

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 294

OSTEOPETROSE DE L'ENFANT
(A PROPOS DE 03 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zahra LAALOU

Née le 25 Janvier 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Ostéopétrose – Enfant – Ostéomyélite du maxillaire –
Greffes de moelle osseuse.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. T. BENOACHANE

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. F. Z. EL ALAMI

Professeur de Traumatologie Orthopédique Pédiatrique

Mme. M. EL KABABRI

Professeur Agrégé de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAC
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSADID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Said*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BIIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootéchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.



A Mes très chers parents

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



A mon cher fiancé Abdelhakim

Tu m'as toujours soutenue et encouragée, par ton amour infini, ton aide indispensable et ta constante disponibilité à diverses occasions.

Je te dédie ce travail qui ne saurait traduire mon profond amour. Que dieu tout puissant te préserve une longue vie pleine d'amour, santé, bonheur et prospérité.



A ma chère sœur Adila et son époux Rachid

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude
et ma profonde reconnaissance et mon amour.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage
de mon respect et mon amour éternel.*

A mon frère Abdelali

*Tu m'as toujours encouragée, ton aide et ta bonne humeur me furent
d'un grand secours durant toutes ces années d'études.*

Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.



*A ma belle mère Latifa, mes belles sœurs Houda, Kaoutar
et Safia.*

*A mes beaux frères Abdelhafid, Abdelatif et son épouse
Karima.*

*Vous m'avez tous soutenue et encouragée. Que ce travail soit le témoin
de ma profonde affection, en vous souhaitant beaucoup de bonheur.*

A tous les membres de la famille

*Je vous souhaite une vie pleine de joie, de santé et de prospérité, je vous
aime tous.*



A mes chers (es) amis (es)

*Sanae, Hasnae, Fatima Zahra, Soumaya, Latifa, Fatima, Ibtissam,
Abdelfettah, Noureddine, Khalil, Youssef, Taib, Salek.....*

*Merci pour votre écoute, vos coups de main, votre réconfort, votre
compagnie, votre perpétuel soutien... pour tout, je vous remercie du
fond du cœur.*



A

Tous les étudiants de ma Promotion.

Les étudiants de médecine.

A tous les patients qui me seront confiés.

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui m'aiment.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.





Remerciements



A

Notre maitre et Président de thèse

Monsieur BENTAHILA Abdelali

Professeur en Pédiatrie CHU Ibn Sina

*L'honneur que vous nous accordez en présidant ce travail, n'a d'égal que
notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre haute
estime et notre grand respect.*



A

*Notre maitre et Rapporteur
de thèse monsieur BENOUACHANE Thami
Professeur en Pédiatrie CHU IBN SINA*

*En acceptant d'encadrer ce travail, vous nous êtes fait un grand
honneur, Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et aidé à
mener à bien cette thèse.*

*Veillez, Monsieur, accepter l'expression de notre
dévouement, notre profond respect et notre reconnaissance.*



A

Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur El Alami Z. F

Professeur à la faculté de médecine

Chirurgie Orthopédique Pédiatrique CHU Ibn Sina

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail, nous sommes très sensibles à votre
gentillesse, votre accueil très aimable et votre aide précieuse.*

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.



A

Notre Maître et Juge de Thèse

Professeur El Kababri Maria

Professeur Agrégé en Pédiatrie CHU Ibn Sina

*Nous avons l'honneur de vous compter parmi les membres
du jury de notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect
et nos vifs remerciements*





Sommaire



Introduction	1
Matériel et méthodes	4
I. Description de notre étude	5
II. Observations	6
1. CAS N° 1 : 12054/2008	6
2. CAS N° 2 : 11128/2009	10
3. CAS N° 3 : 7394/2013	11
III. TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS	14
Discussion	15
I. Terminologie et evolution des connaissances	16
II. Pathogénie	20
1. Généralités	20
2. Mécanismes cellulaires responsables de la résorption osseuse	22
3. Principaux mécanismes pathogéniques de l'ostéopétrose commune	28
4. Anomalies génétiques dans l'ostéopétrose humaine	30
5. Mécanismes pathogéniques dans l'ostéopétrose due à un déficit en AC II	33
6. Histopathologie	34
III. Ostéopétrose autosomique récessive	37
1. Epidémiologie	37
2. Etude génétique	38
3. Signes cliniques	41
3.1. Signes généraux :	41
3.2. Signes neurosensoriels:	45
3.3. Signes bucco-dentaires :	47
3.4. Signes squelettiques:	52
3.5. Les troubles psychomoteurs:	52
4. Signes radiologiques	53
5. Signes biologiques	61
6. Autres examens complémentaires	63

6.1. Examen ophtalmologique :	63
6.2. La ponction biopsie osseuse :	64
7. Complications	64
7.1. Ostéomyélite des maxillaires : principale complication	64
7.2. Autres complications:	71
IV. Autres formes cliniques d'ostéopétrose	73
1. Ostéopétrose à mode de transmission autosomique dominante (OAD)	73
1.1. Epidémiologie	73
1.2. Etude génétique	74
1.3. Signes cliniques	74
1.4. Signes biologiques	77
1.5. Signes radiologiques	77
1.6. Traitement	79
2. Ostéopétrose liée à un déficit en Anhydrase Carbonique II (syndrome de Guibaud)	79
2.1. Epidémiologie	79
2.2. Etude génétique et moléculaire	79
2.3. Signes cliniques	81
2.4. Signes biologiques	81
2.5. Traitement	82
3. Ostéopétrose intermédiaire	82
3.1. Epidémiologie	82
3.2. Etude génétique	82
3.3. Signes cliniques	82
3.4. Traitement	83
4. Ostéopétrose et maladie de stockage neuronal	83
4.1. Epidémiologie	83
4.2. Etude génétique	83
4.3. Signes cliniques	84
4.4. Traitement	84
5. Ostéopétrose létale	85

6. Ostéopétrose post-infectieuse	85
V. Diagnostic différentiel	86
VI. Traitement.....	93
A. Moyens	93
1. Traitement curatif : « la greffe de moelle osseuse »	93
2. Traitements palliatifs :	96
2.1. Régime pauvre en calcium :	97
2.2. Administration de la parathormone, de la vitamine A et de la vitamine D :	97
2.3. Glucocorticoïdes :	97
2.4. M-CSF (facteur de stimulation des macrophages) :	98
2.5. Interféron gamma-1b recombiné :	98
2.6. Agents antirétroviraux :	99
3. Traitement symptomatique :	99
3.1. Traitement de l'anémie et de la thrombopénie	99
3.2. Traitement des infections :	99
3.3. Traitement orthopédique :	100
3.4. La décompression chirurgicale des nerfs :	100
3.5. Traitement alcalinisant :	101
3.6. Traitement des manifestations orales :	101
B. Stratégies thérapeutiques :	106
VII. Pronostic	109
VIII. Conseil génétique.....	110
Conclusion	112
Résumés	115
Bibliographie	119



Introduction



L'ostéopétrose est une maladie métabolique osseuse rare liée à une anomalie fonctionnelle des ostéoclastes, cellules d'origine hématopoïétique de la lignée macrophagique.

La maladie se caractérise par des fractures osseuses spontanées et répétitives, dues à une fragilité accrue du tissu osseux et par un comblement des cavités médullaires hématopoïétiques par de l'os sclérotique.

Elle est décrite pour la première fois par l'Allemand Albers-Schönberg en 1904, suite à un examen radiologique d'un jeune homme de 26 ans ayant présenté de multiples fractures osseuses.

A cette époque, elle est appelée maladie des os de marbre du fait de l'aspect radiologique condensé de la trame osseuse. En 1993, seuls 300 cas sont décrits dans la littérature selon Shapiro.

La maladie se présente sous 2 formes :

- La forme bénigne autosomique dominante de l'adulte souvent découverte fortuitement à l'occasion d'une complication ou d'un examen radiologique,

- et la forme autosomique récessive infantile qui est très hétérogène. En effet, cette classe est le plus souvent maligne, sa prévalence est d'environ 1/200000 naissances vivantes avec un pronostic très sombre.

- Mais elle peut être aussi intermédiaire, ou associée à un déficit en anhydrase carbonique II ou à des maladies de surcharges neurologiques.

L'ostéopétrose constitue un exemple de maladie osseuse intéressante car elle permet d'observer les effets liés à un trouble de la résorption osseuse.

Le dysfonctionnement des ostéoclastes se traduit par des perturbations primaires ou secondaires touchant de nombreux systèmes tels que le squelette et l'appareil locomoteur, la vision, l'audition, le système nerveux, l'hématopoïèse, le tractus gastro-intestinal et la cavité buccale.

Sur le plan odontologique, cette pathologie présente un impact important sur la formation des maxillaires et l'odontogénèse et nécessite une prise en charge spécifique.

Nous nous sommes intéressées aux données récentes concernant l'ostéopétrose, notamment la forme autosomique récessive qui sera développée dans cette étude.

Cette étude sera illustrée de 03 cas d'ostéopétrose autosomique récessive suivis dans le service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat.



Matériel et méthodes



I. Description de notre étude

Cette étude a été réalisée au sein du service Pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de 03 cas d'ostéopétrose, colligés entre décembre 2008 et juin 2013. Un dossier, ininterprétable, a été exclu de cette étude.

L'étude des dossiers a été basée sur les observations des médecins du service à partir du 1^{er} contact.

La description des cas a été faite à l'aide des paramètres suivants :

Les données épidémiologiques :

- âge
- sexe

Les données anamnestiques :

- consanguinité
- cas similaires dans la famille
- symptomatologie fonctionnelle

Les données de l'examen clinique et de la biologie :

- retard de croissance
- hépato splénomégalie
- atteinte hématologique
- atteinte visuelle

- atteinte auditive
- atteinte du système nerveux central (hydrocéphalie) ;
- morphologie / atteinte osseuse.

Les données de l'évaluation radiologique : densité osseuse / présence ou non de fractures.

Les données thérapeutiques et évolutives : les complications immédiates et à long terme.

II. Observations

1. CAS N° 1 : 12054/2008

Mouad, nourrisson de 04 mois (né le 19/08/2008), de sexe masculin est l'unique de sa famille, habitant Salé et son père est mutualiste. Il est issu de parents consanguins du 1^o degré. Il est admis le 06 /12/2008 au service de Pédiatrie IV de l'hôpital d'enfants de Rabat, pour prise en charge d'une anémie avec hépatosplénomégalie.

La symptomatologie remonte à 03mois par l'installation progressive d'une pâleur cutanéomuqueuse sans ictère ni fièvre ayant motivé la pratique d'une NFS et son admission dans le service PIV.

L'examen général a trouvé un nourrisson conscient, tonique, présentant une pâleur palmo-plantaire et des muqueuses, une macrocranie, une exophtalmie bilatérale avec un regard en coucher de soleil et une dysmorphie crânio-faciale.

Son périmètre crânien a été de 44cm (+2DS), sa taille de 55cm (-2DS) et son poids de 6kg (M) avec un pouls à 150 battements /min.

A l'examen clinique, on a trouvé : une hépatomégalie à 3TDD et une splénomégalie.

Le bilan biologique a montré comme anomalies une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une thrombopénie et une hypocalcémie.

L'échographie abdominale a objectivé une hépatomégalie d'échostructure homogène et une splénomégalie homogène.

La radiographie pulmonaire (figure 1), complétée par des radiographies du squelette (figures 2, 3 et 4), ont objectivé une ostéocondensation en faveur de l'ostéopétrose.



Figure 1



Figure 2



Figure 3



Figure 4

Les radiographies du squelette (figures 1, 2, 3 et 4) montrent:

- une ostéocondensation intéressant le rebord orbitaire et maxillaire donnant un aspect de loup de carnaval.
- un aspect irrégulier de la métaphyse inférieure des deux os de l'avant-bras et de la métaphyse supérieure du fémur.
- une ostéocondensation des os iliaques et des vertèbres.

Le bilan radiologique standard a été complété par une TDM orbito-cérébrale qui a objectivé la présence d'une densification diffuse des os de la base du crâne et de la face prédominant au niveau des rochers et des sphénoïdes qui sont discrètement hypertrophiés et une discrète densification de la voûte du crâne (figure 5).



Figure 5

Le nourrisson avait reçu :

- une transfusion : 100cc de CGR
- une perfusion de calcium :

*0,5ml de gluconate de Ca^{++} à 10% en IVL en 10mn puis

*SG 10% : 250cc /12h + 0,75g de NaCl + 0,4g de KCl + 15ml (1 ampoule et 1/2) de gluconate de Ca^{2+} à 10%.

- un traitement par voie orale comprenant :

1 / Novoclin : dose n°6 x3/j.

2 / Ison.

3/calcium sirop: 1 càc x3/j.

4/ Stérogyl 15: ½ ampoule en prise unique.

2. CAS N° 2 : 11128/2009

Mohammed est un enfant de 10 ans, de sexe masculin et 2^{ème} d'une fratrie de 2. Il a comme antécédent pathologique une consanguinité des parents du 1^{er} degré et un frère présentant un RPM.

Il a été hospitalisé dans le service PIV à l'hôpital d'enfant de Rabat en septembre 2009 pour prise en charge d'une ostéopétrose dont le diagnostic a été déjà posé au bilan radiologique ayant objectivé une ostéocondensation diffuse. Cette ostéopétrose s'est compliquée d'une pancytopenie d'où son admission dans le service.

L'examen général à l'admission en 2009 a trouvé une pâleur cutanéomuqueuse avec une dysmorphie faciale et un retard psychomoteur.

A l'examen clinique on a noté une splénomégalie à 2 TDD et une hépatomégalie.

L'hémogramme a montré une anémie profonde à 4,4g/dl, normocytaire avec une thrombopénie à 66.000 plaquettes/mm³ et une neutropénie modérée.

Le reste du bilan biologique standard a montré comme seule anomalie une CRP à 33,80mg/l et une calcémie à la limite inférieure de la normale de 83 mg/l.

Il a reçu une transfusion de concentré de globules rouges (CGR) et a été mis sous antibiothérapie à large spectre en parentéral pendant une semaine avec relai par voie orale après avoir quitté l'hôpital.

Mohammed a été par la suite réhospitalisé à plusieurs reprises pour pâleur cutanéomuqueuse avec fièvre sans syndrome hémorragique recevait à chaque reprise une transfusion sanguine avec une antibiothérapie.

Un an après, il a été réhospitalisé pour pâleur avec anémie profonde, une fièvre et une masse mandibulaire gauche avec à la TDM faciale un aspect d'ostéomyélite de la mandibule gauche ayant nécessité sa mise sous perfusion de sérum glucosé avec électrolytes, une antibiothérapie en parentéral à base d'une amoxicilline protégée en plus de la transfusion sanguine en CGR. Par la suite, le malade a été adressé en chirurgie maxillo-faciale avec sa TDM faciale pour la prise en charge chirurgicale de son ostéomyélite mandibulaire puis il a été perdu de vue.

3. CAS N° 3 : 7394/2013

Nouredine est un nourrisson âgé de un an et demi, 2^{ème} d'une fratrie de 02, habitant à Sidi Kacem. Il est issu de parents consanguins du 1^{er} degré et ramedistes. Il est admis le 03 /06/2013 dans le service de Pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat, pour bilan et prise en charge d'une anémie avec hépatosplénomégalie.

La symptomatologie remonte au 31/05/2013 par l'apparition d'un syndrome hémorragique fait de gingivorragies avec hémorragies digestives faites d'hématémèse et de méléna (sang buccal dégluti ?). Cette symptomatologie a évolué dans un contexte de fièvre chiffrée à 39 C°.

L'examen général à l'admission a trouvé un nourrisson conscient, tonique, eupnéique, présentant une pâleur palmo-plantaire et des muqueuses.

Son périmètre crânien a été à 48 cm (+0,5 DS), sa taille à 50 cm (-2DS) et son poids à 6kg (-3DS).

A l'examen clinique, on a trouvé, en dehors de la pâleur, un abdomen distendu avec une hépatomégalie et une splénomégalie.

Le bilan biologique a montré comme anomalies une anémie et une thrombopénie profondes.

L'échographie abdominale a objectivé une hépatomégalie d'échostructure homogène et une splénomégalie homogène.

La radiographie pulmonaire a trouvé une ostéocondensation en faveur de l'ostéopétrose (figure 1).



Figure 1

La TDM cérébrale a objectivé une dilatation modérée des ventricules latéraux et du V3 sans signe de résorption trans-épendymaire, un aspect dense et épais de la voute et de la base du crâne avec fermeture des sutures en faveur d'une ostéopétrose.

Le nourrisson a été transfusé en CGR et en concentrés plaquettaires et a été mis sous ATB à large spectre avec une évolution favorable.

Trois mois après, Nouredine a été réhospitalisé dans un tableau d'anémie aigue ayant nécessité sa transfusion sanguine. Lequel est décédé en cours de transfusion par un arrêt cardio-respiratoire.

III. TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS

Tableau récapitulatif

N° Entrée/ Année	Age	Sexe	ATCD familiaux	Symptomatologie fonctionnelle	Examen clinique	Bilan biologique	Bilan radiologique	Traitement	Evolution
12054/ 2008	04 mois	M	Consanguinité 1 ^o degré	Pâleur cutané- muqueuse	Macrocranie Exophtalmie bilatérale Dysmorphie cranio-faciale HMG et SMG	Anémie normocytaire arégénérative Thrombopénie Hypocalcémie	Echo. abdominale : HMG + SMG. Rx standard: ostéocondensation TDMcrane+ orbites ostéopétrose.	Transfusion CGR. Perfusion + Ca ATB + Isoné Ca + Vit D.	Perdu de vue
11128/ 2009	10 ans	M	Consanguinité 1 ^{er} degré frère + RPM	Pâleur CM + retard PM	Dysmorphie faciale et SMG + HMG	Anémie profonde + thrombopénie + neutropénie modérée.	Ostéocondensation diffuse	Transfusion en CGR et Antibiothérapie	Ostéomyélite mandibule G ATB puis Chirurgie M- Faciale puis Perdu de vue
7394 / 2013	18 mois	M	Consanguinité 1 ^o degré	Syndrome hémorragique	HMG + SMG	Anémie + Thrombopénie	Echo. abdominale : HMG + SMG Rx poumon: ostéocondensation TDM cérébrale : ostéopétrose.	Transfusion en CGR + CP.	Episodes d'anémie profonde Transfusion Décédé



Discussion



I. Terminologie et evolution des connaissances

L'ostéopétrose est connue sous le nom de maladie d'Albers-Schönberg ou maladie des os de marbre (« marble bone disease »).

En 1904, le premier cas est décrit très brièvement par le radiologue allemand Heinrich Albers-Schönberg (1865-1921). Il s'agit d'un jeune homme de 26 ans qui présente une fracture du fémur après avoir marché sur un nid-de-poule. Une des premières formes de la maladie vient d'être diagnostiquée (1).

Différentes formes cliniques sont rapportées. La nature imprécise de celles-ci conduit à diverses appellations :

- Maladie des os de marbre d'Albers-Schönberg, correspondant à l'heure actuelle à une forme spécifique d'ostéopétrose bénigne de type II,
- Ostéomarmose,
- Ostéosclérose congénitale,
- Ostéosclérose avec anémie,
- Ostéopétrose.

En 1926, le terme d'ostéopétrose est introduit par Karchner (2). Cette dénomination vient du grec « osteon » signifiant os et de « petros », la pierre. Il décrit un os dense, fortement radio-opaque, qui prend une allure d'os de marbre. L'appellation demeure par la suite dans la classification de Maroteaux au sein des anomalies de structure des corticales diaphysaires ou du remodelage (3).

Dans les années 1960, deux formes cliniques sont répertoriées : une forme autosomique dominante « bénigne » et une forme autosomique récessive «

maligne ». Celle-ci est de pronostic plus sombre, généralement létale durant les premières années de la vie en l'absence de traitement (4).

En 1972, une association entre ostéopétrose et acidose tubulaire rénale est décrite lors de trois publications provenant d'Europe et des Etats-Unis montrant la complexité nosologique de la forme humaine (5-7).

A la fin des années 1970, des cas d'ostéopétrose intermédiaire sont décrits par Beighton et al (8). Elle se manifeste durant l'enfance par les signes cliniques de la forme maligne. Le pronostic de la maladie est plus favorable, puisqu'elle semble compatible avec une survie à l'âge adulte. Néanmoins, quelques incertitudes demeurent quant à son retentissement sur la longévité (9-11).

En 1983, la forme associée à une acidose tubulaire rénale est identifiée comme la résultante d'une dysfonction héréditaire du métabolisme, secondaire à un déficit en anhydrase carbonique II (AC II) (12-14).

En 1986, une forme létale entraînant une mort in utéro est rapportée (15).

En 1987, Andersen et Bollerslev distinguent deux types radiologiques au sein de la forme bénigne (16).

En 1988, l'association entre une ostéopétrose sévère et maladie de stockage neuronal est signalée pour la première fois (17).

En 1995, une troisième forme « centrifuge » est proposée pour l'ostéopétrose bénigne. Plus récemment, des formes iatrogènes de la maladie sont observées chez des enfants recevant de fortes doses de biphosphonates (18).

Enfin, diverses associations sont rapportées actuellement, notamment avec une maladie de Hirschprung, une poïkylodermie ou le syndrome Ol-Eda-Id qui

associe ostéopétrose, lymphoedème, dysplasie ectodermique anhydrotique et immunodéficience (19).

Actuellement, 9 formes d'ostéopétrose sont connues et classifiées en fonction de leurs caractéristiques cliniques, étiologiques et génétiques : tableaux I et II (2, 20).

Tableau I : Classification des différentes formes cliniques de l'ostéopétrose humaine et mode de transmission de la maladie (AD: autosomique dominant, AR: autosomique récessif), d'après Loria-Cortez et al (4), citée par Germanier (2).

Formes	Transmission
Bénigne • Type I • Type II (maladie d'Albers-Schönberg) • Type III (centrifuge)	AD AD Inconnue
Maligne	AR
Déficit en AC II	AR
Intermédiaire	AR
Létale	AR
Liée à une maladie lysosomiale	AR
Infantile transitoire	Inconnue
Post-infectieuse	Inconnue
Autres formes	Inconnue

Tableau II : Classification du Nosology Group of The International Skeletal Dysplasia Society, revue en 2006. Différentes entités sont regroupées en fonction des signes cliniques, du mode de transmission et des mécanismes pathogéniques et moléculaires (20)

Condition	Inheritance	OMIM No	Gene	Mutation mechanism	Protein	Rodent model
Osteopetrosis, severe neonatal or infantile forms	AR	259700	<i>TCIRG1</i>	Loss of function	Subunit of V-ATPase pump	<i>Oc/oc</i> <i>Tcirg1^{-/-}</i>
	AR		<i>CLCN7</i>	Loss of function	Chloride channel	<i>Clcn7^{-/-}</i>
	AR		<i>OSTM1</i>	Loss of function	Osteopetrosis associated transmembrane protein	<i>Gligl</i>
	AR		<i>RANKL</i>	Loss of function	Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand	<i>Tnfrsf1¹ ^{-/-}</i>
	AR		<i>RANK</i>	Loss of function	Receptor Activator for Nuclear Factor κ B	<i>Tnfrsf1^{1a} ^{-/-}</i>
Osteopetrosis, intermediate form	AR	259710	<i>CLCN7</i>		Chloride channel	
	AR		<i>PLEKHM1</i>	Loss of function	Pleckstrin homology domain containing family M, member 1	<i>ia</i> rat
Osteopetrosis with renal tubular acidosis	AR	259730	<i>CAII</i>	Loss of function	Carbonic anhydrase II	
Osteopetrosis, late-onset form ('Albers-Schönberg disease')	AD	166600	<i>CLCN7</i>	Dominant negative	Chloride channel	
Osteopetrosis with ectodermal dysplasia and immune defect (OLEDAID)	XL	300301	<i>IKBKG (NEMO)</i>	Loss of function	Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer, kinase of	<i>Nemo^{-/-}</i>
Leukocyte adhesion deficiency syndrome (LAD-III) and osteopetrosis	AR		<i>Kindlin-3</i>	Loss of function	Kindlin-3	<i>Kind3^{-/-}</i>
	AR		<i>CalDAG-GEF1</i>	Loss of function	Calcium and diacylglycerol-regulated guanine nucleotide exchange factor 1	<i>CalDAG-GEF1^{-/-}</i>
Pycnodysostosis	AR	265800	<i>CTSK</i>	Loss of function	Cathepsin K	<i>cathK^{-/-}</i>
Osteopoikilosis	AD	155950	<i>LEMD3</i>	Loss of function	LEM domain-containing 3	
Melorheostosis with osteopoikilosis	AD	155950	<i>LEMD3</i>	Loss of function	LEM domain-containing 3	
Dysosteosclerosis	AR	224300				
Osteomesopyknosis	AD	166450				
Osteopathia striata congenita with cranial stenosis	XL	300373	<i>WTX</i>	Loss of function	Wilms tumour gene on the X chromosome	
Osteosclerosis, Stanescu type	AD	122900				

II. Pathogénie

1. Généralités

L'os est un tissu conjonctif spécialisé qui, avec le cartilage, compose le squelette. Ce dernier a de multiples fonctions où l'on discerne trois rôles principaux :

- mécanique : par leur rigidité et leur dureté, les os permettent au squelette de maintenir la forme générale du corps et servent de point d'attache aux muscles pour la locomotion.

- protecteur : en protégeant les organes vitaux contenus dans la boîte crânienne, la cage thoracique et la moelle osseuse hématopoïétique.

- métabolique : en servant de réserve ionique pour l'organisme entier, principalement pour le calcium et les phosphates dont l'homéostasie est indispensable à la vie (21, 22).

D'un point de vue anatomique, on distingue classiquement deux types d'os dans le squelette : les os plats (os du crâne, omoplate, mandibule, bassin) et les os longs (tibia, fémur, humérus...), ayant respectivement une ossification membraneuse et enchondrale, bien que la croissance et le développement ultérieurs des os longs fassent appel aux deux phénomènes (21, 22).

L'os long comporte une partie cylindrique centrale, la diaphyse, aux deux extrémités de laquelle on trouve des structures arrondies, les épiphyses. La région en forme d'entonnoir qui relie la diaphyse à chaque épiphyse constitue la métaphyse. Alors que la diaphyse est essentiellement composée d'os compact (ou cortical), qui délimite la cavité médullaire contenant la moelle hématopoïétique, les épiphyses et les métaphyses sont constituées d'os spongieux (ou trabéculaire), recouvert d'une mince couche d'os compact (21, 22)

L'os cortical et l'os trabéculaire sont constitués par les mêmes cellules et la même matrice, mais présentent des différences structurelles et fonctionnelles.

Sur le plan structurel, on constate que 80-90 % du volume de l'os compact est calcifié alors que cette proportion est de 15 à 25 % dans l'os spongieux, le volume restant étant occupé par la moelle osseuse, les vaisseaux sanguins et le tissu conjonctif.

Leurs différences fonctionnelles sont liées à la structure : l'os cortical remplit principalement un rôle mécanique et protecteur, l'os spongieux assure plutôt un rôle métabolique (21, 22).

L'élaboration du tissu osseux comprend de nombreuses étapes comportant successivement la synthèse d'une matrice primaire secondairement minéralisée, l'adjonction de matrice là où l'exigent des vecteurs de force et de croissance, et la résorption de l'os en excès.

Dans les cartilages de conjugaison, on observe une calcification associée à une résorption partielle du cartilage hyalin déposé par les chondroblastes après qu'il ait servi à l'élaboration de l'os fibreux.

Au cours des phénomènes de croissance et de remodelage ultérieurs, les travées osseuses primitives sont progressivement résorbées par les ostéoclastes et de nouvelles travées osseuses composées d'os lamellaire sont formées, permettant ainsi l'élaboration d'une architecture osseuse adaptée aux contraintes mécaniques avec une limite cortico-médullaire nette (21, 22).

Dans l'ostéopétrose, le manque de résorption osseuse empêche le déroulement harmonieux des différentes étapes fondamentales de l'ossification enchondrale.

L'os fibreux ainsi que le cartilage hyalin calcifié persistent *in situ* et interfèrent avec la mise en place de l'architecture osseuse normale, et avec le développement des cavités médullaires et de la moelle hématopoïétique (23-25).

L'os qui en résulte, bien que plus dense, se caractérise par une résistance mécanique nettement diminuée, prédisposant aux fractures (23- 26).

L'os en excès entraîne progressivement la diminution du volume des cavités médullaires avec étouffement de la moelle osseuse et la compression des pédicules vasculaires nourriciers, ce qui rend l'os particulièrement vulnérable face à l'infection (27- 29).

2. Mécanismes cellulaires responsables de la résorption osseuse

Les ostéoclastes sont des cellules géantes (20- 100 µm), multi nucléées (2- 50 noyaux), provenant de la fusion dans le tissu osseux de précurseurs sanguins communs aux macrophages, aux cellules dendritiques et aux ostéoclastes (22).

A l'issue de la phase initiale de différenciation, les précurseurs myélomonocytaires peuvent s'engager dans différentes voies pour donner des macrophages, des cellules dendritiques ou des ostéoclastes (21, 22, 30).

Cet engagement est contrôlé, au moins en partie, par c-Fos, facteur de transcription appartenant au complexe AP1, qui favoriserait la voie ostéoclastique par rapport aux voies macrophagique et dendritique (22- 30). En effet, on constate expérimentalement que les souris présentant une invalidation du gène c-Fos (C-Fos^{-/-}), possèdent davantage de macrophages que les souris témoin (30). Il a également été démontré *in vitro* que c-Fos active la différenciation des ostéoclastes et inhibe celle des cellules dendritiques (30).

Deux autres facteurs sont essentiels à cette première étape de l'ostéoclastogenèse :

Le M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor, également appelé CSF-1) et le RANK-L (Receptor Activator of Nuclear factor κ B-Ligand) également appelé ODF (Osteoclast Differentiation Factor), OPGL (Osteoprotegerin Ligand) ou TRANCE (TNF-Related Activation-Induced Cytokine) (22- 30).

Ces facteurs sont synthétisés par les cellules du microenvironnement osseux et les ostéoblastes et ils se fixent sur leurs récepteurs respectifs c- FMS (également appelé récepteur du CSF-1) et RANK (Receptor Activator of Nuclear factor κ B), à la surface des pré-ostéoclastes (22, 30).

Ceux-ci fusionnent pour donner des ostéoclastes multinuclées qui se polarisent au contact de l'os où ils sont activés (30). L'ostéoprotégérine (OPG) agit comme régulateur de l'ostéoclastogénèse en se fixant à RANK-L et en bloquant son effet sur RANK : elle inhibe donc la différenciation des précurseurs ostéoclastiques (30) (Figure 2, page 27).

Les ostéoclastes activés siègent dans des dépressions de la surface osseuse, appelées lacunes de Howship, qui résultent de leur activité résorbante (22).

Au cours du processus de résorption osseuse, l'ostéoclast adhère à l'os au moyen d'une structure spécialisée appelée zone claire. Celle-ci est constituée par une partie de la membrane cellulaire, dépourvue d'organelles et riche en filaments d'actine, qui s'applique de manière intime sur la surface osseuse (31, 32). Elle délimite ainsi une zone imperméable aux ions qui isole du milieu

extracellulaire une autre partie de la membrane de l'ostéoclaste comportant une bordure en brosse, appelée lacune de résorption.

Dans cette zone où le pH est acide, l'activité extracellulaire des enzymes lysosomales induit la dégradation enzymatique du tissu osseux (22).

L'attachement de l'ostéoclaste à la surface osseuse est assuré par des intégrines qui se fixent à des protéines de la matrice osseuse comme le collagène, la fibronectine et la vitronectine (22). La figure 3 (page 27) illustre, de façon schématique, les différents mécanismes responsables de la résorption osseuse.

Elle s'effectue sous le contrôle de nombreuses hormones et cytokines. Les facteurs inhibiteurs (calcitonine, prostaglandines ou CSF-1) agissent directement sur l'ostéoclaste en se fixant sur des récepteurs spécifiques disposés à sa surface (32, 33). En revanche, les facteurs favorisant (PTH, calcitriol, IL1 ou TNF) interviennent de manière indirecte en stimulant la libération de cytokines par les ostéoblastes (32, 34).

Ces derniers, d'origine mésenchymateuse, facilitent également la résorption osseuse en dégradant, par l'intermédiaire de collagénases et d'activateurs du plasminogène, la matrice protéique qui recouvre la surface osseuse et qui empêche l'attachement des ostéoclastes (32).

Le phénomène de résorption osseuse nécessite l'interaction de deux types distincts de cellules.

L'un, d'origine hématopoïétique (l'ostéoclaste et ses précurseurs), est directement impliqué dans le processus de résorption osseuse.

L'autre, d'origine mésenchymateuse (l'ostéoblaste), crée le micro-environnement favorisant le développement et l'activation de l'ostéoclaste. Tout processus qui interfère soit dans la différenciation soit dans l'activité des ostéoclastes, peut potentiellement être à l'origine d'un trouble de la résorption osseuse, donc d'une ostéopétrose (32).

Les données physiopathologiques permettent de distinguer schématiquement deux types d'ostéopétrose : l'une comportant des altérations dans la lignée cellulaire d'origine hématopoïétique et l'autre dans la lignée mésenchymateuse.

Les cellules précurseurs hématopoïétiques peuvent être transplantées d'un donneur à un receveur et toute ostéopétrose causée par un défaut intrinsèque de cette lignée cellulaire est, en théorie, susceptible d'être traitée par une transplantation de moelle osseuse.

A partir de 1972, le traitement de certaines formes d'ostéopétrose a connu une importante évolution avec les travaux de Walker : il démontra que l'on pouvait guérir des souches de souris ostéopétrotiques en les mettant en parabiose avec des souris saines et que la transplantation de moelle osseuse permettait de corriger le déficit de la résorption osseuse (35, 36).

Ces travaux fournirent non seulement une nouvelle approche dans le traitement de l'ostéopétrose humaine par le biais de la transplantation de moelle osseuse, mais démontrèrent également le rôle joué par les monocytes circulants comme précurseurs des ostéoclastes (37, 38).

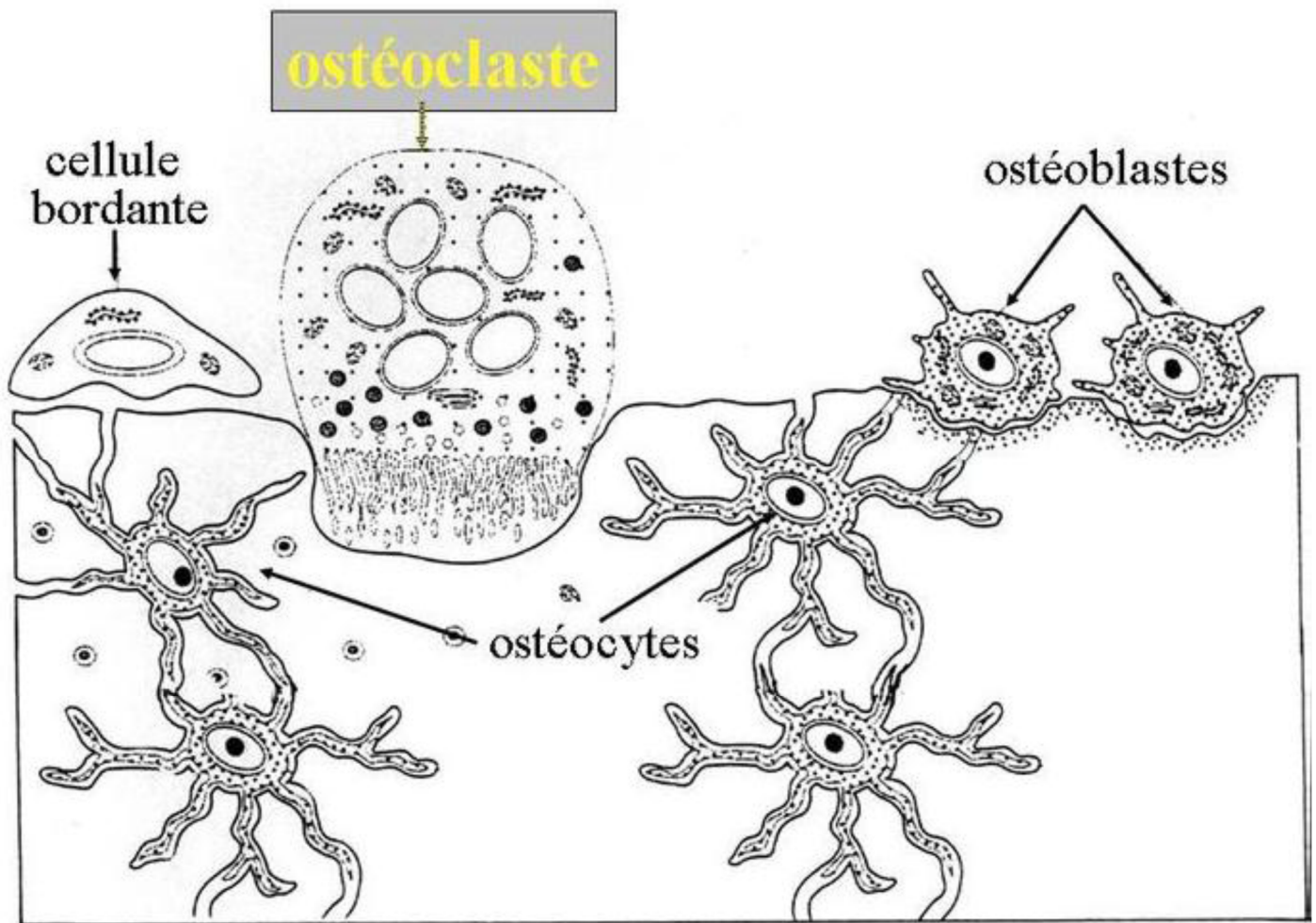


Figure 1 : Il existe 4 types cellulaires impliqués dans la physiologie osseuse, d'après S. Nataf (39).

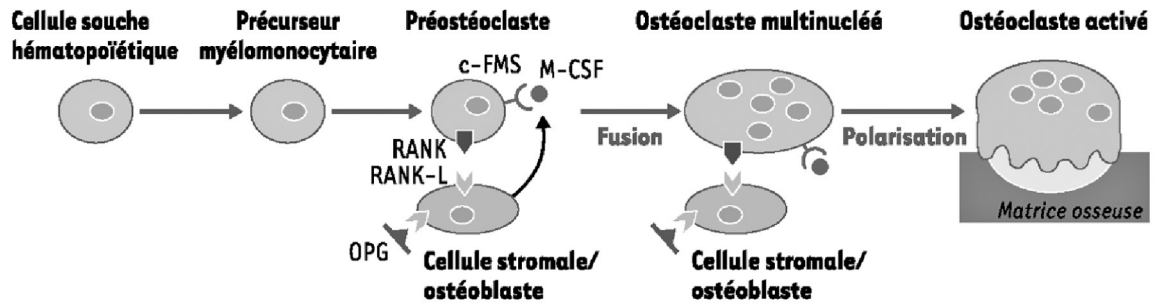


Figure 2 : Différentes étapes de la différenciation des ostéoclastes (30).

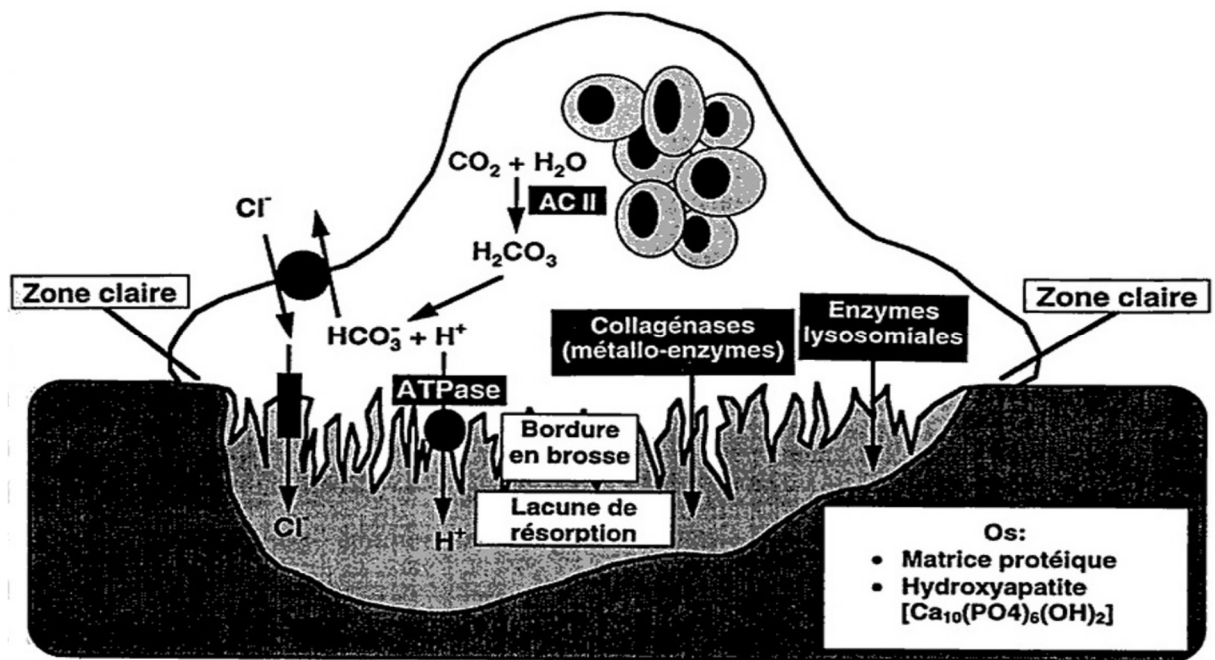


Figure 3 : Différents mécanismes intervenant dans la résorption osseuse par les ostéoclastes. Les ostéoclastes expriment à leur surface de nombreuses enzymes et protéines de transport. L'anhydrase carbonique II (AC II) catalyse la synthèse de l'acide carbonique (H_2CO_3) à partir de CO_2 et d' H_2O . Les protons, issus de la dissociation spontanée de l'acide carbonique, sont transportés dans la lacune de résorption par une pompe de la bordure en brosse.

Un antiport échange le bicarbonate resté dans le cytoplasme contre du Cl^- extracellulaire, qui va rejoindre les protons dans la lacune de résorption. L'acide chlorhydrique ainsi formé dissout les cristaux d'hydroxyapatite, rendant la matrice organique de l'os accessible à la dégradation enzymatique (d'après Felix et coll.) (32).

3. Principaux mécanismes pathogéniques de l'ostéopétrose commune

Les ostéoclastes sont des éléments essentiels pour le remodelage osseux et les anomalies de leur différenciation ou de leur activité conduisent à un trouble de la résorption osseuse responsable d'un phénotype ostéopérotique.

En théorie, les causes potentielles d'ostéopétrose sont nombreuses et complexes (40, 41). Elles concernent soit les cellules précurseurs des ostéoclastes, soit les cellules mésenchymateuses qui constituent le micro-environnement des ostéoclastes ou les facteurs de croissance favorisant leur différenciation et leur maturation (23, 27, 42).

Les ostéoclastes peuvent présenter des anomalies lysosomales responsables d'un défaut de la résorption osseuse, une résistance à certaines hormones ou un trouble de reconnaissance de l'os qui doit être résorbé, des altérations de structure de la matrice squelettiques la rendant réfractaire à la dégradation ostéoclastique (23, 27, 42). La possibilité d'une anomalie de la fonction des ostéoclastes a été confirmée en 1996 chez deux patients atteints d'ostéopétrose maligne (23).

Dans l'ostéopétrose bénigne, plusieurs travaux évoquent une probable résistance des ostéoclastes aux hormones thyroïdiennes et à la vitamine 1,25(OH) 2D3, respectivement dans les types I et II (43- 45).

D'autres anomalies sont fréquemment évoquées dans la pathogenèse de l'ostéopétrose. Une altération intrinsèque de la fonction phagocytaire des granulocytes et des monocytes, généralement observée dans la forme maligne,

pourrait expliquer l'association d'un trouble de la résorption osseuse et d'une prédisposition accrue aux infections (44- 46).

Dans les rares cas d'ostéopétrose associés à une maladie de stockage neuronal, plusieurs études anatomopathologiques ont révélé des altérations dégénératives touchant les neurones, caractérisées par une dystrophie axonale généralisée, la présence de corps sphéroïdes et par l'accumulation de céroïdo-lipofuschine.

Ces observations suggèrent qu'une altération de la fonction lysosomale pourrait être la cause de cette forme d'ostéopétrose (47).

Certains cas d'ostéopétrose pourraient être dus à un déficit de production de l'IL-2 (48), à une synthèse de la PTH anormale (49) ou à une production insuffisante de facteurs nécessaires à la résorption osseuse comme les superoxydes (23).

En effet, il est parfois possible d'induire une stimulation de la résorption osseuse avec le CSF-1, l'IL-2 ou l'IFN- γ , ou en augmentant la synthèse des superoxydes par les granulocytes et les monocytes (50, 51). Une étude faite en 1990 a montré l'efficacité de l'IFN- γ dans le traitement de l'ostéopétrose maligne chez l'enfant (51).

Enfin, certaines formes d'ostéopétrose semblent avoir une origine infectieuse : plusieurs études réalisées en microscopie électronique suggèrent que des virus comme le paramyxovirus, le virus respiratoire syncytial ou celui de la rougeole retrouvés dans les ostéoclastes, pourraient être responsables de formes sporadiques d'ostéopétrose bénigne (52).

4. Anomalies génétiques dans l'ostéopétrose humaine

Les formes héréditaires de l'ostéopétrose humaine semblent toutes se transmettre selon un mode autosomal, dominant ou récessif, et ont toutes comme dénominateur commun un trouble de la résorption osseuse lié aux ostéoclastes.

Différents modèles murins développant une ostéopétrose secondaire à la mutation spontanée ou à l'invalidation de gènes ont permis d'élucider en partie les mécanismes impliqués dans la différenciation et l'activité des ostéoclastes (30).

Trois modèles murins, les souris *CLCN7*, *oc/oc* et *gl/gl* présentent un phénotype proche de celui de l'ostéopétrose maligne infantile ; ils constituent donc des modèles particulièrement adaptés à l'étude de l'ostéopétrose humaine (27, 30).

Des mutations dans les gènes *CLCN7*, *TCIRG1* et *GL* ont donc été recherchés chez des patients atteints d'ostéopétrose : elles ont été retrouvées surtout dans l'ostéopétrose maligne infantile et parfois dans l'ostéopétrose bénigne de type II (27, 30).

La dissolution de la matrice minérale nécessite une acidification de la lacune de résorption afin que les enzymes protéolytiques participant à la dégradation de la matrice osseuse organique aient une activité optimale (22). Elle fait intervenir la pompe H⁺-ATPase vacuolaire et le canal chlore boy (Figure 3, page 27).

Ce système d'acidification est altéré dans deux modèles d'ostéopétrose murine *CLCN7* et *oc/oc*. Des mutations du gène *CLCN7* situé sur le chromosome 16p13.3 ont également été recherchées chez l'homme et détectées

principalement dans l'ostéopétrose bénigne de type II, et plus rarement dans la forme maligne (27,30).

Dans ces mutations, on observe des insertions, délétions ou mutations non-sens et faux-sens touchant les acides aminés conservés chez tous les membres de la famille des protéines du canal chlore ClC7 (30). L'invalidation du gène *ClCN7* induit une altération du canal chlore ClC7 responsable du phénotype ostéopérotique.

Cependant, des patients porteurs de mutations du gène *ClCN7* peuvent avoir un phénotype tantôt sévère comme dans l'ostéopétrose maligne infantile, tantôt bénin comme dans l'ostéopétrose adulte, pour des raisons qui restent encore à élucider.

L'autre élément essentiel du système d'acidification de la lacune de résorption fait intervenir la pompe H⁺-ATPase vacuolaire (Figure 3, page 27). Des altérations de cette pompe sont retrouvées chez les souris *oc/oc* qui présentent une mutation spontanée du gène *TCIRG1* (T cell immune regulator 1), également appelé ATPi, codant pour l'isoforme $\alpha 3$ de la sous-unité de 116 kDa de la V-ATPase [92]. Des mutations du gène *TCIRG1* ont été retrouvées dans environ 50 % des cas d'ostéopétrose maligne (23, 30).

Ces mutations entraînent probablement la synthèse de protéines non fonctionnelles, d'ARNm instable ou ne pouvant pas être traduit correctement (30).

Cependant, toutes ces mutations ne sont pas présentes à l'état homozygote : certains patients sont des hétérozygotes composites et, dans certains cas, les mutations ne sont détectées que sur un seul allèle du gène (30).

Une étude faite en 2004, portant sur 19 patients atteints d'ostéopétrose maligne, qui ne présentaient pas de mutations dans les gènes TCIRG1 et CLCN7, retrouve une mutation du gène GL chez un seul patient (30).

Les souris portant la mutation *gl/gl* développent une anomalie de la pigmentation et une ostéopétrose sévère caractérisée par une altération du cytosquelette et de la formation de la bordure en brosse des ostéoclastes. Le gène *gl* muté chez ces souris code pour une protéine cytoplasmique dont le rôle n'a pas encore été élucidé (30).

Les souris CLCN7, *oc/oc* et *gl/gl* constituent des modèles prometteurs pour l'étude de l'ostéopétrose, car elles représentent le même phénotype que celui de l'ostéopétrose maligne infantile, et les bases génétiques de cette ostéopétrose sont les mêmes que celles observées dans la forme humaine.

A la fin des années 90, le rôle primordial, dans l'ostéoclastogénèse, du ligand de RANK (RANKL), appartenant à la superfamille du TNF (Tumor Necrosis Factor), de son récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) et de l'ostéoprotégérine a été mis en évidence (30).

La liaison de RANK-L avec RANK déclenche une cascade de signalisation impliquant, en particulier, l'activation du facteur de transcription dimérique NF- κ B. Chez la souris, l'invalidation des gènes impliqués dans la synthèse du facteur de transcription NF κ B entraîne un dysfonctionnement du système immunitaire (30).

Chez l'homme, le syndrome *Ol-Eda-Id* associant ostéopétrose, lymphoedème, dysplasie ectodermique anhydrotique et immunodéficience est précisément causé par une mutation du gène codant le facteur de transcription NF- κ B (23,53).

5. Mécanismes pathogéniques dans l'ostéopétrose due à un déficit en AC II

La description en 1983 d'un syndrome associant ostéopétrose, acidose tubulaire rénale et calcifications cérébrales confirme le rôle physiologique majeur joué par cette enzyme dans le rein, le cerveau, les os et les globules rouges (27, 56). Parmi les 4 types d'AC et les iso enzymes apparentées (carbonate-déhydratase, carbonate-hydrolyase) connus chez les mammifères, c'est l'AC II qui possède la plus large distribution tissulaire, la plus grande activité catalytique et le turn-over le plus rapide (23, 54, 55).

L'activité des AC est relativement intense dans les ostéoclastes, plus particulièrement celle de l'AC II qui peut être stimulée par la PTH (57-59). Le déficit en AC II dans les ostéoclastes semble bloquer la transformation du CO₂ et de H₂O en H₂CO₃, donc le transport de H⁺ et l'acidification du milieu extracellulaire. De fait, l'inhibition pharmacologique de l'AC, par exemple par l'*acétazolamide*, entraîne *in vitro* et *in vivo* un arrêt de la résorption osseuse (60, 61).

L'origine des calcifications cérébrales reste inconnue.

L'AC II constitue la principale iso enzyme de la famille des AC dans le cerveau et son pic d'activité semble se situer vers l'âge de trois ans-et demi (62),

âge qui correspond à celui de la découverte radiologique de premières calcifications cérébrales chez les enfants atteints d'un déficit en AC II (63).

La PTH peut augmenter le taux d'AC dans les cellules osseuses en culture (65, 66) et les calcifications liées au déficit en AC II sont comparables à celles que l'on observe couramment dans l'hypoparathyroïdie idiopathique ou la pseudohypoparathyroïdie (64).

Paradoxalement, les patients ayant un déficit en AC II ne présentent pas d'altération de leurs sécrétions salivaires, gastriques ou pancréatiques : la présence des autres iso enzymes (AC I, III ou IV) est probablement suffisante pour assurer ces sécrétions. Dans le déficit en AC II, l'étude des globules rouges montre que l'activité de l'AC I apparaît suffisante pour permettre la réalisation des échanges gazeux sanguins (54).

Le gène de l'AC II a été découvert chez l'homme en 1991 : il est situé sur le bras long du chromosome 8 et son séquençage a permis de mettre en évidence plusieurs mutations non-sens et défauts d'épissage responsables de la variabilité des signes cliniques observés dans une fratrie ou entre des patients ayant une origine géographique différente (27, 67- 69).

6. Histopathologie

Dans les formes sévères, l'examen radiologique permet le plus souvent de poser le diagnostic d'ostéopétrose (23). En revanche, dans les formes intermédiaires et frustres, les signes radiologiques sont parfois insuffisants. Par contre, l'examen histopathologique met toujours en évidence les altérations pathognomoniques d'un trouble de la résorption osseuse.

L'examen histopathologique vise à préciser :

- la structure histologique de l'os ;
- la quantification du nombre d'ostéoclastes présents sur la surface osseuse ;
- la présence d'une zone claire et d'une bordure en brosse ;
- le contenu des cavités médullaires (23, 42).

Cet examen est en général effectué à partir d'un prélèvement de crête iliaque réalisé soit à ciel ouvert par l'intermédiaire d'une petite incision cutanée, soit par ponction percutanée à l'aide d'une aiguille de Bordier. Un nombre de plaquettes inférieur à 50 000/mm³ constitue une contre-indication à la réalisation de cette biopsie (70).

Les anomalies osseuses reflètent fidèlement les mécanismes pathogéniques responsables de l'ostéopétrose : il y a une forte diminution de la résorption de l'os et du cartilage formés par ossification enchondrale, tandis que leur synthèse est peu ou pas altérée.

Ce défaut de résorption entraîne une accumulation progressive de cartilage calcifié dans les métaphyses et les cavités médullaires des diaphyses, ou sous forme d'îlots circulaires entourés d'os fibreux (24, 57, 71).

Dans les formes mineures, par exemple dans la forme bénigne de type I, ils peuvent disparaître spontanément au cours de l'évolution (70, 72, 73).

Dans les formes sévères, le tissu chondro-ostéoïde non résorbé comble progressivement les cavités médullaires, étouffant la moelle hématopoïétique qui se trouve réduite à l'état de vestiges (23).

Le trouble de la résorption osseuse se manifeste également à la périphérie des zones métaphyso-diaphysaires où il entraîne un élargissement et une déformation des métaphyses qui prennent un aspect en forme de massue (57, 74).

Dans les diaphyses, ce trouble empêche le remodelage et la tunnellation de l'os, ce qui aboutit à l'épaississement des corticales. Le trouble du remodelage osseux conduit à une désorientation des fibres collagènes qui ne s'adaptent plus aux forces qu'elles subissent, ce qui entraîne une diminution des propriétés mécaniques de l'os (23, 71, 75).

La matrice osseuse est extrêmement pauvre en fibrilles collagènes et elles relient rarement les ostéons entre eux.

Les ostéoblastes et les ostéoclastes sont fréquemment groupés en amas. Le nombre de ces derniers peut être augmenté, normal ou diminué selon la forme clinique observée.

Une diminution du nombre des ostéoclastes semble refléter une anomalie du développement, tandis qu'une augmentation de leur nombre semble traduire une hyperplasie compensatoire secondaire au ralentissement du turn-over osseux (27).

La taille des ostéoclastes est extrêmement variable, aussi bien chez l'homme que chez les animaux étudiés. La présence d'une bordure en brosse qui caractérise les ostéoclastes actifs, est absente dans plusieurs modèles animaux d'ostéopétrose. Cette absence pourrait traduire un défaut intrinsèque de l'activité ostéoclastique ou un défaut de stimulation de ces derniers par le micro environnement (27, 76, 77).

Dans la forme maligne, on retrouve en général un nombre important d'ostéoclastes à la surface des trabécules osseuses. Leurs noyaux sont nombreux mais leurs membranes ne comportent ni bordure en brosse ni zone claire (57) et on observe fréquemment une prolifération de tissu fibreux à l'intérieur des cavités médullaires (78).

Dans la forme létale, il n'y a que très peu d'ostéoclastes à la surface osseuse (79). Dans la forme bénigne, soit les ostéoclastes sont peu nombreux et dépourvus de bordure en brosse, soit ils sont plus nombreux et plus volumineux (80).

Chez les patients atteints d'un déficit en AC II, on retrouve les mêmes anomalies histopathologiques osseuses que dans les autres formes cliniques (81).

III. Ostéopétrose autosomique récessive

Nous allons développer les 6 formes d'ostéopétrose les plus connues, en particulier l'ostéopétrose autosomique récessive qui fait l'objet de cette étude.

Cette forme d'ostéopétrose est observée au cours des premières années de la vie. Elle s'exprime de façon variable au sein d'une même fratrie.

Il s'agit d'une des formes les plus graves d'ostéopétrose nécessitant une prise en charge précoce.

1. Epidémiologie

La fréquence de survenue de la pathologie est faible. Elle est comprise entre 1/200 000 et 1/300 000 naissances. Néanmoins, le risque est plus élevé chez les parents **consanguins**, allant jusqu'à 20% (4).

L'incidence de la maladie est particulièrement élevée au Costa Rica avec 3,4/100 000 naissances en moyenne (20). Il n'y a actuellement pas d'étude épidémiologique sur cette maladie en France.

2. Etude génétique

La transmission de la maladie se fait selon un mode autosomique récessif. La consanguinité parentale doit être recherchée lors d'un interrogatoire familial précis. Des mutations génétiques sont à l'origine de cette forme d'ostéopétrose particulièrement grave.

Différents gènes sont impliqués dans l'ostéopétrose autosomique récessive:

•Le chromosome 11.

Des mutations du gène TCIRG1 sont retrouvées dans 50% des cas étudiés (82). Elles touchent majoritairement des sites donneurs ou receveurs d'épissage¹, des insertions, des délétions ou des mutations non-sens².

Ces mutations entraînent probablement la production de protéines non fonctionnelles ou des ARNm instables ou ne pouvant être traduits correctement.

Elles seraient responsables d'un défaut d'acidification de la lacune de Howship et d'un déficit de dissolution des cristaux d'hydroxyapatite. Ceci explique la perturbation du fonctionnement des enzymes de résorption.

•le chromosome 16, notamment le gène CLCN7 découvert par Kornak (83).

Des mutations sont décrites dans neuf familles de patients atteints d'ostéopétrose maligne infantile et d'ostéopétrose de type II. Elles consistent en insertions, délétions ou mutations non-sens et faux-sens³. Le fait que les patients porteurs de mutations du gène CLCN7 peuvent avoir un phénotype très sévère (ostéopétrose maligne) ou bénin reste difficile à expliquer.

• **Le chromosome 6** : une étude portant sur 19 patients a montré la présence d'une mutation du gène GL.

Ces malades ne présentent pas de mutation dans les gènes TCIRG1 et CLCN7 (13).

Tableau III: Classification génétique et manifestations cliniques de l'ostéopétrose maligne infantile (84).

Gène	Retard de croissance	HypoCa ⁺⁺	Atteinte hématologique	Atteinte visuelle	Atteinte du système nerveux centrale	Os / Morphologie osseuse	Indication de greffe
TCIRG1	+ à +++	+++	+++	+ à +++	0 à ++ (hydrocéphalie)	Normal ou nombre élevé d'ostéoclastes	Oui
CLCN7	+ à +++	+++	+ à +++ + à +++ +	+ à +++	0 à ++ (hydrocéphalie, neurodégénérescence) +++		Oui en l'absence de neuro-dégénérescence Non
OSTM1	+ à +++	++	+ + thrombopathie	+ à +++	0		Oui
RANK	++	+		+ à +++	0	Nombre réduit d'ostéoclastes	Non
RANKL	++	+		+ à +++	0		Oui
KINDLIN-3	+	0		0		Grandes tailles et nombreux ostéoclastes	

3. Signes cliniques

3.1. Signes généraux :

La maladie se révèle par deux signes principaux :

- des fractures pathologiques de type transversal ou oblique ;
- un retard de développement staturo-pondéral.

Celui-ci est associé à de fréquentes infections des voies aéro-digestives supérieures, souvent d'origine virale (85). Parfois, elle se révèle par une obstruction nasale due à une insuffisance de développement des sinus paranasaux (86).

Le diagnostic est souvent établi dans les premiers mois de vie de l'enfant.

L'examen clinique des patients révèle un aspect pâle de la peau et des cheveux clairsemés. Un purpura et des ecchymoses sont souvent présents. Les enfants sont parfois irritables, difficiles à élever par les parents (« a failure to thrive » pour les Anglo-saxons), ce qui semble être lié à des fractures inconnues ou à des céphalées.

Celles-ci seraient dues à une augmentation de la pression intracrânienne en rapport avec un épaissement de l'os et une compression de la veine jugulaire au niveau du foramen jugulaire.

Les patients sont de petite taille, avec une déformation des métaphyses des genoux et un humérus en forme de massue (Erlenmeyer-flask deformity : figure 5, page 39).



Figure 4: aspect général.

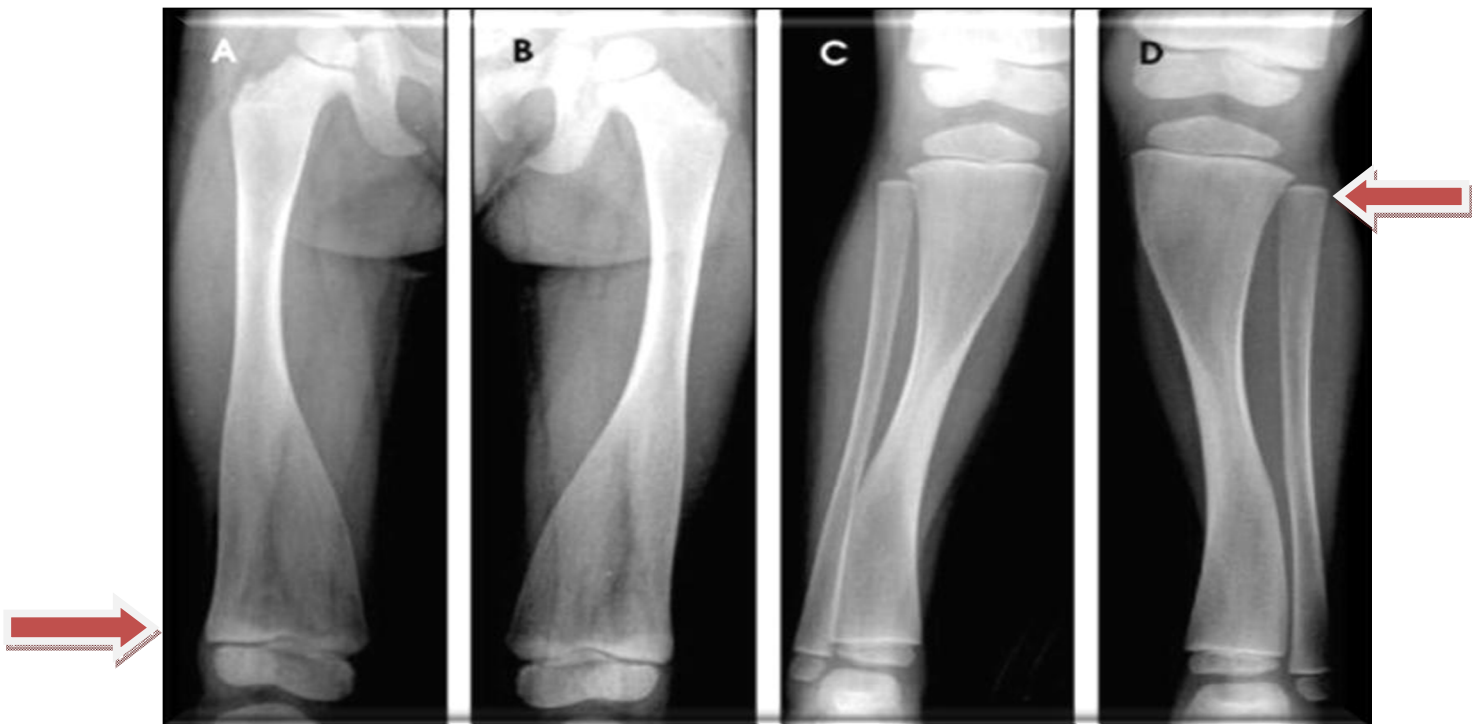


Figure 5 : Déformation caractéristique du tibia et du fémur « en massue ». Cette image est rencontrée dans de nombreuses pathologies osseuses. (Erlenmeyer-flask deformity).

Illustration d'après Anderson publishing, Medscape (87).



Figure 6: Photo d'une patiente de 3 ans atteinte d'une ostéopétrose autosomique récessive et présentant une macrocéphalie, des bosses frontales proéminentes et un hypertélorisme caractéristique, d'après Yamada et al (88).

La croissance est retardée, conséquence de l'anémie chronique et d'infections récurrentes.

Des signes de rachitisme peuvent être associés, avec une discrète incurvation des membres inférieurs, la présence d'un chapelet costal et de bourrelets épiphysaires.

Les enfants atteints présentent souvent un élargissement du crâne avec une proéminence frontale, durant la première année de vie, donnant à ces enfants une morphologie faciale caractéristique (figure 6) (89).

Plusieurs cas d'hydrocéphalie ont été rapportés (90). Celle-ci entraîne une macrocéphalie, conséquence de la pétrification de la base du crâne et d'une circulation de retour insuffisante.

Le thorax des patients est étroit. L'hépatosplénomégalie est constante et précoce.

Les signes dentaires sont toujours présents. De même, l'ostéomyélite est une des complications principales de l'ostéopétrose et elle sera développée ultérieurement.



Figure 7: Clinical photograph showing swelling in the mandibular right posterior region.



Figure 8: Lateral profile le view showing frontal bossing.

3.2. Signes neurosensoriels:

La plupart des nerfs crâniens peuvent être comprimés par l'oblitération progressive des foramens de la base du crâne.

Les troubles visuels :

Ils apparaissent entre le 2ème et le 4ème mois de vie. Les signes cliniques d'atteinte visuelle sont :

- une atrophie du nerf optique avec œdème papillaire,
- un nystagmus horizonto-rotatoire,
- une mobilité des globes oculaires associée à une asynergie et à un tremblement pupillaire,

- l'absence de suivi oculaire aux formes et à la lumière souvent détectée entre les 6^{ème} et 8^{ème} semaines,

- un strabisme par atteinte des nerfs oculomoteurs.

La baisse de l'acuité visuelle est classiquement irréversible, non améliorée par la greffe médullaire. Il existe des cas isolés de guérison ou d'amélioration en post-greffe à condition d'intervenir très rapidement.

Le pronostic visuel est conditionné par la rapidité de prise en charge de la maladie et nécessite des consultations ophtalmologiques répétées avec la mesure des **potentiels évoqués visuels**.

Les troubles auditifs :

La surdité et la diminution de l'acuité auditive sont fréquentes chez les patients atteints d'ostéopétrose, liées notamment à une compression du nerf vestibulo-cochléaire ainsi qu'à des otites séreuses chroniques et un mauvais drainage de l'oreille moyenne. 78% des patients présenteraient une perte de l'audition (91).

Autre atteinte neurosensorielle :

Une paralysie faciale peut être mise en évidence par atteinte du nerf facial (figure 7).

L'atteinte de la seconde paire des nerfs crâniens peut également être détectée (90).

3.3. Signes bucco-dentaires :

Les anomalies retrouvées dans l'ostéopétrose autosomique récessive (OAR) touchent indifféremment les dentures temporaires et définitives ainsi que les arcades maxillaire et mandibulaire.

Différentes anomalies dentaires sont constatées (figure 6) :

- un retard d'éruption,
- des agénésies,
- des aplasies dentaires,
- des anomalies de formes (malformations coronaires et radiculaires),
- des hypoplasies de l'émail,
- une absence de desmodonte,
- une hypo minéralisation amélaire et dentinaire,
- un épaissement de la lamina dura,
- une chute prématurée des organes dentaires,
- une sensibilité accrue à la carie dentaire (92- 95),
- une malocclusion dentaire.

Ces différentes anomalies dentaires sont accompagnées de signes maxillo-faciaux caractéristiques, répertoriés par Hamdan et al (figure 9).

Maux de tête	Hydrocéphalie, anomalie de drainage des nerfs crâniens.
Faciès atypique →Bosses frontales, Hypertélorisme	Défaut de remodelage, fragilité osseuse.
Perturbations visuelles	Fermeture du canal optique.
Anosmie	Fragilité de la lame cribliforme.
Parésie ou paralysie faciale	Atteinte du canal facial, hernie du nerf facial, Otite moyenne récurrente.
Perturbations sensibles faciales	Compression du nerf trigéminal.
Vertiges	Atteinte des structures vestibulaires.
Perte de la conduction auditive	Otite moyenne avec perforation, Fermeture de la trompe d'Eustache, Ankylose de l'osselet, Persistance de communication embryonnaire, Exostose de l'oreille moyenne.
Trouble nerveux de l'audition	
Sinus	Fermeture du canal auditif interne, Fracture de la capsule auditive.
Signes odontologiques	Faible pneumatisation sinusienne, Agénésie complète.
Tissus mous	Hypoplasie de l'émail, Anomalies dentinaires, Défaut d'éruption. Ostéite, fistule orale, abcès et cellulite.

Figure 9 : Différents signes maxillo-faciaux retrouvés dans l'ostéopétrose, et leurs étiologies d'après Hamdan et al. (96).

L'éruption dentaire est perturbée par les anomalies de résorption osseuse combinées à une hypo vascularisation des germes dentaires. Les anomalies apparaissent donc avec l'éruption des premières dents et touchent indifféremment les deux dentures.

Cliniquement, ces anomalies se traduisent par un retard d'éruption et une ankylose qui s'aggravent au cours des années. Selon certains auteurs, cette ankylose est liée à l'absence de résorption osseuse de l'os alvéolaire sus-jacent et à la formation de pseudo-odontomes lors de la formation de l'apex radiculaire (97).

D'autres anomalies ont été répertoriées plus récemment, à savoir une répartition anarchique des tissus dentaires et une interpénétration mutuelle des tissus (94).

Les signes dentaires ne sont pas toujours améliorés même après une greffe de moelle osseuse réussie. Néanmoins, une étude menée par Jälevik et al montre le développement de la denture temporaire puis permanente chez un enfant ayant subi une greffe de moelle osseuse (98,102).



Figure 10 : Radiographie rétro-alvéolaire montrant la morphologie radiculaire anormale des incisives temporaires mandibulaires, chez ce patient ostéopétrotique âgé de trois ans. Notons les morphologies coronaires atypiques des germes des incisives permanentes. Illustration d'après Jälevik et al (102).



Figure 11 : Radiographie panoramique réalisée à l'âge de huit ans. Notons l'évolution normale des premières molaires permanentes ainsi que l'agénésie des prémolaires à l'exception de la 25 et des incisives latérales permanentes. Illustration d'après Jälevik et al. (102).



Figure 12 : Photographie endobuccale du patient âgé de huit ans, montrant les morphologies coronaires atypiques des incisives permanentes maxillaires et mandibulaires. Illustration d'après Jälevik et al. (102).

3.4. Signes squelettiques:

Les fractures constituent une complication fréquente. Elles sont spontanées ou associées à un traumatisme mineur. Elles sont généralement transverses et peu déplacées, touchant soit la diaphyse ou la métaphyse des os longs, soit l'épiphyse.

La formation de cal osseux se fait dans un temps normal, mais il existe souvent une réaction périostée exagérée avec une néoformation osseuse exubérante.

Cette réaction peut encore être amplifiée par des saignements sous-périostés, favorisés par la thrombopénie (85).

Les os longs semblent les plus touchés. Il existe également des fractures osseuses intra scapulaires dues probablement à la fragilité osseuse durant l'accouchement.

La prise en charge de la douleur est une partie essentielle du traitement de ces patients.

3.5. Les troubles psychomoteurs:

Il existe souvent un retard psychomoteur, ainsi que d'autres atteintes comme une agénésie du corps calleux ou une dystrophie neuro-axonale.

Tableau IV: Principales manifestations cliniques retrouvées dans 50 cas d'ostéopétrose maligne, d'après Johnston et al (103), cité par Germanier et al (2).

<u>Signes cliniques</u>	<u>Fréquence (%)</u>
Atrophie optique	78
Splénomégalie	62
Hépatomégalie	48
Retard staturo-pondéral	36
Proéminence frontale	34
Fractures	28
Surdité	22
Retard mental	22
Elargissement du périmètre crânien	22
Ostéomyélite (mandibule+++)	18
Adénopathies	18
Genu valgum	16
Paralysie faciale	10
Déformations thoraciques	8

4. Signes radiologiques

Les examens radiographiques montrent une augmentation de densité plus ou moins généralisée du squelette, associée à un défaut de remodelage métaphysaire (figure 13).

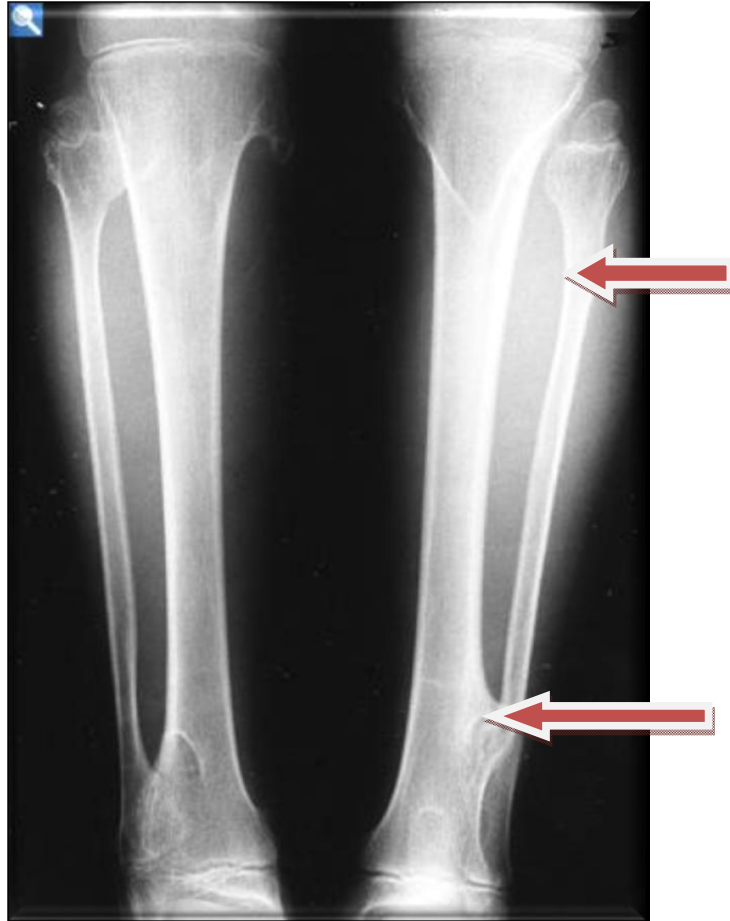


Figure 13 : L'os ostéopétrotique présente une densité supérieure à la normale. Nous remarquons la présence de nombreuses exostoses chez ce patient, d'après Medcyclopaedia (104).

Au niveau des os longs, la condensation touche sélectivement la région métaphysaire donnant l'aspect caractéristique « en massue », avec disparition de la corticale et du canal médullaire.

(« Erlenmeyer-flask deformity » : figure 14)



Figure 14 : « Erlenmeyer flask deformity », déformation caractéristique de la métaphyse « en massue », d'après Radiopaedia (105).

Il est possible d'observer une striation parallèle au cartilage de conjugaison donnant un aspect « en pile d'assiettes », celle-ci est parfois associée à une striation longitudinale. Un rachitisme associé entraîne un aspect grignoté et frangé de la limite métaphysaire.

Chez le nourrisson, les phalanges présentent une densification en forme de cônes, dont le grand axe est parallèle à celui de l'os.

Les métacarpiens présentent une image de deux cônes opposés par le sommet qui est centro-diaphysaire, donnant un aspect « d'os dans l'os » (bonewithin- a-bone : figure 15).

Ce phénomène d'endostose touche principalement le tarse, les corps vertébraux, les phalanges des mains et des pieds, les ailes iliaques.



Figure 15 : Aspect classique d'os dans l'os (bone-within-a-bone) au niveau du tarse et des métacarpiens, chez un patient porteur d'une ostéopétrose, d'après Radiopaedia (105).

Les côtes et clavicules sont de densité supérieure à la normale, les omoplates et les ailes iliaques sont également touchées (figure 16).

Il est possible de noter des stries concentriques alternativement sombres et claires, parallèles à la crête iliaque. Elles s'accompagnent souvent un peu plus tard de signes de fractures.

Les vertèbres sont denses avec un aspect « en diabolo » ou en « sandwich » des corps vertébraux par opacification des bords supérieurs et inférieurs (figure 17).



Figure 16 : Les côtes et les clavicules sont de densité supérieure à la normale, chez ce patient atteint d'une ostéopétrose autosomique récessive, d'après Radiopaedia (105).

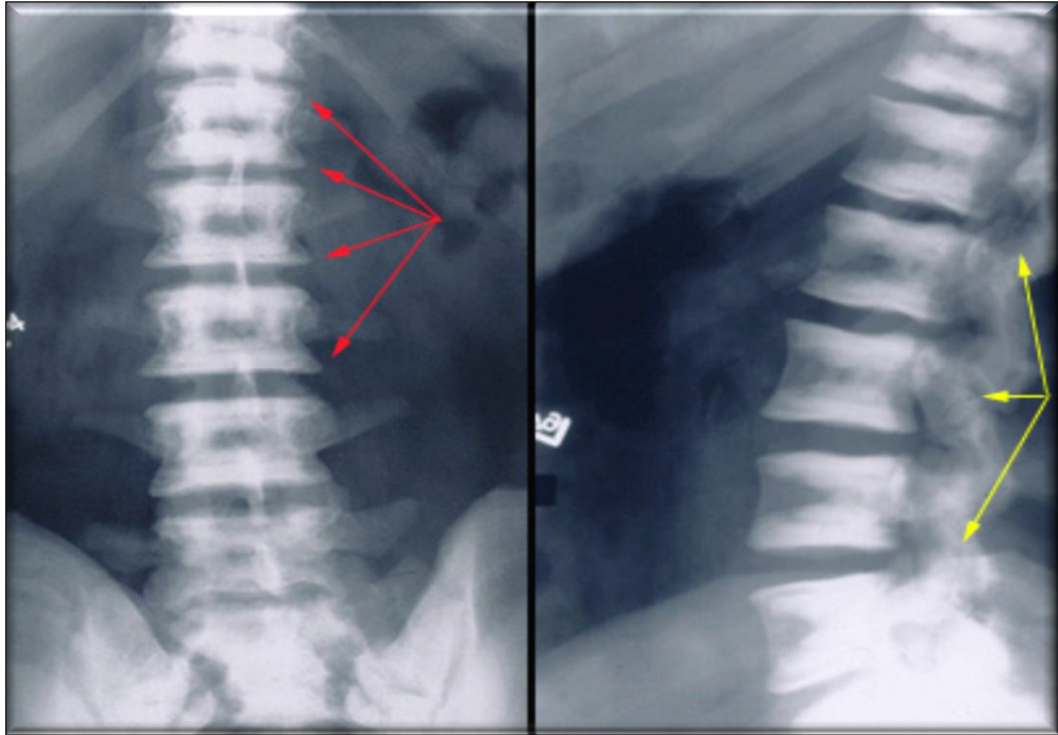


Figure 17 : Les flèches rouges montrent l'aspect en sandwich des vertèbres ostéopétrotiques, manifestant une sclérose et un épaississement des corps vertébraux. Les flèches jaunes montrent un épaississement de la partie vertébrale postérieure.

Illustration d'après le John

Hopkins Arthritis Center (106).

Au niveau de la face, l'aspect est caractéristique. L'image est dite en « loup de carnaval », traduisant une condensation massive de la base du crâne, des rebords orbitaires et du maxillaire supérieur (figures 18 et 19).

La voûte du crâne peut parfois être touchée, même si elle est généralement épargnée chez le jeune enfant. Elle donne alors un aspect d'image « en brosse ».



Figure 18 : Radiographie de profil d'un patient ostéopétrotique montrant une sclérose généralisée et diffuse de la base de crâne, selon A. Bryk et al (107).

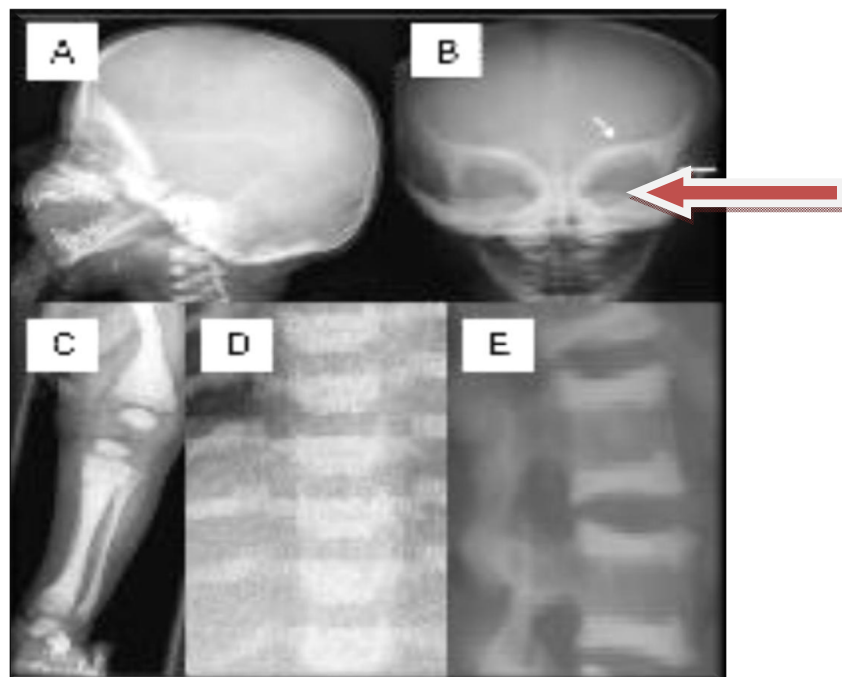


Figure 19 : Aspect caractéristique « en loup de carnaval » avec une condensation des rebords orbitaires, de la base du crâne et des maxillaires, selon Medscape (87).

En radiologie conventionnelle, l'ostéopétrose se caractérise principalement par une augmentation généralisée et symétrique de la densité osseuse touchant à la fois la corticale (hyperostose) et la spongieuse (ostéosclérose). Au niveau des os longs, la condensation touche sélectivement la région métaphysaire, donnant l'aspect caractéristique « en massue », avec disparition de la corticale et du canal médullaire « Erlenmeyer-flask deformity ».

La scintigraphie osseuse est une exploration très sensible qui a l'avantage d'être positive très précocement. La TEMP/TDM (la tomographie d'émission monophotonique/ tomodensitométrie) permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen. Elle se révèle utile pour confirmer le diagnostic d'une ostéomyélite ou une fracture occulte qui peut être masquée par l'augmentation significative de la densité osseuse en radiologie conventionnelle. Elle permet de préciser la localisation, la taille ainsi que les rapports de la lésion avec les autres structures, notamment les surfaces articulaires. (85)

L'examen tomodensitométrique est intéressant dans le suivi des patients, lors du contrôle post-opératoire après les interventions de décompression ou pour l'évaluation de l'efficacité de certains traitements de l'ostéopétrose.

Le scanner osseux est nécessaire en cas de suspicion d'ostéomyélite ou pour rechercher des fractures non visibles.

L'IRM peut être utilisée comme indicateur de l'activité de la moelle osseuse. La forme maligne se caractérise par une absence complète de signal pour les corps vertébraux qui apparaissent donc noirs, et contrastent avec les disques intervertébraux adjacents.

Elle trouve un autre intérêt dans l'évaluation de l'efficacité de la transplantation de moelle osseuse en montrant la recolonisation des cavités médullaires par le greffon (85, 108).

Les indications de la scintigraphie osseuse sont limitées dans le cadre de l'ostéopétrose. Elle se révèle utile pour confirmer le diagnostic d'une ostéomyélite ou une fracture occulte.

De même, la minéralométrie osseuse est un examen de seconde intention. Il permet le contrôle de la masse osseuse et l'évaluation des effets de la transplantation de moelle sur les os.

5. Signes biologiques

L'hyper minéralisation osseuse entraîne une oblitération presque complète des canaux médullaires et l'étouffement de la moelle hématopoïétique (110).

La moelle osseuse est hypoplasique voire aplasique. L'étude de celle-ci est rendue difficile par l'extrême dureté de l'os. Il en résulte une atteinte des trois lignées et l'absence de mégacaryocytes est généralement notée.

L'anémie et une neutropénie majeure sont rapidement aggravées par un hypersplénisme quasi-constant, conséquence de l'hématopoïèse extra-médullaire. L'érythropoïèse de stress entraîne la présence d'hémoglobine fœtale.

Dans les premières phases de la maladie, la formule sanguine reste sensiblement normale mais elle témoigne de la réaction érythro-leucocytaire.

Avec l'hépatosplénomégalie, la pancytopenie devient évidente :

- le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/dl, nécessitant des transfusions.

- le taux de globules blancs est variable, la neutropénie semble caractéristique de la maladie. Un déficit intrinsèque du système immunitaire majore la prédisposition particulière des patients à l'infection, souvent responsable d'un décès précoce.

- la thrombopénie est fréquemment observée, c'est un signe de gravité de la maladie car elle entraîne des manifestations hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital.

En l'absence de traitement, l'aggravation progressive des troubles hématologiques entraîne le décès des enfants atteints d'ostéopétrose avant l'âge de 6 ans (85, 86).

Pour Shapiro, le taux sérique du calcium, des phosphates et de la phosphatase alcaline est normal. La calcémie reflétant l'apport alimentaire de calcium, une hypocalcémie fait penser à un rachitisme surajouté. Elle serait expliquée par une activité ostéoblastique conservée sans lyse osseuse.

Dans les formes sévères, une hypophosphatémie ainsi qu'une élévation des phosphatases acide et alcaline sont observées.

Une hyperparathyroïdie secondaire avec un taux élevé de PTH et de calcitriol peut être mise en évidence. Il apparaît alors que le taux sérique du calcium et des phosphates devient insuffisant pour assurer la minéralisation des tissus chondroïdes et ostéoïdes néoformés, responsable d'un rachitisme secondaire.

En cas de transplantation de moelle osseuse, il n'est pas rare de constater une hypercalcémie sévère secondaire au rétablissement de la fonction ostéoclastique.

6. Autres examens complémentaires

6.1. Examen ophtalmologique :

Le fond d'œil montre un œdème papillaire sans diminution de l'acuité visuelle dans un premier temps puis une progressive atrophie optique, signe de la compression nerveuse (figure 20).

Les potentiels évoqués visuels doivent être réalisés de façon régulière chez les patients atteints d'ostéopétrose. Une latence est le signe d'une compression nerveuse souvent mise en évidence avant l'imagerie.

Un électrorétinogramme peut permettre de détecter une éventuelle dégénérescence rétinienne.

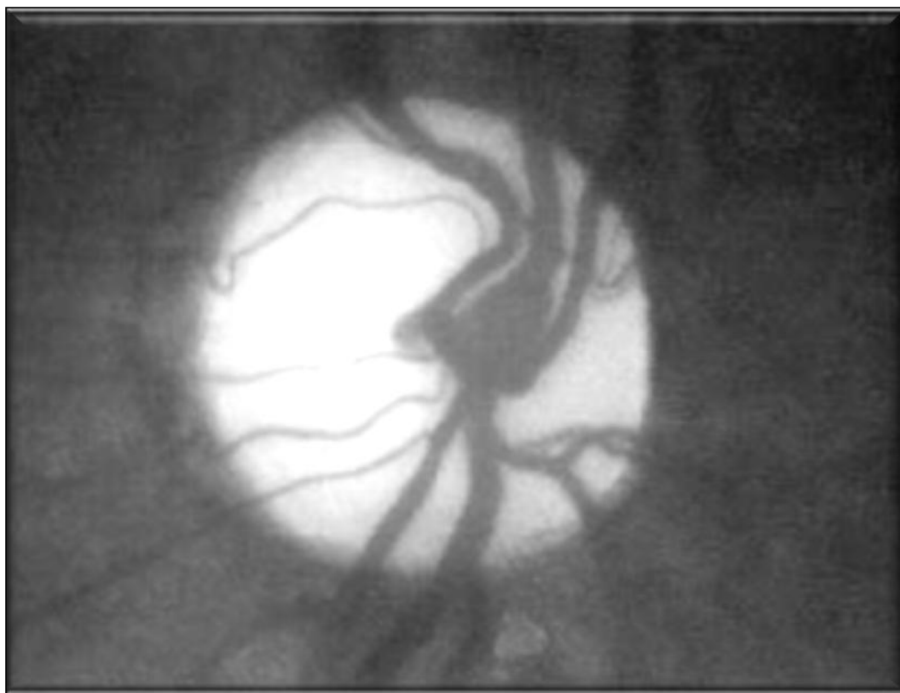


Figure 20 : Atrophie papillaire bilatérale chez une patiente de 3 mois atteinte d'ostéopétrose autosomique récessive. A l'examen ophtalmologique, elle présente un nystagmus et une absence de mobilité oculaire après stimulation, d'après A. Bryk et al (107).

6.2. La ponction biopsie osseuse :

La pratique de la biopsie est contestée par certains auteurs (111). Elle semble être une aide au diagnostic mais elle n'est pas obligatoire.

Elle est réalisée au niveau de l'aile iliaque, sous anesthésie générale, dans des conditions strictes d'asepsie et sous couverture antibiotique.

L'étude anatomopathologique de l'os marmoréen a été faite par Engfeldt, montrant que l'ensemble des os est affecté et que les diaphyses et épiphyses des os longs sont de diamètre augmenté tandis que les métaphyses semblent de taille normale.

L'étude histologique montre une augmentation du nombre d'ostéoclastes, ou une modification de la bordure en brosse. L'augmentation du nombre d'ostéoclastes semble traduire une hyperplasie compensatoire secondaire au ralentissement du turn-over osseux. Ils semblent normaux dans leur forme, leur apparence ou leur position. L'ossification paraît être normale, de même que le cartilage de conjugaison et l'ossification du périoste (112).

La disposition de la trame de collagène est perturbée, les fibres haversiennes de collagène sont disposées en travées irrégulières ce qui peut expliquer la fragilité osseuse. La vascularisation est réduite.

7. Complications

7.1. Ostéomyélite des maxillaires : principale complication

L'ostéomyélite se définit comme une infection diffuse de l'os et de la moelle osseuse.

La contamination se fait de trois façons :

-par **extension directe** à partir d'un **foyer infectieux de voisinage** (ex : abcès des parties molles, infection dentaire péri apicale, parodontite).

-par ensemencement bactérien direct de l'os lors de **l'éruption dentaire**, d'un **traumatisme** (fracture mandibulaire) ou d'un **geste thérapeutique** (avulsion dentaire).

-par voie **hématogène**.

Dans le cadre de l'ostéopétrose, elle est rencontrée dans **7 à 10%** des cas pour la forme bénigne et dans **18%** des cas pour la forme maligne (113).

L'incidence réelle de l'ostéomyélite des maxillaires n'est pas précisée, même si de nombreux auteurs s'accordent à dire que la majorité des cas d'ostéomyélite touche surtout la mandibule.

Il semble que la mandibule soit touchée dans près de 90 % des cas alors que le maxillaire n'est touché que dans moins de 10 % des cas.

Cette différence s'explique essentiellement par la vascularisation moins bonne à la mandibule par les artères alvéolaires inférieures. Elle est donc plus vulnérable que le maxillaire à l'infection.

Le maxillaire est drainé par un vaste réseau anastomotique et présente des corticales moins épaisses, ce qui assure une vascularisation par le périoste.

L'ostéomyélite semble toucher plus fréquemment les sujets de sexe masculin (58%) que ceux du sexe féminin (42%).

Près de 75 % des ostéomyélites surviennent avant l'âge de 30 ans et près de 34% lors de la première décade de la vie, dans l'ostéopétrose maligne.

Les cas d'ostéomyélite tardive semblent concerner à l'inverse les cas d'ostéopétrose bénigne, touchant 22% des sujets entre 20 et 30 ans puis diminuant progressivement avec l'âge.

Dans le cas de patients ostéopétrotiques, les **principales étiologies** retrouvées sont (100) :

- une avulsion dentaire** (50% des ostéomyélites mandibulaires, 16% maxillaire),

- une infection odontogénique** notamment lors d'une nécrose pulpaire et d'une parodontite,

- une éruption dentaire.**

- aucun facteur** étiologique initial n'est retrouvé dans **40 à 60 %** des cas.

De manière générale, tout phénomène qui interfère avec les défenses immunitaires de l'hôte ou avec la vascularisation de l'os entraîne une diminution de la pression partielle en oxygène in situ et constitue un facteur de risque majeur de développement d'une ostéomyélite des maxillaires.

Dans le cas particulier de l'ostéopétrose, la diminution de la microcirculation sanguine locale est secondaire à la sclérose osseuse, créant un environnement tissulaire hypo vascularisé, hypoxique, hypo cellulaire et hypo réactif.

Mécanismes étiopathogéniques :

L'ostéomyélite débute dans un premier temps au niveau de l'os spongieux, se traduisant par une suppuration secondaire à l'invasion bactérienne qui s'étend à l'intérieur des cavités médullaires. L'inflammation entraîne une insuffisance de la microcirculation sanguine déjà réduite au sein de l'os trabéculaire.

L'extension de l'infection se fait de manière centrifuge en suivant les lignes de moindre résistance puis elle atteint l'os cortical. Cette atteinte se matérialise par des perforations ayant un trajet sinueux. Elle s'étend d'abord au périoste (périostite), voire aux tissus mous adjacents lorsque la diffusion franchit la barrière anatomique périostée (figure 21).

L'atteinte des plans sous-périostés se traduit par une compression des vaisseaux sous périostés conduisant à une réduction supplémentaire de la vascularisation.

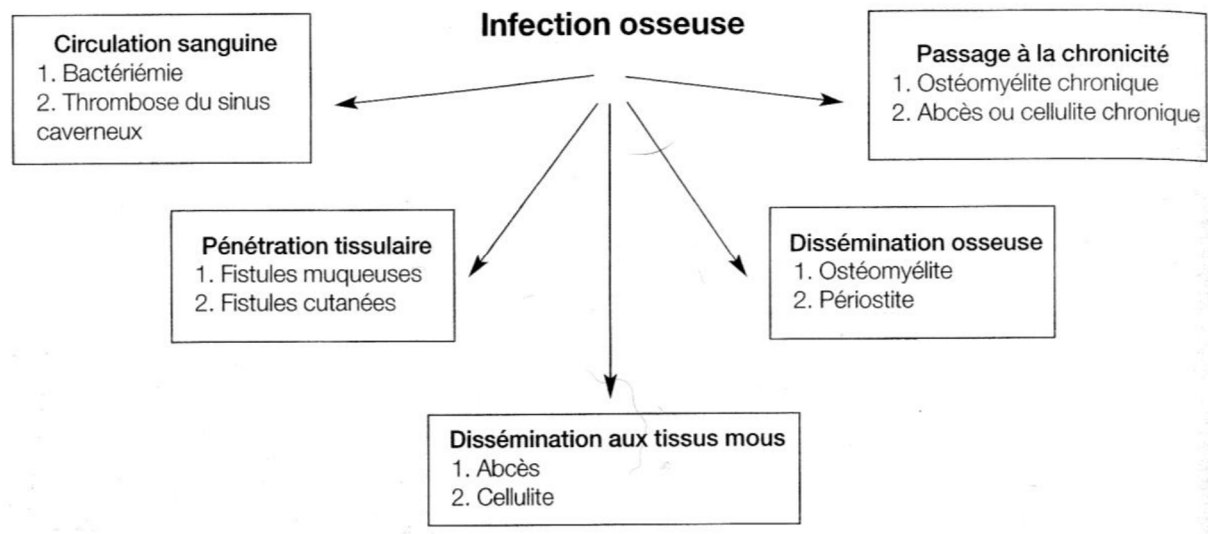


Figure 21: Les complications éventuelles d'une infection touchant les maxillaires, d'après Germanier et al (100)

Evolution :

Le passage à la **chronicité** est fréquent dans l'ostéomyélite des patients ostéopétroriques, avec l'existence de fistules chroniques et l'élimination de séquestres.

Données microbiologiques de l'ostéomyélite :

L'identification des germes responsables d'une ostéomyélite des maxillaires est souvent rendue difficile par les difficultés de prélèvements, la contamination de celui-ci par les bactéries de la flore buccale ou la peau ou par la prise préalable d'antibiotiques.

Les germes le plus souvent retrouvés sont d'origine dentaire (90%), appartenant à l'exception des streptocoques à la **flore de Veillon**, qui sont des germes commensaux des cavités naturelles (114) :

- streptocoques aéro-anaérobies,
- peptostreptocoques,
- bâtonnets Gram négatif (Porphyromonas, Fusobactérium, Prevotella)

Ces infections ont pour caractéristique d'être **polymicrobiennes**. L'identification de cinq espèces bactériennes différentes est fréquente.

Elles sont dues à des bactéries aéro-anaérobies dans 60% des cas et à des germes anaérobies dans 35% des cas (tableau V).

De manière générale, les infections aiguës d'origine dentaire se caractérisent par une prédominance de **streptocoques aérobie**s, alors que le passage à la chronicité s'accompagne d'une prédominance de germes **anaérobies**.

Tableau V : Nature des micro-organismes responsables de 404 cas d'infections d'origine dentaire, d'après Germanier (100).

	Nombre de patients	%
Aérobies stricts	28	7
Anaérobies stricts	133	33
Flore mixte	243	60

Aspect clinique

Les principaux signes cliniques observés dans l'ostéomyélite sont (100) :

- une tuméfaction,
- des douleurs,
- une fistulisation,
- un écoulement purulent,
- une séquestration,
- une perte dentaire,
- des fractures pathologiques.

La symptomatologie dépend de la virulence du germe impliqué, de la présence d'un déficit immunitaire, de la localisation de l'infection, de la sévérité de l'ostéopétrose et de la présence d'autres pathologies associées.

L'ostéomyélite aiguë entraîne une déminéralisation et une fonte massive de l'os. La formation d'un séquestre semble plus spécifique de l'ostéomyélite chronique.

Au cours de l'évolution, d'autres signes cliniques peuvent être observés comme:

- l'exfoliation d'un germe dentaire,
- une exposition osseuse endo ou exo-buccale,
- une communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale.

Aspect radiologique :

Dans les formes sévères d'ostéopétrose, il est souvent difficile de confirmer radiologiquement le diagnostic d'ostéomyélite des maxillaires, contrairement aux formes modérées.

Ceci est lié à l'hyper condensation osseuse qui peut rendre les clichés radiographiques difficilement interprétables.

Les signes radiologiques ne sont pas évidents au stade initial car dix à douze jours sont nécessaires pour que la perte osseuse soit détectable.
--

Il est possible de visualiser une plage radio claire homogène ayant un aspect « à l'emporte-pièce » ou une plage radio claire floconneuse avec un aspect « mité » de l'os.

Des foyers radiopaques peuvent se trouver au sein même de l'os atteint, correspondant à des séquestres osseux en voie d'élimination dont la taille varie de quelques millimètres à quelques centimètres.

Dans certains cas, il est possible d'observer un halo radiopaque autour de l'os atteint traduisant une néoformation osseuse réactionnelle limitant l'extension du foyer d'ostéomyélite (113).

7.2. Autres complications:

En l'absence de traitement, l'aggravation progressive des troubles hématologiques, responsable de complications sévères (anémie, hémorragies, pneumonie, septicémie...), entraîne le décès de la plupart des enfants atteints d'ostéopétrose maligne avant l'âge de 6 ans.

Enfin, le rachitisme est une complication fréquente et d'intensité variable : paradoxalement, il existe un trouble de la minéralisation osseuse dans un contexte de bilan calcique global fortement positif. Sur le plan biochimique, on constate une hypocalcémie avec hypophosphatémie ainsi qu'une élévation des phosphatases acide et alcaline, de la PTH et du calcitriol. Cette forme particulière de rachitisme résulte de l'incapacité des ostéoclastes à maintenir une balance phosphocalcique adéquate dans le milieu extra-cellulaire; il apparaît lorsque le taux sérique du calcium et des phosphates devient insuffisant pour assurer la minéralisation des tissus chondroïdes et ostéoïdes néoformés.

Les anomalies métaboliques et les principales complications de l'ostéopétrose maligne sont très nombreuses ; elles sont rappelées dans le schéma proposé par Reeves et coll. en 1981 (Figure 22).

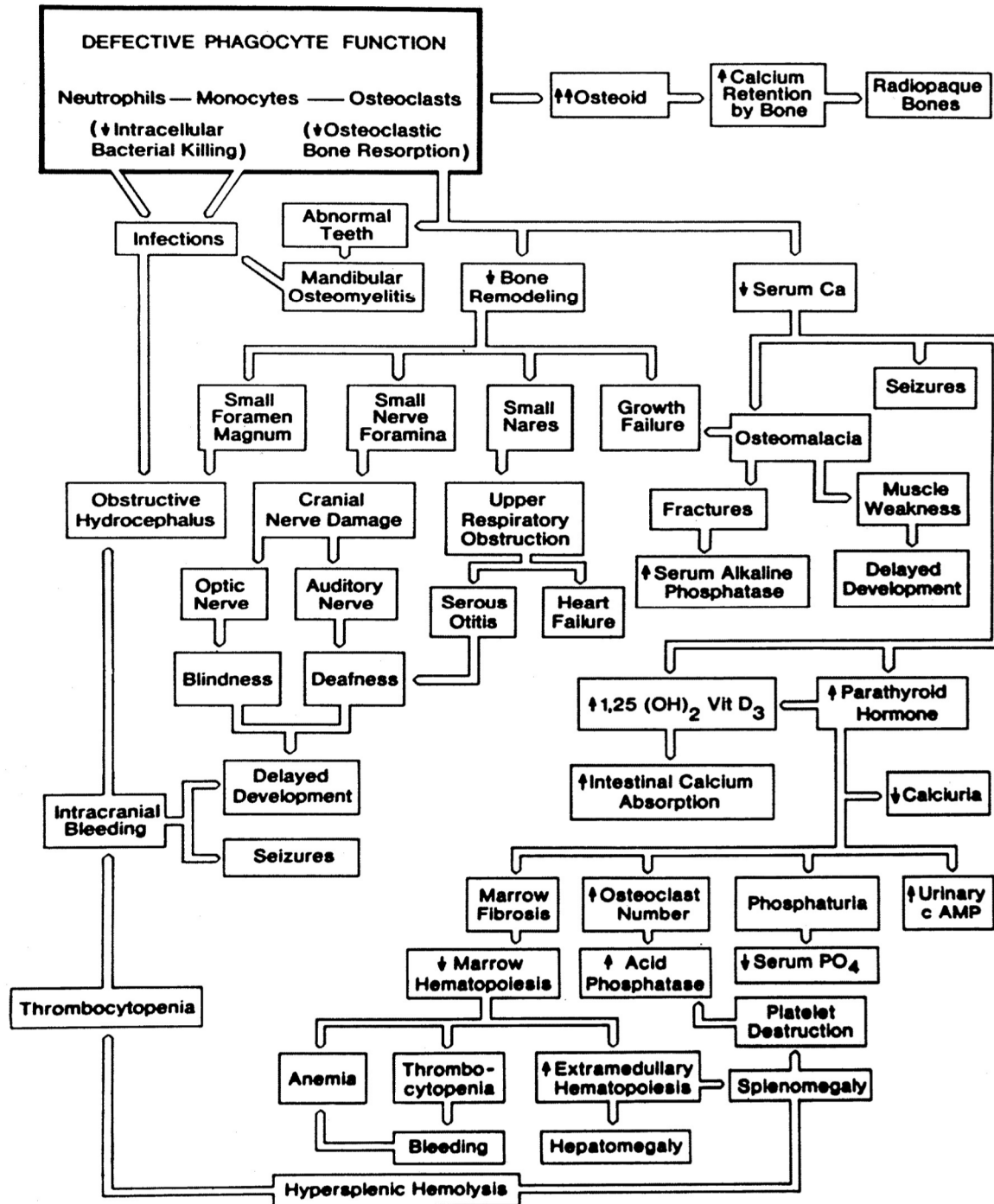


Figure 22 : Principales anomalies métaboliques et complications de l'ostéopétrose maligne (d'après Reeves et coll., 1985)

IV. Autres formes cliniques d'ostéopétrose

1. Ostéopétrose à mode de transmission autosomique dominante (OAD)

Trois types d'ostéopétrose à transmission autosomique dominante sont décrits dans la littérature.

Elles sont dites **bénignes** car leur expression clinique ne met pas en jeu le pronostic vital.

La moitié des cas est asymptomatique, de découverte fortuite.

La distinction entre les différents types d'ostéopétrose est essentiellement radiologique d'après l'étude radiologique d'Andersen et Bollerslev, citée par Germanier Y. et al (2).

1.1. Epidémiologie

La prévalence de la forme bénigne est estimée à **1 cas pour 20 000 habitants** en Europe. Elle est de **1 cas pour 100 000 à 1 cas pour 500 000** habitants en Amérique du Nord.

Cette forme de la maladie est la plus fréquente. Elle correspond à celle décrite initialement par Albers- Schönberg en 1904.

Elle semble toucher d'avantage l'homme que la femme, ce qui peut être expliqué par le fait que son activité physique l'expose plus fréquemment aux traumatismes.

Etant souvent diagnostiquée de façon fortuite, il est possible que la prévalence exacte de la forme bénigne soit largement sous-estimée. De grandes familles de sujets atteints sont maintenant répertoriées (115, 117).

1.2. Etude génétique

La transmission se fait sur un mode **autosomique dominant**, avec une pénétration génétique variable. Parfois, certains enfants de parents atteints sont indemnes (103, 117).

Le taux de pénétration est estimé à 75%. Il semble plus marquer dans la forme bénigne de type II, selon Johnston (103).

-L'OAD de type I serait due à une anomalie du gène TCIRG1 et du gène LRP5 localisés sur le chromosome 11 en q12-13. Ce gène code pour une protéine associée au récepteur de la lipoprotéine de faible densité synthétisée par les ostéoblastes. Celle-ci est responsable de la formation de la matière ostéoïde.

-L'OAD de type II est liée entre autre à une anomalie du chromosome 16, par une mutation du gène CLCN7 codant pour le canal chlore CLC7 de la bordure en brosse. C'est la mutation la plus fréquente. Néanmoins, cette anomalie n'est pas spécifique à ce type d'ostéopétrose.

Elle est retrouvée chez les patients présentant une ostéopétrose récessive maligne ou une ostéopétrose de type intermédiaire. D'autres anomalies génétiques sont décrites dans la littérature comme celle du chromosome 1p21, affectant le gène codant pour CSF-1. Ce gène a été localisé par Van Hul en 1997, mais il semblerait qu'il s'agisse d'un locus mineur (3).

-L'OAD de type III : il n'y a pas d'étude génétique précise à l'heure actuelle sur cette forme d'ostéopétrose.

1.3. Signes cliniques

La maladie reste longtemps asymptomatique, les seules anomalies détectables sont radiologiques. Elle se caractérise donc par un diagnostic tardif,

souvent au cours de l'adolescence suite à une fracture sur un traumatisme mineur. Près de 45 % des sujets atteints restent asymptomatiques, quelle que soit la forme de la maladie (16, 103).

Les fractures osseuses constituent la manifestation la plus fréquente de l'ostéopétrose bénigne. Elles touchent entre **40 et 70 %** des sujets atteints, selon Johnston et al (103).

Le nombre de fractures est le plus souvent faible pour chaque patient, celles-ci sont fréquemment isolées. Cependant, des cas de fractures multiples ont été répertoriés, allant jusqu'à 37 fractures pour un même patient.

Ces fractures sont plus fréquentes dans l'OAD de type II, de l'ordre de 78%. Elles sont généralement localisées à la hanche et au fémur. Le traitement est le plus souvent conservateur, même si un retard de cicatrisation est fréquent.

On note souvent (tableau VI) :

- **des douleurs osseuses** qui se localisent essentiellement dans la région lombaire. Ce symptôme est retrouvé dans 25 % des cas (103, 116).

- **des compressions nerveuses**, mais elles sont plus rares que dans la forme autosomique récessive, avec une atteinte du nerf optique, du facial, du nerf vestibulo-cochléaire et du trijumeau. Elles touchent jusqu'à 20 % des sujets (8). Des névralgies du trijumeau ont été décrites notamment dans le type I (118).

- **des manifestations buccales**, se traduisant par des cas d'ostéomyélite chez 10 % des patients. Cette complication est liée à la diminution de la vascularisation osseuse, secondaire à la compression des pédicules nourriciers par la sclérose.

La localisation la plus fréquente est mandibulaire (11%). Elle est favorisée par le déficit immunitaire souvent présent, par l'atteinte des granulocytes et des monocytes.

- **des déformations osseuses**, notamment une scoliose du rachis dorsal et lombaire, une coxa vara, un genu valgum et genu varum.

De façon moins fréquente, on retrouve :

- **une arthrose précoce et ostéoarthrite** de la hanche,

- **d'autres signes cliniques**, comme un syndrome du canal carpien, un hypogonadisme hypogonadotrophique, une anémie par myélodysplasie, une discrète dysmorphie faciale avec un crâne volumineux, une hypertrophie des bosses frontaux et pariétaux.

Tableau VI : Principales manifestations cliniques observées dans 144 cas d'ostéopétrose bénigne (103).

Signes cliniques	Fréquence %
Patients asymptomatiques	45
fractures	37-67
Douleurs osseuses	20-25
Atteinte des nerfs crâniens	7-23
ostéomyélite	7-10

1.4. Signes biologiques

Il n'y a généralement pas d'atteinte médullaire, dans cette forme d'ostéopétrose.

Une discrète anémie est parfois observée.

Cependant, on constate une élévation du taux sérique de phosphatases alcalines et d'ostéocalcine, même si le métabolisme phosphocalcique est généralement normal (3).

1.5. Signes radiologiques

Dans ces formes d'ostéopétrose à transmission autosomique dominante, le diagnostic est essentiellement radiologique.

Dans toutes les formes cliniques, l'ostéosclérose du squelette axial est diffuse et progressive.

Les os longs sont atteints de façon symétrique avec un défaut de résorption de l'os endosteal.

En 1987, Andersen et Bollerslev ont distingué deux types particuliers d'ostéopétrose sur la base de leur aspect radiologique, dans un groupe de 26 patients cité par Germanier (2).

-L'OAD de type I se distingue par une sclérose et un épaissement de la voûte crânienne, associée à une sclérose diffuse du rachis. Il n'y a pas d'épaississement des plateaux vertébraux, ni d'endostose des os du bassin (« bone-within-a-bone »).

-L'OAD de type II se caractérise par une sclérose osseuse prédominant à la base du crâne, notamment du sphénoïde, des rochers et des processus clinoïdes.

On note un épaississement des plateaux vertébraux (« rugger-jersey-spine ») et une endostose intéressant le bassin, au niveau des ailes iliaques. Un aspect « en sandwich » des plateaux vertébraux est parfois décrit.

Il n'y a pas de remodelage trabéculaire dans cette forme de la maladie, les canaux médullaires sont étroits ou absents (tableau VII).

-En 1995, une troisième forme a été décrite, correspondant à une OAD de type III. Elle se caractérise par une sclérose osseuse de type centrifuge, sans anomalie biochimique ou histopathologique.

Tableau VII: Caractéristiques radiologiques des ostéopétroses dominantes de type I et II.

OAD I	OAD II
Sclérose de la voûte crânienne	Sclérose de la base du crâne
Pas d'épaississement des plateaux vertébraux	Epaississement des plateaux vertébraux
Pas d'endostose du bassin	Endostose du bassin
Ostéosclérose diffuse du rachis axial	Ostéosclérose diffuse du rachis axial
Faible risque de fractures	Risque élevé de fractures, souvent fémorales
Atteinte symétrique des os longs	Atteinte symétrique des os longs

En conclusion, cette forme d'ostéopétrose est caractérisée par sa complexité nosologique, comme l'illustre une étude portant sur une famille norvégienne chez laquelle les trois formes de la maladie ont pu être observées (2).

1.6. Traitement

Il n'y a pas de traitement pour ce type d'ostéopétrose, excepté celui des fractures.

Dans ce cas, un traitement conservateur est privilégié, même si un retard de consolidation est fréquent.

La chirurgie orthopédique est indiquée au cas par cas. Celle-ci est sur utile dans les fractures diaphysaires des os longs, durant l'enfance ou si le patient présente des déformations.

Les fractures touchent essentiellement le fémur : les fractures sous trochantériennes répondent bien au traitement orthopédique, par contre le traitement chirurgical est indiqué dans les fractures du col fémoral en raison du risque de coxa vara.

2. Ostéopétrose liée à un déficit en Anhydrase Carbonique II (syndrome de Guibaud)

2.1. Epidémiologie

Cette forme d'ostéopétrose est rare. Cinquante cas sont rapportés dans la littérature. Ce sont principalement des sujets de la région méditerranéenne et du Moyen-Orient.

La consanguinité semble favoriser les mutations du gène AC II (5, 119).

2.2. Etude génétique et moléculaire

Le déficit en Anhydrase Carbonique II (AC II) est causé par diverses mutations du gène AC II, dont le rôle pathogénique fut découvert en 1983 (120).

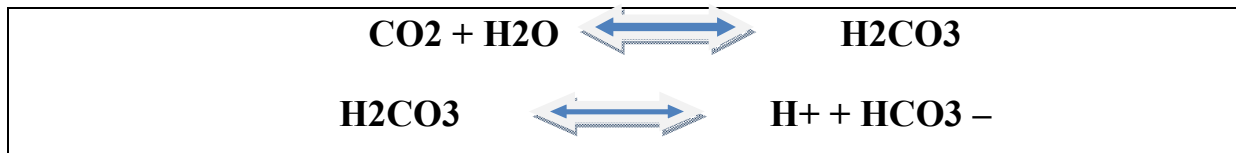
Cette enzyme est synthétisée à partir de gènes situés sur le bras long du chromosome 8, et qui sont très largement distribués dans l'organisme. On les retrouve dans le rein, le cerveau, les hématies, les os, les monocytes périphériques et les macrophages.

Il s'agit de métallo-enzymes monomériques dont on connaît quatre formes chez l'homme : l'AC I, AC II, AC III, AC IV.

L'AC II est l'iso enzyme possédant le plus grand pouvoir catalytique de cette famille enzymatique. Il semblerait que les AC jouent un rôle fondamental dans la synthèse des sécrétions pancréatiques, salivaires, gastriques, de l'humeur aqueuse, et du liquide céphalo-rachidien.

L'étude du déficit en AC II fournit des informations sur le rôle physiologique de cette enzyme dans le mécanisme de résorption osseuse. Elle joue un rôle non négligeable dans l'équilibre acido-basique puisqu'elle catalyse la transformation du CO₂ et de l'H₂O en H₂CO₃.

L'H₂CO₃ se dissocie à son tour en H⁺ et HCO₃⁻ (13).



Ce rôle primordial dans l'équilibre acido-basique est retrouvé lors des mécanismes de résorption osseuse puisque l'enzyme est présente dans les ostéoclastes.

Le déficit en AC II semble donc être associé à un trouble du remodelage osseux et à un épaissement généralisé du squelette.

2.3. Signes cliniques

La découverte de la maladie est souvent tardive, à la grande enfance.

La symptomatologie clinique se traduit par :

- des signes classiques d'ostéopétrose, notamment squelettiques,
- une acidose tubulaire rénale, se traduisant par une apathie, une faiblesse musculaire et une paralysie transitoire d'origine hypokaliémique,
- des calcifications cérébrales,
- un retard mental d'importance variable,
- une petite taille,
- des troubles dentaires.

Les manifestations cliniques sont variables en fonction de l'origine géographique du sujet, ce qui suggère une hétérogénéité génétique. En effet, les patients du Moyen-Orient présentent en général un retard mental et une acidose métabolique sévère mais peu de fractures alors que les patients originaires d'Europe et d'Amérique du Nord ont beaucoup plus de fractures.

2.4. Signes biologiques

Une hématopoïèse extra-médullaire est parfois notée pour compenser la myélophthysie.

Le déficit en AC II peut s'accompagner d'une discrète anémie, le plus souvent secondaire à une carence alimentaire et également d'une acidose métabolique dans la période néonatale et d'une acidose tubulaire rénale de type I et II.

2.5. Traitement

Il n'y a pas de traitement codifié pour cette forme d'ostéopétrose.

Certaines formes d'acidose tubulaire rénale répondent à l'administration de bicarbonates.

L'impact de l'administration d'une substance alcaline sur le métabolisme est inconnu. De plus, le traitement de l'acidose métabolique associée au déficit en AC II est un sujet de controverses (14).

Pour certains auteurs, le recours à la greffe médullaire en tant que traitement de base d'un déficit en AC II a permis une correction du phénotype ostéopétrotique et un ralentissement des calcifications cérébrales. L'acidose tubulaire rénale semble inchangée (86).

Une association entre la vitamine 1,25 (OH) 2 D3 et une diète pauvre en calcium semble être utile dans le traitement du déficit de l'AC II.

La thérapie génique sera sans doute une approche thérapeutique de choix dans cette forme d'ostéopétrose.

3. Ostéopétrose intermédiaire

3.1. Epidémiologie

Il n'existe pas de donnée épidémiologique à ce jour sur cette forme intermédiaire d'ostéopétrose.

3.2. Etude génétique

La maladie se transmet selon un **mode autosomal récessif**.

3.3. Signes cliniques

L'examen clinique montre :

- une petite taille,
- une macrocéphalie,
- une atteinte des nerfs crâniens,
- des fractures pathologiques récurrentes,
- des signes dentaires, notamment une ankylose,
- des ostéomyélites des maxillaires,
- une anémie généralement sévère.

3.4. Traitement

Le traitement de cette forme d'ostéopétrose est mal connu. Il est en fonction de l'évolution de la maladie.

Le pronostic de cette forme particulière d'ostéopétrose reste à déterminer (10).

4. Ostéopétrose et maladie de stockage neuronal (17)

4.1. Epidémiologie

Il n'existe pas de donnée épidémiologique sur cette forme rare d'ostéopétrose.

4.2. Etude génétique

Cette pathologie se transmet sur un mode autosomal récessif.

4.3. Signes cliniques

L'aspect clinique est très proche de celui de la forme maligne.

L'évolution est rapide puisqu'elle est souvent fatale avant l'âge de deux ans.

Elle se différencie par :

- une atrophie cérébrale généralisée,
- une dilatation ventriculaire, source d'hypertonie musculaire et de crises épileptiques fréquentes,
- une atrophie optique,
- une dégénérescence maculaire.

Au niveau étiopathogénique, ces manifestations sont dues à une accumulation de céroïdolipofuschine secondaire à un déficit de la fonction lysosomale.

Plusieurs études anatomopathologiques ont révélé des altérations dégénératives touchant les neurones, caractérisées par une dystrophie axonale généralisée, la présence de corps sphéroïdes et par l'accumulation de céroïdolipofuschine, dans les rares cas décrits (17).

Une IRM est demandée pour la recherche d'une dégénérescence de la substance blanche cérébrale associée à une maladie de stockage neuronal (86).

4.4. Traitement

A l'heure actuelle, tout traitement visant à stimuler la fonction ostéoclastique et la transplantation de moelle osseuse s'avère inefficace.

5. Ostéopétrose létale [30]

La transmission de la maladie est également **autosomale récessive**.

Elle est particulièrement sévère puisqu'elle provoque la mort in utéro du fœtus.

Des signes in utéro peuvent être repérés à l'échographie :

- une ostéosclérose généralisée,
- des fractures multiples,
- une hydrocéphalie.

6. Ostéopétrose post-infectieuse (121- 123)

Cette forme d'ostéopétrose reste hypothétique, elle fait suite à des études réalisées en microscopie électronique qui révèlent au sein des ostéoclastes de patients porteurs d'ostéopétrose bénigne, la présence d'inclusions virales ressemblant à la nucléocapside du paramyxovirus ou des antigènes viraux provenant du virus de la rougeole ou du virus respiratoire syncytial.

De plus, la découverte en 1990 d'une reverse transcriptase comparable à celle de certains rétrovirus dans des cellules mononuclées de patients porteurs d'ostéopétrose bénigne semble confirmer l'hypothèse selon laquelle des rétrovirus seraient capables de provoquer une ostéopétrose bénigne ou maligne.

Un trouble de la synthèse de facteurs impliqués dans la résorption osseuse tels que la PTH, l'interleukine et les super oxydes sont évoqués dans les mécanismes de cette ostéopétrose post-infectieuse.

V. Diagnostic différentiel (3, 86)

D'autres pathologies comportant une ostéocondensation diffuse ou localisée peuvent être évoquées dans le diagnostic différentiel (tableau VIII).

Ces ostéocondensations peuvent être secondaires à une autre maladie, notamment cancéreuses, d'autre à une intoxication ou simplement liées à un dérèglement physiologique.

Tableau VIII : Maladies comportant une ostéosclérose diffuse ou localisée, selon Whyte (86).

• Dysplasie osseuse - Ostéosclérose autosomale dominante - Ostéosclérose centrale avec dysplasie ectodermique - Dysplasie cranio-diaphysaire - Dysostosclérose - Hyperostose endostéale -hyperostose corticale généralisée -sclérostéose - Dysplasie fronto-métaphysaire - Hyperostose corticale infantile - Nanisme hyperostotique de Lenz-Majewski - Mélorhéostose - Dysplasie crânio- métaphysaire (maladie de Pyle) - Dystrophie sclérosante mixte - Dysplasie oculo-dento-osseuse - Ostéodysplasie de Melnick et Needles - Ostéoectasie avec hyperphosphatasie - Ostéomésopycnose - Ostéopathie striée - Ostéopétrose - Ostéopoïkilose - Pachydermopériostose - Dysplasie diaphysaire progressive (maladie d'Engelmann) - Pycnodysostose - Sténose tubulaire (Syndrome de Kenny-Caffey)
--

- **Maladies métaboliques**

Déficit en anhydrase carbonique II

Fluorose

Intoxications : plomb, arsenic, béryllium, bismuth

Ostéosclérose associée au virus de l'hépatite C

Hypervitaminose A et D

Hyper-, hypo- et pseudoparathyroïdie

Rachitisme hypophosphatémique ou ostéomalacie

Syndrome du buveur de lait (« milk-alkali syndrome »)

Hypophosphatémie liée au chromosome X

- **Autres :**

Ostéomalacie axiale

Hyperostose squelettique diffuse idiopathique

Fibrinogénèse osseuse imparfaite

Intoxication médicamenteuse intraveineuse

Radiations ionisantes

Leucémies

Lymphomes

Mastocytose

Myélofibrose

Ostéomyélite

Ostéonécrose

Sarcoïdose

Anémie falciforme

Métastases osseuses ostéocondensantes

Sclérose tubéreuse de Bourneville

Ostéopoecilie

Nous décrivons les plus caractéristiques.

- **Pycnodysostose ou maladie de Maroteaux-Lamy** est une ostéochondrodysplasie de transmission autosomale récessive associant un syndrome polymalformatif et un retard de croissance.

Le peintre Toulouse-Lautrec était vraisemblablement atteint de cette pathologie (figure 23), de même que l'écrivain grec Esope (124).



Figure 23 : Le peintre Henri Toulouse Lautrec était vraisemblablement atteint de pycnodysostose, illustration d'après Wikipedia (125).

Né de parents consanguins, Toulouse-Lautrec présente en 1874 une maladie affectant le développement des os, la pycnodysostose. Ses os sont fragiles. Entre mai 1878 et août 1879, il a souffert d'une fracture des fémurs, qui l'a empêché de grandir au-delà d'une taille de 1 mètre 52.

Les signes cliniques comprennent (126, 127):

- une dysplasie des clavicules,
- une aplasie ou hypoplasie des dernières phalanges,
- une absence ou une hypoplasie des sinus paranasaux,
- des fractures pathologiques en raison d'une fragilité osseuse.

Histologiquement, la maladie se caractérise par une formation continue d'os spongieux, conduisant à la réduction des cavités médullaires.

Elle est associée à une insuffisance de remodelage mais ne conduit pas à une anémie sévère comme dans l'ostéopétrose. Il existe donc une activité de la moelle hématopoïétique dans cette pathologie.

Les signes hématologiques ne sont plus un critère pour différencier cette pathologie de l'ostéopétrose, à l'heure actuelle.

Les signes radiologiques montrent une densification généralisée du squelette et une absence ou un retard de fermeture des fontanelles.

L'ostéopétrose se distingue par l'existence de compression des nerfs crâniens que l'on ne retrouve pas dans la pycnodysostose, l'absence de différenciation cortico-diaphysaire des os longs et l'aspect en massue des métaphyses.

Les signes oraux de la maladie sont nombreux :

- une éruption dentaire précoce,
- des racines courtes, avec réduction de la chambre pulpaire,
- une hypodontie,

- des hypoplasies de l'émail,
- une malocclusion et des malpositions dentaires,
- une macroglossie,
- des atteintes carieuses sévères,
- une réduction de l'angle de la mandibule,
- une micrognathie.

L'ostéomyélite des maxillaires et des fractures pathologiques récurrentes sont les principales complications de la pycnodysostose (128-130).

Les sujets atteints semblent néanmoins avoir une espérance de vie normale.

- Dysplasie diaphysaire progressive ou Maladie de Camurati et Engelmann :

Cette maladie est découverte chez l'enfant et l'adolescent, la transmission se fait sur un mode autosomique dominant. Elle atteint de façon égale les deux sexes.

Les manifestations cliniques de la maladie sont peu caractéristiques, à savoir une disproportion des membres, trop longs par rapport au tronc. La musculature des membres est mal développée.

Le diagnostic est généralement connu suite à des douleurs des membres inférieurs et des troubles de la marche.

L'examen radiographique montre une condensation des diaphyses des os longs, avec un aspect en fuseau contrastant avec les métaphyses et les épiphyses normales. Les os courts et le rachis sont indemnes.

Cette pathologie présente la caractéristique d'être liée à un excès de formation osseuse et non à une insuffisance de résorption comme dans le cas de l'ostéopétrose ou de la pycnodysostose.

Le pronostic de la maladie est favorable.

- Dysplasie crânio-diaphysaire progressive :

Cette affection est fréquemment confondue avec la maladie de Camurati-Engelmann, la transmission se fait sur un mode autosomique récessif.

Les signes cliniques sont identiques au niveau des membres. Les patients présentent une atteinte sévère de la face.

Les signes cliniques sont :

- un front large et haut,
- un strabisme,
- une exophtalmie,
- un hypertélorisme
- un épaississement des os propres du nez et de la mandibule,
- des compressions des nerfs crâniens entraînant cécité et surdité.

A la radiologie, l'hyperostose du crâne, de la face et de la mandibule sont considérables. Les os longs ont également une corticale épaissie.

- Dysplasie crânio-métaphysaire ou maladie de Pyle :

La transmission de la maladie se fait selon deux types de transmission autosomique dominante et récessive. Elle touche de manière égale les deux La

taille des patients est normale, mais il existe un épaissement de la voûte crânienne, de la face et de la mandibule.

Cliniquement, on note un allongement et une déformation en « S » des membres. A la radiographie, les métaphyses sont élargies, « en massue », montrant un défaut de remodelage osseux.

- Ostéomésopycnose :

Les patients présentent à l'imagerie une densification des plateaux vertébraux et parfois du bassin.

- Mélorhéostose :

Cette pathologie rare se traduit par des douleurs, une asymétrie des membres et une atteinte articulaire.

L'examen radiologique montre un aspect en coulée de bougie de la diaphyse des os longs avec un aspect en bande ou en tache opaque.

- Ostéopoeilie :

La transmission de la maladie se fait sur un mode autosomique dominant. Elle atteint plus fréquemment l'homme que la femme.

Elle se manifeste à l'âge adulte par des douleurs articulaires ou au niveau des membres.

La maladie est généralement latente. En revanche des associations entre des affections cutanées, des anomalies de développement et d'autres affections osseuses ont été signalées.

VI. Traitement

Plusieurs essais thérapeutiques ont été effectués pour stimuler la production et l'activité des ostéoclastes in situ ou constituer un apport d'ostéoclastes par le biais d'une transplantation de moelle osseuse.

Les travaux de Walker ont permis de mettre au point le seul traitement curatif existant à l'heure actuelle pour l'ostéopétrose autosomique récessive : **la greffe de moelle osseuse**.

A. Moyens

1. Traitement curatif : « la greffe de moelle osseuse »

En 1975, Walker (144) a montré que l'irradiation suivie d'une greffe de moelle osseuse ou de l'administration de cellule spléniques provenant d'une souris saine guérit l'ostéopétrose des souris malades « mi » et « gl ».

En 1977, une greffe de moelle osseuse prélevée chez une sœur strictement compatible est effectuée chez un enfant de 03 mois, atteinte d'une forme sévère d'ostéopétrose avec acidose tubulaire rénale.

Cette greffe corrige les anomalies hématologiques et les signes osseux mais l'acidose persiste (Ballet et Coll (131)).

Les années suivantes, une greffe de moelle osseuse est pratiquée chez un garçon de 16 semaines après immunosuppression par Busulfan et cyclophosphamide. Elle entraîne la régression de presque toutes les manifestations de la maladie (Kaplan et Coll(132)).

De 1977 à 1994 (134) plusieurs sujets ostéopétrotiques ont été transplantés. Un consensus s'est dégagé. La greffe de moelle osseuse doit être effectuée avant

l'apparition de complications neurologiques irréversibles (compression des nerfs crâniens) ou la survenue d'un hypopituitarisme.

Elle est la seule à restaurer la fonction ostéoclastiques de façon permanente à condition qu'elle soit **précoce, précédée d'une immunosuppression par Busulfan et cyclophosphamide et HLA identique** (chaque frère et sœur ayant statistiquement 25% de chance d'être HLA identique). Une détermination des groupes HLA A, B, Dr, est nécessaire ainsi qu'une culture mixte de lymphocytes avec les donneurs potentiels(133).

Le but de la greffe de moelle osseuse est de remplacer la totalité du tissu hématopoïétique du receveur par les cellules saines du donneur permettant ainsi :

- la correction de l'hématopoïèse avec disparition de l'anémie (augmentation du taux de l'hémoglobine et des réticulocytes) de la thrombopénie et de la leucopénie.
- la correction de la calcémie et des phosphatases acides.
- la clarté osseuse radiologique et biopsique.
- la restauration du nombre et de la fonction des ostéoclastes et donc une meilleure résorption osseuse. (135)
- l'augmentation de l'activité bactéricide des macrophages et des monocytes.
- un gain de poids et une correction des anomalies neurosensorielles (vision, audition...)

La greffe est précédée par un conditionnement. L'irradiation corporelle totale chez l'enfant n'est plus guère pratiquée actuellement. En effet, les séquelles à long terme sont fréquentes.

On la remplace par une chimiothérapie associant le busulfan (4 à 6 mg/kg pendant 4 jours consécutifs puis le cyclophosphamide (50 à 65 mg/kg pendant 4 jours consécutifs. La moelle du donneur est recueillie par ponctions aspirations multiples sous anesthésie générale.

Elle est ensuite transfusée au malade par voie veineuse. La quantité de cellules médullaires ainsi transfusée doit dépasser 3.10^8 cellules nucléées totales par kilogramme et au mieux atteindre 5.10^8 cellules/kg.

Les risques d'infections bactériennes, mycosiques ou virales (cytomégalo virus surtout(136)) et de pneumopathies interstitielles persistent plusieurs mois.

Mais le risque majeur reste celui de **la réaction du greffon contre l'hôte** (réaction immune des lymphocytes du donneur contre les cellules du receveur) (137). Celle-ci est **aigüe** (lorsqu'elle survient les 3 premiers mois suivant la greffe) ou **chronique** (au-delà du troisième mois).

On la prévient soit par déplétion lymphocytaire, soit par l'association de cyclosporine et de méthotrexate. Si malgré ces mesures, la réaction du greffon contre l'hôte survient, un traitement par les corticoïdes est institué.

La complication essentielle spécifique à l'ostéopétrose après greffe de moelle osseuse est l'hypercalcémie maligne prolongée dont le mécanisme est encore obscur. Elle se voit surtout chez les enfants un peu plus âgés (138, 139). Le traitement de l'hypercalcémie est indiqué lorsque celle-ci est supérieure à

115mg/l ; il consiste en une hyperhydratation, en l'utilisation de diurétiques ou de corticostéroïdes, de calcitonine ou de biphosphonates (134).

Après la greffe, l'évolution est variable d'un patient à l'autre selon la forme (140). Dans la forme récessive, l'issue fatale était la règle avant la greffe de moelle. Ce traitement reste le seul espoir de guérison de ces enfants auparavant toujours condamnés (Gerritsen et coll (134)).

En général, la splénomégalie régresse rapidement, les données biologiques s'améliorent, et après deux ou trois mois, les radiographies se modifient et montre une cavité médullaire.

Ainsi, dans le cas rapporté par Coccia et coll (141), une nette régression de l'hépatosplénomégalie est constatée au 12^{ème} jour, les transfusions de globules rouges et de plaquettes ne sont plus nécessaires au 35^{ème} jour, le taux de l'hémoglobine, des globules blancs et des plaquettes sont normaux après douze semaines.

M'mera et coll (142) mentionnent une modification métaphysaire des os longs une semaine seulement après greffe de moelle osseuse chez un enfant de dix semaines.

Malheureusement, une moelle histocompatible n'est pas toujours disponible à temps ; c'est pour cela qu'on aura recours à d'autres traitements dont la tolérance et l'efficacité restent inconstantes.

2. Traitements palliatifs :

C'est Karschner qui, en 1926, fut le premier à proposer un schéma thérapeutique (143) tel que l'arsenic, le calcium, le phosphore et l'huile de foie de morue, substances permettant de stimuler la croissance osseuse.

2.1. Régime pauvre en calcium :

Une diminution de la densité osseuse chez un enfant ayant reçu moins de 10mg/kg/j de calcium élément est rapportée (132, 144). Ce cas reste cependant isolé. Par ailleurs, ce type de traitement peut entraîner de graves complications (ostéomalacie, hypocalcémie avec convulsions...).

2.2. Administration de la parathormone, de la vitamine A et de la vitamine D : (132)

Avec la parathormone, on n'observe pas de réponse réellement efficace et son utilisation prolongée pourrait même nuire à la résorption osseuse.

Le calcitriol, forme active de la vitamine D, et **l'hormone parathyroïdienne**, délivrés à doses élevées et couplés à un régime **hypocalcémique**, ont permis à Key et coll en 1984 (145) d'observer une stimulation de l'activité ostéoclastique : développement de la membrane hérissée des cellules et résorption osseuse.

Cependant, Van Lie Peters et coll (146) ont obtenu des résultats contradictoires, sans amélioration significative au décours de leurs essais clinique en 1993.

2.3. Glucocorticoïdes :

La méthylprédnisolone, testée également par Key (132) en 1993 et Van Lie Peters en 1994 (147), à la dose d'1 à 2 mg/kg/jour par voie orale, a permis une sensible amélioration hématologique en augmentant le nombre de globules rouges et des plaquettes.

La prédnisone aurait un effet de splénectomie fonctionnelle.

Si les glucocorticoïdes ne réduisent pas la masse osseuse existante, ils n'ont donc aucune action thérapeutique sur les anomalies visuelles et médullaires (148). Par contre, les anti-inflammatoires stéroïdiens pourraient empêcher l'accumulation de l'os en formation, par inhibition directe de la minéralisation osseuse et cartilagineuse.

2.4. M-CSF (facteur de stimulation des macrophages) :

En 1991, Kodama découvre que le M-CSF est un des facteurs responsables de la différenciation des ostéoclastes et des monocytes-macrophages chez la souris op/op (132,149)

Fort de cette constatation, cette thérapeutique semblait intéressante mais ce traitement a été réfuté par Naffakh qui a démontré que dans l'ostéopétrose humaine il n'y a pas de modification biochimique significative ni d'amélioration clinique franche après perfusion de ce facteur (150).

2.5. Interféron gamma-1b recombiné : (132, 151-156)

Testé par Key et coll. En 1995 pendant dix huit mois chez onze patients, à la dose de 1,5 mg/kg, 3 fois/semaine, en injection sous cutané, a permis de stabiliser la maladie en stimulant la sécrétion du super oxyde et les fonctions des ostéoclastes, permettant ainsi **d'augmenter la dégradation de la matrice osseuse**. Les auteurs rapportent alors, une amélioration clinique, en particulier sur le plan de l'audition.

Whyte découvre que l'interféron corrige l'aptitude déficiente des leucocytes à oxyder le nitrobleu de tetrazolium, permettant de diminuer les épisodes infectieux de manière significative, mais dénonce le coût du traitement

et ses nombreux effets secondaires, à type d'hyperthermie parfois maligne et de diarrhées sévères.

2.6. Agents antirétroviraux :

L'hypothèse de Labat en 1986 concernant une éventuelle étiologie rétrovirale de la maladie, pourrait faire envisager un traitement par agents antirétroviraux tels que le Zidovudin (157), mais aucun essai clinique n'a été publié à ce jour.

3. Traitement symptomatique :

3.1. Traitement de l'anémie et de la thrombopénie (158, 159).

Les transfusions sanguines itératives peuvent les corriger, malheureusement elles peuvent supprimer l'anoxie et déprimer de ce fait d'avantage l'hématopoïèse.

Les glucocorticoïdes ont prouvé également leur efficacité, mais doivent être prescrits à fortes doses et pendant une longue durée, de ce fait leur utilisation doit être limitée à cause des complications multiples qu'ils peuvent engendrer chez un terrain en pleine croissance.

3.2. Traitement des infections (160) :

Les infections doivent être prévenues par **des règles d'hygiène rigoureuse**. Elles seront traitées par une **antibiothérapie** adaptée à l'antibiogramme.

L'ostéomyélite est une complication redoutable surtout dans sa localisation mandibulaire. Elle est traitée par une antibiothérapie à large spectre couplée parfois à une intervention chirurgicale notamment **drainage, curetage et résection** qui est un traitement lourd et délabrant (161).

3.3. Traitement orthopédique :

La fréquence **des fractures** itératives, surtout chez les enfants porteurs de formes dominantes, justifie un suivi et une prise en charge orthopédique. L'étroitesse du canal médullaire, la fragilité de l'os contre-indiquent l'enclouage centromédullaire lorsqu'une ostéosynthèse est retenue (140).

Les lésions décrites au niveau de la hanche sont fréquentes. Pour la première fois, (162) les auteurs rapportent un cas unique dans l'ostéopétrose. Il s'agit d'une coxa vara bilatérale dans l'enfance ayant une évolution originale. Au niveau de la hanche gauche, l'évolution s'est faite vers une pseudarthrose sous-trochantérienne après des fractures itératives, une destruction de la tête et du col du fémur et une luxation. Au niveau de la hanche droite, après une fracture sous trochantérienne qui a consolidé, est apparue une arthrose précoce sur dysplasie condylienne.

La réalisation **de deux prothèses totales de hanches** malgré de nombreuses difficultés techniques (os dur et fragile, pseudarthrose, coxarthrose et anomalies morphologiques), a donné d'excellent résultat fonctionnel avec un recul de quatre ans.

3.4. La décompression chirurgicale des nerfs :

La décompression chirurgicale des nerfs crâniens atteints (surtout le nerf optique et facial), est **efficace dans la forme bénigne** de la maladie (162). Par contre dans la forme sévère, elle est déconseillée en raison des risques important de complications intracrâniennes (163).

Cependant, si les séquelles optiques dues à la compression du nerf s'installent précocement, ceci pose le problème de l'éventuelle décompression

chirurgicale avant la greffe qui doit être réalisée le plus tôt possible après le diagnostic (141, 164).

La décompression du nerf optique est envisagée en fonction du rétrécissement du conduit mais il faut s'assurer au préalable de l'absence de dysfonctionnement rétinien par électrorétinogramme (165).

3.5. Traitement alcalinisant : (166)

Ce type de traitement est réservé au syndrome associant ostéopétrose, acidose tubulaire rénale et calcifications cérébrales.

L'administration du bicarbonate de sodium à la dose de 10 mEq/kg/j pendant une année, chez trois frères présentant ce syndrome, a normalisé la réserve alcaline et a eu un effet bénéfique sur la croissance staturale dans les trois cas. En ce qui concerne l'effet du traitement sur l'état mental, le recul semble insuffisant pour l'évaluer.

3.6. Traitement des manifestations orales : (167)

Il est à la fois médical et chirurgical et il ne diffère guère du traitement classique de l'ostéomyélite des maxillaires.

Il comprend classiquement :

- un support médical, en particulier lorsqu'il existe un déficit immunitaire associé ;
- une antibiothérapie adéquate avec une posologie adaptée ;
- un traitement chirurgical, comprenant l'élimination la plus précoce possible du facteur déclenchant, l'immobilisation et/ou la résection des

fragments osseux mobiles, le drainage des collections purulentes, la mise en place de drains et la résection de tous les fragments osseux nécrotiques ;

- des soins locaux comportant notamment l'isolement du foyer traité du milieu buccal ;
- de fréquentes réévaluations postopératoires.

Toutefois, en raison des répercussions, locales ou systémiques, majeures de l'ostéopétrose, il convient de considérer chaque cas de manière individuelle en tenant compte de l'âge du patient, de la forme et du stade de la maladie, de son évolution et donc du degré d'ostéosclérose, de l'existence d'autres pathologies éventuellement associées, de même que du traitement de fond de l'ostéopétrose elle-même.

L'ostéopétrose n'est pas une contre-indication aux ostéotomies maxillomandibulaires et aux traitements orthodontiques, si elle a été correctement prise en charge et traitée, ou si on est en présence d'une forme peu sévère.

Nous en rapportons un cas opéré en chirurgie orthognathique pour un décalage squelettique en classe III. C'est un patient âgé de 21 ans a été traité dans l'enfance par greffe de moelle osseuse pour une ostéopétrose. Il gardait des séquelles fonctionnelles et esthétiques avec une classe III squelettique, une latéromandibulie et des agénésies dentaires. Cette dysmorphose a été corrigée par une ostéotomie bimaxillaire. Les suites opératoires ont été simples avec une consolidation satisfaisante et stable.

L'ostéomyélite aiguë des maxillaires est principalement traitée par une antibiothérapie appropriée et par l'élimination du facteur favorisant.

Le choix de l'antibiotique se fait selon les critères suivants:

- il doit être efficace contre les bactéries les plus souvent retrouvées dans l'ostéomyélite.

Pour mémoire, ces germes correspondent à ceux retrouvés dans les infections d'origine dentaire, soit dans plus de 90% des cas des Streptocoques aéroanaérobies, des coques Gram-positifs et des bâtonnets Gram-négatifs anaérobies ;

- son spectre doit être le plus étroit possible afin d'épargner au mieux la flore commensale de l'hôte ;

- il doit présenter le minimum d'effets secondaires;

- l'antibiotique sélectionné doit être plutôt de type bactéricide que bactériostatique, dans la mesure où les formes graves d'ostéopétrose s'accompagnent fréquemment d'un déficit immunitaire.

Pour ces différentes raisons, l'antibiotique de choix reste la pénicilline car elle a une action bactéricide sur les streptocoques et les bactéries anaérobies généralement impliqués dans ce type d'infection.

En cas d'allergie à la pénicilline, la clindamycine représente l'antibiotique de second choix car elle a une action bactéricide sur les streptocoques et les bactéries anaérobies usuelles.

Toutefois, le déficit de la microcirculation sanguine de l'os ostéopétrotique impose un traitement prolongé, variant en général de 4 à 16 semaines en fonction de la gravité de l'ostéomyélite et de la réponse au traitement.

Le traitement chirurgical a un intérêt limité dans l'ostéomyélite aiguë.

Il comprend le drainage d'une éventuelle collection purulente, l'avulsion des dents non-vitales ou parodontosiques situées à proximité du foyer infectieux et l'ablation des fragments osseux libres. Lorsque l'ostéomyélite résulte d'une fracture mandibulaire, il convient de stabiliser les fragments osseux par blocage intermaxillaire ou par ostéosynthèse.

Les mécanismes de réparation osseuse ne semblent pas ou peu touchés dans l'ostéopétrose, un traitement conservateur respectant au mieux l'intégrité du périoste permet généralement une régénération satisfaisante de l'os nécrosé.

Les soins locaux comprennent le lavage régulier des zones préalablement traitées à l'aide d'un produit antiseptique, complétés par un curetage des zones où l'os est exposé.

Ces gestes simples permettent l'élimination de grandes quantités de germes et de débris alimentaires et de l'os en voie de séquestration.

Le foyer d'ostéomyélite, préalablement assaini, doit être isolé le mieux possible du milieu buccal afin d'éviter une recontamination rapide de l'os exposé. Cet isolement peut être obtenu de manière satisfaisante avec une colle à base de fibrine.

L'efficacité de ce traitement adjuvant a été démontrée dans le traitement préventif et curatif des ostéoradionécroses.

Le traitement de l'ostéomyélite chronique des maxillaires nécessite non seulement une antibiothérapie massive, mais également un traitement chirurgical souvent agressif.

Dans les formes sévères, en raison de l'hypo vascularisation osseuse, le patient est généralement hospitalisé pour recevoir une antibiothérapie

intraveineuse afin de mieux contrôler l'infection. Ici encore, l'antibiotique de choix reste la pénicilline et le second choix la clindamycine. L'antibiothérapie initiale est ensuite adaptée en fonction du résultat microbiologique et de l'antibiogramme.

Le traitement chirurgical de l'ostéomyélite chronique des maxillaires est souvent agressif car il existe de vastes plages d'os ischémique ou nécrotique. Il convient de réséquer l'os dont la vascularisation est compromise et de ne conserver que l'os où les antibiotiques et le système immunitaire seront actifs.

Lorsque la séquestration est lente, diffuse ou tarde à apparaître, on réalise une décortication : elle présente l'avantage de mettre en contact une zone d'os mal vascularisé avec des tissus mous bien vascularisés.

Quelle que soit la technique choisie, l'os dévitalisé est éliminé avec une pince gouge ou une fraise de gros diamètre, jusqu'à l'obtention d'un saignement sur l'ensemble de la surface osseuse.

Ce saignement constitue en effet le meilleur signe clinique de la vitalité de l'os.

Dans les cas sévères d'ostéopétrose, l'extrême dureté de l'os rend sa décortication particulièrement difficile (12).

Le site opératoire est ensuite abondamment rincé avec du sérum physiologique, contenant ou non un antibiotique afin d'éliminer tous les débris osseux et l'on s'assure qu'il ne reste pas de fragments osseux mobiles. A ce stade, les drains et le matériel d'irrigation sont mis en place et la plaie refermée.

Nous en rapportons un cas opéré en chirurgie orthognathique pour un décalage squelettique en classe III. C'est un patient âgé de 21 ans a été traité

dans l'enfance par greffe de moelle osseuse pour une ostéopétrose. Il gardait des séquelles fonctionnelles et esthétiques avec une classe III squelettique, une latéromandibulie et des agénésies dentaires. Cette dysmorphose a été corrigée par une ostéotomie bimaxillaire. Les suites opératoires ont été simples avec une consolidation satisfaisante et stable.

Dans les cas sévères, l'antibiothérapie intraveineuse est poursuivie pendant une à deux semaines, l'antibiothérapie orale, au minimum un mois pour une ostéomyélite de sévérité moyenne ayant bien répondu au traitement chirurgical.

Dans les cas complexes où l'ostéomyélite est difficile à contrôler, l'antibiothérapie peut être poursuivie plusieurs mois.

Certains auteurs ont proposé l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare comme traitement adjuvant pour l'ostéomyélite chronique des maxillaires mais cette indication reste controversée.

L'examen clinique, la formule sanguine et l'examen radiologique permettent d'apprécier l'évolution postopératoire. Lorsqu'elle est favorable, on constate généralement une régression rapide de la tuméfaction et de l'écoulement, bien avant les premiers signes radiologiques d'amélioration (reminéralisation ou régénération de l'os).

B. Stratégies thérapeutiques :

Il existe un consensus concernant l'efficacité du traitement par greffe de moelle osseuse (GMO) HLA identique. C'est en effet le seul traitement curatif mais qui doit cependant être envisagé très précocement avant que, notamment, ne surviennent les complications neurosensorielles.

La greffe de moelle osseuse sera précédée d'un conditionnement par busulfan et par cyclophosphamide.

Les complications majeures de ce traitement sont le rejet de la greffe, l'hypercalcémie maligne, la survenue d'infection opportuniste en période d'aplasie et cystite hématurique.

La guérison est obtenue par une amélioration de la calcémie, de l'hématopoïèse et d'une bonne résorption osseuse.

A l'heure actuelle, la décision d'effectuer une GMO HLA non identique est un dilemme ethnique. Par ailleurs, en l'absence de transplantation, l'état de santé des enfants (atteint de la forme récessive) se détériore progressivement et leur chance de survie se réduit.

Pour les nourrissons présentant une progression rapide de la symptomatologie liée à l'atteinte visuelle ou hématologique, une GMO immédiate par donneur apparenté semble être la seule approche curative.

Par contre, pour les nourrissons présentant une évolution plus lente, la GMO peut être différée jusqu'à ce qu'un donneur non apparenté HLA identique ait été trouvé.

Enfin, les jeunes patients présentant des complications diverses et sévères (atteinte à la fois visuelle, auditive et hématologique) ne seront pas candidats à la transplantation. Dans ces deux derniers cas, le traitement médical a tout lieu d'être instauré.

L'interféron gamma-1b recombiné semble être une approche thérapeutique intéressante puisqu'il permet de stabiliser la maladie et de réduire la survenue d'infections. La posologie est de 1,5mg/kg en injection sous cutanée, 3 fois par

semaine. Les effets secondaires à type de syndrome grippal seront prévenus par administration de paracétamol avant chaque dose de produit, et les diarrhées nécessiteront une réduction des doses.

Les glucocorticoïdes (prednisone) constituent également un traitement palliatif non négligeable et permettent d'obtenir une sensible amélioration hématologique (dont le mécanisme précis d'action est inconnu). Ils n'ont cependant pas d'effet sur les anomalies visuelles et médullaires. La posologie est de 1 à 2mg/kg/j per os.

La vitamine A, le calcitriol et le M-CSF ne semblent pas avoir d'intérêt thérapeutique.

Les traitements symptomatiques restent primordiaux : transfusions de concentrés plaquettaires en cas de thrombopénie et d'hémorragie, transfusion de culots globulaires en cas d'anémie, antibiothérapie de large spectre en cas d'infection et le traitement orthopédique des fractures.

Enfin, en cas de syndrome associant ostéopétrose, acidose tubulaire rénale et calcifications cérébrales le traitement alcalinisant semble améliorer la croissance staturale avec cependant une taille adulte insuffisante.

VII. Pronostic

La maladie d'Albers-Schönberg est une **affection très hétérogène** par conséquent le **pronostic dépend de la forme clinique**.

- **la forme autosomique récessive infantile précoce maligne** est **létale**.

En effet, son pronostic est très sombre sans traitement et en général les patients décèdent avant l'âge de 1 an et dans 57% des cas au cours du premier trimestre (158).

La greffe de moelle osseuse, seul remède curatif, améliore nettement la survie.

Toutefois, c'est une thérapeutique agressive qui peut entraîner des complications graves et parfois même la mort du patient (140).

- **la forme autosomique récessive intermédiaire** apparaît dans les dix premières années de vie (158) et son évolution est **moins grave**.

En effet, la majorité des enfants dépassent l'âge de cinq ans. Le tableau clinique, bien que moins bruyant, demeure très riche et certaines séquelles peuvent s'installer comme l'atrophie optique (qui est constante et précoce) et la surdité.

- **la forme autosomique dominante** quant à elle est **bénigne** avec une durée de vie normale, son pronostic est essentiellement **fonctionnel** en rapport avec les différentes lésions ostéoarticulaires.

- **le syndrome associant : ostéopétrose autosomique récessive, acidose tubulaire, retard mental et calcifications intracrâniennes par déficit en**

anhydrase carbonique II est aussi bénin et son pronostic est surtout lié **au retard mental** (166).

VIII. Conseil génétique

L'ostéopétrose est une affection familiale héréditaire, il faut donc **lutter contre les mariages consanguins** encore fréquents dans notre pays et qui augmentent le nombre de formes récessives.

Dans cette classe de maladie d'Alberg-Schönberg (autosomique récessive), le conseil génétique intéressera les familles ayant déjà eu un ou plusieurs enfants atteints, leur expliquant tout d'abord qu'ils ont **un risque sur quatre** de transmettre la maladie s'ils désirent un autre enfant.

Chez les familles où plusieurs enfants sont atteints, on a constaté que **l'atteinte est homogène au sein de chaque famille** et il n'a pas été observé de formes sévères et intermédiaires au sein d'une même famille. Il s'agit là **d'un critère prédictif** de sévérité de l'ostéopétrose dans les familles à risques (158).

Dans le cas d'une grossesse ultérieure, la prévention s'établira par la surveillance attentive échographique anténatale, qui, comme on l'a précédemment décrit, visualisera un squelette dense, aux os déformés, parfois fracturés ou porteurs de cals osseux, et une éventuelle hydrocéphalie. La radiopelvimétrie et la résonance magnétique peuvent également être utilisés à partir de la 28^{ème} semaine gestationnelle.

Enfin, les chercheurs s'attachent à trouver **le chromosome** portant le gène de l'ostéopétrose, sa découverte permettrait un diagnostic beaucoup plus précoce grâce à **la ponction du trophoblaste**.

Dans la forme de l'ostéopétrose récessive associée à un déficit en anhydrase carbonique II, acidose tubulaire rénale et calcifications cérébrales, malgré la localisation du gène des anhydrases carboniques au niveau du chromosome 8, le diagnostic anténatal n'est pas possible car il n'existe pas de sonde ADN pour un diagnostic précis et l'étude de l'activité de l'AC II fœtale n'est pas instructive puisqu'elle apparaît après la naissance (166).

L'utilisation de nouvelles enzymes de restriction permettrait, après amplification par PCR (polymérase chaîne réaction), un dépistage facile tant chez les sujets porteurs sains qu'en dépistage prénatale.



Conclusion



L'ostéopétrose ou maladie d'Albers-Schönberg est **une ostéopathie condensante génotypique**, commune à l'homme et à de nombreux animaux.

Son incidence est estimée entre **1/200 000 et 1/500 000 naissance selon les auteurs**, mais ces chiffres ne tiennent pas compte des formes non négligeables frustres ou cliniquement muettes qui passent souvent inaperçues.

La notion de **consanguinité** est retrouvée surtout dans les formes récessives, ce qui explique la fréquence de la maladie dans les pays où la consanguinité est fréquente.

L'ostéopétrose **se transmet** selon deux modes : le mode autosomique **dominant** de l'adulte bénin, et le mode autosomique **récessif** infantile très hétérogène. Cette hétérogénéité, telle qu'elle est décrite à travers la nomenclature internationale est très frappante ce qui a poussé les auteurs à tenter d'établir une classification précise mais les limites nosologiques de chaque « type » d'ostéopétrose demeurent floues.

Sur le plan physiopathologique, la maladie est due à un défaut de la résorption osseuse.

Sur le plan diagnostique, la forme précoce létale est évoquée avant tout devant des troubles hématologiques (anémie avec myélémie), neurologiques (en particulier neurosensoriels) et infectieux (broncho-pneumopathies, ostéomyélite...).

Mais c'est l'aspect radiologique du squelette qui permet d'affirmer le diagnostic en objectivant une ostéocondensation diffuse et intense avec perte de la différenciation cortico -médullaire.

Dans les formes tardives ou frustes, une anamnèse minutieuse et la fine analyse radiologique feront le diagnostic.

La biopsie osseuse permettra la différenciation de l'ostéopétrose des autres ostéopathies condensantes lorsqu'un doute subsiste.

Sur le plan thérapeutique, seule « la greffe de moelle osseuse » histocompatible peut être curative. Cependant celle-ci est très onéreuse, lourde et doit être entreprise précocement avant l'installation des complications neurosensorielles irréversibles.

Les autres traitements envisagés sont uniquement symptomatiques : antibiotiques en cas d'infection, transfusions en cas d'anémie ou de thrombopénie, traitement orthopédique des fractures, décompression chirurgicale des nerfs, vitaminothérapie...

Un médicament substitutif du déficit enzymatique, ou d'un facteur de croissance hématopoïétique (M-CSF, IL...) ainsi que **des manipulations génétiques** pourraient constituer une autre approche thérapeutique.

Sur le plan évolutif, la forme maligne est spontanément mortelle avant l'âge de 1 an. La greffe de moelle osseuse bien entreprise corrige nettement cette issue fatale à condition qu'elle soit efficace à court et à long terme en l'absence de complications iatrogènes. Pour les formes tardives, le pronostic est purement fonctionnel.

Nous soulignons aussi l'intérêt d'un dépistage anténatal pour une prise en charge précoce de la maladie.



Résumés



Résumé

Titre : Osteopetrose de l'enfant, a propos de 3 cas

Auteur : LAALOU Fatima Zahra

Rapporteur: Pr BENOUACHANE Thami.

Mots clé : Ostéopétrose, Enfant, Ostéomyélite du maxillaire, Greffe de moelle osseuse.

L'ostéopétrose est une maladie métabolique osseuse rare. Elle est caractérisée par une diminution de la résorption osseuse. Deux formes principales existent, la forme dominante bénigne et la forme récessive maligne. Les personnes atteintes présentent souvent une fragilité accrue avec des fractures qui constituent un signe d'appel. Les symptômes sont variables, pouvant aller de légers troubles hématologiques à des atteintes neurologiques sévères mettant en jeu le pronostic vital. C'est l'aspect radiologique du squelette qui permet d'affirmer le diagnostic en objectivant une ostéocondensation diffuse et intense avec perte de la différenciation cortico-médullaire. L'ostéomyélite du maxillaire reste la principale complication de l'ostéopétrose.

Nous rapportons les cas de 03 enfants admis et suivis dans le service de Pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat pour ostéopétrose. Leurs âges ont été respectivement de 4mois, 18mois et 10 ans et sont issus de parents consanguins de 1° degré. Cette maladie a été évoquée devant des critères cliniques (pâleur cutanéomuqueuse, macrocéphalie, exophtalmie bilatérale, syndrome hémorragique, hépatomégalie, splénomégalie et retard psychomoteur), biologiques (pancytopénie et hypocalcémie) et radiologiques (ostéocondensation). Leurs seuls traitements ont été symptomatiques à base de transfusions sanguines, d'antibiothérapie et de corticothérapie. Seule la greffe de moelle osseuse histocompatible peut être curative.

Summary

Title: Osteopetrosis

Author: LAALOU Fatima Zahra.

Reporter: Professor BENOUACHANE Thami.

Keywords: -Osteopetrosis. – Child -Marrow transplant.-Osteomyelitis.

Osteopetrosis is a metabolic bone disease characterized by a decrease in bone resorption. It can be dominant or recessive. The patient often has increased bone fragility with fractures, which are usually the first sign of disease. Symptoms are variable, ranging from mild hematological disorders to severe neurological complications that can be life threatening. It is the radiographic appearance of the skeleton that can confirm the diagnosis by objectifying diffuse sclerosis and intense with loss of cortico-medullary differentiation. Osteomyelitis remains the main complication.

We report the cases of three infants followed in the Pediatrics Department IV at the hospital of children at the University Hospital Ibn Sina of Rabat, whose age is between 04 months and 10 years, from blood relatives of 1st degree in whom the disease was suspected in the clinical criteria (mucocutaneous pallor, macrocephaly, bilateral exophthalmos, hemorrhagic syndrome, hepatomegaly, splenomegaly, psychomotor retardation), biological (pancytopenia and hypocalcemia) and radiological (osteocondensation) .Only histocompatible bone marrow transplant can be curative.

ملخص

العنوان : تصخر العظم الطفولي بصدد 3 حالات.

إعداد : فاطمة الزهراء لعلو.

المقرر: الأستاذ التهامي بنوشان.

الكلمات الأساسية: - تصخر العظم. - طفل - زرع نخاع العظم. - التهاب العظم والنقي.

تصخر العظام هو مرض جسمي وراثي نادر يتصف بانخفاض في ارتشاف العظام. يوجد نوعين رئيسيين لهذا المرض، النوع السائد حميد و الآخر خبيث.

في كثير من الأحيان يعاني الأشخاص المصابين بالمرض من زيادة هشاشة العظام مع كسور التي تشكل مؤشرات على المرض. تتفاوت الأعراض، بدءا من الاضطرابات الدموية خفيفة إلى أخرى عصبية حادة - مهددة للحياة.

فحص الهيكل بالأشعة هو الذي يمكن من تأكيد التشخيص عن طريق تعيين موضع التصلب المنتشر ومكثف مع فقدان وتمايز قشرة النخاع. يبقى التهاب العظم والنقي من المضاعفات الرئيسية للتصخر العظام.

نقدم تقريرا عن حالات ثلاثة رضع المتبعة في قسم الأطفال الرابع في مستشفى الأطفال في مستشفى جامعة ابن سينا بالرباط، تتراوح أعمارهم بين أربعة أشهر و عشر سنوات، من أبوين ذوي قرى من درجة 1. تم اكتشاف المرض لديهم وفق المعايير سريرية (شحوب المخاطي الجلدي، ضخامة الرأس، جحوظ الشائية، ومتلازمة نزفية، تضخم الكبد، تضخم الطحال والتخلف النفسي)، والبيولوجية (قلة الكريات الشاملة ونقص كلس الدم) والإشعاعية (تصخر العظام). فقط زرع نخاع عظمي متوافق نسيجيا يمكن من العلاج.



Bibliographie



- [1]. **Albers-Schonberg H.** Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Münch Med Wsch 1904; 51: 365-9.
- [2]. **Germanier Y., Carrel JP., Abi Najm S., Samson J.** Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. Revue de la littérature. Médecine Buccale et Chirurgie Buccale 2006 ; 12 (3) : 135-45.
- [3]. **Maroteaux P., Le Merrer C.** Maladies osseuses de l'enfant. 4ème édition, Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2002. p : 198-207.
- [4]. **Loria-Cortez R., Quesada-Calvo E., Cordero-Chaverri C.** Osteopetrosis in children. A report of 26 cases. J Pediatr 1977; 91: 43-7.
- [5]. **Guibaud P., Larbre F., Freycon MT., Genou J.** Osteopetrosis and renal tubular acidosis: 2 cases of this association in a sibship. Arch Fr Pediatr 1972 ; 29 : 269-86.
- [6]. **Sly WS., Lang R., Avioli L., Haddad J., Lubowitz H., Mc Alister W.** Recessive osteopetrosis: new clinical phenotype. Am J Hum Genet 1972; 24: 34.
- [7]. **Vainsel M., Fondu P., Cadranel S., Rocmans C., Gepts W.** Osteopetrosis associated with proximal and distal tubular acidosis. Acta Paediatr Scand 1972; 61: 429-34.
- [8]. **Beighton P., Horan F., Hamersma H.** A review of the osteopetrosis. Postgrad Med J 1977 ; 53: 507-16.
- [9]. **Beighton P., Hamersma H., Cremin BJ.** Osteopetrosis in South Africa. The benign, lethal and intermediate forms. S Afr Med J 1979 ; 55 : 659-65.
- [10]. **Horton WA., Schimke RN., Iyama T.** Osteopetrosis: further heterogeneity. J Pediatr 1980 ; 97 : 580-5.

- [11]. **Kahler SG., Burns JA., Aylsworth AS.** A Mild autosomal recessive form of osteopetrosis. *Am J Med Genet* 1984; 17: 451-64.
- [12]. **Sly WS. Hewett-Emmett D., Whyte MP., Yu YS., Tashian RE.** Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sc USA* 1983; 80: 2752-6.
- [13]. **Sly WS. Shah GN.** The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8e éd. New York :eds Mc Graw-Hill, 2001. p 5331-43.
- [14]. **Whyte MP., Murphy WA., Fallon MD., Sly WS., Teitelbaum SL., Mc Alister WH.,[et al].** Osteopetrosis, renal tubular acidosis and basal ganglia calcification in three sisters. *Am J Med* 1980 ; 69 : 64-74.
- [15]. **El Khazen N., Faverly D., Vamos E.,Van Regemorter N., Flament-Durand J., Carton B., [et al]** Lethal osteopetrosis with multiple fractures in utero. *Am J Med Genet* 1986; 23 (3) : 811-9.
- [16]. **Bollerslev J.** Osteopetrosis. A genetic and epidemiological study. *Clin Genet* 1987 ; 31 : 86-90.
- [17]. **Jagadha V., Halliday WC., Becker LE., Hinton D.** The association of infantile osteopetrosis and neuronal storage disease in two brothers. *Acta Neuropathol* 1988 ; 75 : 233-40.
- [18]. **Whyte MP., Wenkert D., Clements KL., Mc Alister WH. , Mumm S.** Biphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349 : 457-63.
- [19]. **Dupuis-Girod N., Corradini N., Hadj- Rabia S., Fournet JC., Faivre L., Le Deist F. [et al]** Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. *Pediatrics* 2002 ; 109: 97.

- [20]. **Stark Z. and Savarirayan R.** Osteopetrosis. Orphanet Journal of Rare Disease 2009; 4: 5.
- [21]. **Baron R.** General Principles of bone biology (pp 1-8). In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism, 5th ed. American society for bone and mineral research, Washington, 2003.
- [22]. **Schnek Rk, Hofstetter W, Felix R.** Morphology and chemical composition of connective tissue bone (pp 67-120). In: Royce PM, Steinmann B, eds. Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects, Wiley-Liss, New York, 2002.
- [23]. **Whyte Mp.** Sclerosing bone disorders (pp 789-807). In: Research ASfBaM, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 5th ed. American society for bone and mineral research, Washington, 2003.
- [24]. **Pines B, Lederer M.** Osteopetrosis: Albers-Schönberg disease (marble bone). Report of case and morphologic study. Am J Pathol 1947 ; 23 : 755-75.
- [25]. **Solcia E, Rondini G, Capella C.** Clinical and pathological observations on a case of newborn osteopetrosis. Helv Paediatr Acta 1968 ; 23 : 650-8.
- [26]. **Hasenhuttl K.** Osteopetrosis. Review of the literature and comparative studies on a case with a twenty-fouryear follow-up. Am J Orthop 1962; 44-A: 359-70.
- [27]. **Loria-Cortez R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C.** Osteopetrosis in children. A report of 26 cases. J Pediatr 1977 ; 91 : 43-7.

- [28]. **Ruprecht A, Wagner H, Engel H.** Osteopetrosis: report of a case and discussion of the differential diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 66: 674-9.
- [29]. **Lawoyin Do, Daramola Jo, Ajabre Ha, Nyako Ea, Lawoyin Jo.** Osteomyelitis of the mandible associated with osteopetrosis: report of a case. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988 ; 26 : 330-5.
- [30]. **Blin-Wakkach C, Bernard F, Carle Gf.** Osteopetrosis, from mouse to man. *Med Sci* 2004 ; 20 : 61-7.
- [31]. **Mundy Gr, Chen D, Oyajob O.** Bone remodelling (pp 46-58). *In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 5th ed. American society for bone and mineral research, Washington, 1993.*
- [32]. **Felix R, Hofstetter W, Cecchini Mg.** Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur J Endocrinol* 1996 ; 134 : 143-56.
- [33]. **Weir Ec, Horowitz Mc, Baron R, Centrella M, Kasinski Bm, Insogna Kl.** Macrophage colony-stimulating factor release and receptor expression in bone cells. *J Bone Miner Res* 1993 ; 8 : 1507-18.
- [34]. **Hofstetter W, Wetterwald A, Cecchini Mg, Mueller C, Felix R.** Detection of transcripts and binding sites for colony-stimulating factor-1 during bone development. *Bone* 1995 ; 17 : 145-51.
- [35]. **Walker Dg.** Osteopetrosis cured by temporary parabiosis. *Science* 1973 ; 180 : 875.
- [36]. **Walker Dg.** Bone resorption restored in osteopetrotic mice by transplants of normal bone marrow and spleen cells. *Science* 1975 ; 190 : 784-5.

- [37]. **Fischer A, Griscelli C, Friedrich W, Kubanek B, Levinsky R, Morgan G, Vossen J, Wagemaker G, Landais P.** Bone-marrow transplantation for immunodeficiencies and osteopetrosis: European survey, 1968-1985. *Lancet* 1986 ; 2 : 1080-4.
- [38]. **Kaplan Fs, Auguss Cs, Fallon Md, Dalinka M, Axel L, Haddad Jg.** Successful treatment of infantile malignant osteopetrosis by bone-marrow transplantation. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1988 ; 70 : 617-23.
- [39]. **Paupe J, Nezeloff C, Denan B, Vialatte J.** Osteopetrosis with rachitism. A propos of a case with anatomopathological studies. *Ann Pediatr (Paris)* 1967 ; 14 : 2451-61.
- [40]. **Whyte Mp.** Chipping away at marble-bone disease. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1639-40.
- [41]. **Teitelbaum Sl, Tondravi Mm, Ross Fp.** Osteoclast biology (pp 61-94). *In: Marcus R, Feldman D, Kelsey D, eds. Osteoporosis, Academic Press, San Diego, 1996.*
- [42]. **Marks Sc Jr.** Osteopetrosis: multiple pathways for the interception of osteoclast function. *Appl Pathol* 1987 ; 5 : 172-83.
- [43]. **Bollerslev J.** Autosomal dominant osteopetrosis: bone metabolism and epidemiological, clinical, and hormonal aspects. *Endocr Rev* 1989 ; 10 : 45-67.
- [44]. **Key Ll Jr, Rodriguiz Rm, Willi Sm, Wright Nm, Hatcher Hc, Eyere Dr, Cure Jk, Griffin Pp, Ries Wl.** Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1594-9.

- [45]. **Bollerslev J, Kvetny J.** Thyroid hormone resistance in blood monocyte cells and elevated serum T3 in patients with autosomal dominant osteopetrosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1988 ; 48 : 795-9.
- [46]. **Beard Cj, Key L, Newburger Pe, Ezekowitz Ra, Arceci R, Miller B, Proto P, Ryan T, Aanat C, Simons Er.** Neutrophil defect associated with malignant infantile osteopetrosis. *J Lab Clin Med* 1986 ; 108 : 498-505.
- [47]. **Jagadha V, Halliday Wc, Becker Le, Hinton D.** The association of infantile osteopetrosis and neuronal storage disease in two brothers. *Acta Neuropathol* 1988 ; 75 : 233-40.
- [48]. **Key Ll, Ries Wl, Schiff R.** Osteopetrosis associated with interleukin-2 deficiency. *J Bone Miner Res* 1987 ; 2 (suppl.): 87.
- [49]. **Glorieux Fh, Pettifor Jm, Marie Pj, Delvin Ee, Travers R, Shepard N.** Induction of bone resorption by parathyroid hormone in congenital malignant osteopetrosis. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981 ; 3 : 143-50.
- [50]. **Schneider Gb, Relfson M.** Effects of interleukin-2 on bone resorption and natural immunity in osteopetrotic (ia) rats. *Lymphokine Cytokine Res* 1994 ; 13 : 335-41.
- [51]. **Key Ll, Ries Wl, Glasscock Hc, Jaffe H.** Treatment of human osteopetrosis with recombinant interferongamma. *J Bone Miner Res* 1990 ; 6 (suppl. 1) : S-192.
- [52]. **Mills Bg, Yabe H, Singer Fr.** Osteoclasts in human osteopetrosis contain viral-nucleocapsid-like nuclear inclusions. *J Bone Miner Res* 1988 ; 3 : 101-6.
- [53]. **Dupuis-Girod S, Corradini N, Hadj-Rabias S, Fournet Jc, Faivre L, Ledeist F, Durand P, Doffinger R, Smahi A, Israel A, Courtois G,**

- Brousse N, Blanche S, Munnich A, Fischer A, Casanova JI, Bodemer C.** Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. *Pediatrics* 2002 ; 109 : 97.
- [54]. **Dodgson Sj, Forster Re, Sly Ws, Tashian Re.** Carbonic anhydrase activity of intact carbonic anhydrase II-deficient human erythrocytes. *J Appl Physiol* 1988 ; 65 : 1472-80.
- [55]. **Sanyal G, Maren Th.** Thermodynamics of carbonic anhydrase catalysis. A comparison between human isoenzymes B and C. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 608-12.
- [56]. **Sly Ws, Hewett-Emmett D, Whyte Mp, Yu Ys, Tashian Re.** Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80 : 2752-6.
- [57]. **Shapiro F, Glimcher Mj, Holtrop Me, Tashjian Ah Jr, Brickley-Parsons D, Kenzora Je.** Human osteopetrosis: a histological, ultrastructural, and biochemical study. *J Bone Joint Surg Am* 1980 ; 62 : 384-99.
- [58]. **Tashian Re, Hewett-Emmett D, Dodgson Sj, Forster Re, Sly Ws.** The value of inherited deficiencies of human carbonic anhydrase isozymes in understanding their cellular roles. *Ann N Y Acad Sci* 1984 ; 429 : 262-75.
- [59]. **Vaananen Hk.** Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase isoenzymes I and II in human bone, cartilage and giant cell tumor. *Histochemistry* 1984 ; 81 : 485-7.

- [60]. **Raisz Lg, Simmons Ha, Thompson Wj, Shepard Kl, Anderson Ps, Rodan Ga.** Effects of a potent carbonic anhydrase inhibitor on bone resorption in organ culture. *Endocrinology* 1988 ; 122 : 1083-6.
- [61]. **Blair Hc, Teitelbaum Sl, Ghiselli R, Gluck S.** Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989 ; 245 : 855-7.
- [62]. **Lees Mb, Sapirstein Vs, Reiss Ds, Kolodny Eh.** Carbonic anhydrase and 2',3' cyclic nucleotide 3'- phosphohydrolase activity in normal human brain and in demyelinating diseases. *Neurology* 1980 ; 30 : 719-25.
- [63]. **Cumming Wa, Ohlsson A.** Intracranial calcification in children with osteopetrosis caused by carbonic anhydrase II deficiency. *Radiology* 1985 ; 157 : 325-7.
- [64]. **Whyte Mp.** Carbonic anhydrase II deficiency. *Clin Orthop* 1993; 294: 52-63.
- [65]. **Anderson Re, Jee Ws, Woodbury Dm.** Stimulation Of Carbonic Anhydrase In Osteoclast By Parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int* 1985 ; 37 : 646-50.
- [66]. **Hall Ge, Kenny Ad.** Bone resorption induced by parathyroid hormone and dibutyryl cyclic AMP: role of carbonic anhydrase. *J Pharmacol Exp Ther* 1986 ; 238 : 778-82.
- [67]. **Sly Ws, Shah Gn.** The carbonic anhydrase II deficiency syndrome: Osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification (pp: 5331-43). *In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, McGraw-Hill, New-York, 2001.*

- [68]. **Roth De, Venta Pj, Tashian Re, Sly Ws.** Molecular basis of human carbonic anhydrase II deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 1804-8.
- [69]. **Venta Pj, Welty Rj, Johnson Tm, Sly Ws, Tashian Re.** Carbonic anhydrase II deficiency syndrome in a Belgian family is caused by a point mutation at an invariant histidine residue (107 His----Tyr): complete structure of the normal human CA II gene. *Am J Hum Genet* 1991; 49 : 1082-90.
- [70]. **Shapiro F.** Osteopetrosis. Current clinical considerations. *Clin Orthop* 1993 ; 294: 34-44.
- [71]. **Johnston Ccj, Lavy N, Lord T, Vellios F, Merritt Ad, Deiss Wp, Jr.** Osteopetrosis. A clinical, genetic, metabolic, and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. *Medicine (Baltimore)* 1968 ; 47 : 149-67.
- [72]. **Bollerslev J, Mosekilde L.** Autosomal dominant osteopetrosis. *Clin Orthop* 1993 ; 294: 45-51.
- [73]. **Bollerslev J, Andersen Pe Jr.** Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1988 ; 9 : 7-13.
- [74]. **Rawlinson Ps, Green Rh, Coggins Am, Boyle It, Gibson Be.** Malignant osteopetrosis: hypercalcaemia after bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 638-9.
- [75]. **Mccune D.** Osteopetrosis (marble bone) in an infant. Review of the litterature and report of a case. *Am J Dis Child* 1943 ; 48 : 949-955.
- [76]. **Felix R, Cecchini Mg, Hofstetter W, Elford Pr, Stutzer A, Fleisch H.** Impairment of macrophage colony-stimulating factor production and

- lack of resident bone marrow macrophages in the osteopetrotic op/op mouse. *J Bone Miner Res* 1990 ; 5 : 781-9.
- [77]. **Marks Sc Jr, Popoff Sn.** Osteoclast biology in the osteopetrotic (op) rat. *Am J Anat* 1989; 186 : 325-34.
- [78]. **Helfrich Mh, Aronson Dc, Everts V, Mieremet Rm, Gerritsen Ej, Eckhardt Pg, Groot Cg, Scherft Jp.** Morphologic features of bone in human osteopetrosis. *Bone* 1991 ; 12 : 411-9.
- [79]. **El Khazen N, Faverly D, Vamos E, Flament-Durand J, Carton B, Cremer-Perlmutter N.** Lethal osteopetrosis with multiple fractures in utero. *Am J Med Genet* 1986 ; 23 : 811-9.
- [80]. **Bollerslev J, Steiniche T, Melsen F, Mosekilde L.** Structural and histomorphometric studies of iliac crest trabecular and cortical bone in autosomal dominant osteopetrosis: a study of two radiological types. *Bone* 1989 ; 10 : 19-24.
- [81]. **Whyte Mp, Murphy Wa, Fallon Md, Sly Ws, Teitelbaum Sl, Mcalister Wh, Avioli Lv.** Osteopetrosis, renal tubular acidosis and basal ganglia calcification in three sisters. *Am J Med* 1980 ; 69 : 64-74.
- [82]. **Frattini A., Orchard PJ., Sobacchi C., Giliani S., Abinun M., Mattsson JP.,[et al].** Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 343-346.
- [83]. **Kornak U., Schultz A., Friedrich W., Uhlhaas S., Kremens B.,Voit T. [et al].** Mutations in the a3 subunit of the vacuolar H (+) -ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (13) : 2059-63.

- [84]. **J. Ledemazel et al.** Ostéopétrose maligne infantile. Archives de Pédiatrie 2016, 23: 389-393.
- [85]. **A. Martane, S. El Issami, M.A.Bsiss.** Marble bone disease: The role of SPECT/CT hybrid imaging. Disponible en ligne. 3 juin 2016.
- [86]. **Whyte Mp.** Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5eme éd. Washington: eds American society for bone and mineral research, 2003.
- [87]. Medscape.[en ligne] Disponible sur http://www.medscape.com/viewarticle/709818_2.
- [88]. **Yamada T., Ueno T.** Osteomyelitis of the mandible secondary to infantile osteopetrosis: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009 ; 107: 25-9.
- [89]. **Whyte Mp.** Osteopetrosis In: Royce PM., Steimann B. Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. 2e éd. New York: eds Wiley-Liss, 2002. p.789-807.
- [90]. **Lehman Ra., Reeves Jd., Wilson Wb., Wesenberg Rl.** Neurological complications of infantile osteopetrosis. Ann Neurol 1977 ; 2 : 378-84.
- [91]. **Dozier Ts., Duncan Im., Klein Aj., Lambert Pr., Key Ll.** Otologic manifestations of OSTMI-related infantile osteopetrosis. Otol Neurol 2005 ; 26 : 762-6.
- [92]. **Baron R.** General principles of bone biology (p.1-8). In: Germanier Y., Carrel Jp., Najm S A , Samson J. Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. Med Buccale Chir Buccale 2006 ; 12 : 135-45.
- [93]. **Bradley Jc.** A radiological investigation into the age changes of inferior dental artery. Br J Oral Surg 1975 ; 13 : 82.

- [94]. **Neville Bw., Damm Dd., Allen C., Bouquot Je.** Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia: eds WB Saunders, 1995. p. 114-7.
- [95]. **Raft Mj. Melo Jc.** Anaerobic osteomyelitis. *Medicine* 1978 ; 57 : 83-103.
- [96]. **Hamdan A.L.H., Nabulsi Mm., Farhat Ft., Haidar Rk., Fuleihan Ns.** When bone becomes marble: Head and neck manifestations of osteopetrosis. *Paediatr Child Health* 2006 ; 11 (1) : 37-40.
- [97]. **Nitzan DW., Marmary Y.** Osteomyelitis of the mandible in a patient with osteopetrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1982 ; 40 : 377-80.
- [98]. **Kumar V., Cotran RS., Robbins SL.** Basis pathology. Philidelphia: eds. WB Saunders, 1992. p.685.
- [99]. **Mowlem R.** Osteomyelitis of the jaw. *Proc Roy Soc Med* 1945 ; 38 : 452-5.
- [100]. **Germanier Y., Carrel JP., Abi Najm S., Samson J.** Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. 3. Manifestations stomatologiques. *Médecine buccale et chirurgie buccale* 2007 ; 13 (1) : 37-47.
- [101]. **Bjorvatn K., Gilhuus-Moe O., Aarskog D.** Oral aspects of osteopetrosis. *Scand J Dent Res* 1979; 87 : 245-52.
- [102]. **Jälevick B., Fasth A., Dahllöf G.** Dental development after successful treatment of infantile osteopetrosis with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002 ; 29 : 537-40.
- [103]. **Johnston CCJ., Lavy N., Lord T., Vellios F., Merritt AD., Deiss WP. Jr.** Osteopetrosis. A clinical, genetic, metabolic and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. *Medicine* 1968 ; 47: 149-67.
- [104]. (104): **Medcyclopaedia.Osteopetrosis [en ligne]. Marble bone disease.** Disponible sur <

http://www.medcyclopaedia.com/library/radiology/chapter14/14_7.aspx
G->.

- [105]. **Radiopaedia. Autosomal recessive osteopetrosis [en ligne].** Disponible sur <http://radiopaedia.org/articles/autosomal-recessive-osteopetrosis>
- [106]. **Hopkins-arthritis. Radiology Rounds [en ligne]. Malignant osteopetrosis infantile.** Disponible sur < http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/radiologyrounds/radiology_15/15_radrds_finding.html
- [107]. **Bryk A.** Bilateral amaurosis due to congenital osteopetrosis: case report and literature review. *Arq Bras Oftalmol* 2001; 64: 251 (3).
- [108]. **Rao VM., Dalinka MK., Mitchell DG., Spritzer CE., Kaplan F., August SC., [et al].** Osteopetrosis: MR characteristics at 1,5 T. *Radiology* 1986; 161 : 217-20.
- [109]. **Kaplan FS., August CS., Dalinka MK., Karp J., Fallon MD., Haddad JG.** Bone densitometry observations of osteopetrosis in response to bone marrow transplantation. *Clin Orthop* 1993; 294: 79-84
- [110]. **Solcia E., Rondini G., Capella C.** Clinical and pathological observations on a case of newborn osteopetrosis. *Helv Paediatr Acta* 1968; 23 : 650-8.
- [111]. **Levadoux M., Michel G., Gadea J., Jouve JL., Jacquemier M., Bollini G.** Ostéopétrose : prise en charge diagnostique et thérapeutique. A propos de 5 cas. *Revue de chirurgie orthopédique* 1999 ; 85 : 627-31.
- [112]. **Germanier Y., Carrel JP., Abi Najm S., Samson J.** Ostéopétrose ou maladie des os de marbre. 2. Pathogénie et traitement. *Médecine Buccale et Chirurgie Buccale* 2006 ; 12 : 149-57.

- [113]. **Peterson LJ.** Contemporary oral and maxillofacial surgery. 3rd edition. St Louis: eds Mosby,1998. p.392 417.
- [114]. **Ferron A.** Bactériologie médicale. 14e éd. La Madeleine : Editions C. et R, 1991. p. 324-6.
- [115]. **Bollerslev J., Grodum E., Grontved A.** Autosomal dominant osteopetrosis (a family study.) J Laryngol Otol 1987 ; 101 : 1088-91.
- [116]. **Bollerslev J.** Autosomal dominant osteopetrosis: bone metabolism and epidemiological, clinical and hormonal aspects. Endocr Rev 1989 ; 10 : 45-67.
- [117]. **Bollerslev J., Andersen PE Jr.** Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. Bone 1988 ; 9: 7-13.
- [118]. **Chindia ML., Ocholla TJ., Imalingat B.** Osteopetrosis presenting with paroxysmal trigeminal neuralgia. A case report. Int J Oral Maxillofacial Surg 1991 ; 20 : 199-200.
- [119]. **Roth DE., Venta PJ., Tashian RE., Sly WS.** Molecular basis of human carbonic anhydrase II deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; 89 : 1804-8.
- [120]. **Bollerslev J., Mosekilde L.** Autosomal dominant osteopetrosis. Clin Orthop 1993 ; 294: 45-51.
- [121]. **Labat ML.** Retroviruses and bone diseases. Clin Orthop 1996 ; 326: 287-309.
- [122]. **Mills BG., Yabe H., Singer FR.** Osteoclasts in human osteopetrosis contain viral-nucleocapsid-like nuclear inclusions. J Bone Miner Res 1988 ; 3 : 101-6.

- [123]. **Perbal B.** Pathogenic potential of myeloblastosis-associated viruses. Infect Agents Dis 1995 ; 4 : 212-27.
- [124]. **Bartsocas CS.** Pycnodysostosis : Toulouse-Lautrec's and Aesope's disease. Hormones (Athens) 2002 ; 1 : 260-262.
- [125]. **Wikipedia.** Fichier:Photolautrec.jpg [en ligne]. **Osteopétrose infantile maligne.** Disponible sur:
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Photolautrec.jpg>
- [126]. **Maroteaux P., Lamy M.** Pyknodysostosis. Presse Med 1962 ; 70 : 999-1002.
- [127]. **Schmitz J P., Gassmann CJ, Bauer AM., Smith BR.** Mandibular Reconstruction in a Patient with Pyknodysostosis. J Oral Maxillofac Surg 1996 ; 54 : 513-7.
- [128]. **Iwu CQ.** Bilateral osteomyelitis of the mandible in pycnodysostosis: a case report. Int J Maxillofac Surg 1991 ; 20 : 71.
- [129]. **Merkesteyn JPRV., Bras J., Vermeeren JIJF., [et al].** Osteomyelitis of the jaws in pycnodysostosis. Int J Oral Maxillofac Surg 1987 ; 16 : 615.
- [130]. **Steiner M., Gould AR., Means WR.** Osteomyelitis of the mandible associated with osteopetrosis. J Oral Maxillofac Surg 1983 ; 41 : 395-405.
- [131]. **Beighton P, Hamersma H, Cremin B.** Osteoporosis in South Africa: the benign, lethal and intermediate forms. S. Afr. Med 1979; 55:659-65.
- [132]. **Key LI, Ries IL.** Osteoporosis. The pharmaco-physiologic basis of therapy. Clin. Orthop. Relat. Res. 1993; 294: 85-9.
- [133]. **Zittoun R, Samama M, Marie JP.** La maladie d'Albers-Schonberg. Manuel d'hématologie. 2ème éd. Paris : Doin, 1988 : 139.

- [134]. **Gerritsen Ej, Vossen Gm, Fasth A, et coll.** Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteoperosis. A report from the working party on inborn errors of the European bone marrow transplantation group. *J. Pediatr.* 1994; 125(6): 896-902.
- [135]. **Gourdin A, Demulder A, Ferster A, Fondu P.** Value of study of osteoclast precursors in the case of severe infantile osteoporosis treated by bone marrow graft. *Arch. Pediatr.* 1997; 4(4): 335-8.
- [136]. **Milpied N.** Prophylaxie des infections à cytomegalovirus après allogreffe de moelle osseuse. *La lettre de l'infectiologue* 1994, numéro hors-série fév ; 34-7.
- [137]. **Fermens C, Ibrahim A.** La maladie d'Albers-Schonberg. *Hématologie maligne, pratique et thérapeutique.* Paris : Maloine, 1992 : 165 et 172.
- [138]. **Rawlinson Ps, Green Rh, Coggis AmM, et coll.** Hypercalcemia after bone marrow transplantation. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66(5): 638-9.
- [139]. **Saphiro F.** Osteoporosis. Current clinical considerations. *Clin. Orthop.* 1993; 294: 34-44.
- [140]. **Lovadoux M, Miche G, Gadea J, et coll.** Osteoperosis : diagnostic and therapeutic management. A report of 5 cases. *Rev. chir. Orthop. Reparatrice. Appar. Mot.* 1999, 85(6): 627-31.
- [141]. **Coccia Pf, Krivit W, Cervenka J, et coll.** Reversal of human osteoperosis by bone marrow transplantation : etiologic implications. *Clin. Res.* 1979; 27: 483.
- [142]. **O'meara A, Breatnach F, Kelleher J.** Misleading radiology following bone marrow transplantation for infantile osteoporosis. *Eur. J. pediatr.* 1990; 149(6): 447-8.

- [143]. **Karshner Rg.** Osteoporosis. Am. J. Roentgenol. Radium ther. 1926; 16: 405-19.
- [144]. **Maroteaux P.** Les maladies osseuses de l'enfant. Paris : flammarion médecine sciences, 1982 : 137-48.
- [145]. **Key Ll, Carnes D, Cole S, et coll.** Treatment of congenital osteoporosis with high-dose calcitriol. N. Engl. J. Med. 1984; 310(7): 409-15.
- [146]. **Van Lie Peters Em, Aronson Dc, Everts V, Dooren Lj.** Failure of calcitriol treatment in a patient with malignant osteopetrosis. Eur. J. pediatr. 1993; 152: 818-21.
- [147]. **Van Lie Peters Em, Aronson Dc, Everts V, Dooren Lj.** Megadose methylprednisolone treatment for malignant osteopetrosis. Eur. J. pediatr; 1994; 153(10): 779-80.
- [148]. **Young C, Lin Kh, Chen Rl, et coll.** Infantile osteopetrosis: report of 2 cases. J. formos. Med. Assoc. 1992; 91(1): 85-9.
- [149]. **Kodama H, Yamasaki A, Nose M, et coll.** Congenital osteoclast deficiency in osteopetrotic mice is cured by injections of macrophage colony-stimulating factor. J. exp. Med. 1991; 173: 269-72.
- [150]. **Naffakh N, Le Gall S, Danos O, et coll.** Macrophage colony-stimulating factor : serum levels and ADNc structure in malignant osteopetrosis. Blood 1993; 81(10): 2817-8.
- [151]. **Gaouzi A, Farsa B, Chkirate Y, et coll.** Ostéopétrose : maladie d'Albers-schooberg à propos d'un cas. Maghreb médical 1997 ; 315.
- [152]. **Key Ll, Ries Wl, Rodriguiz Rm, et coll.** Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. J. pediatr. 1992; 121(1): 119-24.

- [153]. **Key LI, Rodriguiz Rm, Will Sm, et coll.** Long term treatment of osteopetrosis with recombinant human IFN-gamma. N. engl. J. med. 1995; 332(24): 1594-9.
- [154]. **Kubo T, Tanaka H, Ono H, et coll.** Malignant osteopetrosis treated with high doses of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and interferon gamma. J. pediatr. 1993; 123(2): 264-8.
- [155]. **Touibi S, Slimane N, Daghfous MS, et coll.** Ostéopétrose à révélation tardive chez deux faux jumeaux. Rev. Maghreb. Pediatr. 1998; Vol VIII (5).
- [156]. **Whyte Mp.** Chipping away at marble- bone disease. N. engl. J. med. 1995; 332(24): 1639-40.
- [157]. **Maroteaux P.** Les désordres de la transparence osseuse. Encyclop. Méd. Chir. (Paris France), App. Loco, 14023 B 10.
- [158]. **Bejaoui M, Baraket M, LakhouaA R, et coll.** La forme récessive de l'ostéopétrose. Individualisation d'une forme de gravité intermédiaire. Arch. Fr. pédiatr. 1992 ; 49(7) : 627-31.
- [159]. **Farzza Med.** Contribution à l'étude de l'ostéopétrose- maladie d'Albers-schooberg- à propos d'un cas avec revue de la littérature. Thèse Médecine Rabat. 1996 ; n° 271.
- [160]. **Abdel –Al Yk, Shabani Is, Lubani Mm, et coll.** Autosomal recessive osteopetrosis in arab children. Ann. Trop. Pediatr. 1994; 14(1): 59-64.
- [161]. **Khochtali H, Abassi-Bakir D, Korbi S, et coll.** Ostéomyélite des maxillaires et ostéopétrose. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 1991 ; 92(4) : 273-6.

- [162]. **Wodecki P, Nisard R, Witvoet J.** Bilateral total hip prosthesis in osteopetrosis. A porpos of a case. Review of the literature. Rev. chir. Orthop. Reparatrice. Appar. Mot. 1998; 84(6): 558-62.
- [163]. **Beneckr Je.** Facial nerve dysfunction in osteopetrosis. Laryngoscope 1993; 103(5): 494-7.
- [164]. **Ambler Mw, Trice J, Grauerholz J, et coll.** Infantile osteopetrosis ant neuronal storage disease. Neurology 1983 ; 33 : 437-41.
- [165]. **Hoyt Cs, Billson Fa.** Visual loss in osteopetrosis. Am. J. dis. Child. 1979; 133: 955-8.
- [166]. **Bejaoui M, Kamoun A, Baraket M, et coll.** Le syndrome associant : ostéopétrose, acidose tubulaire, retard mental et calcifications intracrâniennes par déficit en anydrase carbonique II. A propos de trois cas dans une même fratrie. Arch. Fr. pédiatr. 1991 ; 48(3) : 211-4.
- [167]. **R. Strouma, M. Barat-Drillaud, C. Chossegras, A. Fischer, L. Guyot.** Ostéopérose mandibulaire. Disponible en ligne sur Sciverse Science Direct. 30 Janvier 2013.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

تصخر العظم الطفولي

(بصدد 03 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فاطمة الزهراء لعلو

المرددة في: 25 يناير 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تصخر العظم - الطفل - زرع نخاع العظم - التهاب العظم والنقي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: زوهير الفلوس العلمي

أستاذ في جراحة العظام والمفاصل عند الأطفال

السيدة: ماري الكبابري

أستاذة مبرزة في طب الأطفال