

### La maladie des exostoses multiples

F. Robin, M. Ropars, P. Violas, D. Chappard, I. Ract, F. Burtin, Olivier Loréal, P. Guggenbuhl

### ► To cite this version:

F. Robin, M. Ropars, P. Violas, D. Chappard, I. Ract, et al.. La maladie des exostoses multiples. Revue du Rhumatisme monographies, 2019, 86 (2), pp.84-91. 10.1016/j.monrhu.2018.12.006 . hal-02122252

### HAL Id: hal-02122252 https://univ-rennes.hal.science/hal-02122252

Submitted on 8 Jul 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

### La maladie des exostoses multiples

### Hereditary multiple exostoses

François Robin (1), Mickael Ropars (2), Philippe Violas (3), Daniel Chappard (4), Isabelle Ract (5), Florence Burtin (6), Olivier Loréal (7), Pascal Guggenbuhl (8)

(1) INSERM U1241, Service de Rhumatologie, CHU Pontchaillou, 35000 Rennes

(2) Service de chirurgie orthopédique, CHU Pontchaillou, 35000 Rennes

(3) Service de chirurgie pédiatrique, hôpital Sud, boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes

(4) Groupe Études Remodelage Osseux et bioMatériaux (GEROM), 49100 Angers

(5) Service d'imagerie médicale, CHU Pontchaillou, 35000 Rennes

(6) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Pontchaillou, 35000 Rennes

(7) INSERM, Univ Rennes, INRA, Institut NUMECAN, F-35000 Rennes

(8) INSERM, Univ Rennes, INRA, CHU Rennes, Institut NUMECAN, F-35000 Rennes Auteur correspondant :

François Robin

INSERM U1241, Service de Rhumatologie, CHU Pontchaillou, 35000 Rennes

francois.robin@chu-rennes.fr

#### <u>Résumé</u>

La maladie des exostoses multiples (MEM) est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes. Elle est caractérisée par la prolifération de protubérances osseuses, surtout localisées à proximité de la métaphyse des os longs. Le phénotype de la maladie peut aussi associer des anomalies de formes et de longueurs des os longs, comme la déformation typique dite de « Bessel Hagen ».

Cliniquement, la plainte principale des patients reste la douleur, mais les conséquences psychologiques et sociales ne doivent pas être minimisées. La complication rare (2 à 5 % des cas) mais la plus redoutée reste la transformation en chondrosarcome, ce qui motive une surveillance régulière clinique et radiologique de ces patients. Ce suivi, bien qu'indispensable reste mal défini, comprenant au minimum, un examen clinique annuel et un suivi radiologique orienté en fonction des symptômes décrits par les patients. Le traitement reste principalement chirurgical, les patients étant le plus souvent multi-opérés au cours de la maladie. Les traitements médicaux restent secondaires.

Les dernières années ont permis d'avancer sur la connaissance de la physiopathologie de cette maladie, notamment avec la découverte de la mutation des gènes EXT, retrouvée dans 80 % des cas des MEM. Ces gènes, suppresseurs de tumeurs, codent pour des protéines agissant dans la synthèse des héparanes sulfates (HS). La diminution de la quantité d'HS entraîne des modifications de certaines voies métaboliques expliquant le développement de plaques de croissance ectopiques, à l'origine des exostoses osseuses, mais aussi la faible croissance longitudinale des os longs. La plus grande connaissance des mécanismes soustendant cette maladie permet d'envisager des cibles thérapeutiques potentielles.

Mots-clés : Maladie des exostoses multiples, Héparanes sulfates, gènes EXT, exostoses osseuses, chondrocytes.

#### Abstract

Hereditary multiple exostosis (HEM) is one of the most common hereditary diseases. It is characterized by the proliferation of bone protuberances, especially located in the metaphysis of long bones. The disease phenotype may also associate abnormalities in the shape and length of long bones, such as the typical "Bessel Hagen" deformity.

Clinically, the main complaint of patients remains pain, but the psychological and social consequences should not be minimized. The rare complication (2 to 5 % of cases) but the most feared is the transformation into chondrosarcoma, which motivates regular clinical and radiological monitoring of these patients. This follow-up, although essential, remains poorly defined, including at a minimum, an annual clinical examination and radiological follow-up based on the symptoms described by the patients. The treatment remains mainly surgical, with patients being most often multi-operated during the course of the disease. Medical treatment remains secondary.

In recent years, progress has been made in understanding the pathophysiology of this disease, particularly with the discovery of the mutation of EXT genes, found in 80 % of HME cases. These tumor suppressor genes encode proteins that act in the synthesis of heparan sulfates (HS). The decrease in the amount of HS leads to changes in certain metabolic pathways, which explains the development of ectopic growth plaques, which are the cause of bone exostosis, but also the poor longitudinal growth of long bones. The greater knowledge of the mechanisms underlying this disease makes it possible to consider potential therapeutic targets.

Keywords: Hereditary multiple exostosis; heparan sulfates; EXT genes; bone exostosis; chondrocytes.

### **1. Introduction**

La maladie des exostoses multiples (MEM), décrite pour la première fois par le chirurgien français Alexis Boyer en 1814, est une maladie génétique rare, à transmission

autosomique dominante [1], avec une prévalence proche de 1 individu sur 50000 [2] et un sexratio de 1 [3]. La pénétrance de cette maladie est de 100 % [3]. Les atteintes multiples représentent environ 15 % des patients, proportion probablement minorée du fait d'un grand nombre de formes pauci ou asymptomatiques non diagnostiquées ou non signalées sur les comptes-rendus radiologiques [4]. La MEM (OMIM 133700) est l'une des maladies osseuses héréditaires les plus fréquentes [5] avec une histoire familiale dans environ 60 % des cas, parfois méconnue mais facilement identifiable après le diagnostic chez un sujet [6]. Le diagnostic est le plus souvent posé avant l'âge 5 ans [1,2].

Cette maladie est caractérisée par la prolifération de protubérances osseuses multiples, pouvant être sessiles ou pédiculées [7] (**Figure 1**) à proximité de la métaphyse des os longs [1] et ayant comme caractéristique commune une communication à plein canal avec l'os touché.

Tous les os se développant par ossification endochondrale peuvent être touchés (os longs, vertèbres et os de la base du crâne). Les os se développant par ossification membranaire ne sont pas atteints (os plats), sauf cas particuliers (**Figure 2**) [1].

Ces exostoses sont recouvertes d'une fine couche de cartilage et possèdent une corticale et une cavité médullaire en continuité avec l'os normal adjacent (**Figure 1**) [4]. L'épaisseur de la couche cartilagineuse superficielle régresse progressivement avec l'âge [4]. La hauteur de cette coiffe cartilagineuse tiendra une importance majeure dans l'interprétation IRM des exostoses douloureuses et prenant le contraste, avec fixations à la scintigraphie, pouvant faire évoquer un chondrosarcome dès lors que l'épaisseur de la coiffe cartilagineuse est supérieure à 20 mm [8] ou que des signes de résorption osseuse sont associés. La croissance de ces exostoses se fait dans la première partie de la vie, durant la période de croissance avec une stabilité des lésions après la puberté [1]. Le phénotype de cette maladie est très variable d'un individu à l'autre mais il peut associer une petite taille et des anomalies de formes et de longueurs d'os longs : par exemple, la dysharmonie de longueur des os de l'avant-bras, d'une main

bote ulnaire avec une translation ulnaire du carpe ou d'une subluxation/luxation de la tête radiale [3,9]. La déformation typique touchant principalement l'ulna porte le nom de maladie de Bessel Hagen (**Figure 3**).

### 2. Physiopathologie

### 2.1. Génétique

La MEM est associée à une mutation des gènes EXT1 (chromosome 8q23-q24) [10] ou EXT2 (chromosome 11p11-p13) [11], retrouvée dans 80 % des cas. En France, ces mutations représenteraient même 90 % des cas [12]. Un gène EXT3 (chromosome 19) a également été décrit, mais sa responsabilité dans le développement de la maladie reste à préciser [13]. Les gènes EXT sont suppresseurs de tumeurs : la perte d'hétérozygotie liée à leur mutation serait un événement inducteur dans le développement des exostoses (théorie du « double hit » de Knudson qui décrit que le développement des néoplasies serait lié à plusieurs mutations consécutives) [5,14]. Ces gènes codent pour des glycoprotéines transmembranaires de type II, l'exostine 1 et 2 [15], qui possèdent une action de glycosyltransférase [16]. Ces deux protéines, principalement localisées dans le réticulum endoplasmique, forment un hétéro-dimère qui s'accumule au niveau de l'appareil de Golgi, catalysant la synthèse des chaînes d'héparanes sulfate (HS) [16]. Le consensus serait que l'exostine 1 posséderait l'activité de synthèse la plus importante et que l'exostine 2 stabiliserait l'hétérodimère dans l'appareil de Golgi, l'action du complexe exostine1/exostine2 étant plus importante que leurs actions isolées [16]. La mutation des gènes EXT1 et EXT2 est donc responsable de la diminution de la concentration des HS. De plus, l'étude de biopsie d'exostoses de patients atteints de MEM révèle une concentration plus importante dans le cartilage d'héparanase par rapport aux contrôles sains et aux exostoses solitaires [17]. Cette observation, renforcée par l'étude directe des chondrocytes des exostoses qui retrouve cette même augmentation [18], laisserait envisager un mécanisme double à l'origine de la baisse

des HS : d'une part une baisse de la production liée à la mutation des gènes EXT et d'autre part une augmentation de la dégradation par la hausse de concentration des héparanases.

Malgré le caractère ubiquitaire de l'expression de ces gènes, la conséquence principale de ces mutations reste osseuse [16]. Les mutations rapportées sont le plus souvent responsables d'une perte de fonction, avec émergence d'un codon stop [11]. La MEM est caractérisée par une grande variabilité inter et intra-familiale de la taille et du nombre d'exostoses, probablement en lien avec d'autres facteurs, environnementaux, hormonaux, génétiques [19] et même épigénétiques [20]. Le nombre d'exostoses serait inversement lié à l'expression de EXT avec une augmentation linéaire entre le génotype normal, l'hétérozygotie et l'homozygotie [19]. Les souris hétérozygotes composites EXT1<sup>+/-</sup> et EXT2<sup>+/-</sup> développent des exostoses des côtes et des os longs, ce qui tendrait à prouver qu'une importante diminution mais pas totale de l'expression de EXT est suffisante pour favoriser le développement des exostoses [21].

### 2.2. Conséquences cellulaires du déficit en Héparanes sulfates (Figure

**4**)

Le rôle des chaînes d'HS dans un grand nombre de voies métaboliques comme celles des Bone Morphogenetic Protein (BMP), du Fibroblast Growth Factor (FGF), Hedgehog, Parathyroid Hormone related protein (PTHrp) a été étudié chez la drosophile [22,23]. L'intégrité de ces voies de signalisation est indispensable aux différentes étapes de maturation du chondrocyte au niveau de la plaque de croissance, lors de l'ossification endochondrale [24]. Durant cette phase de maturation, les chondrocytes, passent par les stades pré-hypertrophique, hypertrophique puis entrent en apoptose ; ils sont organisés en colonnes régulières dans la métaphyse permettant la croissance longitudinale des os longs [24]. Dans un modèle murin EXT1<sup>gt/gt</sup> (caractérisé par des allèles de EXT1 hypomorphiques, faiblement exprimés), les souris mutées, ayant une quantité moins importante d'HS, présentent un retard de différenciation des chondrocytes au stade hypertrophique, avec diminution associée du

collagène X (propre aux chondrocytes hypertrophiques), responsables d'os plus courts. L'organisation des colonnes de chondrocytes de la plaque de croissance dans ce modèle muté est anarchique avec extension de la zone cartilagineuse vers le périchondre adjacent [25]. La même observation a été faite chez des souris mutées pour le gène EXT2 [26]. Le maintien d'un périchondre de phénotype normal est dépendant de la quantité d'HS et donc de l'expression de EXT. Les mutations de EXT, ou un traitement par une héparanase de synthèse (Surfen), induisent des anomalies de la zone de transition périchondre-cartilage avec stimulation la chondrogenèse et formation de cartilage ectopique [27]. L'hypothèse physiopathologique serait que la diminution d'HS à la surface des chondrocytes ralentirait leur différenciation en chondrocyte hypertrophique, leur donnant par la même occasion un avantage de prolifération. Cette prolifération entraînerait un défaut d'ossification du périchondre, expliquant la croissance de cartilage ectopique [14].

L'étude des cellules chondrocytaires des exostoses de patients révèle une composition hétérogène, avec présence de chondrocytes sans HS et avec HS [28]. Les protéoglycanes, la matrice extracellulaire, sécrétées dans ont un rôle de stabilisation des glycosaminoglycanes, et notamment des chaînes d'héparanes sulfates. Au niveau du cartilage d'exostoses chez l'homme, seuls 10 % des chondrocytes présenteraient une diminution de la quantité de protéoglycanes et une perte de fonction de EXT [29]. Cette hétérogénéité cellulaire est souvent mise en avant pour expliquer la difficulté de détection de mutations dans les études cellulaires, détection dépendante du ratio chrondrocytes Wild Type/mutés [29]. De plus, la position dans la plaque de croissance des chondrocytes mutés pourrait avoir son importance dans le développement des exostoses. En effet, dans un modèle de zebrafish, l'implantation de chondrocytes mutés dak<sup>-/-</sup> (équivalent de EXT) au centre de la plaque de croissance est sans conséquence : les cellules mutées se placent dans les colonnes régulières, « réorientées » par les cellules normales adjacentes. À l'inverse, en implantant ces mêmes cellules mutées en périphérie de la plaque de croissance, les chondrocytes dak<sup>-/-</sup> ont une croissance perpendiculaire à la plaque de croissance [30]. Cette observation met en

exergue le rôle de la zone de transition cartilage-périchondre dans le développement des exostoses osseuses, et pourrait en partie expliquer l'absence de développement de lésions intra-cartilagineuses type enchondrome lorsqu'il existe des mutations de EXT. Les chondrocytes mutés n'auraient alors qu'un rôle d'initiation du processus de développement des exostoses, en développant une structure proche d'une plaque de croissance ectopique [31].

### 2.3. Conséquences moléculaires du déficit en HS (Figure 4)

Comme déjà évoqué, les chaînes d'HS ont un rôle de corécepteur dans de nombreuses voies métaboliques, comme FGF, TGF $\beta$ , PTHrp, Wnt, Indian Hedgehog (Ihh) [22]. Chez la drosophile, la diffusion du signal Hedgehog est dépendante des gènes « toutvelu » (équivalent de EXT1) [32]. La distribution de l'Ihh dans la plaque de croissance est dépendante de la concentration en HS : la mutation de EXT1 induit une augmentation de la zone de diffusion de l'Ihh avec extension vers le périchondre. De plus, l'Ihh entraîne une augmentation de la prolifération chondrocytaire et la diminution de différenciation en chondrocytes hypertrophiques [25]. Ce phénomène pourrait être lié au fait que les HS peuvent se lier aux ligands Hedgehog et en moduler la diffusion dans le milieu extracellulaire : la baisse de concentration des HS entraînerait une diminution de la possibilité de fixation des ligands et une activation constitutive du signal Hedgehog chez les patients porteurs de MEM [33]. L'ensemble de ces observations renforcerait le rôle de l'Ihh dans le développement des exostoses par un cercle vicieux : les mutations de EXT, via la baisse de concentration d'HS qu'elles entrainent, induiraient donc une sur-activation de l'Ihh dans une zone de diffusion plus étendue, responsable de la diminution de différenciation des chondrocytes et donc le développement potentiel de plaque de croissance ectopique.

Une diminution de l'activité de la voie Wnt, acteur majeur de la formation osseuse et cartilagineuse, a aussi été évoquée chez la drosophile en cas de mutation des gènes *tout-velu* et *sister of tout-velu* (équivalents des gènes EXT1 et EXT2 respectivement) [23]. Les HS

limiteraient la zone de diffusion de Wnt en facilitant la fixation de Wnt sur son récepteur [34]. Ainsi, l'action du signal Wnt est diminuée par rapport aux individus sains, ce qui pourrait expliquer en partie les anomalies d'organisation de la plaque de croissance chez les patients atteints. Pour le signal FGF, la diminution de la concentration d'HS entraîne une franche diminution de l'activation de la voie des MAP kinase, qui sont des médiateurs intracellulaires indispensables à la voie métabolique du FGF [35].

Enfin, la présence d'héparanase a été identifiée dans les chondrocytes d'exostoses de patients atteints de MEM. Dans les plaques de croissance de contrôles sains, cette héparanase est présente exclusivement dans la zone des chondrocytes hypertrophiques. Cette héparanase active la chondrogénèse, la migration et la prolifération cellulaires ainsi que la voie BMP, essentielle à l'homéostasie ostéo-cartilagineuse [18]. L'analyse des récepteurs au BMP et de l'expression de BMP dans la couche cartilagineuse des exostoses est similaire aux taux retrouvés dans la plaque de croissance. Cela pourrait expliquer la présence d'une prolifération prolongée des exostoses des patients atteints [36].

#### 2.4. Autres pistes de recherche

Outre les causes génétiques, d'autres hypothèses sont aussi étudiées. Dans 38 exostoses (30 patients en tout, dont 3 avec une MEM), la présence d'aluminium (Al<sup>3+</sup>) et de fer (Fe<sup>3+</sup>), deux métaux connus pour interférer avec les mécanismes de minéralisation osseuse et le fonctionnement ostéoblastique, a été recherchée, par coloration Solochrome azurine B et Perls respectivement. L'aluminium était présent en excès, surtout dans l'os trabéculaire mais aussi dans l'os cortical, chez 21 patients sur 30, et le fer chez 10 de ces patients à la même localisation que l'aluminium. Ce résultat serait en faveur d'une anomalie du fonctionnement ostéoblastique ou chondrocytaire dans le développement des exostoses [37].

### **3.** Clinique

#### 3.1. Les exostoses

Les patients atteints de MEM présentent un nombre variable d'exostoses pouvant aller jusqu'à un millier. Le phénotype semble plus marqué chez les hommes et en cas de mutations EXT1 [38]. La répartition des exostoses a été décrite comme légèrement différente entre les patients atteints de mutation EXT1 et EXT2 [38]. Les localisations les plus fréquentes sont surtout les métaphyses actives des os se développant par ossification endochondrale : principalement au niveau du fémur distal, de la fibula et du tibia proximal, de l'humérus proximal (**Figure 5**). Certaines localisations sont rares mais potentiellement graves comme les côtes, le rachis ou le pelvis en raison de la proximité avec des structures importantes comme la moelle épinière, les poumons, le cœur ou les organes uro-génitaux (**Figure 5**) [7].

La complication rare mais la plus redoutée reste la transformation en chondrosarcome (2 à 5 % des cas [39]) (**Figure 6**). Les signes évocateurs de transformation sont une augmentation de taille, une majoration de la douleur locale, des signes inflammatoires locaux, une augmentation de l'épaisseur cartilagineuse supérieure à 2 cm chez l'adulte ou 3 cm chez l'enfant [8]. D'autres critères ont aussi été décrits, comme la survenue d'une fracture lors d'un traumatisme minime, une destruction corticale, la présence d'une masse dans les tissus mous adjacents [40]. Les localisations les plus à risque de transformation sont le pelvis et la région de l'épaule [41], l'âge moyen de transformation maligne est d'environ 30 ans [42]. Les caractéristiques sont regroupées dans le **Tableau 1**. Le plus souvent, les chondrosarcomes sont de bas grade avec évolution lentement progressive. Dans environ 10 % des cas pourtant, la transformation sarcomateuse se fait vers des chondrosarcomes dédifférenciés de mauvais pronostic avec possible évolution métastatique [43]. Cette transformation reste tout à fait exceptionnelle chez l'enfant, ou les indications d'exérèse sont principalement fonctionnelles.

La proportion de cas asymptomatiques est difficile à évaluer mais chez les sujets symptomatiques, la conséquence clinique principale des exostoses multiples est la douleur, responsable de multiples prises en charge chirurgicales : sur une cohorte de 118 patients,

Wicklung et al. en 1995 rapportait de 1 à 20 opérations chirurgicales, avec une moyenne de 3,5 exostoses opérées [3]. Dans cette étude, les exostoses étaient responsables dans 23 % des cas de compressions nerveuses et dans 11 % des cas de compression vasculaires. Chez les femmes en âge de procréer, on dénombrait 63 % de césariennes dont 29 % liés à une exostose pelvienne [3]. Certaines complications liées aux exostoses restent plus rares mais potentiellement graves comme des dysphagies [44], des myélopathies [45], ou des atteintes intra-thoraciques (péricardite, hémothorax, pneumothorax) [46].

#### **3.2.** Autres symptômes

Les patients sont le plus souvent de petite taille, avec des membres courts, déformés chez deux tiers des patients environ [1]. Les complications orthopédiques les plus fréquentes associent synostoses osseuses, inégalité de longueurs des membres supérieurs et inférieurs, aspect en varus ou valgus au niveau des genoux. De plus, le radius présente fréquemment un aspect arqué lié à un ulna court [7]. Ces déformations peuvent entraîner dans certains cas des conséquences fonctionnelles articulaires. Comme déjà évoqué, la douleur reste le symptôme principal mais l'impact sur la qualité de vie ne doit pas être minimisé : sur une cohorte de 283 patients de tout âge, environ 60 % des patients avaient des conséquences professionnelles liées à la maladie, liées à des surcharges de travail, à la douleur entraînant dans 30 % des cas un changement de travail [47]. Enfin, une étude a rapporté des anomalies de cicatrisation post-chirurgicale : en comparant 25 patients atteints de MEM à 25 patients atteints d'exostoses solitaires, les auteurs dénombraient 12 cicatrices chéloïdes chez les patients atteints de MEM contre 0 chez patients atteints d'exostose solitaire [48].

#### **3.3.** Facteurs pronostiques

Certains facteurs sembleraient protecteurs comme le sexe féminin, la mutation EXT2 ou l'absence de mutation retrouvée, un nombre d'exostoses ≤ 5. À l'inverse, le sexe masculin,

la mutation EXT1, ou un nombre d'exostoses ≥ 20 semblent être associés à une gravité de la maladie plus importante [49].

### **4.** Diagnostic

### 4.1. Diagnostic positif

Le diagnostic est le plus souvent clinique, avec une histoire familiale ou personnelle évocatrice. Le diagnostic est le plus souvent précoce avant l'âge de dix ans [1]. Un examen radiologique des zones douloureuses au minimum, voire de l'ensemble du corps au moment du diagnostic peut être utile en utilisant un moyen d'imagerie le moins irradiant possible (le plus souvent IRM corps entier). Le système EOS peut aussi avoir un intérêt pour sa capacité d'analyse du corps entier, devant être complété en cas d'images pathologiques [50]. L'analyse histologique doit être impérativement réalisée en cas de chirurgie. La recherche de mutations de EXT1 ou EXT2 peut être réalisée et est à réserver aux cas douteux [51].

#### 4.2. Diagnostics différentiels

Les exostoses solitaires sont une maladie fréquente. Elles se retrouvent surtout à proximité des métaphyses actives. En considérant les exostoses de tout type (solitaires et multiples), celles-ci représenteraient près de 35 % des tumeurs osseuses bénignes et 8 % de l'ensemble des tumeurs osseuses.

La métachondromatose (MIM 156250) est une maladie autosomique dominante induite par la mutation du gène PTPN11. Elle est caractérisée par des exostoses se dirigeant vers l'articulation. La maladie évolue vers la régression spontanée.

Le syndrome de Langer-Giedon (MIM 190350) est lié à une mutation des gènes EXT1 et TRPS1, avec une présentation clinique associant des exostoses multiples, un retard mental, et des anomalies crâniofaciales et digitales.

Le syndrome de Potocki-Shaffer (MIM 601224) est lié à une mutation des gènes EXT2 et ALX4. La présentation clinique associe des exostoses multiples, un déficit d'ossification du crâne (foramen pariétal élargi), une dysostose crânio-faciale et un retard mental [39].

La fibrodysplasie ossifiante progressive (MIM 135100) est liée à une mutation du gène ACVR1 (récepteur de l'activine) induisant une activation du récepteur ALK2 au BMP1. Cette maladie possède des symptômes plus nombreux que la MEM, associant un déficit global d'ossification, un col fémoral court, un élargissement des métaphyses, mais il est intéressant de noter la présence d'exostoses surtout du tibia proximal [52].

### 5. Suivi et traitements

Le traitement proposé dans le cadre de la MEM est principalement chirurgical. Les pistes de traitements médicaux restent, pour le moment, expérimentales. Même si quelques cas de régressions spontanées d'exostoses solitaires ont été décrits [53], les patients atteints de MEM sont le plus souvent multi-opérés [7]. La chirurgie doit être proposée en cas de symptômes (douleurs, compressions locorégionales vasculo-nerveuses). La complication principalement redoutée reste la transformation sarcomateuse, souvent caractérisée par une exostose devenue douloureuse et en parfois en augmentation de taille. Une surveillance rapprochée (par IRM surtout) reste nécessaire sur les lésions douteuses : une épaisseur ≥ 2 centimètres de couche cartilagineuse possède une sensibilité de 100 % que ce soit en IRM ou TDM, une spécificité de 98 % en IRM et 95 % en TDM pour différencier une exostose bénigne d'un chondrosarcome [54]. La scintigraphie osseuse peut avoir aussi sa place, mais des fixations peuvent être exclusivement liées au degré de calcification de l'exostose, sans caractère pathologique. À l'inverse, certaines transformations malignes se font sans fixation scintigraphique. L'IRM apparaît donc comme l'examen de choix. De plus, la chirurgie a aussi sa place dans le cadre des troubles de la statique avec réalisation d'ostéotomies. Enfin, des chirurgies d'allongement de membres peuvent aussi être proposées.

Les traitements médicaux restent secondaires. La compréhension de plus en plus importante des mécanismes en cause dans le développement de cette maladie permet d'envisager des cibles thérapeutiques intéressantes. Parmi ces voies, les inhibiteurs des héparanases (SST001, une molécule d'héparine modifiée n'ayant pas d'activité anticoagulante) semblent pouvoir diminuer *in vivo* la croissance des exostoses [18]. De même, l'inhibition du signal lhh par le triparanol (la 7-dehydrocholesterol réductase, une enzyme agissant dans la synthèse du cholestérol) semblerait diminuer la prolifération des tumeurs cartilagineuses chez la souris, ce qui pourrait être utile dans le cadre des exostoses [55].

En dehors des cas d'exostoses symptomatiques ou de déformations rendant nécessaires une chirurgie, le suivi des formes asymptomatiques reste mal défini. Dans la pratique courante, les patients doivent être suivis tous les ans, pour un examen clinique et radiographies orientées en fonction des plaintes douloureuses. En cas de localisations dangereuses et non palpables objectivées au diagnostic, comme en endothoracique ou dans le canal rachidien, une imagerie plus précise par IRM doit être systématiquement réalisée à l'âge de 5, 10 et 15 ans.

Les patients à l'âge adulte doivent ensuite être suivis régulièrement de façon annuelle avec un bilan radiographique à la demande en fonction des sites opérés. Une imagerie IRM et une scintigraphie osseuse seront demandées devant toute exostose devenue douloureuse, devant faire anticiper le rendez-vous de suivi habituel.

### 6. Conclusion

Les dernières années ont permis de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes sous-tendant la MEM. La complication redoutée est la transformation chondrosarcomateuse d'une exostose, qui même rare, rend nécessaire une surveillance rapprochée de ces patients, d'autant plus en présence de facteurs de risque (sexe masculin, nombre d'exostoses > 20, présence de la mutation EXT1). Les conséquences psychologiques

et sociales de la MEM ne doivent pas être minimisées. Malgré l'avancée des connaissances, les traitements actuels restent purement symptomatiques, mais les voies de recherche sont nombreuses, notamment en ciblant des acteurs de la plaque de croissance (Ihh, BMP, FGF) et du métabolisme des héparanes sulfates.

۲ ر

#### Références

[1] Solomon L. Hereditary multiple exostosis. Am J Hum Genet 1964;16:351.

[2] Schmale GA, Conrad EU, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. J Bone Joint Surg Am 1994;76:986–92.

[3] Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT. Natural history study of hereditary multiple exostoses. Am J Med Genet 1995;55:43–46.

[4] Bovée J, Khurana J, Abdul-Karim F. Osteochondroma 2002.

[5] Porter DE, Simpson A. The neoplastic pathogenesis of solitary and multiple osteochondromas. J Pathol 1999;188:119–125.

[6] Legeai-Mallet L, Munnich A, Maroteaux P, Le Merrer M. Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. Clin Genet 1997;52:12–6.

[7] Jäger M, Westhoff B, Portier S, Leube B, Hardt K, Royer-Pokora B, et al. Clinical outcome and genotype in patients with hereditary multiple exostoses. J Orthop Res 2007;25:1541–51. doi:10.1002/jor.20479.

[8] Woertler K, Lindner N, Gosheger G, Brinkschmidt C, Heindel W. Osteochondroma: MR imaging of tumor-related complications. Eur Radiol 2000;10:832–840.

[9] Cottalorda J, Louahem D, Mazeau P, Weiss A, L'Kaissi M, Delpont M. La maladie des exostoses multiples: orientations nouvelles. E-Mém Académie Natl Chir 2015;14:83–93.

[10] Cook A, Raskind W, Blanton SH, Pauli RM, Gregg RG, Francomano CA, et al. Genetic heterogeneity in families with hereditary multiple exostoses. Am J Hum Genet 1993;53:71.

[11] Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. Hum Mutat 2000;15:220–227.

[12] Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M, Munnich A, Bonaventure J, Legeai-Mallet L. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. J Med Genet 2001;38:430–434.

[13] Le Merrer M, Legeai-Mallet L, Jeannin PM, Horsthemke B, Schinzel A, Plauchu H, et al. A gene for hereditary multiple exostoses maps to chromosome 19p. Hum Mol Genet 1994;3:717–22.

[14] Jones KB, Piombo V, Searby C, Kurriger G, Yang B, Grabellus F, et al. A mouse model of osteochondromagenesis from clonal inactivation of Ext1 in chondrocytes. Proc Natl Acad Sci 2010;107:2054–9. doi:10.1073/pnas.0910875107.

[15] Cheung PK, McCormick C, Crawford BE, Esko JD, Tufaro F, Duncan G. Etiological point mutations in the hereditary multiple exostoses gene EXT1: a functional analysis of heparan sulfate polymerase activity. Am J Hum Genet 2001;69:55–66. doi:10.1086/321278.

[16] McCormick C, Duncan G, Goutsos KT, Tufaro F. The putative tumor suppressors EXT1 and EXT2 form a stable complex that accumulates in the Golgi apparatus and catalyzes the synthesis of heparan sulfate. Proc Natl Acad Sci 2000;97:668–673.

[17] Trebicz-Geffen M, Robinson D, Evron Z, Glaser T, Fridkin M, Kollander Y, et al. The molecular

and cellular basis of exostosis formation in hereditary multiple exostoses: Hereditary multiple exostoses. Int J Exp Pathol 2008;89:321–31. doi:10.1111/j.1365-2613.2008.00589.x.

[18] Huegel J, Enomoto-Iwamoto M, Sgariglia F, Koyama E, Pacifici M. Heparanase stimulates chondrogenesis and is up-regulated in human ectopic cartilage: a mechanism possibly involved in hereditary multiple exostoses. Am J Pathol 2015;185:1676–1685.

[19] Huegel J, Sgariglia F, Enomoto-Iwamoto M, Koyama E, Dormans JP, Pacifici M. Heparan sulfate in skeletal development, growth, and pathology: The case of hereditary multiple exostoses: Heparan Sulfate in Skeletal Dysplasia. Dev Dyn 2013;242:1021–32. doi:10.1002/dvdy.24010.

[20] Zuntini M, Salvatore M, Pedrini E, Parra A, Sgariglia F, Magrelli A, et al. MicroRNA profiling of multiple osteochondromas: identification of disease-specific and normal cartilage signatures. Clin Genet 2010;78:507–16. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01490.x.

[21] Zak BM, Schuksz M, Koyama E, Mundy C, Wells DE, Yamaguchi Y, et al. Compound heterozygous loss of Ext1 and Ext2 is sufficient for formation of multiple exostoses in mouse ribs and long bones. Bone 2011;48:979–87. doi:10.1016/j.bone.2011.02.001.

[22] Häcker U, Nybakken K, Perrimon N. Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development. Nat Rev Mol Cell Biol 2005;6:530–41. doi:10.1038/nrm1681.

[23] Bornemann DJ. Abrogation of heparan sulfate synthesis in Drosophila disrupts the Wingless, Hedgehog and Decapentaplegic signaling pathways. Development 2004;131:1927–38. doi:10.1242/dev.01061.

[24] Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. Nature 2003;423:332.

[25] Koziel L, Kunath M, Kelly OG, Vortkamp A. Ext1-dependent heparan sulfate regulates the range of Ihh signaling during endochondral ossification. Dev Cell 2004;6:801–813.

[26] Stickens D. Mice deficient in Ext2 lack heparan sulfate and develop exostoses. Development 2005;132:5055–68. doi:10.1242/dev.02088.

[27] Huegel J, Mundy C, Sgariglia F, Nygren P, Billings PC, Yamaguchi Y, et al. Perichondrium phenotype and border function are regulated by Ext1 and heparan sulfate in developing long bones: A mechanism likely deranged in Hereditary Multiple Exostoses. Dev Biol 2013;377:100–12. doi:10.1016/j.ydbio.2013.02.008.

[28] Reijnders CMA, Waaijer CJF, Hamilton A, Buddingh EP, Dijkstra SPD, Ham J, et al. No Haploinsufficiency but Loss of Heterozygosity for EXT in Multiple Osteochondromas. Am J Pathol 2010;177:1946–57. doi:10.2353/ajpath.2010.100296.

[29] de Andrea CE, Prins FA, Wiweger MI, Hogendoorn PC. Growth plate regulation and osteochondroma formation: insights from tracing proteoglycans in zebrafish models and human cartilage. J Pathol 2011;224:160–8. doi:10.1002/path.2886.

[30] Clément A, Wiweger M, von der Hardt S, Rusch MA, Selleck SB, Chien C-B, et al. Regulation of Zebrafish Skeletogenesis by ext2/dackel and papst1/pinscher. PLoS Genet 2008;4:e1000136. doi:10.1371/journal.pgen.1000136.

[31] Matsumoto K, Irie F, Mackem S, Yamaguchi Y. A mouse model of chondrocyte-specific somatic mutation reveals a role for Ext1 loss of heterozygosity in multiple hereditary exostoses. Proc Natl Acad Sci 2010;107:10932–7. doi:10.1073/pnas.0914642107.

[32] Bellaiche Y, The I, Perrimon N. Tout-velu is a Drosophila homologue of the putative tumour suppressor EXT-1 and is needed for Hh diffusion. Nature 1998;394:85–8. doi:10.1038/27932.

[33] Alman BA. Multiple hereditary exostosis and hedgehog signaling: implications for novel therapies. JBJS 2009;91:63–67.

[34] Häcker U, Lin X, Perrimon N. The Drosophila sugarless gene modulates Wingless signaling and encodes an enzyme involved in polysaccharide biosynthesis. Dev Camb Engl 1997;124:3565–73.

[35] Lin X, Perrimon N. Role of heparan sulfate proteoglycans in cell-cell signaling in Drosophila. Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol 2000;19:303–7.

[36] Cuellar A, Inui A, James MA, Borys D, Reddi AH. Immunohistochemical localization of bone morphogenetic proteins (BMPs) and their receptors in solitary and multiple human osteochondromas. J Histochem Cytochem 2014;62:488–498.

[37] Chappard D, Mabilleau G, Moukoko D, Henric N, Steiger V, Le Nay P, et al. Aluminum and iron can be deposited in the calcified matrix of bone exostoses. J Inorg Biochem 2015;152:174–9. doi:10.1016/j.jinorgbio.2015.09.008.

[38] Clement N, Porter D. Hereditary multiple exostoses: anatomical distribution and burden of exostoses is dependent upon genotype and gender. Scott Med J 2014;59:35–44. doi:10.1177/0036933013518150.

[39] Pannier S, Legeai-Mallet L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:45–54. doi:10.1016/j.berh.2007.12.004.

[40] Parlier-Cuau C, Bousson V, Ogilvie CM, Lackman RD, Laredo J-D. When should we biopsy a solitary central cartilaginous tumor of long bones? Literature review and management proposal. Eur J Radiol 2011;77:6–12. doi:10.1016/j.ejrad.2010.06.051.

[41] Porter DE, Lonie L, Fraser M, Dobson-Stone C, Porter JR, Monaco AP, et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. J Bone Joint Surg Br 2004;86:1041–6.

[42] Czajka CM, DiCaprio MR. What is the Proportion of Patients With Multiple Hereditary Exostoses Who Undergo Malignant Degeneration? Clin Orthop Relat Res 2015;473:2355–61. doi:10.1007/s11999-015-4134-z.

[43] Rozeman LB, de Bruijn IHB, Bacchini P, Staals EL, Bertoni F, Bovée JVMG, et al. Dedifferentiated peripheral chondrosarcomas: regulation of EXT-downstream molecules and differentiation-related genes. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc 2009;22:1489–98. doi:10.1038/modpathol.2009.120.

[44] Perrone JA. Dysphagia, due to massive cervical exostoses. Arch Otolaryngol 1967;86:346–347.

[45] Zaijun L, Xinhai Y, Zhipeng W, Wending H, Quan H, Zhenhua Z, et al. Outcome and prognosis of myelopathy and radiculopathy from osteochondroma in the mobile spine: a report on 14 patients. Clin Spine Surg 2013;26:194–199.

[46] Assefa D, Murphy RC, Bergman K, Atlas AB. Three faces of costal exostoses: case series and review of literature. Pediatr Emerg Care 2011;27:1188–1191.

[47] Goud AL, de Lange J, Scholtes VB, Bulstra SK, Ham SJ. Pain, Physical and Social Functioning, and Quality of Life in Individuals with Multiple Hereditary Exostoses in the Netherlands: A National Cohort Study. J Bone Jt Surg-Am Vol 2012;94:1013–20. doi:10.2106/JBJS.K.00406.

[48] Hosalkar H, Greenberg J, Gaugler RL, Garg S, Dormans JP. Abnormal scarring with keloid formation after osteochondroma excision in children with multiple hereditary exostoses. J Pediatr Orthop 2007;27:333–337.

[49] Pedrini E, Jennes I, Tremosini M, Milanesi A, Mordenti M, Parra A, et al. Genotype-Phenotype Correlation Study in 529 Patients with Multiple Hereditary Exostoses: Identification of "Protective" and "Risk" Factors: J Bone Jt Surg-Am Vol 2011;93:2294–302. doi:10.2106/JBJS.J.00949.

[50] Morvan G, Vuillemin V, Guerini H, Wybier M, Mathieu P, Zeitoun F, et al. L'homme debout. Imagerie. Le système EOS. E-Mém Académie Natl Chir 2013;12:6–17.

[51] Wuyts W, Radersma R, Storm K, Vits L. An optimized DHPLC protocol for molecular testing of the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple osteochondromas: Molecular analysis of the EXT genes. Clin Genet 2005;68:542–7. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00538.x.

[52] Deirmengian GK, Hebela NM, O'Connell M, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Proximal Tibial Osteochondromas in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: J Bone Jt Surg 2008;90:366–74. doi:10.2106/JBJS.G.00774.

[53] Passanise AM, Mehlman CT, Wall EJ, Dieterle JP. Radiographic evidence of regression of a solitary osteochondroma: a report of 4 cases and a literature review. J Pediatr Orthop 2011;31:312–316.

[54] Bernard SA, Murphey MD, Flemming DJ, Kransdorf MJ. Improved differentiation of benign osteochondromas from secondary chondrosarcomas with standardized measurement of cartilage cap at CT and MR imaging. Radiology 2010;255:857–865.

[55] Tiet TD, Hopyan S, Nadesan P, Gokgoz N, Poon R, Lin AC, et al. Constitutive Hedgehog Signaling in Chondrosarcoma Up-Regulates Tumor Cell Proliferation. Am J Pathol 2006;168:321–30. doi:10.2353/ajpath.2006.050001.

### LEGENDES DES FIGURES

**Figure 1** : A) Vue macroscopique d'une pièce d'exérèse d'une exostose de type pédiculé, B) Mise en évidence macroscopiquement de la couche cartilagineuse superficielle au dessus de la corticale osseuse de l'exostose.

**Figure 2** : A) Vues coronale (gauche) et axiale (droite) en scanner d'une exostose scapulaire conflictuelle avec le grill thoracique (douleur, épisodes de pseudo-blocages). B) Aspect macroscopique après résection avec aspect d'hyperlobulation typique (\*).

Figure 3 : Déformation de l'ulna avec aspect arqué, dysharmonie de longueur entre

l'ulna et le radius. Vue de face (A) et profil (B).

Figure 4 : Représentation des mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans la MEM. Ces différents mécanismes aboutissent à la création de plaques de croissance

ectopiques à l'origine des exostoses (flèche rouge) et à la diminution de la zone hypertrophique (flèche verte) qui est responsable de la diminution de la croissance longitudinale des os longs.

**Figure 5** : A) Scanner thoracique mettant en évidence une exostose développée au dépend d'une côte, venant au contact du parenchyme pulmonaire, B) Radiographies de genou de face (à gauche) et de profil (à droite) avec multiples exostoses développées à partir des zones métaphysaires péri-articulaires.

**Figure 6 :** A) Aspect normal à la coloration HES d'une exostose pédiculée normale avec l'aspect typique avec la fine couche de périoste en superficie (1), la coiffe cartilagineuse d'épaisseur régulière (2) et fine et la zone sous-jacente d'ossification endochondrale (3). B) Même image à un plus fort grossissement. C) Aspect de transformation chondrosarcomateuse d'une exostose au niveau de la partie superficielle de la coiffe, hyperlobulation et d'infiltration du muscle adjacent (flèche rouge) par l'un des lobules (\*) (même lésion que **Figure 2**). D) Même image à un plus fort grossissement.

کی د

Clinique	Imagerie
Majoration de la douleur locale	Augmentation de taille de l'exostose
Augmentation des signes inflammatoires	Augmentation de l'épaisseur cartilagineuse > 2 cm chez l'adulte ou 3 cm chez l'enfant
Localisation pelvienne ou de la racine du membre supérieur Âgé de 30 ans	Survenue de fracture avec traumatisme minime Atteinte des tissus mous adjacents Présence d'une importante réaction périostée
	d'une ostéolyse focale, d'une destruction corticale

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques et en imagerie évocatrices de transformationsarcomateuse d'une exostose [40].





Cereo Maño









Figr-4

#### Profil moléculaire rencontré au niveau de la plaque de croissance dans la MEM

HS (par mutations de EXT et 1 des héparanases)

BMP (par des héparanases)

↓Wnt (par↓des HS)

1 Ihh (par mutation de EXT)

FGF (par des HS)

#### Conséquences au niveau cellulaire

Défaut d'ossification du périchondre

1 Chondrogénèse

Prolifération chondrocytaire

Création de plaque de croissance ectopique









R. Color

