

## MALADIES OSSEUSES RARES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE : *Le diagnostic à travers une main malformative*

BOUKREDERA M, BENHABILES A, BOUZITOUNA M.

Service de Chirurgie Orthopédique, Université Salah Boubnider,  
Constantine 3.

### RÉSUMÉ :

Les maladies osseuses d'origine génétique sont rares, souvent méconnues et de diagnostic difficile. Elles forment un groupe hétérogène d'affections responsables d'insuffisance staturale ou d'anomalie de la structure de l'os. Les gènes de la plupart de ces anomalies osseuses constitutionnelles ont été identifiés, ils s'expriment soit dans la matrice cartilagineuse ou osseuse, soit au cours de la prolifération cellulaire ou de la différenciation cellulaire. Les structures anatomiques qui se développent sous le contrôle de facteurs génétiques, voient leurs cycles perturbés entraînant des anomalies de gravité très variables. Celles de la main sont les plus fréquentes et les plus expressives. Les malformations de la main font souvent partie du tableau clinique, de gravité et d'expression clinique très variable. Elles sont souvent révélatrices du diagnostic. L'anomalie de la main peut être isolée ou faire partie d'un syndrome. Lorsqu'elle est isolée, elle se transmet en dominance et incite à rechercher les signes mineurs. Lorsqu'elle s'intègre dans un syndrome, les autres malformations n'apparaissent que tardivement au cours de la vie. Ainsi, toute malformation de la main peut être l'indice révélateur d'une maladie osseuse rare d'origine génétique et être le fil conducteur au diagnostic.

*Mots clés : Maladies osseuses constitutionnelles, Maladies osseuses génétiques, Main malformative.*

### ABSTRACT: OSSEOUS DISEASES OF GENETIC ORIGIN: *Diagnosis through a malformative hand*

The osseous diseases of genetic origin are rare, often underestimated and difficult to diagnosis. They constitute a heterogeneous group of affections responsible for short stature or for anomaly of the structure of the bone. The genes of most of these constitutional osseous anomalies have been identified, they express themselves either in the cartilaginous or osseous matrix or during the cellular proliferation or during the cellular differentiation. The anatomical structures which develop under the control of genetic factors see their disrupted cycles leading to anomalies of variable severity. Those of the hand are the most frequent and the most meaning. The deformations of the hand are often a part of the clinical setting with variable severity and clinical expression. They are often revealing the diagnosis. The anomaly of the hand can be isolated or be a part of a syndrome. When it is isolated, it is transmitted in dominance and incites to look for minor signs. When it becomes integrated into a syndrome, the other deformations appear only late during the life. So, any deformation of the hand can be the revealing index of a rare osseous disease of genetic origin and be the main thread in the diagnosis.

*Key words: Constitutional osseous diseases, Genetics osseous diseases, Malformative hand.*

## INTRODUCTION

Les maladies osseuses d'origine génétique sont des affections congénitales rares touchant le squelette, liées à une anomalie du cartilage et/ou de l'os. Elles sont responsables de retard de croissance et de déformations osseuses d'importance variable.

Les malformations de la main font souvent partie du tableau clinique et sont parfois le fil conducteur vers le diagnostic. Elles sont fréquentes, de gravité et d'expression clinique très variable [1]. L'atteinte est bilatérale est fait souvent évoquer une origine génétique [2]. L'anomalie peut être isolée ou faire partie d'un syndrome. Lorsqu'elle est isolée, elle se transmet en dominance avec une variabilité d'expression qui incite à examiner les apparentés à la recherche de signes mineurs. Lorsqu'elle s'intègre dans un syndrome, elle est vue en premier, les autres malformations n'apparaissent que tardivement au cours de la vie. Ainsi, toute malformation de la main peut être l'indice révélateur d'une maladie osseuse rare d'origine génétique et être le fil conducteur au diagnostic.

Ces syndromes sont extrêmement rares ce qui explique en partie leur méconnaissance fréquente et les difficultés de diagnostic. La classification internationale recense plus de 350 dysplasies squelettiques, dont l'incidence estimée varie entre 1/10000 naissances (pour les moins rares) à 1/1000 000 (pour les plus exceptionnelles) [3].

Chacune des pathologies demande une prise en charge adaptée et spécifique de la période anténatale à l'âge adulte, faisant appel à des spécialités médicales, chirurgicales et paramédicales très différentes.

Une meilleure connaissance de l'embryogénèse et des intervenants moléculaires permet de comprendre le lien d'inclusion d'une anomalie de la main dans un syndrome polymalformatif complexe.

L'objectif de cette mise au point est d'établir le lien diagnostique entre une malformation de la main et une maladie osseuse rare d'origine génétique.

## EMBRYOLOGIE DU MEMBRE SUPÉRIEUR

## 1. Embryologie descriptive

Les bourgeons des membres supérieurs, émergent à partir du 24<sup>ème</sup> jour au niveau de la région cervicale, ils résultent de la prolifération du mésoblaste somatopleure de la lame latérale de l'embryon. Au niveau de l'apex du bourgeon, le mésoblaste induit un épaississement de l'ectoblaste qui à son tour induit le développement et la segmentation du bourgeon du membre (figure 1).

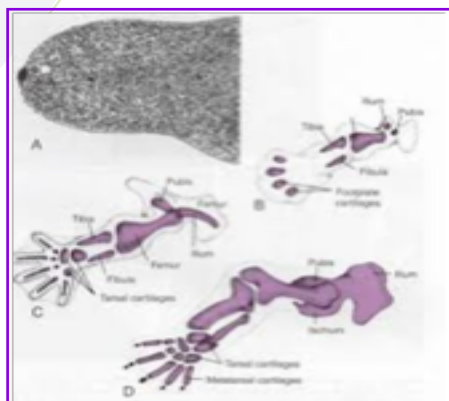


Figure 1. Différenciation du bourgeon du membre supérieur à partir du mésoblaste somatopleure. Malformations congénitales des membres. Sauramp [6].

Cette différenciation des bourgeons des membres s'étale sur quatre semaines, de la cinquième à la huitième semaine. Au cours de la sixième semaine, le membre supérieur apparaît, fait de trois segments dont le distal prend l'aspect d'une palette, c'est la plaque digitale. A la fin de la sixième semaine, les rayons des doigts deviennent reconnaissables sous forme d'épaississement radiaire de la plaque digitale. Les doigts seront progressivement séparés par un processus de mort cellulaire programmée. Au cours de la huitième semaine, des coussinets tactiles viennent former des renflements au niveau des pulpes des doigts [4].

Les éléments squelettiques se constituent à partir d'une condensation du mésoblaste qui prend la forme d'une colonne située le long du grand axe du bourgeon. A l'exception de la clavicule qui s'ossifie directement à partir du mésenchyme, les os des membres et des ceintures se forment à partir d'une ébauche cartilagineuse selon un processus connu sous le nom d'ossification enchondrale (la condensation mésenchymateuse se chondrifie avant de s'ossifier) [5].

Le mésoblaste de la lame latérale donne les os, les tendons, les ligaments et les vaisseaux des membres. La musculature, quant à elle, provient du mésoblaste somitique [6].

## 2. Données embryologiques et génétiques

L'être humain est formé à partir d'une information donnée par le code génétique, lequel fabrique des protéines qui s'agencent pour donner des cellules puis des tissus et enfin l'individu tout entier. Il suffit d'une erreur dans le message pour que le développement soit perturbé.

Les progrès de la génétique moléculaire ainsi que la connaissance des gènes impliqués dans le développement embryonnaire de la main ont permis d'identifier les gènes dont la mutation est directement impliquée dans la genèse de ces malformations [7]. L'embryogénèse est un véritable champ morphogénétique. Au niveau de la main et du membre supérieur, les bourgeons sont sous le contrôle des signaux moléculaires qui confèrent une « information positionnelle » indispensable à la formation de structures correctement agencées selon un référentiel tri dimensionnel [8]. Les bourgeons des membres dérivent à partir du mésoderme latéral ou « somatopleure ». Peu après leur apparition, ces bourgeons sont colonisés par une population de cellules provenant de la partie latérale des somites qui donneront naissance à l'ensemble de la musculature des membres.

Rapidement, le bourgeon se retrouve recouvert d'une structure spécialisée appelée « crête apicale » ou AER « Apical Ectoderm Ridge » (figure 2), qui s'étend le long de l'extrémité distale du bourgeon et exerce une action mitogénique sur le mésenchyme permettant la croissance du bourgeon.

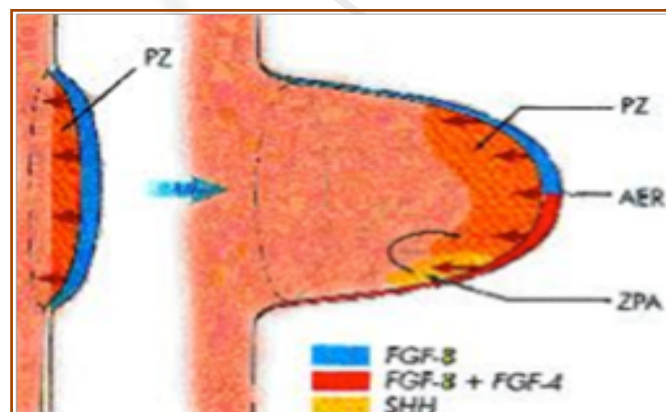


Figure 2. Crête Apicale : AER. Malformations congénitales des membres. Sauramp [7].

Toutefois, ces cellules sont dans un état indéterminé et doivent recevoir des signaux nécessaires à la formation de structure correctement agencées le long des axes du bourgeon : proximo-distal, antéro-postérieur et dorso-ventral (figure 3).

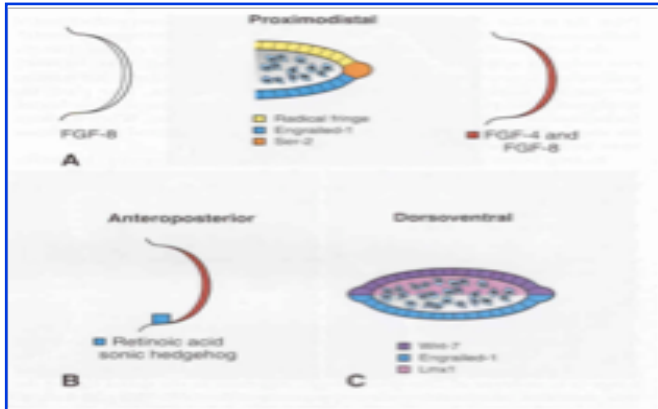


Figure 3. Agencement des structures le long des axes du bourgeon du membre.

Malformations congénitales des membres. Sauramp [8].

Il est suggéré que le mésoderme intermédiaire situé entre la colonne somatique et le mésoderme latéral soit la source de ces signaux qui induisent la formation et la croissance du bourgeon. Le facteur de croissance IGF - 1 (Insuline -Like Growth Factor -1), produit par la membrane intermédiaire, est impliqué dans le phénomène d'induction des membres ; tout comme la molécule de la famille des fibroblastes FGF (Fibroblast Growth Factor) dont le FGF -8 est le facteur crucial pour l'induction des membres [8].

La crête apicale, étant le serveur de l'FGF, contrôle grandement la croissance des bourgeons des membres. Son excision interrompt la croissance du bourgeon et aboutit à un membre tronqué et dépourvu de structure ; à l'opposé, sa greffe induit la formation d'un membre dupliqué ou surnuméraire [9,10].

#### D'UNE ANOMALIE DE LA MAIN À UNE MALADIE OSSEUSE RARE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Une anomalie de la main peut faire partie intégrante d'une maladie osseuse rare d'origine génétique. De la vie intra utérine à l'adolescence, toute malformation de la main révélée, est considérée comme un indice qui doit faire rechercher une maladie osseuse d'origine génétique.

##### 1. Pendant la vie intra utérine

Le diagnostic est échographique  
Toute découverte de main très courte contrastant avec un macro crâne doit faire penser à une anomalie de croissance osseuse (ostéo-chondrodysplasie).

Le syndrome de côtes courtes (figure 4) réputé par sa rareté et sa létalité est souvent révélé par la polydactylie qui lui est constamment associée et plus simple à identifier à l'échographie [11].



Figure 4. Echographie Trans utérine révélant un syndrome de côtes courtes. Les maladies osseuses de l'enfant. Flammarion [11].

##### 2. En périnatal

La main est examinée de visu, les indices sont plus nombreux et les associations sont plus révélatrices.

##### 2.1 L'achondroplasie

Une main trapue avec un écart anormal entre le troisième et le quatrième rayon réalisant avec le pouce un aspect « en trident » (figure 5), peut révéler une achondroplasie qui est l'ostéo-chondrodysplasie la plus fréquente et la plus connue. Elle se caractérise cliniquement par une petite taille (nanisme rhizomélisque assez sévère) associée à des déformations squelettiques modérées mais très caractéristiques (figure 6) : une hyperlordose de genu varum, parfois un canal rachidien étroit responsable de complications neurologiques. C'est une affection génétique qui touche un enfant sur 25 000 naissances environ. Elle se transmet selon un mode autosomique dominant. Cependant, 90 % des nouveaux cas naissent de parents sains (cas sporadiques) [12].



Figure 5. Aspect radiologique d'une main trapue avec un écart anormal entre le troisième et le quatrième rayon réalisant avec le pouce un aspect en trident.

Figure 6. Morphotype de l'achondroplasie : nanisme rhizomélisque.

Le gène responsable de la maladie est le gène FGFR3 (fibroblast-growth factor receptor 3), localisé en 4p16.3 et qui s'étend sur 16,5 kb (19 exons) [13].

##### 2.2 Le syndrome de BINDER

Un brachytéléphalangisme (doigts courts et épais) (figure 7) avec une dysmorphie faciale doit faire penser au syndrome de BINDER (chondrodysplasie ponctuée) dans lequel la brièveté des phalanges demeure un signe constant et permet de poser le diagnostic à postériori après disparition des calcifications. Cette pathologie est due à une mutation du gène ARSE en Xp qui entraîne un déficit en arylsulfatase E dans le système de Golgi [14].



Figure 7. Aspect radiologique montrant une main trapue avec un brachytéléphalangisme.

Outre la chondrodysplasie ponctuée, on trouve une hypoplasie nasomaxillaire et une brachytéléphalangie (phalanges terminales courtes). Bien que la plupart des patients mènent une vie normale, certains présentent des troubles respiratoires liés à l'hypoplasie nasale ou à des calcifications trachéo-bronchiques. Certains présentent une sténose du canal vertébral cervical et/ou une instabilité des vertèbres cervicales et parfois des malformations cardiaques (CIA, CIV, canal artériel) et oculaires (cataracte, petits nerfs optiques) [15].

### 2.3 La dysplasie diastrophique

Une implantation anormale du pouce en abduction avec un aspect ovoïde des métacarpiens ainsi qu'une maturation prématurée des points carpiens (figure 8) révèlent une dysplasie diastrophique. Cette maladie est également connue sous le nom de «nanisme diastrophique». Elle se caractérise par la petitesse des bras et des jambes, le développement anormal des articulations ainsi que des courbures anormales de la colonne vertébrale (scoliose et/ou cyphose) [13]. La transmission est autosomique récessive dont le gène responsable est connu sous le nom DIDST (de Diastrophic Sulfate Dysplasie Transporteur Gene), localisé sur le bras long (q) du chromosome 5 [16].



Figure 8. Aspect ovoïde des métacarpiens caractéristique d'une dysplasie diastrophique.

### 2.4 La déformation de Madlung

C'est une subluxation antérieure spontanée et progressive du poignet qui, lorsqu'elle est congénitale, peut révéler une dysplasie mésomélique et plus particulièrement la dyschondrostéose de Leri-Weil. C'est une maladie génétique rare caractérisée par un raccourcissement du bras, de l'avant-bras et un alignement anormal du poignet, appelée déformation de Madlung (figures 9,10). L'anomalie génétique en cause est une mutation du gène SHOX ou ses éléments régulateurs. Ces altérations génétiques sont transmises selon un mode autosomique ou pseudoautosomique dominant. Le diagnostic est souvent fait tardivement à l'adolescence. Il est fait précocement lorsque le tableau clinique est dominé par le retard statural [17,18].

### 2.5 Le syndrome de Stüve Wiedmann

Une campotodactylie, qui est une brièveté avec flexum des doigts, doit toujours faire penser au syndrome de Stüve Wiedmann (dysplasie avec une incurvation diaphysaire) notamment lorsqu'un pied bot varus équin s'y associe (figures 11,12). Le syndrome de Stüve Wiedmann est une maladie squelettique congénitale rare (30 cas rapportés dans la littérature) et qui se caractérise par la petite taille des os longs des quatre membres et une campotodactylie.

Certains tableaux cliniques peuvent être sévères et engagent le pronostic vital, souvent, par hyperthermie ou détresse respira-

toire. La maladie est héritée selon un mode autosomique récessif [11,19].



Figure 9. Aspect radiologique dans la déformation de Madlung : brièveté de l'ulna, incurvation et déviation médiale du radius



Figure 10. Déformation de Madlung avec brièveté de l'avant-bras et subluxation antérieure du poignet.



Figure 11. Morphotype du syndrome de Stüve Wiedmann avec petite taille des quatre membres.



Figure 12. Dysplasie et incurvation diaphysaire des os longs.

## 3. Autour de l'enfance et de l'adolescence

Les révélations diagnostiques sont plus avisées car la croissance offre plus d'indices et accentue les anomalies, autrefois discrètes.

### 3.1 L'accrodysostose (dysplasie accroméliques)

Elle peut facilement être révélée sur une main courte avec épiphyse en « cône » et fusion métaphysaire avancée (figures 13,14).

Il s'agit d'un syndrome extrêmement rare, caractérisé par une malformation des os des mains et des pieds qui sont anormalement courts (dysostose périphérique), une hypoplasie nasale et un retard mental. Il peut y avoir aussi un retard de la croissance, une petite taille et un faciès particulier. Occasionnellement, on peut constater une augmentation des espaces inter-pédiculaires vertébraux, une augmentation de l'angle mandibulaire et une perte de l'audition. Un aspect granulé au niveau des épiphyses ainsi que des anomalies caractéristiques des os métacarpo-phalangiens guident le diagnostic. L'étiologie de l'accrodysostose est inconnue. La plupart des cas rapportés sont sporadiques ; quelques-uns sont familiaux à hérédité autosomique dominante. Le diagnostic prénatal repose sur l'échographie de haute définition [20,21].



Figure 13. Aspect radiologique des épiphyses en cône et fusion métaphysaire avancée caractéristique d'une accrodysostose.



Figure 14. Aspect de main courte et trapue dans l'accrodysostose.



Figure 16. Syndrome de Maffuci : association de chondromes à de multiples hémangiomes

### 3.2 La métachondromatose et le syndrome de Maffuci

Dans le cadre d'une « chondrodysplasie » avec développement anarchique du tissu osseux et cartilagineux, la tuméfaction d'un doigt doit faire penser à une métachondromatose. Les premiers signes de la maladie apparaissent pendant les 10 premières années de vie. Dans la plupart des cas, les ostéochondromes sont localisés au niveau des mains et des pieds, plus particulièrement sur les doigts et les orteils. Ils n'entraînent pas de raccourcissement ou d'incurvation des os longs, ni de déformation ou de subluxations articulaires. Les lésions peuvent diminuer en taille ou régresser spontanément. Toutefois, l'évolution peut être sévère soufflant les métaphyses (figure 15), ralentissant la croissance et pouvant aboutir à une monstruosité morphogénique et un handicap majeur [22].



Figure 15. Aspect radiologique de métachondromatose soufflant les corticales.

Les métachondromes s'associent parfois à des angiomes multiples et définissent ainsi la maladie de Maffucci dont le pronostic est plus sombre (figure 16). Il s'agit d'une dysembryoplasie mésodermique non héréditaire très rare, classiquement définie par l'association de chondromes à de multiples hémangiomes des tissus mous. Ce syndrome est associé à un risque accru de dégénérescence maligne sarcomateuse aussi bien des lésions osseuses que vasculaires d'où la nécessité d'une surveillance régulière. Il existe une grande variabilité dans l'expression de la maladie qui reflète bien l'hétérogénéité génétique. Plusieurs études ont examiné l'implication de la génétique dans l'étiopathogénie du syndrome de Maffucci. Certains auteurs ont suggéré qu'une mutation du gène du récepteur de type 1 à la parathormone (PTHrP1) pourrait en être responsable [23].

### 3.3 Les mucopolysaccharidoses

Le syndrome du canal carpien connu comme une pathologie de l'adulte, lorsqu'il est révélé chez l'adolescent, doit faire penser aux mucopolysaccharidoses et incite à rechercher les autres signes qui complètent le tableau tels qu'une raideur du poignet, une griffe des doigts et des orteils, un cou court ou une cyphose etc. (figure 17). Les mucopolysaccharidoses sont des maladies génétiques rares dues à l'accumulation anormale de composés appelés glycoaminoglycane (ou mucopolysaccharides) dans les cellules du corps. Cette accumulation se produit surtout dans les os, les articulations, les yeux, le cœur et le cerveau et entraîne généralement un développement osseux anormal, une surdité, une baisse de la vision, une atteinte cardiaque et, dans les cas les plus graves, un déficit intellectuel [24].



Figure 17. Morphotype des mucopolysaccharidoses : cou court, cyphose, griffe des doigts.

Le diagnostic est difficile à faire car les premières manifestations de la maladie sont assez communes, comme la présence de hernies inguinales et ombilicales, un encombrement du nez et des voies respiratoires avec infections à répétition, otites répétées conduisant à une baisse de l'audition. Les signes d'appel qui poussent les parents à consulter sont surtout l'existence d'une cyphose, d'un enraidissement progressif des articulations ou d'opacités cornéennes. Les mucopolysaccharidoses sont des maladies génétiques héréditaires, elles sont dues à l'anomalie d'un gène situé sur le chromosome 4. La sévérité de la maladie dépend du défaut du gène (c'est-à-dire de la mutation) qui entraînera la production d'une enzyme fonctionnant un petit peu ou bien pas du tout [24].

### 3.4 La pycnodysostose

Une main courte et des doigts particulièrement trapus avec à la radiographie un aspect densifié des os contrastant avec des phalanges distales grêles et fragmentées comme dans une lyse (figure 18), sont suffisamment révélateurs d'une pycnodysostose (du grec pycnos= dense; dys= défectueux et osteon = os). C'est une dysplasie osseuse rare (1 cas pour 100000). L'étiologie est génétique à transmission autosomique récessive avec une prévalence identique dans les deux sexes. Comme pour toutes les maladies à transmission autosomique récessive, la consanguinité augmente le risque; ainsi la pycnodysostose est associée à la consanguinité dans 30% des cas.



Figure 18. Aspect densifié des os contrastant avec des phalanges distales grêles et fragmentées.

Elle a été décrite pour la première fois par Maroteaux et Lamy en 1962. Elle est due à un déficit en cathepsine K, enzyme jouant un rôle primordial dans la résorption osseuse par les ostéoclastes. Elle dégrade les protéines de la matrice osseuse: collagène de type 1, ostéopontine et ostéonectin. Le gène codant pour cette enzyme est localisé au niveau du chromosome 1q21. Ceci se traduit par des os particulièrement denses et fragiles du fait des troubles du remodelage osseux que présentent ces patients [22]. La pycnodysostose se caractérise par un retard staturo-pondéral, des membres courts et massifs, des extrémités atrophiques (lyse des troisièmes phalanges distales), une absence de fermeture des fontanelles antérieures, des bosses frontales et un élargissement des sutures crâniennes. Les manifestations maxillo-faciales et buccales de cette maladie sont très nettes (figure 19) ; les patients présentent une hypoplasie du maxillaire et de la mandibule avec un angle mandibulaire ouvert et parfois absent, un retard d'éruption des dents définitives et un encombrement dentaire important. La prévalence de la pathologie carieuse et parodontale est également plus élevée [22,25].



Figure 19. Morphotype de la pycnodysostose : retard staturo-pondéral, des membres courts et massifs, des extrémités atrophiques.

### 3.5 La maladie de Munshmeyer

Une agénésie de la main lorsqu'elle s'associe à un hallux valgus bilatérale sur mono phalangisme doit faire rechercher une induration musculaire, très révélatrice d'une fibrodysplasie ossifiante progressive ou «Maladie de Munshmeyer». Extrêmement rare, elle touche en moyenne 1 personne sur 2 millions. Décrite pour la première fois en 1648 par Patin. Cette affection est décrite essentiellement chez le jeune enfant et touche indifféremment les deux sexes: 41% des cas sont dépistés avant l'âge de 2 ans, 80% avant 10ans et 95% avant 15 ans. Il ne semble pas que l'ethnie, la race, le sexe ou la géographie constituent des facteurs de prédisposition, cependant, un facteur génétique est vraisemblable avec la survenue d'une mutation spontanée du gène ACVR1 porté sur le chromosome 4 de transmission autosomique dominante, codant pour un récepteur des protéines BMP4 impliquées dans la croissance et le modelage de l'os. La symptomatologie associe un fébricule à l'apparition de tuméfactions inflammatoires touchant les tissus conjonctifs et les muscles. Celles-ci vont s'ossifier et s'étendre progressivement à toutes les régions du corps en formant des ponts osseux (figure 20).



Figure 20. Ossification des muscles striés et aspect des ponts osseux.

Ce processus affecte initialement les muscles du cou et les muscles paravertébraux avec une extension suivant un schéma proximo-distal et crânio-caudal. Les atteintes vont alors toucher les épaules, le rachis lombaire puis les hanches (figure 21).

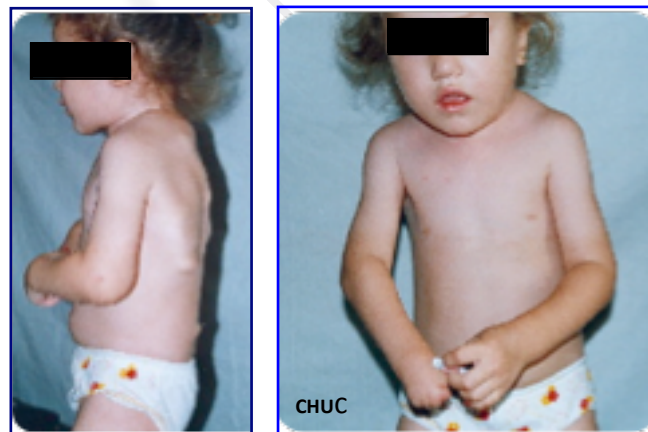


Figure 21. Aspect typique de la maladie de Munshmeyer : main trapue et nodules d'ossification musculaire.

Plus tard, les articulations distales peuvent être atteintes vers la 3<sup>ème</sup> décennie de la vie. Cependant, selon Munshmeyer, les muscles qui ne s'insèrent pas sur le squelette par leurs deux extrémités sont épargnés, ce qui explique le respect des muscles oculaires, du diaphragme, de la langue, du pharynx, du larynx et des muscles lisses [26].

### 3.6 Le syndrome d'APERT

Dans le cadre d'un trouble de la formation ou la différenciation des segments, la syndactylie et la polydactylie sont les malformations les plus fréquentes (1/700). Une syndactylie n'est évidente à l'échographie anténatale que s'il s'y associe une fusion osseuse d'autres anomalies. Elle est souvent isolée, mais peut s'intégrer dans le cadre de syndrome polymalformatif tel que le syndrome d'APERT (figure 22) [27,28]. Décrit en 1906 par le docteur Apert, ce syndrome polymalformatif se caractérise par :

- une crâniosynostose (fusion prématurée des sutures crâniennes);
- des anomalies crâniofaciales (hypoplasie de l'étage moyen) ;
- une syndactylie symétrique des doigts cutanée et osseuse au niveau des mains (figure 23) et parfois des pieds donnant un aspect de doigts en mouffles ;
- un retard mental de degré variable, qui est le plus souvent associé ;
- des anomalies cardiaques et viscérales parfois.

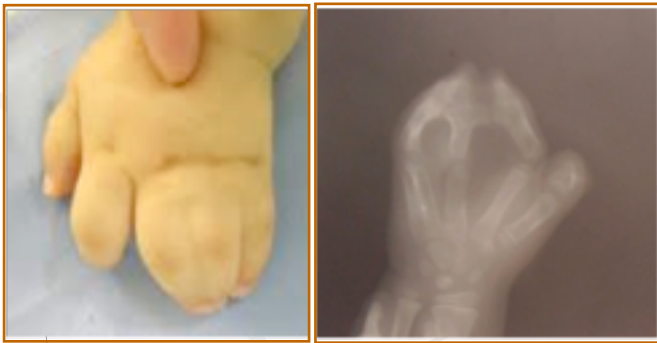


Figure 22. Syndactylie cutanée et osseuse des mains.



Figure 23. Dymorphie faciale typique du syndrome d'Apert.

Cette pathologie rare (fréquence estimée à 1/160 000) appartient au groupe des crâniosynostoses dans lequel elle représente seulement 4 à 5 % des étiologies.

Elle se transmet selon un mode autosomique dominant, mais la plupart des cas sont le plus souvent sporadiques. Le gène incriminé dans le syndrome d'Apert est le gène FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2), localisé sur le chromosome 10 (10q26) [29].

La polydactylie et la duplication du pouce, majoritairement unilatérale et isolées, sont souvent banalisées. La décision d'un traitement chirurgical est souvent hâtive et sans exploration aucune alors qu'elles peuvent faire partie d'un syndrome polymalformatif telle qu'une céphalo polysyndactylie.

### 3.7 La mélorhéostose

Elle peut être découverte chez l'adolescent ou le jeune adulte suite à une douleur et/ou une déformation de la main avec à la radiographie l'aspect pathognomonique de la maladie de condensation osseuse en « coulée de bougie », parallèle à l'axe de l'os et n'épargnant pas les épiphyses. La mélorhéostose apparaît toujours de façon isolée et est de bon pronostic [22]. Il s'agit d'une ostéopathie génétique hyperostosante rare, caractérisée par une synthèse anormale de tissu osseux entre l'os pré-existant et le périoste, avec pour conséquence un épaississement de la corticale et une modification de la configuration de l'os. Des données récentes apportées par la biologie moléculaire ont permis d'identifier le gène responsable de cette maladie constitutionnelle, qui est localisé sur le chromosome 5. Dans la majorité des cas, le diagnostic est fait par l'examen clinique et les radiographies standards [30].

### CONCLUSION

Les maladies osseuses d'origine génétique sont rares, souvent méconnues et de diagnostic difficile. Les structures anatomiques qui se développent sous le contrôle de facteurs génétiques, voient leurs cycles perturbés entraînant des anomalies de gravité très variables, dont celles de la main sont les plus fréquentes et les plus expressives. Une main malformative est souvent incluse dans un syndrome de maladie osseuse d'origine génétique. Sa révélation, depuis la vie intra-utérine jusqu'à l'adolescence, ne doit pas être banalisée car elle est l'indice et peut être le fil conducteur vers le diagnostic de ces syndromes. L'analyse de l'embryogénèse et le rôle des intervenants moléculaires a permis de comprendre le rapport entre une anomalie de la main et un syndrome polymalformatif complexe. Le lien diagnostique entre une malformation de la main et une maladie osseuse rare d'origine génétique doit être établi afin de reconnaître précocement ces pathologies et optimiser leur prise en charge.

### RÉFÉRENCES

1. E.U. « Malformation des doigts », Encyclopædia Universalis [en ligne], consulté le 11 juillet 2017. URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/malformation-des-doigts/>
2. Ardaens Y, Kholer M, Manouvrier S, Dewisme L. Pathologie des membres et des extrémités Février 2001.
3. Cormier-Daire V. Maladies Osseuses Constitutionnelles. Université Paris Descartes, 2015-2016.
4. Langman J, Sadler TW. Embryologie médicale. 6<sup>ème</sup> Edition. Paris. Edition Pradel. 1996.
5. Larssen JL. Embryologie humaine. Bruxelles. DeBoeck. Université 1996
6. Lambert JK. embryologie descriptive des membres. Les anomalies congénitales du membre supérieur. GEOP ; Sauramps Medical.
7. Le Merrer M. Genétique et malformation congénitale du membre supérieur. Les anomalies congénitales du membre supérieur. GEOP. Sauramps Medical.
8. Dolle P. Biologie moléculaire du développement des membres. Les anomalies congénitales du membre supérieur. GEOP. Sauramps Medical.
9. Crosseley PH, Martin GR. The mouse Fgf8 gene encodes a family of poypeptides and is expressed in regions that direct outgrowth and patterning in the developing embryo. Development. 1995; 121: 439-451.

10. **Vogel A, Rodriguez C.** Involvement of Fgf8 in initiation, outgrowth and patterning of the vertebrate limb. *Development*. 1996; 378: 716-720
11. **Lacombe D, Philip N.** Syndromes dysmorphiques. Novembre 2013.
12. **Maroteaux P, Le Merrer M.** Les maladies osseuses de l'enfant. Flammarion Médecine-Sciences. 2002.
13. **Haddad J, Langer B.** Médecine fœtale et néonatale. Springer-Verlag France, Paris 2004.
14. **Hoarau A.** Chondrodysplasie ponctuée avec brachytéléphalangie : forme récessive liée à l'X : à propos d'une famille avec délétion interstitielle en Xp22.23.
15. **Veyckemans F, Scholtes JL.** Syndromes et maladies rares en pédiatrie.
16. **Feingold J.** Génétique médicale. Acquisition et perspectives. INSERM. Août 2008; 2.
17. **Caplan M, Weil J.** Maladies osseuses constitutionnelles. l'Expansion-scientifique française. Août 2008.
18. **Kelikian H.** Congenital Deformities of the Hand and Forearm. Saunders, 1974. Août 2008.
19. **Mikeloni D, Jorcyk C, Tawara K.** Stüve-Wiedemann syndrome: LIFR and associated cytokines in clinical course and etiology. Published: 12 March 2014.
20. **Silve C, Clauser E, Linglart A.** Acrodysostosis. *Horm Metab Res*. 2012 Sep; 44(10):749-58. Epub 2012 Jul 19; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815067>. Accessed 11/1/2016.
21. **Caroline S.** Acrodysostosis. Orphanet. August 2015; [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=950](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=950). Accessed 11/1/2016.
22. **Le Merrer M, Lambot K.** Maladies osseuses constitutionnelles. EMConsulte ; 31-132-A-10
23. **Ichchou L.** Syndrome de Maffucci. *Rev Mar Rhum*. 2012; 21: 30-3.
24. **Guffon N, Bloch-Zuppan A.** La mucopolysaccharidose de type I. Encyclopédie Orphanet Grand Public. [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType1-FRfrPub132.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType1-FRfrPub132.pdf) | Octobre 2009.
25. **Bléno K, Tréguer A, Valette G, Boisramé-Gastrin S.** La pycnodysostose : à propos d'un cas clinique. 60<sup>ème</sup> Congrès de la SFCO, 03008 (2013). Owned by the authors, published by EDP Sciences, 2013.
26. **Sator H, Dafiri R, Chat L.** A propos d'une forme rare de la myosite ossifiante progressive de Munchmeyer ; *The Pan African Medical Journal* ; 2015 ; 20 : 416
27. **Benmiloud S, Chaouki S, Athmani S.** Le syndrome d'Apert. *The Pan African Medical Journal* 2013; 14 : 66. Publication en ligne 2013 févr. 18. French: 10.11604/pamj.2013.14.66.2178.
28. **Orega M, Migan Y, Oulai SM, Andoh J.** La maladie d'Apert: à propos d'une observation. *Médecine d'Afrique Noire*. 1999; 46 (5).
29. **Elmahi J.** Manifestations orthopédiques du sd d'Apert et leurs PEC: à propos de 07 cas et revue de la littérature. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. DSpace ; <http://hdl.handle.net/123456789/15553> Date: 2017.
30. **Tabache F, Hommadi A, Hassikou H, Baaj M, Hadri L.** Mélorhéostose monomérique : une ostéopathie exceptionnelle. *La Lettre du Rhumatologue* N° 345 - octobre 2008.