions de dysplasie fibreuse n'est pas recommandé. D'une façon générale, les synthèses par plaque vissée ne sont pas recommandées, sauf dans des formes où les lésions sont très localisées. Les vis offrent une fixation de médiocre qualité dans le tissu fibreux.

En cas de fracture, un traitement orthopédique peut être envisagé chez l'adulte pour certaines fractures des membres inférieurs non déplacées ou des fractures de fatigue. Il est plus fréquent pour des localisations aux membres supérieurs.

Les fractures sur dysplasie fibreuse seront prises en charge selon les principes habituels de l'ostéosynthèse en prenant compte la particularité de cette pathologie : le montage doit être stable, si possible venir s'ancrer en os sain, à distance de la zone pathologique, et toujours protéger l'intégrité du segment osseux opéré.

Annexe 12. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et d’associations de patients

1. Centre de référence MOC / Dysplasie Fibreuse

Coordonnateur : Pr Roland CHAPURLAT
Hôpital Édouard Herriot
Service de Rhumatologie et de Pathologie osseuse;
5, place d’Arsonval
69437 Lyon CEDEX 03
Tel : 04 72 11 25 02

2. Centres de Compétence Dysplasie Fibreuse

Angers	Dr Beatrice Bouvard Tél : <u>02 41 35 60 22</u> <u>https://www.chu-angers.fr/offre-de-soins/rhumatologie-52998.kjsp?sousMenu=vs_patients_prdv</u> CHU Angers 4 rue Larrey, 49933 Angers
Bordeaux	Dr Nadia Mehzen-Cetre Tél : <u>05 56 79 55 56</u> e-mail : <u>sec-rhumato@chu-bordeaux.fr</u> <u>https://www.chu-bordeaux.fr/Les-services/Service-de-rhumatologie/</u> CHU Bordeaux Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux
Brest	Dr Thierry Marhadour Tél : <u>02 98 34 77 07</u> e-mail : <u>consultations.rhumatologie@chu-brest.fr</u> <u>https://www.chu-brest.fr/fr/notre-offre-soins/nos-specialites/medecine/rhumatologie</u> CHU Brest - Hôpital de la Cavale Blanche Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest
Clermont-Ferrand	Dr Sandrine Malochet-Guinamand Tél : <u>04 73 75 14 88</u> <u>https://www.chu-clermontferrand.fr/internet/pages/presentation_service/service_1354.aspx</u> CHU Clermont-Ferrand - CHU Estaing Place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand
Lille	Pr Bernard Cortet Tél : <u>03 20 44 40 83</u> e-mail : <u>fabienne.monteiro@chru-lille.fr</u> <u>https://www.chu-lille.fr/services/rhumatologie</u> CHU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée, 59000 Lille

Marseille	Pr Lafforgue Tél : <u>04 91 74 47 77</u> <u>http://fr.ap-hm.fr/service/rhumatologie-hopitaux-sud</u> AP-HM - Hôpital de la Timone 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille
Montpellier	Dr Cyril Amouroux Tél : <u>04 67 33 65 06</u> e-mail : <u>endocrinopediatrie@chu-montpellier.fr</u> CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve 371, avenue du Doyen Gaston Giraud, 34000 Montpellier
Paris	Dr Thomas Funck-Brentano Tél : <u>01 49 95 88 25</u> e-mail : <u>claire.ribac@aphp.fr</u> <u>http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info</u> AP-HP - Hôpital Lariboisière 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris
Poitiers	Pr Francoise Debiais Tél : <u>05 49 44 44 65</u> <u>http://www.chu-poitiers.fr/page-consultations/?CodeSpe=35</u> CHU de Poitiers 2 Rue de la Milétrie, 86000 Poitiers
Rennes	Pr Pascal Guggenbuhl Tél : <u>02 99 26 71 40</u> <u>https://www.chu-rennes.fr/je-cherche/services-348/rhumatologie-30.html?cHash=68600ab604691063b806932d233cb9e2</u> CHU Rennes - Hôpital Sud 2, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes
Saint Etienne	Dr Thierry Thomas Tél : <u>04 77 12 76 48</u> <u>http://www.chu-st-etienne.fr/Offre_De_Soins/Rhumatologie/Consultation</u> CHU de Saint Etienne Boulevard Pasteur, 42055 Saint Etienne
Strasbourg	Dr Rose-Marie Javier Tél : <u>03 88 12 79 64</u> e-mail : <u>rhumatoconsultations@chru-strasbourg.fr</u> <u>http://www.chru-strasbourg.fr/poles/Medecine-Interne-Rhumatologie-Nutrition-Endocrinologie-Diabetologie-MIRNED/Rhumatologie</u> CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre 1, avenue Molière, 67200 Strasbourg

3. Autres centres correspondants

Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles

Coordinateur : Pr Valérie Cormier-Daire
AP-HP - Hôpital Necker - Enfants Malades
149, rue de Sèvres,
75015 Paris
Tél : 01 42 19 27 13
e-mail : cr.moc.nck@aphp.fr
<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/moc/>

Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate

Coordinateur : Pr Agnès Linglard
AP-HP - Hôpital Bicêtre
78, rue du Général Leclerc,
94270 Le Kremlin Bicêtre
Tél : 01 45 21 21 21
e-mail : secretariat.linglard@aphp.fr
<http://maladiesrares-paris-sud.aphp.fr>

Centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire

Coordinateur : Pr Thierry Brue
AP-HM - Hôpital de la Conception - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques Adulte
147 Boulevard Baille
13385 Marseille CEDEX 5 France
Tél: 04 91 38 34 79
Email: HYPO@AP-HM.FR

4. Associations de patients

ASSYMCAL (Association des malades porteurs du syndrome deMcCune-Albright, de dysplasie fibreuse des os)
40, avenue Guy Trajan, 85000 La Roche sur Yon
Internet : www.assymcal.org
Contact : assymcal@orange.fr

MAS-DF Vaincre la Dysplasie Fibreuse
20 rue des pierres sèches, 83630 Quarré-Les-Tombes
Internet : <https://masfd.org/>
Contact : contact@masfd.org

Annexe 13. Carte urgence

1. Carte urgence

Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : Tél :

Mme/M. : Tél :

Médecin traitant : Tél :

Centre de suivi : Tél :

Spécialiste référent : Tél :








CARTE D'URGENCE

EMERGENCY CARD

Dysplasie fibreuse

Nom :

Date de naissance :

Prénom :

...../...../.....

ÉLÉMENTS CLASSIQUES DE LA PATHOLOGIE

La dysplasie fibreuse est caractérisée par une lésion unique (forme monostotique) ou multiple (forme polyostotique) qui se manifeste (nt) généralement par :

- Des douleurs osseuses
- Des déformations
- Des fractures

Parfois associé : **Syndrome de McCune Albright**, caractérisé par la triade :

- Tâches café au lait
- Dysplasie fibreuse
- Endocrinopathie (le plus souvent puberté précoce)

LOCALISATION À RISQUE

(cochez les cases correspondantes s'il s'agit d'une complication connue)

Rachis cervical (prudence lors de l'anesthésie générale)

☐

Base du crâne

☐

SITUATION D'URGENCE

Douleur aiguë

- Radiographies sur la zone douloureuse, à compléter par un scanner pour éliminer une fissure/fracture ; antalgiques adaptés à l'EVA ; immobilisation ; si nécessaire et en l'absence de contre-indication traitement anti-inflammatoire intra-veineux
- Pas de bisphosphonates en urgence, à discuter en lien avec le centre de référence

Fracture

- Radiographies centrées sur la zone douloureuse, à compléter par un scanner pour évaluer l'état osseux autour de la fracture ; bilan préopératoire ; antalgiques adaptés à l'EVA ; immobilisation par attelle ; avis orthopédique en lien avec le centre de référence

Troubles visuels = avis ophtalmologique en urgence *(recherche d'une souffrance du nerf optique)*

- IRM cérébrale en urgence avec coupes sur les nerfs optiques ; antalgiques adaptés à l'EVA
- Si confirmation d'une souffrance du nerf optique : corticothérapie 1 mg/kg
- Pas d'indication chirurgicale en urgence : toute décision de chirurgie des canaux optiques doit être discutée avec des spécialistes de la pathologie en raison du risque de cécité post-opératoire

2. Conduite à tenir en cas d'urgence



« Bonnes pratiques en cas d'urgence »

:: Dysplasie fibreuse des os

Synonymes : Maladie de Jaffe-Lichtenstein

Définition :

La dysplasie fibreuse des os est une affection osseuse bénigne rare, congénitale mais non héréditaire, où l'os normal est remplacé par un tissu d'allure fibreuse. Elle résulte d'une mutation postzygotique du gène *GNAS*, activatrice de la protéine Gsa.

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

La lésion peut être :

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

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

La scintigraphie osseuse permet de réaliser une cartographie des lésions.

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

Le pronostic est globalement bon dans les formes monostotiques.

Les formes polyostotiques ont plus de risques de complications.

Pour en savoir plus :

Fiches Orphanet
www.orpha.net
[DysplasieFibreuseOs.pdf](#)

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

1

Dysplasie fibreuse
Fiches urgences
www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf

©Orphanet 2015

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

Fiche de régulation pour le SAMU

Synonymes :

Maladie de Jaffe-Lichtenstein

Mécanismes

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

Risques particuliers en urgence

Douleur intense
Fracture
Troubles visuels par rétrécissement du canal optique

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Pas de particularité.

Pièges

Troubles visuels par rétrécissement du canal optique (rare).

Particularité de la prise en charge médicale pré-hospitalière :

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

En savoir plus

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

3

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

Les situations d'urgence concernent essentiellement les complications de la dysplasie fibreuse.
Les atteintes endocrinologiques sont moins à risque de situation d'urgence.

► Situation d'urgence 1 : douleur aiguë

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

► Situation d'urgence 2 : fracture

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

► Situation d'urgence 3 : troubles visuels

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

Mesures diagnostiques en urgence

► Recommandations générales :

Pas de recommandations particulières.

4

► **Situations d'urgence**

1. Situation d'urgence : douleur aigüe

Mesures diagnostiques en urgence

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

Mesures thérapeutiques immédiates

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

5

Dysplasie fibreuse
Fiches urgences
www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Dysplasiefibreuse_FR_fr_EMG_ORPHA249.pdf

©Orphanet 2015

2. Situation d'urgence : la fracture

Mesures diagnostiques en urgence : pas de spécificité

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

Mesures thérapeutiques immédiates

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

6

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

Mesures diagnostiques en urgence :

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

Mesures thérapeutiques immédiates :

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

Orientation

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

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

7

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

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

2. Orientation au décours des urgences hospitalières

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

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

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

Précautions anesthésiques

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

8

Mesures complémentaires en hospitalisation :

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

Don d'organes et de tissus

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

- **Risque de transmission de la maladie** : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus.
- **Il n'y a pas de risque particulier lié à la maladie ou au traitement.**
- **Don d'organes** :
Tous les organes (cœur, poumons, foie, reins, pancréas, intestin) peuvent être greffés sous réserve de l'évaluation clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis.
La décision de greffe repose sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe.
Il s'agit d'évaluer la balance bénéfice risque.
- **Don de tissus** :
Les cornées, les vaisseaux et les valves peuvent être greffés.
Contre-indications au don : les os, la peau en cas de syndrome de McCune Albright.

Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la BioMédecine (ABM) : numéros des 4 territoires de régulation (24h/24h)	
SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA Ile de France / Centre/ Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

Ressources documentaires

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

Numéros

Centre National de Référence pour les Dysplasies Fibreuses des Os
Professeur Roland Chapurlat,
Service de Rhumatologie & de Pathologie Osseuse, Pavillon F
Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval - 69437 - LYON CEDEX 03
Tel : 04 72 11 25 02
<http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/>

Orientation vers l'un des Centres de Référence ou de Compétence
Maladie Rare : www.orpha.net ; www.filiere-oscar.fr

Ces recommandations ont été élaborées par :

- **Le Docteur Déborah GENSBURGER** - Centre national de référence pour les dysplasies fibreuses, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
- En collaboration avec les :
Docteur Gilles BAGOU - SAMU-69, Lyon
Docteur Olivier Ganansia - **Docteur Nicolas SEGAL** (AP-HP - Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière - Paris) - CREF / Commission des référentiels de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU).
Dr Christophe LEROY - médecin urgentiste - Hôpital Louis Mourier 92700 - Colombes.
Dr Hélène JULLIAN PAPOUIN - service de régulation et d'appui de l'Agence de BioMédecine (ABM)
- **Association de patients : ASSYMCAL** www.assymcal.org / assymcal@orange.fr

Date de réalisation : septembre 2015

Références bibliographiques

1. Couturier A, Aumaître O, Mom T, Gilain L, André M. La dysplasie fibreuse osseuse cranio-faciale. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2016;37(12):834-9.
2. Hanifi B, Samil KS, Yasar C, Cengiz C, Ercan A, Ramazan D. Craniofacial fibrous dysplasia. *Clinical Imaging*. 1 nov 2013;37(6):1109-15.
3. Wu H, Yang L, Li S, Jin X, Xu J, Lu J, et al. Clinical characteristics of craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. oct 2014;42(7):1450-5.
4. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2019;14(1):139.
5. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. mars 2008;22(1):55-69.
6. Pereira TDSF, Gomes CC, Brennan PA, Fonseca FP, Gomez RS. Fibrous dysplasia of the jaws: Integrating molecular pathogenesis with clinical, radiological, and histopathological features. *J Oral Pathol Med*. janv 2019;48(1):3-9.
7. Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine*. mai 2011;78(3):252-8.
8. Chapurlat R. Current pharmacological treatment for fibrous dysplasia and perspectives for the future. *Joint Bone Spine*. mai 2005;72(3):196-8.
9. de Castro LF, Burke AB, Wang HD, Tsai J, Florenzano P, Pan KS, et al. Activation of RANK/RANKL/OPG Pathway Is Involved in the Pathophysiology of Fibrous Dysplasia and Associated With Disease Burden. *J Bone Miner Res*. févr 2019;34(2):290-4.
10. Parvanescu A, Cros J, Ronot M, Hentic O, Grybek V, Couvelard A, et al. Lessons From McCune-Albright Syndrome–Associated Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: *GNAS* - Activating Mutations in Pancreatic Carcinogenesis. *JAMA Surgery*. 1 août 2014;149(8):858.
11. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(5):178-86.
12. Prado Ribeiro AC, Carlos R, Speight PM, Hunter KD, Santos-Silva AR, de Almeida OP, et al. Peritrabecular clefting in fibrous dysplasia of the jaws: an important histopathologic feature for differentiating fibrous dysplasia from central ossifying fibroma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. oct 2012;114(4):503-8.
13. Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol*. oct 2014;83(10):1828-42.
14. Park SK, Lee IS, Choi JY, Cho KH, Suh KJ, Lee JW, et al. CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine. *BJR*. juill 2012;85(1015):996-1001.
15. Franz D, Wechselberger J, Rasper M, Specht K, Kehl V, Rummeny EJ, et al. Milk cloud appearance—a characteristic sign of fibrous dysplasia on contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. juill 2019;29(7):3424-30.
16. Papadakis GZ, Manikis GC, Karantanias AH, Florenzano P, Bagci U, Marias K, et al. 18 F-NaF PET/CT IMAGING IN FIBROUS DYSPLASIA OF BONE. *J Bone Miner Res*. sept 2019;34(9):1619-31.
17. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7(Suppl 1):S4.
18. Chanson P, Salenave S, Young J. Ovarian dysfunction by activating mutation of *GS* alpha: McCune-Albright syndrome as a model. *Annales d'Endocrinologie*. mai 2010;71(3):210-3.
19. Matarazzo P, Lala R, Andreo M, Einaudi S, Altare F, Viora E, et al. McCune-Albright Syndrome: Persistence of Autonomous Ovarian Hyperfunction During Adolescence and Early Adult Age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. janv 2006 [cité 30 avr 2021];19(Supplement). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2006.19.S2.607/html>
20. Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC, et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol*. févr 2015;25(2):323-30.
21. Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright Syndrome with a Review of Thyroid Abnormalities Sixty Years After the First Report. *Thyroid*. juin 1997;7(3):433-9.
22. Tessaris D, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, et al. Thyroid Abnormalities in Children and Adolescents with McCune-Albright Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(3):151-7.
23. Celi FS, Coppotelli G, Chidakel A, Kelly M, Brillante BA, Shawker T, et al. The Role of Type 1 and Type 2 5'-Deiodinase in the Pathophysiology of the 3,5,3'-Triiodothyronine Toxicosis of McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2008;93(6):2383-9.
24. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2014;99(6):1955-69.
25. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing Syndrome in the McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 avr 2010;95(4):1508-15.
26. Kitagawa Y, Ishihara Y, Hayashi M, Kim Y, Fujii N, Ito H. Mazabraud syndrome associated with McCune-Albright syndrome. *Journal of Orthopaedic Science*. janv 2011;16(1):129-32.
27. Majoor BCJ, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM, Leithner A, Jutte PC, Vélez R, et al. Prevalence and Clinical Features of Mazabraud Syndrome: A Multicenter European Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. janv 2019;101(2):160-8.
28. Zoccali C, Teori G, Prencipe U, Erba F. Mazabraud's syndrome: a new case and review of the literature. *International Orthopaedics (SICOT)*. juin 2009;33(3):605-10.
29. Thomsen MD, Rejnmark L. Clinical and radiological observations in a case series of 26 patients with fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int*. avr 2014;94(4):384-95.
30. Agopiantz M, Journeau P, Lebon-Labich B, Sorlin A, Cuny T, Weryha G, et al. McCune–Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric

cases. *Annales d'Endocrinologie*. févr 2016;77(1):7-13.

31. Wu FL, Jiang L, Liu C, Yang SM, Wei F, Dang L, et al. Fibrous dysplasia of the mobile spine: report of 8 cases and review of the literature. *Spine*. 1 nov 2013;38(23):2016-22.

32. Jour G, Oultache A, Sadowska J, Mitchell T, Healey J, Nafa K, et al. GNAS Mutations in Fibrous Dysplasia: A Comparative Study of Standard Sequencing and Locked Nucleic Acid PCR Sequencing on Decalcified and Nondecalcified Formalin-fixed Paraffin-embedded Tissues. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. oct 2016;24(9):660-7.

33. Shin SJ, Lee SJ, Kim SK. Frequency of GNAS R201H substitution mutation in polyostotic fibrous dysplasia: Pyrosequencing analysis in tissue samples with or without decalcification. *Sci Rep*. 06 2017;7(1):2836.

34. Miquelestorena-Standley E, Jourdan ML, Collin C, Bouvier C, Larousserie F, Aubert S, et al. Effect of decalcification protocols on immunohistochemistry and molecular analyses of bone samples. *Mod Pathol*. août 2020;33(8):1505-17.

35. Miquelestorena-Standley E, Tallegas M, Bouvier C, Larousserie F, Aubert S, Gomez-Bouchet A, et al. [From an optimal management of bone tissue samples to a quality patients' care in 2022 : A new paradigm]. *Ann Pathol*. 26 janv 2022;S0242-6498(22)00002-5.

36. Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic Factors From an Epidemiologic Evaluation of Fibrous Dysplasia of Bone in a Modern Cohort: The FRANCEDYS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(12):2167-72.

37. Gensburger D, Chapurlat RD. Dysplasie fibreuse et syndrome de McCune-Albright. *Revue du Rhumatisme Monographies*. avr 2019;86(2):76-83.

38. Kim HS, B Im S, Han I. Osteoarthritis of the hip in fibrous dysplasia of the proximal femur. *The bone & joint journal*. 1 juill 2015;97-B:1007-11.

39. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An Instrument to Measure Skeletal Burden and Predict Functional Outcome in Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res*. 16 nov 2004;20(2):219-26.

40. Robinson C, Estrada A, Zaheer A, Singh VK, Wolfgang CL, Goggins MG, et al. Clinical and Radiographic Gastrointestinal Abnormalities in McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2018;103(11):4293-303.

41. Johansen L, Haller W, Thyagarajan M, Kelly D, McKiernan P. Hepatic Lesions Associated With McCune Albright Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. avr 2019;68(4):e54-7.

42. Gaujoux S, Pasmant E, Silve C, Mehsen-Cetre N, Coriat R, Rouquette A, et al. McCune Albright syndrome is a genetic predisposition to intraductal papillary and mucinous neoplasms of the pancreas associated pancreatic cancer in relation with GNAS somatic mutation – a case report. *Medicine*. déc 2019;98(50):e18102.

43. Dal Molin M, Matthaei H, Wu J, Blackford A, Debeljak M, Rezaee N, et al. Clinicopathological Correlates of Activating GNAS Mutations in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas. *Ann Surg Oncol*. nov 2013;20(12):3802-8.

44. Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, Rangheard AS, Cros J, Belghiti J, et al. Hepatobiliary and Pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2014;99(1):E97-101.

45. Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, Smit VT, Collins MT, Cleton-Jansen AM, et al. Increased Risk of Breast Cancer at a Young Age in Women with Fibrous Dysplasia: FIBROUS

DYSPLASIA AND BREAST CANCER RISK. *Journal of Bone and Mineral Research*. janv 2018;33(1):84-90.

46. Chapurlat RD. Medical Therapy in Adults With Fibrous Dysplasia of Bone. *J Bone Miner Res*. déc 2006;21(S2):P114-9.

47. Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone*. oct 2003;33(4):582-8.

48. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res*. févr 2017;32(2):264-76.

49. Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. févr 2021;143:115784.

50. Wang Y, Wang O, Jiang Y, Li M, Xia W, Meng X, et al. EFFICACY AND SAFETY OF BISPHOSPHONATE THERAPY IN MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME-RELATED POLYOSTOTIC FIBROUS DYSPLASIA: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. *Endocr Pract*. janv 2019;25(1):23-30.

51. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis*. 24 mai 2012;7(Suppl 1):S3.

52. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2014;99(11):4133-40.

53. Tessaris D, Matarazzo P, Lala R, Defabianis P. Odontoiatric perspectives and osteonecrosis of the jaw as a possible adverse effect of bisphosphonates therapy in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 1 janv 2016 [cité 9 mai 2019];29(3). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2016.29.issue-3/jpem-2015-0300/jpem-2015-0300.xml>

54. Akintoye SO, Boyce AM, Collins MT. Dental perspectives in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. sept 2013;116(3):e149-155.

55. Meier ME, Clerkx SN, Winter EM, Pereira AM, van de Ven AC, van de Sande MAJ, et al. Safety of therapy with and withdrawal from denosumab in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: an observational study. *J Bone Miner Res*. sept 2021;36(9):1729-38.

56. van der Bruggen W, Vriens D, Meier ME, Smit F, Winter EM, de Geus-Oei LF, et al. Denosumab Reduces Lesional Fluoride Skeletal Burden on Na[18F]F PET-CT in Patients With Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 13 juill 2021;106(8):e2980-94.

57. Meier ME, van der Bruggen W, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM. Regression of fibrous dysplasia in response to denosumab therapy: A report of two cases. *Bone Rep*. juin 2021;14:101058.

58. Collins MT, de Castro LF, Boyce AM. Denosumab for Fibrous Dysplasia: Promising, but Questions Remain. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2020;105(11):dgaa091.

59. Akasbi N, Abourazzak FE, Talbi S, Tahiri L, Harzy T. La dysplasie fibreuse: état des lieux. *Pan Afr Med J [Internet]*. 8 mai 2015 [cité 9 mai 2019];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561161/>

60. Chapurlat R, Gensburger D, Trollet C, Rouanet S, Mehsen-Cetre N, Orcel P. Inhibition of IL-6 in the treatment of fibrous dysplasia of bone: The randomized double-blind placebo-

controlled TOCIDYS trial. *Bone*. 29 janv 2022;116343.

61. Gaspari L, Paris F, Nicolino M, Hameury F, Bonnaure H, Pienkowski C, et al. Fetal ovarian cysts: an early manifestation of McCune-Albright syndrome?: Fetal ovarian cysts: an early manifestation of McCune-Albright syndrome? *Prenat Diagn*. juin 2012;1-5.

62. Diaz A, Danon M, Crawford J. McCune-Albright Syndrome and Disorders Due to Activating Mutations of GNAS1. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. janv 2007 [cité 11 nov 2020];20(8). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2007.20.8/jpem.2007.20.8.853/jpem.2007.20.8.853.xml>

63. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune–Albright syndrome. *European Journal of Endocrinology*. nov 2016;175(5):477-83.

64. Cho EK, Kim J, Yang A, Ki CS, Lee JE, Cho SY, et al. Clinical and endocrine characteristics and genetic analysis of Korean children with McCune–Albright syndrome: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2016;11(1):113.

65. de G. Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, Spassapan Oliveira Esteves L, Lana Obata Giroto R, Damiani D. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(3):184-9.

66. Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, Pinto PA, Linehan WM, Bhattacharrya N, et al. Characterization and Management of Testicular Pathology in McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 sept 2012;97(9):E1782-90.

67. Vortmeyer AO, Gläsker S, Mehta GU, Abu-Asab MS, Smith JH, Zhuang Z, et al. Somatic GNAS Mutation Causes Widespread and Diffuse Pituitary Disease in Acromegalic Patients with McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 2012;97(7):2404-13.

68. Madsen H, Borges MT, Kerr JM, Lillehei KO, Kleinschmidt-DeMasters BK. McCune–Albright syndrome: surgical and therapeutic challenges in GH-secreting pituitary adenomas. *J Neurooncol*. août 2011;104(1):215-24.

69. Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 24 mai 2012;7(1):S1.

70. Zhang P, Kang L, Hu Q, Xia C, Yu H, Wang L, et al. Treatment of diaphyseal pathological fractures in children with monostotic fibrous dysplasia using cortical strut allografts and internal plating. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1 févr 2019 [cité 9 mai 2019];98(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6380873/>

71. Leet AI, Boyce AM, Ibrahim KA, Wientroub S, Kushner H, Collins MT. Bone-Grafting in Polyostotic Fibrous Dysplasia: The Journal of Bone and Joint Surgery. févr 2016;98(3):211-9.

72. Majoor BCJ, Peeters-Boef MJM, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM, Hamdy NAT, Dijkstra PDS. What Is the Role of Allogeneic Cortical Strut Grafts in the Treatment of Fibrous Dysplasia of the Proximal Femur? *Clin Orthop Relat Res*. mars 2017;475(3):786-95.

73. Benedetti Valentini M, Ippolito E, Catellani F, Farsetti P. Internal fixation after fracture or osteotomy of the femur in young children with polyostotic fibrous dysplasia [Internet]. 2015 [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/jpob/2015/00000024/00000004/art00004?crawler=true>

74. Wirth T. The orthopaedic management of long bone

deformities in genetically and acquired generalized bone weakening conditions. *J Child Orthop*. 4 janv 2019;13(1):12-21.

75. Zhang X, Chen C, Duan H, Tu C. Radiographic classification and treatment of fibrous dysplasia of the proximal femur: 227 femurs with a mean follow-up of 6 years. *J Orthop Surg Res*. déc 2015;10(1):171.

76. Chaudhuri A, Datta S, Ghosh S, Sirdar B. Fibrous dysplasia of femur, treated with fibular bone graft. *Saudi J Sports Med*. 2015;15(1):86.

77. Yao K, Min L, Tang F, Lu M, Zhang Y, Wang J, et al. First application of three-dimensional designing total hip arthroplasty with long uncemented stem for fibrous dysplasia patients combined with hip joint osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. déc 2019;20(1):222.

78. Traibi A, El Oueriachi F, El Hammoumi M, Al Bouzidi A, Kabiri EH. Monostotic fibrous dysplasia of the ribs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. janv 2012;14(1):41-3.

79. Boyce AM, Brewer C, DeKlotz TR, Zalewski CK, King KA, Collins MT, et al. Association of Hearing Loss and Otologic Outcomes With Fibrous Dysplasia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 févr 2018;144(2):102.

80. Yang H, Chen S, Zheng Y, Xu Y, Zhang X, Xiong H, et al. Surgical treatment of monostotic fibrous dysplasia of the temporal bone: a retrospective analysis. *Am J Otolaryngol*. déc 2012;33(6):697-701.

81. Kim YH, Song JJ, Choi HG, Lee JH, Oh SH, Chang SO, et al. Role of surgical management in temporal bone fibrous dysplasia. *Acta Oto-Laryngologica*. janv 2009;129(12):1374-9.

82. Fandiño M, Bhimrao SK, Saxby AJ, Dar Santos RC, Westerberg BD. Fibrous Dysplasia of the Temporal Bone: Systematic Review of Management and Hearing Outcomes. *Otology & Neurotology*. déc 2014;35(10):1698-706.

83. Valentini V, Cassoni A, Terenzi V, Della Monaca M, Fadda MT, Rajabtorik Zadeh O, et al. Our experience in the surgical management of craniofacial fibrous dysplasia: what has changed in the last 10 years? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. oct 2017;37(5):436-43.

84. Pan KS, FitzGibbon EJ, Vitale S, Lee JS, Collins MT, Boyce AM. Utility of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Management of Optic Neuropathy in Patients with Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res*. nov 2020;35(11):2199-210.

85. Cutler CM, Lee JS, Butman JA, FitzGibbon EJ, Kelly MH, Brillante BA, et al. Long-term outcome of optic nerve encasement and optic nerve decompression in patients with fibrous dysplasia: risk factors for blindness and safety of observation. *Neurosurgery*. nov 2006;59(5):1011-7; discussion 1017-1018.

86. Kruse A, Pieles U, Riener MO, Zunker C, Bredell MG, Grätz KW. Craniomaxillofacial fibrous dysplasia: a 10-year database 1996-2006. *Br J Oral Maxillofac Surg*. juin 2009;47(4):302-5.

87. Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, Butman JA, Fliss DM, Gil Z. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia--a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(9):e25179.

88. Lee JS, FitzGibbon E, Butman JA, Dufresne CR, Kushner H, Wientroub S, et al. Normal vision despite narrowing of the optic canal in fibrous dysplasia. *N Engl J Med*. 21 nov 2002;347(21):1670-6.

89. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. *Insights Imaging*. déc 2018;9(6):1035-56.

90. Schwartz DT, Alpert M. THE MALIGNANT TRANSFORMATION OF FIBROUS DYSPLASIA: The American

Journal of the Medical Sciences. janv 1964;247(1):1-20.

91. Frisch CD, Carlson ML, Kahue CN, Pelosi S, Haynes DS, Lane JI, et al. Fibrous dysplasia of the temporal bone: a review of 66 cases. *Laryngoscope*. juin 2015;125(6):1438-43.

92. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J, Tanizawa T, Shigemitsu T, Izawa N, et al. Malignant change secondary to fibrous dysplasia. *Int J Clin Oncol*. juin 2006;11(3):229-35.

93. Yalniz E, Er T, Özyilmaz F. Fibrous dysplasia of the spine with sarcomatous transformation: a case report and review of the literature. *Eur Spine J*. 1 déc 1995;4(6):372-4.

94. Yabut SM, Kenan S, Sissons HA, Lewis MM. Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. mars 1988;(228):281-9.

95. Jaulent P, Vignot E, Chapurlat R. Fibrous dysplasia of occipital bone revealed by acute intracranial hypertension. *Osteoporos Int*. mars 2019;30(3):691-3.

96. Ippolito E, Valentini MB, Lala R, De Maio F, Sorge R, Farsetti P. Changing Pattern of Femoral Deformity During Growth in Polyostotic Fibrous Dysplasia of the Bone: An Analysis of 46 Cases. *J Pediatr Orthop*. août 2016;36(5):488-93.

97. Paul SM, Gabor LR, Rudzinski S, Giovanni D, Boyce AM, Kelly MRN, et al. Disease severity and functional factors associated with walking performance in polyostotic fibrous dysplasia. *Bone*. mars 2014;60:41-7.

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

99. Ricalde P, Magliocca KR, Lee JS. Craniofacial Fibrous Dysplasia. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. août 2012;24(3):427-41.

100. Ma J, Liang L, Gu B, Zhang H, Wen W, Liu H. A retrospective study on craniofacial fibrous dysplasia: preoperative serum alkaline phosphatase as a prognostic marker? *J Craniomaxillofac Surg*. oct 2013;41(7):644-7.

101. Hussein MA, Yun IS, Kim BO, Kim YO. Craniofacial Fibrous Dysplasia: Retrospective Study on the Relationship Between the Tumor Volume Changes and the Circulating Serum Calcitonin and Serum Alkaline Phosphatase. *Ann Plast Surg*. mars 2017;78(3):289-93.

102. Guerin Lemaire H, Merle B, Borel O, Gensburger D, Chapurlat R. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. avr 2019;121:68-71.

103. Loewenstern J, Hernandez CM, Chadwick C, Doshi A, Banik R, Sarkiss CA, et al. Optical Coherence Tomography in the Management of Skull Base Fibrous Dysplasia with Optic Nerve Involvement. *World Neurosurg*. janv 2018;109:e546-53.

104. Schreiber A, Villaret AB, Maroldi R, Nicolai P. Fibrous dysplasia of the sinonasal tract and adjacent skull base. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. févr 2012;20(1):45-52.

105. Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, Monroe J, Crawford SE, Krakoff JA, et al. Thyroid Carcinoma in the McCune-Albright Syndrome: Contributory Role of Activating G_s α Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. sept 2003;88(9):4413-7.

106. Nishikawa G, Sekine S, Ogawa R, Matsubara A, Mori T, Taniguchi H, et al. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Cancer*. mars 2013;108(4):951-8.

107. Wood LD, Noë M, Hackeng W, Brosens LAA, Bhajjee F, Debeljak M, et al. Patients with McCune-Albright syndrome have

a broad spectrum of abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas. *Virchows Arch*. avr 2017;470(4):391-400.

108. Huston TL, Simmons RM. Ductal Carcinoma in Situ in a 27-Year-Old Woman with McCune-Albright Syndrome. *The Breast Journal*. sept 2004;10(5):440-2.

109. Tanabe Y, Nakahara S, Mitsuyama S, Ono M, Toyoshima S. Breast cancer in a patient with McCune-albright syndrome. *Breast Cancer*. avr 1998;5(2):175-8.

110. Villares Fragoso MCB, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbini MCN, Marcondes JAM, Araujo LMB, et al. Activating Mutation of the Stimulatory G Protein (*gsp*) as a Putative Cause of Ovarian and Testicular Human Stromal Leydig Cell Tumors ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 1998;83(6):2074-8.

111. Chevalier N, Paris F, Fontana S, Delotte J, Gaspari L, Ferrari P, et al. Postpubertal Persistent Hyperestrogenemia in McCune-Albright Syndrome: Unilateral Oophorectomy Improved Fertility but Detected an Unexpected Borderline Epithelial Ovarian Tumor. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. déc 2015;28(6):e169-72.

112. Majoor BCJ, Andela CD, Bruggemann J, van de Sande MAJ, Kaptein AA, Hamdy NAT, et al. Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 27 2017;12(1):80.

113. Majoor BCJ, Andela CD, Quispel CR, Rotman M, Dijkstra PDS, Hamdy N a. T, et al. Illness Perceptions are Associated with Quality of Life in Patients with Fibrous Dysplasia. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(1):23-31.

114. Majoor BCJ, Andela CD, Bruggemann J, van de Sande MAJ, Kaptein AA, Hamdy NAT, et al. Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 27 2017;12(1):80.

115. Narumi S, Matsuo K, Ishii T, Tanahashi Y, Hasegawa T. Quantitative and sensitive detection of GNAS mutations causing mccune-albright syndrome with next generation sequencing. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e60525.

116. Romanet P, Philibert P, Fina F, Cuny T, Roche C, Ouafik L, et al. Using Digital Droplet Polymerase Chain Reaction to Detect the Mosaic GNAS Mutations in Whole Blood DNA or Circulating Cell-Free DNA in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. févr 2019;205:281-285.e4.

117. de Sanctis L, Galliano I, Montanari P, Matarazzo P, Tessaris D, Bergallo M. Combining Real-Time COLD- and MAMA-PCR TaqMan Techniques to Detect and Quantify R201 **GNAS** Mutations in the McCune-Albright Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(5):342-9.

