



Les hyperdensités osseuses de l'adulte

Julien Paccou, Laëtitia Michou, Sami Kolta, Françoise Debiais, Bernard Cortet, Pascal Guggenbuhl

► To cite this version:

Julien Paccou, Laëtitia Michou, Sami Kolta, Françoise Debiais, Bernard Cortet, et al.. Les hyperdensités osseuses de l'adulte. *Revue du Rhumatisme*, 2018, 85 (6), pp.543 - 549. 10.1016/j.rhum.2017.11.010 . hal-01937307

HAL Id: hal-01937307

<https://univ-rennes.hal.science/hal-01937307>

Submitted on 4 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les hyperdensités osseuses de l'adulte

Julien Paccou^{1,2}, Laetitia Michou³, Sami Kolta⁴, Françoise Debiais⁵, Bernard Cortet^{1,2},

Pascal Guggenbuhl^{6,7}

¹ Département de Rhumatologie, Université de Lille, 59000 Lille, France.

² PMOI, EA 4490, 59000 Lille, France.

³ Division de rhumatologie, département de médecine, CHU de Québec-Université Laval, Québec, QC, Canada, G1V4G2.

⁴ INSERM, U 1153, Département de Rhumatologie, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, 75014 Paris, France.

⁵ Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 2, rue de La-Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France.

⁶ Service de Rhumatologie, CHU de Rennes, Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, BP

90347, 35203 Rennes cedex 2, France;

INSERM UMR 991, 35043 Rennes, France; Université Rennes 1, Faculté de médecine, 35043 Rennes, France.

Correspondance

Julien Paccou, Département de Rhumatologie, Université de Lille, Rue Emile Laine, 59037
Lille, France

E-mail: julienpaccou@yahoo.fr

Résumé

Lors de la mesure de densité minérale osseuse (DMO) par DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry), il n'est pas rare de retrouver des valeurs augmentées témoignant d'une hyperdensité osseuse. La définition de l'hyperdensité osseuse n'est pas consensuelle (T-scores et/ou Z-scores $\geq +2,5$ ou $+4$ selon les auteurs). Une grande variété de pathologies est associée avec une hyperdensité osseuse avec une classification habituellement selon le caractère localisé ou généralisé ou encore selon le caractère acquis ou constitutionnel de cette hyperdensité osseuse. Une interprétation attentive du compte-rendu et des images de DMO permet dans plus de la moitié des cas de retrouver une étiologie artéfactuelle (arthrose rachidienne, calcifications vasculaires, syndesmophytose...) ou localisée (métastases condensantes, localisation pagétique...). Les causes d'hyperdensité osseuse diffuses et acquises sont nombreuses et variées (fluorose, ostéosclérose diffuse liée à l'ostéodystrophie rénale, hémopathies, hépatite C...) et nécessitent parfois des investigations cliniques et paracliniques supplémentaires pour parvenir à un diagnostic (imagerie, tryptase sérique, sérologie hépatite C...). Enfin, il existe de nombreuses maladies génétiques entraînant une hyperdensité osseuse. Les principales sont les ostéopétroses et les maladies liées à une mutation du gène SOST (sclérostéose et maladie de van Buchem) ou du corécepteur de Wnt, LRP5 (*LDL-R-Related Protein 5*).

Mots-clés

Densité minérale osseuse, hyperdensité osseuse, ostéocondensation, ostéopétrose, sclérostine, LRP5.

1. Introduction

Une hyperdensité osseuse ou ostéocondensation peut être suspectée devant une ostéocondensation sur des radiographies standard mais la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est beaucoup plus précise pour confirmer ce diagnostic en quantifiant cette augmentation de la DMO. En pratique, il n'est pas exceptionnel de trouver une hyperdensité osseuse lors de la mesure de DMO par DXA. S'il s'agit le plus souvent d'une origine artéfactuelle au rachis chez le sujet âgé (arthrose $\pm$ associée à une scoliose), il ne faut pas méconnaître les causes locales ou généralisées (acquises ou génétiques) d'hyperdensité osseuse. Enfin, un certain nombre d'hyperdensités osseuses reste actuellement inexpliqué même si la génétique a permis d'identifier certaines maladies monogéniques (mutations des gènes codant pour la protéine SOST ou encore pour le corécepteur LRP5) responsables de ces hyperdensités osseuses (*High Bone Mass* pour les anglo-saxons) [1-3].

2. Définition et prévalence de l'hyperdensité osseuse

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'hyperdensité osseuse. Différents seuils ont été proposés. En 2005, Michael Whyte [4] a proposé la définition suivante : Z-score $> +2,5$. Jusqu'alors, les cas cliniques et les séries de cas publiés, qui correspondent à la majorité des publications sur ce sujet, ont utilisé des seuils différents pour définir l'hyperdensité osseuse. Récemment, une étude britannique [5] regroupant 15 centres, avec un total de 335 115 DMO, a évalué la prévalence de l'hyperdensité osseuse en proposant comme seuil diagnostique un T-score et/ou un Z-score $\geq +4$ que ce soit au rachis et/ou à la hanche. Avec cette définition, les auteurs de cette étude ont trouvé une prévalence de l'hyperdensité osseuse de 5/1000 [5]. La moitié des cas d'hyperdensité osseuse était liée à une arthrose rachidienne. Après avoir éliminé les causes évidentes d'hyperdensité osseuse en utilisant le seuil de $+4$ (arthrose, calcifications vasculaires, hyperostose, syndesmophytose...), ils ont au sein de la population présélectionnée utilisé des seuils différents pour retenir le diagnostic d'hyperdensité osseuse diffuse et inexpliquée : **(a)** L1 Z-score $\geq +3,2$ et hanche totale Z-score $\geq +1,2$ OU **(b)** hanche totale Z-score $\geq +3,2$ et L1 Z-score $\geq +1,2$ [5]. Le seuil de $+3,2$ a été utilisé avec comme rationnel la distinction possible entre remaniements artéfactuels et hyperdensités osseuses « vraies » grâce à ce seuil. La vertèbre L1 a été choisie car moins exposée aux remaniements dégénératifs que les vertèbres sous-jacentes. Une densité élevée était nécessaire à la fois à la hanche totale et au rachis pour ne retenir que les cas d'hyperdensités osseuses diffuses. La nécessité d'avoir des valeurs densitométriques élevées à la fois au rachis et à la hanche est vraisemblablement la démarche à adopter pour le diagnostic des hyperdensités osseuses diffuses permettant ainsi de s'affranchir des seules valeurs élevées au rachis en rapport avec des remaniements dégénératifs. Un Z-score $\geq +2$ à la fois au rachis et à la hanche nous semble être la valeur seuil la plus appropriée mais nécessite d'être validée au cours de futures études.

3. Causes artéfactuelles et localisées

La lecture du compte-rendu de DMO associée aux images permet dans un bon nombre de cas de retrouver une étiologie artéfactuelle à l'hyperdensité osseuse que ce soit en raison de remaniements dégénératifs (arthrose rachidienne $\pm$ scoliose), de calcifications vasculaires (aorte abdominale) ou encore en lien avec des syndesmophytes, une hyperostose vertébrale ou du matériel (prothèse vasculaire, vertébroplastie...) [6,7]. Dans l'étude britannique multicentrique, environ 50 % des cas d'hyperdensité osseuse étaient en rapport avec des remaniements dégénératifs [5]. D'autres causes localisées d'hyperdensité osseuse sont à évoquer en fonction du contexte clinique en cas de métastases condensantes (cancers de la prostate, du sein...), d'une maladie de Paget ou encore d'une dysplasie fibreuse [8-10]. Les différentes causes artéfactuelles et localisées sont résumées dans le tableau 1.

4. Les hyperdensités osseuses diffuses et acquises

Les causes d'hyperdensité osseuse diffuses et acquises sont nombreuses et variées (tableau 1). Elles peuvent être liées à des anomalies nutritionnelles comme les fluoroses (consommation excessive de thé, de pâte dentifrice, ingestion chronique d'eau de Vichy Saint Yorre, prise de fluor à visée thérapeutique autrefois...) [11], métaboliques comme l'ostéosclérose diffuse à prédominance axiale en cas d'ostéodystrophie rénale avec parfois un aspect typique en maillot de rugby (*The rugger jersey spine sign*) sur les vertèbres [12,13], endocriniennes comme dans l'hypoparathyroïdie chronique et les pseudo-hypoparathyroïdies [14], hématologiques comme pour la mastocytose et les syndromes myéloprolifératifs (**figure 1**) [15,16], néoplasiques pour les leucémies, les lymphomes, les ostéocancéroses diffuses (atteinte osseuse métastatique diffuse) de néoplasme solide et les exceptionnels myélomes condensants [17-20] ou encore infectieuses comme dans l'ostéosclérose diffuse liée à l'hépatite C [21,22]. Il y a d'autres causes exceptionnelles d'hyperdensités osseuses diffuses et acquises comme l'ostéomalacie axiale (~20 cas rapportés) [23,24]. Enfin, pour certains auteurs, l'obésité morbide (IMC ≥ 40)

pourrait être en cause dans certains cas d'hyperdensité osseuse [25]. En effet, l'obésité surestime la DMO et certains cas d'hyperdensité osseuse pourraient être expliqués, au moins en partie, par l'obésité morbide.

5. Les hyperdensités osseuses génétiques

Il existe différentes maladies génétiques entraînant une hyperdensité osseuse. Les principales sont les ostéopétroses et les maladies liées à une mutation du gène SOST ou du corécepteur de Wnt, LRP5 (*LDL-R-Related Protein 5*). Cependant, l'atteinte osseuse (quantitative et qualitative) de ces différentes maladies a un retentissement variable sur la résistance osseuse et le risque fracturaire alors que la DMO est en général très élevée (Z-scores pouvant dépasser les +6 à la hanche et au rachis lombaire). La distinction entre ces différentes maladies peut se faire selon le risque fracturaire (augmenté ou diminué) mais aussi en fonction des perturbations du remodelage osseux (distinction parfois artificielle par ailleurs) [3,9].

Il y a également certaines pathologies condensantes associées à la fois avec une perturbation de la formation et de la résorption osseuse comme (i) la maladie de Camurati-Engelmann (plus de 300 cas rapportés) caractérisée par une hyperostose des os longs, du crâne, de la colonne vertébrale et du pelvis (mutations du gène *TGFβ1*) [26] et (ii) la dysplasie hémato-diaphysaire de Ghosal (DHDG, prévalence <1/1 000 000, mutations du gène *TBXAS1* codant pour la thromboxane synthase) caractérisée par une hyperdensité osseuse et une anémie arégénérative corticosensible [27]. La DHDG a été décrite dans plusieurs familles non apparentées d'origine indienne et du Moyen-Orient. On citera également (iii) l'ostéomésopycnose extrêmement rare (moins de 5 familles ont été rapportées, principalement en France) qui se manifeste par une sclérose en aires de l'axe squelettique (diagnostic

différentiel avec la maladie d'Albers-Schönberg) et dont le mécanisme génétique demeure inconnu [28] et (iv) l'ostéopathie striée - sclérose crânienne (OSSC) liée à l'X [29,30]. L'OSSC est caractérisée par des striations longitudinales des métaphyses des os longs, une sclérose des os crânio-faciaux, une macrocéphalie, une fente palatine et une perte auditive (moins de 100 cas rapportés). L'OSSC est liée à des mutations sur le gène WT2 du chromosome X (AMER1), un répresseur de la signalisation Wnt (voie β -caténine impliquée dans le contrôle des gènes ciblés dans le noyau) [29].

5.1 Diminution de la résorption osseuse : les ostéopétroses

Les ostéopétroses correspondent à un phénotype partagé par de nombreuses anomalies génétiques (perte de fonction de CLCN7, de PLEHKM1, de RANKL, de TCIGR1...) (tableau 2) ce qui permet d'expliquer les présentations cliniques extra-osseuses très variables (troubles de la croissance, perturbations hématologiques, troubles de l'audition, de la vision, de la dentition, compressions neurologiques, diminution de l'espérance de vie...) [31,32].

5.1.1. Données cliniques, épidémiologiques et génétiques

Les types d'ostéopétrose sont en général classés en fonction de leur sévérité clinique. Cela va donc des formes sévères ou malignes (« formes infantiles » parfois d'évolution fatale) à des formes modérées (« formes intermédiaires ») voire asymptomatiques ou bénignes (« formes adultes »). Il y a une vaste hétérogénéité de présentation clinique de ces maladies parfois même au sein de la même famille. La présence de signes extra-osseux tels qu'une atteinte neurodégénérative, un retard mental, une atteinte cutanée, des anomalies de l'immunité, une acidose tubulaire rénale doit être recherchée car ces signes orientent vers des formes cliniques particulières d'ostéopétrose (tableau 2) [31]. La plupart des gènes en cause dans l'ostéopétrose codent pour des protéines impliquées dans le contrôle du pH intra et

extracellulaire de l'ostéoclaste, jouant un rôle déterminant dans le processus d'acidification des lacunes de résorption [9]. La génétique permet de classer les ostéopétroses en 3 catégories :

- (i) la forme autosomique récessive ou *Autosomal Recessive Osteopetrosis* (ARO) (incidence dans la population générale de 1 pour 250 000) qui est la forme la plus sévère avec quelques formes de sévérité intermédiaire (IRO) beaucoup plus rares [9], le type 1 est la plus fréquente des formes malignes (environ 50 % des cas) (tableau 2),
- (ii) la forme autosomique dominante ou *Autosomal Dominant Osteopetrosis* (ADO) qui est la plus fréquente (incidence dans la population générale de 5 pour 100 000) [33],
- (iii) la forme liée à l'X ou *X-linked Osteopetrosis* (XLO) avec seulement quelques cas décrits dans la littérature associés à une dysplasie ectodermique avec lymphœdème et immunodépression [34,35].

5.1.2. Les ostéopétroses de transmission autosomique dominante

Lorsque le diagnostic est porté à l'âge adulte, il s'agit des ostéopétroses de transmission autosomique dominante (ADO) historiquement divisées en type 1 (ADO1) et type 2 (ADO2). Il s'est avéré que l'ostéopétrose de type 1 (environ 30 cas décrits dans la littérature) était liée à une mutation gain-de-fonction du gène du corécepteur LRP5 et n'était donc pas liée à une diminution de la résorption osseuse. Cette maladie n'est pas associée à une augmentation du risque fracturaire et il est légitime de ne plus la considérer comme une ostéopétrose [31]. L'ostéopétrose de type 2 (ou maladie d'Albers-Schönberg) est l'ostéopétrose la plus fréquente chez l'adulte. Elle est causée par une mutation de CLCN7 (codant pour une protéine de transport du chlore vers la lacune de résorption ostéoclastique) avec une pénétrance variable et un spectre de présentation clinique étendu allant de la découverte fortuite d'anomalies radiographiques chez un patient asymptomatique jusqu'à des formes létales en passant par des

patients présentant des fractures multiples [36]. Cette ostéopétrose de type 2 est caractérisée radiologiquement par l'épaississement des plateaux vertébraux avec l'aspect classique de colonne vertébrale en « maillot de rugby » ou « vertèbres sandwich » et du bassin « d'os dans l'os » (figure 2).

5.1.3. Un exemple d'ostéopétrose de transmission autosomique récessive : le déficit en anhydrase carbonique de type 2

Le déficit en anhydrase carbonique de type 2 associe des anomalies dentaires, une ostéopétrose, des calcifications des noyaux gris centraux ainsi qu'une acidose tubulaire d'origine rénale [37]. Les présentations cliniques sont très variables avec parfois des fractures des os longs périphériques. Il n'y a pas toujours de retentissement sur la survie des patients atteints de ce type d'ostéopétrose [38].

5.2 Augmentation de la formation osseuse

5.2.1. Sclérostéose et maladie de van Buchem

Il s'agit de maladies rares dont les premières descriptions remontent aux années 50. Le phénotype de ces 2 maladies est assez similaire mais avec quelques différences sur lesquelles nous reviendrons [39]. Il s'agit de maladies à transmission autosomique récessive. Dans la sclérostéose, il existe une mutation dans le gène codant pour la sclérostine (protéine SOST, inhibitrice de la formation osseuse) entraînant ainsi une perte de fonction alors que dans la maladie de van Buchem, il ne s'agit pas d'une mutation ponctuelle intra-génique mais d'une délétion homozygote de 52 kb en aval du gène codant pour la protéine SOST [40,41]. Il y a un peu moins de 100 cas décrits de sclérostéose (majoritairement population Afrikaner descendant de colons néerlandais) et une trentaine de cas de maladie de van Buchem

(essentiellement localisés dans un village dans le nord des Pays-Bas) [39]. Ces 2 maladies sont l'illustration parfaite que la découverte de maladies monogéniques permet une meilleure compréhension des mécanismes de régulation du métabolisme osseux avec la possibilité à terme de développer de nouvelles voies thérapeutiques [42]. La condensation osseuse est généralisée à l'ensemble du squelette. Elles sont caractérisées par une augmentation de la formation osseuse, une augmentation de la résistance osseuse et une nette diminution du risque fracturaire [39]. Les DMO de ces patients sont particulièrement élevées : Z-scores au rachis lombaire entre +5,4 et +14,4 et Z-scores au col fémoral entre +5,2 et +12,1 [39,43]. L'hypertrophie mandibulaire patente qui apparaît au cours de la puberté en est un signe caractéristique tout comme l'hypertrophie du crâne pouvant entraîner des compressions neurologiques [40]. Les manifestations de la maladie de van Buchem sont considérées comme moins graves que la sclérostéose (Figure 3). De plus, la sclérostéose se caractérise par une grande taille et la présence de syndactylie ce qui n'est pas le cas dans la maladie de van Buchem [39].

5.2.2. Mutations gain-de-fonction de LRP5

Il s'agit de mutations des gènes codant pour les protéines LRP5 entraînant un gain-de-fonction. LRP5 est un corécepteur de la voie de signalisation Wnt impliqué dans la formation osseuse [44]. Les mutations de ce gène entravent l'action de SOST et conduisent à des anomalies phénotypiques proches de celles retrouvées au cours de la sclérostéose. L'hypertrophie mandibulaire est caractéristique, une hypertrophie du crâne et des complications neurologiques ont également été décrites [45]. Dans ces maladies monogéniques, les mesures répétées de la densité osseuse permettent d'évaluer l'évolution de la maladie ostéocondensante vers une éventuelle aggravation dans le temps [46,47]. Le syndrome de Worth est dû à une mutation du gène *LRP5* (transmission autosomique

dominante, description de moins de 10 familles). Les anomalies cranio-faciales se développent durant l'adolescence : front proéminent, hypertrophie mandibulaire, racine du nez élargie, torus palatin [48]. A contrario, les mutations inactivatrices de LRP5 sont en cause dans le syndrome ostéoporose-pseudogliome (prévalence estimée à un cas pour 2 000 000), maladie très rare qui a été à l'origine de la découverte de ce système fondamental dans la formation osseuse [49]. Des mutations inactivatrices du gène LRP4 entraînant également une hyperdensité osseuse ont également été décrites. Ce corécepteur est un facilitateur de l'action de la sclérostine [50,51].

5.3 Autres maladies génétiques associées avec une hyperdensité osseuse

Parmi les autres anomalies génétiques entraînant une hyperdensité osseuse par diminution de la résorption osseuse, on peut citer la pycnodysostose avec plus de 100 cas rapportés depuis 1962 (maladie génétique lysosomale de transmission autosomique récessive caractérisée par une ostéosclérose du squelette, une petite taille et une fragilité osseuse due à une mutation du gène codant pour la cathepsine K) [52].

Citons enfin quelques cas rares d'hyperdensités osseuses génétiques non diffuses comme la mélorhéostose et l'ostéopocilie. La mélorhéostose est caractérisée par une atteinte monomélique avec ostéocondensation linéaire en « coulée de bougie » (mutation du gène LEMD3 uniquement en cas d'association avec l'ostéopocilie) [53] et l'ostéopocilie (caractère bénin de cette affection, de transmission autosomique dominante, mutation du gène LEMD3) est habituellement de découverte fortuite devant des petits foyers bien définis, arrondis ou ovales, d'ostéocondensation [54].

5.4. Les hyperdensités osseuses actuellement inexpliquées (*unexplained high bone mass*)

Après avoir éliminé l'ensemble des étiologies évoquées précédemment, il reste une partie des patients ayant une hyperdensité osseuse diffuse actuellement inexpliquée mais avec parfois des caractéristiques cliniques suggérant une dysplasie osseuse (hypertrophie de la mandibule, ossifications à l'insertion des tendons et des ligaments, augmentation de l'IMC et de la pointure...). Il s'agit vraisemblablement d'hyperdensités osseuses liées à des atteintes monogéniques ou polygéniques pour le moment inconnues. Des études sur la microarchitecture osseuse de cette population bien particulière ont été réalisées tout comme des études sur les modifications de la composition corporelle et du lien entre hyperdensité osseuse et arthrose [55-57].

6. Conduite à tenir devant la découverte d'une hyperdensité osseuse

L'analyse de l'ostéodensitométrie doit permettre de distinguer les hyperdensités osseuses locales ou généralisées (fémur total, rachis lombaire ou les deux). En cas de cause locale, on doit rechercher une atteinte dégénérative évidente (notamment au rachis) qui ne nécessiterait pas de réaliser d'autres explorations. En dehors de cette situation, nous recommandons dans un premier temps de réaliser des radiographies standard soit du rachis lombaire face et profil $\pm$ du bassin de face (si hyperdensité osseuse localisée du rachis) soit des hanches face et profil $\pm$ du bassin de face (si hyperdensité osseuse localisée de la hanche). Dans un second temps, d'autres examens d'imagerie peuvent être demandés pour le diagnostic (scanner et/ou IRM et/ou scintigraphie osseuse) associés à une calcémie, une albuminémie et une CRP tout particulièrement en cas de doute sur un processus néoplasique.

Les causes généralisées affectant à la fois le rachis et la hanche sont plus rares mais les diagnostics à évoquer sont plus nombreux. Cela nécessite un interrogatoire et un examen clinique approfondis recherchant des facteurs de risque d'hépatite C, des apports excessifs en fluor, des douleurs osseuses ou une atteinte des nerfs crâniens (par un mécanisme compressif),

une splénomégalie, une altération de l'état général, des lésions cutanées (en faveur d'une mastocytose systémique), des antécédents familiaux génétiques ou encore un dysmorphisme (tout particulièrement de la face). La recherche d'antécédents de fracture à la fois personnels et familiaux est également indispensable. La mesure de la taille est indispensable. Nous recommandons les explorations biologiques suivantes en l'absence de cause évidente : bilan hépatique et sérologie de l'hépatite C, numération formule sanguine, électrophorèse des protéines sériques, fonction rénale et exploration du métabolisme phosphocalcique avec parathormonémie et 25-OH-vitamine D. Les dosages du fluor sanguin, de la tryptase sérique et des marqueurs du remodelage osseux sont également nécessaires. Concernant l'imagerie, nous recommandons en plus des radiographies du rachis dorsolombaire, des fémurs et du bassin, des radiographies du crâne de face et de profil.

Si certains éléments cliniques et paracliniques orientent vers une atteinte monogénique en faveur d'une ostéopétrose ou d'une anomalie de la formation osseuse, nous recommandons d'adresser le patient vers une consultation de génétique. Les investigations à réaliser en génétique dépendront de la sévérité de l'atteinte et de l'enquête familiale.

Les orientations diagnostiques en cas de découverte d'une hyperdensité osseuse sont résumées dans la figure 4.

Dans ces maladies monogéniques, les mesures répétées de densité osseuse permettent d'évaluer l'évolution de la maladie ostéocondensante vers une éventuelle aggravation au cours du temps. Des investigations et un suivi sont nécessaires chez ces patients concernant les atteintes dentaires/maxillo-faciales (chirurgie correctrice parfois) et crâniennes/neurologiques par un mécanisme compressif (paralysie faciale) avec surveillance auditive et visuelle notamment (audiogramme, champ visuel, scanner du crâne...) [39]. Chez l'adulte, il faut être particulièrement vigilant concernant les céphalées récurrentes évocatrices d'une hypertension intracrânienne survenant majoritairement à l'âge adulte au cours de la

sclérostéose et responsable de morts subites ou de complications post-opératoires en cas de décompression chirurgicale [58].

7. Conclusion

La découverte d'une hyperdensité osseuse lors de la réalisation d'une DMO n'est pas exceptionnelle. L'analyse de l'ostéodensitométrie (plus ou moins associées à des radiographies) permet dans un grand nombre de cas de retrouver une origine artéfactuelle à cette hyperdensité osseuse. Les autres situations nécessitent, après un interrogatoire et un examen clinique soigneux, de réaliser des explorations complémentaires (imagerie et biologie). Ceux-ci permettent le diagnostic des causes acquises d'hyperdensité osseuse qu'elles soient locales ou généralisées. Il est fondamental de rechercher des examens radiologiques antérieurs qui permettent parfois de trancher entre cause génétique ou acquise d'hyperdensité osseuse. Bien entendu, la présentation clinique, le phénotype des patients et/ou les explorations complémentaires doivent permettre d'évoquer certaines maladies génétiques responsables d'une diminution de la résorption osseuse (ostéopétrose autosomique dominante de type 2) ou d'une augmentation de la formation osseuse (mutations inactivatrices de SOST et mutations gain-de-fonction du corécepteur LRP5). Enfin, un certain nombre d'hyperdensités osseuses reste inexpliqué, il s'agit des syndromes de masse osseuse élevée inexpliqués.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Références

- [1] Whyte MP, Reinus WH, Mumm S. High-bone mass disease and LRP5. *N Engl J Med*. 2004;350:2096–9.
- [2] Whyte MP. Sclerosing bone disorders. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 8th edn. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2013:769-85.
- [3] Gregson CL, Hardcastle SA, Cooper C, et al. Friend or foe: high bone mineral density on routine bone density scanning, a review of causes and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:968-85.
- [4] Whyte MP. Misinterpretation of osteodensitometry with high bone density: BMD Z > or = + 2.5 is not ‘normal’. *J Clin Densitom* 2005;8:1.
- [5] Gregson CL, Steel SA, O’Rourke KP et al. ‘Sink or swim’: an evaluation of the clinical characteristics of individuals with high bone mass. *Osteoporos Int* 2012;23:643-54.

- [6] Reid IR, Evans MC, Ames R et al. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1372-4.
- [7] Westerveld LA, Verlaan JJ, Lam MG et al. The influence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis on bone mineral density measurements of the spine. *Rheumatology* 2009;48:1133-6.
- [8] Ustün N, Ustün I, Ozgür T, et al. Diffuse osteosclerosis in a patient with prostate cancer. *Osteoporos Int*. 2014;25:1181-5.
- [9] Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine*. 2011;78:252-8.
- [10] Kennedy JG, Donahue JR, Aydin H, et al. Metastatic breast carcinoma to bone disguised by osteopoikilosis. *Skeletal Radiol*. 2003;32:240-3.
- [11] Joshi S, Hlaing T, Whitford GM et al. Skeletal fluorosis due to excessive tea and toothpaste consumption. *Osteoporos Int* 2011;22:2557-60.
- [12] Wittenberg A. The rugger jersey spine sign. *Radiology* 2004;230:491-2.
- [13] Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. *Eur J Radiol* 2003;46:85-95.
- [14] Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, et al. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2017;28:463-471.
- [15] Diamond T, Smith A, Schnier R et al. Syndrome of myelofibrosis and osteosclerosis: a series of case reports and review of the literature. *Bone* 2002;30:498-501.
- [16] Barete S, Assous N, de Gennes C et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1838-41.
- [17] Cagavi F, Kalayci M, Tekin IO et al. Primary spinal extranodal Hodgkin's disease at two levels. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:168-73.
- [18] Ward DE, Fondaw MB, Shroff SK, et al. Diffuse osteosclerosis-associated acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30:e3-4.

- [19] Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA, et al. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: A clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol* 1997;56:288-293.
- [20] Mohamed M, Brain T, Khalafallah A. Dramatic response of diffuse osteosclerosis secondary to multiple myeloma using thalidomide with melphalan and prednisolone. *J Clin Oncol*. 2014;32:e85-7.
- [21] Hassoun AA, Nippoldt TB, Tiegs RD et al. Hepatitis C-associated osteosclerosis: an unusual syndrome of acquired osteosclerosis in adults. *Am J Med* 1997;103:70-3.
- [22] Khosla S, Hassoun AA, Baker BK, et al. Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis. Potential insights into increasing bone mass in adults. *J Clin Invest*. 1998 May 15;101(10):2165-73.
- [23] Demiaux-Domenech B, Bonjour JP, Rizzoli R. Axial osteomalacia: report of a new case with selective increase in axial bone mineral density. *Bone*. 1996;18:633-7.
- [24] Cortet B, Bernière L, Solau-Gervais E, et al. Axial osteomalacia with sacroiliitis and moderate phosphate diabetes: report of a case. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:625-8.
- [25] Morin S, Leslie WD; Manitoba Bone Density Program. High bone mineral density is associated with high body mass index. *Osteoporos Int*. 2009;20:1267-71.
- [26] Bhadada SK, Sridhar S, Steenackers E, et al. Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia): reports of an Indian kindred. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:240-7.
- [27] Arora R, Aggarwal S, Deme S. Ghosal hematodiaphyseal dysplasia-a concise review including an illustrative patient. *Skeletal Radiol*. 2015;44:447-50.
- [28] Maroteaux P. Osteomesopycnosis. A new autosomal dominant osteosclerosing bone disease. *Arch Fr Pediatr*. 1980;37:153-7.
- [29] Holman SK, Daniel P, Jenkins ZA, et al. The male phenotype in osteopathia striata congenita with cranial sclerosis. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:2397-408.

- [30] Fradin M, Collet C, Ract I, et al. First case of osteopathia striata with cranial sclerosis in an adult male with Klinefelter syndrome. *Joint Bone Spine*. 2017;84:87-90.
- [31] Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone*. 2008;42:19-29.
- [32] Yaga U, Panta P. Osteopetrosis. *N Engl J Med*. 2017;376:e34.
- [33] Benichou OD, Benichou B, Copin H et al. Further evidence for genetic heterogeneity within type II autosomal dominant osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:1900-4.
- [34] Smahi A, Courtois G, Rabia SH, et al. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet* 2002;11:2371-5.
- [35] Roberts CM, Angus JE, Leach IH, et al. A novel NEMO gene mutation causing osteopetrosis, lymphoedema, hypohidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency (OL-HED-ID). *Eur J Pediatr*. 2010;169:1403-7.
- [36] Zhang ZL, He JW, Zhang H et al. Identification of the CLCN7 gene mutations in two Chinese families with autosomal dominant osteopetrosis (type II). *J Bone Miner Metab* 2009;27:444-51.
- [37] Kida E, Palminiello S, Golabek AA, et al. Carbonic anhydrase II in the developing and adult human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:664-74.
- [38] Shah GN, Bonapace G, Hu PY, et al. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*. 2004;24:272.
- [39] van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone*. 2017;96:51-62.

- [40] W Van Hul, W Balemans, E Van Hul, et al. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet.* 1998;62:391–399.
- [41] Balemans W, Patel N, Ebeling M, et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet.* 2002;39:91-7.
- [42] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375:1532-1543.
- [43] van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, et al. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J. Bone Miner. Res.* 2013;28:848–854.
- [44] Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002;346:1513-21.
- [45] Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet* 2003;72:763-71.
- [46] Patel MS, Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5. *N Engl J Med* 2002;346:1572-4.
- [47] Whyte MP, Reinus WH, Mumm S. High-bone-mass disease and LRP5. *N Engl J Med.* 2004;350:2096-9.
- [48] Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalista congenita. *J Canad Assoc Radiol* 1966;17:67–74
- [49] Alonso N, Soares DC, V McCloskey E, et al. Atypical femoral fracture in osteoporosis pseudoglioma syndrome associated with two novel compound heterozygous mutations in LRP5. *J Bone Miner Res.* 2015;30:615-20.
- [50] Leupin O, Piters E, Halleux C, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J Biol Chem.* 2011;286:19489-500.

- [51] Fijalkowski I, Geets E, Steenackers E, et al. A Novel Domain-Specific Mutation in a Sclerosteosis Patient Suggests a Role of LRP4 as an Anchor for Sclerostin in Human Bone. *J Bone Miner Res.* 2016;31:874-81.
- [52] Gelb BD, Shi GP, Chapman HA et al. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996;273:1236-8.
- [53] Freyschmidt J. Melorheostosis: a review of 23 cases. *Eur Radiol* 2001;11:474-9.
- [54] Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* 2004;36:1213-8.
- [55] Gregson CL, Wheeler L, Hardcastle SA, et al. Mutations in Known Monogenic High Bone Mass Loci Only Explain a Small Proportion of High Bone Mass Cases. *J Bone Miner Res.* 2016;31:640-9.
- [56] Gregson CL, Sayers A, Lazar V, et al. The high bone mass phenotype is characterised by a combined cortical and trabecular bone phenotype: findings from a pQCT case-control study. *Bone.* 2013;52:380-8.
- [57] Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, et al. Osteoarthritis and bone mineral density: are strong bones bad for joints? *Bonekey Rep.* 2015;4:624.
- [58] Du Plessis JJ. Sclerosteosis: neurosurgical experience with 14 cases. *J. Neurosurg.* 1993;78:388–392.

Tableau 1 : principales causes des hyperdensités osseuses acquises et artéfactuelles

Causes artéfactuelles

Arthrose rachidienne (zygapophysaire) ± scoliose associée
Spondylarthrite ankylosante (syndesmophytes)
Hyperostose vertébrale engainante (maladie de Forestier)
Calcification vasculaire (aorte abdominale)
Cimentoplastie
Causes acquises (locales)
Vertèbre(s) ivoire(s) : maladie de Paget, SAPHO, sarcoïdose, lymphome...
Métastases osseuses condensantes (prostate, sein...)
Syndrome POEMS
Causes acquises (diffuses)
Fluorose
Ostéodystrophie rénale
Acromégalie
Mastocytose
Myélofibrose
Hépatite C
Myélome condensant
Ostéomalacie axiale
Obésité morbide

Tableau 2 : classification des principales formes humaines d'ostéopétrose

Type	Phénotype	Gènes impliqués
Ostéopétrose autosomique récessive		
1	-Forme maligne néonatale ou infantile, ostéocondensation, fractures, pancytopenie, infections, hépatosplénomégalie, atteinte neurologique	TCIRG1
2	-Forme intermédiaire, pauvre en ostéoclastes, petite taille, fractures	RANKL CAII
3	-Forme intermédiaire associée à une acidose tubulaire rénale, petite taille,	CLCN7 OSTM1
4	retard mental	PLEKHM1
5	-Forme infantile maligne, fractures, atteinte médullaire,	RANK
6	ou forme intermédiaire	
7	-Forme infantile maligne, fractures, atteinte médullaire -Forme de gravité variable, volontiers intermédiaire -Forme sévère pauvre en ostéoclastes associée à une hypogammaglobulinémie	
Ostéopétrose autosomique dominante		
1	Ostéocondensation généralisée plus marquée à la voûte crânienne, souvent asymptomatique, douleurs, hypoacousie, pas de fractures	LRP5 CLCN7
2	Aspect de vertèbres sandwich, aspect d'os dans l'os,	

Ostéopétrose récessive liée à l’X	fractures, abcès dentaires Dysplasie ectodermique anhydrotique, déficit immunitaire, lymphœdème, anomalies dentaires, infections	NEMO
--	---	------

TCIRG1: T-cell, immunoregulator1, ATPase, H⁺ transporting, lysosomal V0 subunit A3 ; RANKL ou TNFSF11: tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11 ; CAII: carbonic anhydrase II ; CLCN7: chloride channel7 ; OSTM1: osteopetrosis associated transmembrane protein1 ; PLEKHM1: Pleckstrin homology domain containing, family M (with RUN domain) member1 ; RANK ou TNFRSF11A: tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11a, NFkB activator ; LRP5: low density lipoprotein receptor-related protein 5 ; NEMO ou IkbkG: inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma.

Figure 3 : photographies de patients atteints de la maladie de van Buchem présentant des caractéristiques cliniques typiques avec élargissement de la mandibule et une hypertrophie des os du crâne. Le patient C présente une compression neurologique (paralysie faciale). Adapté de [40]

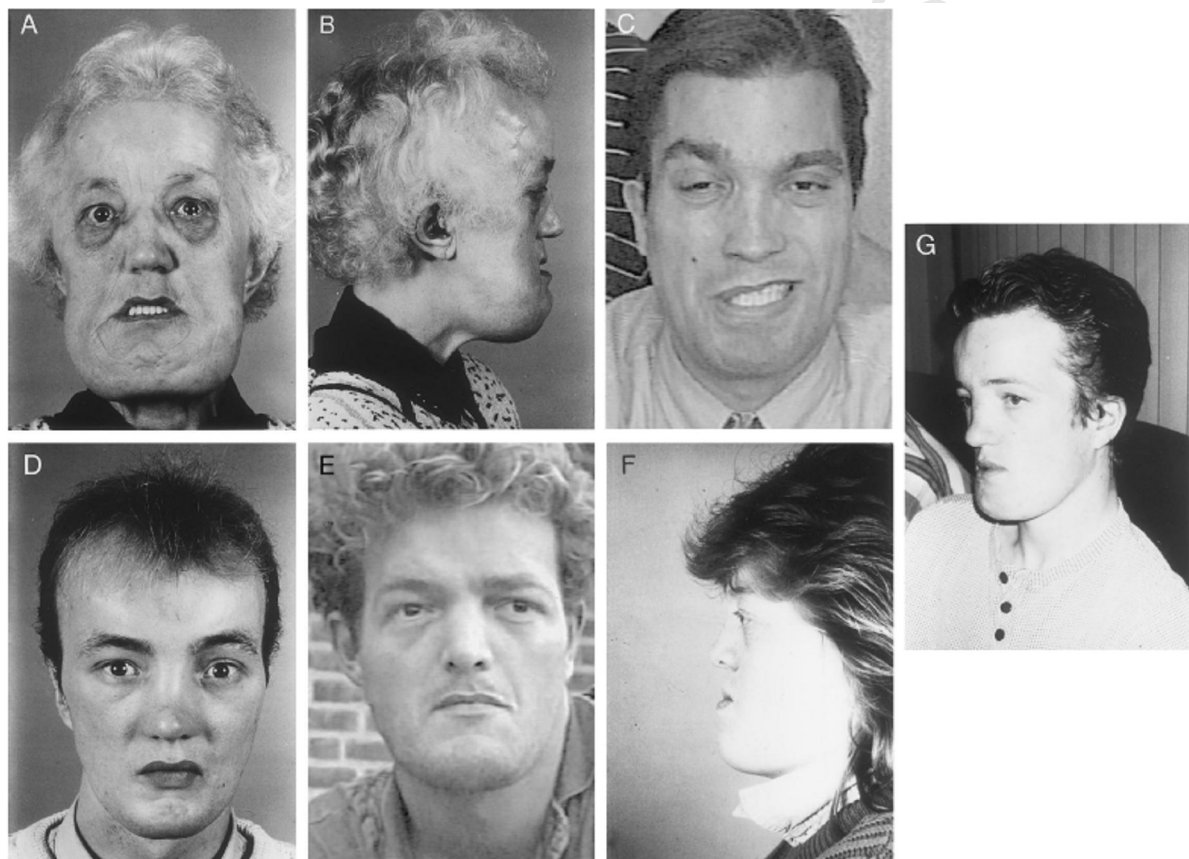
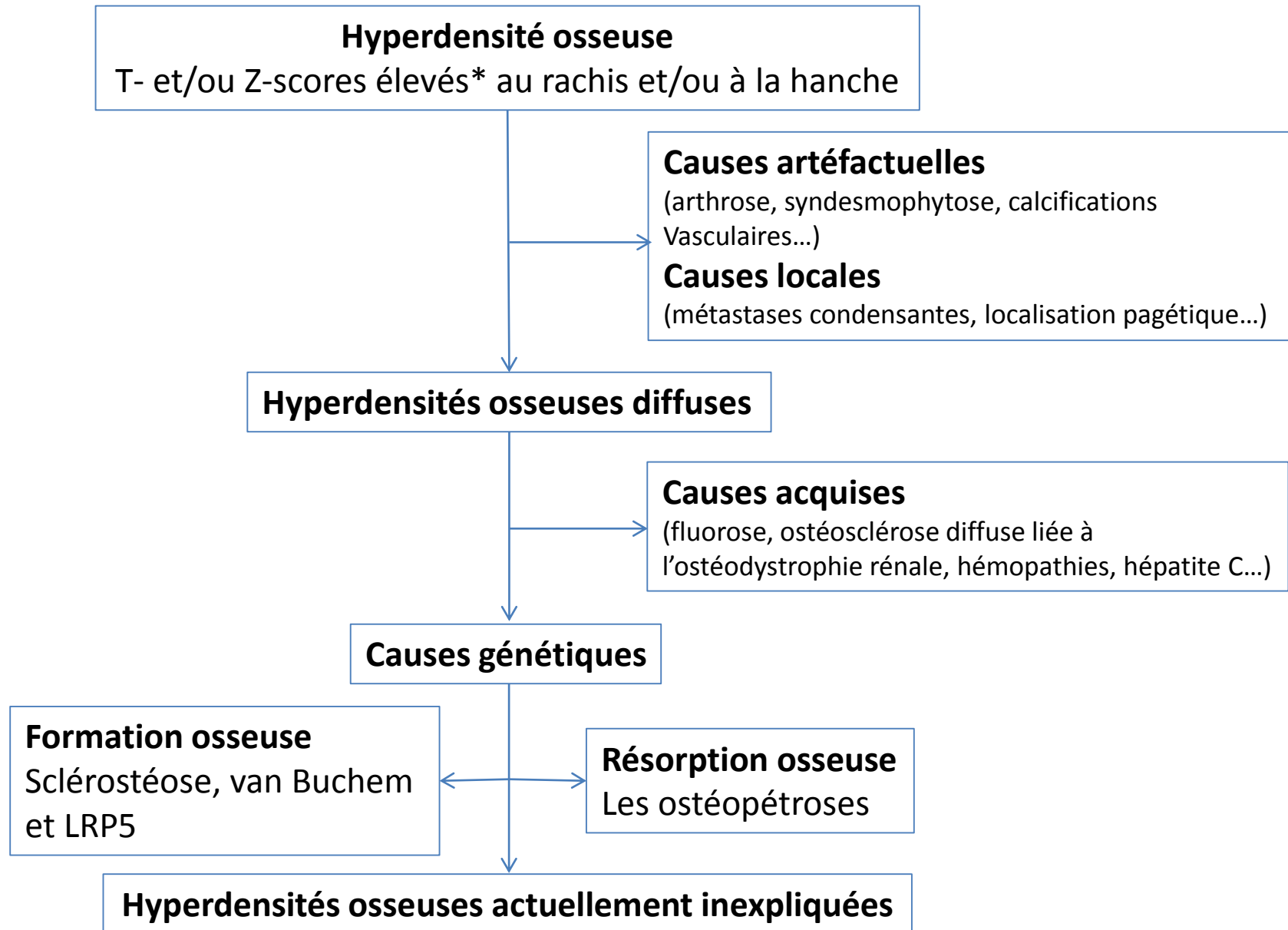


Figure 4 : orientations diagnostiques devant la découverte d'une hyperdensité osseuse



*Pas de définition consensuelle de l'hyperdensité osseuse : T-scores et/ou Z-scores $\geq +2$ ou $\geq +2,5$ ou $+4$ selon les auteurs

Figure 2 : Aspect typique d'ostéopétrose autosomique dominante de type 2 ou maladie d'Albers-Schönberg, vertèbres en « maillot de rugby » aussi appelées « vertèbres sandwich » et aspect « d'os dans l'os » au bassin. A noter chez ce patient la survenue d'une fracture de hanche à droite avec remplacement prothétique dans ce cadre pathologique.

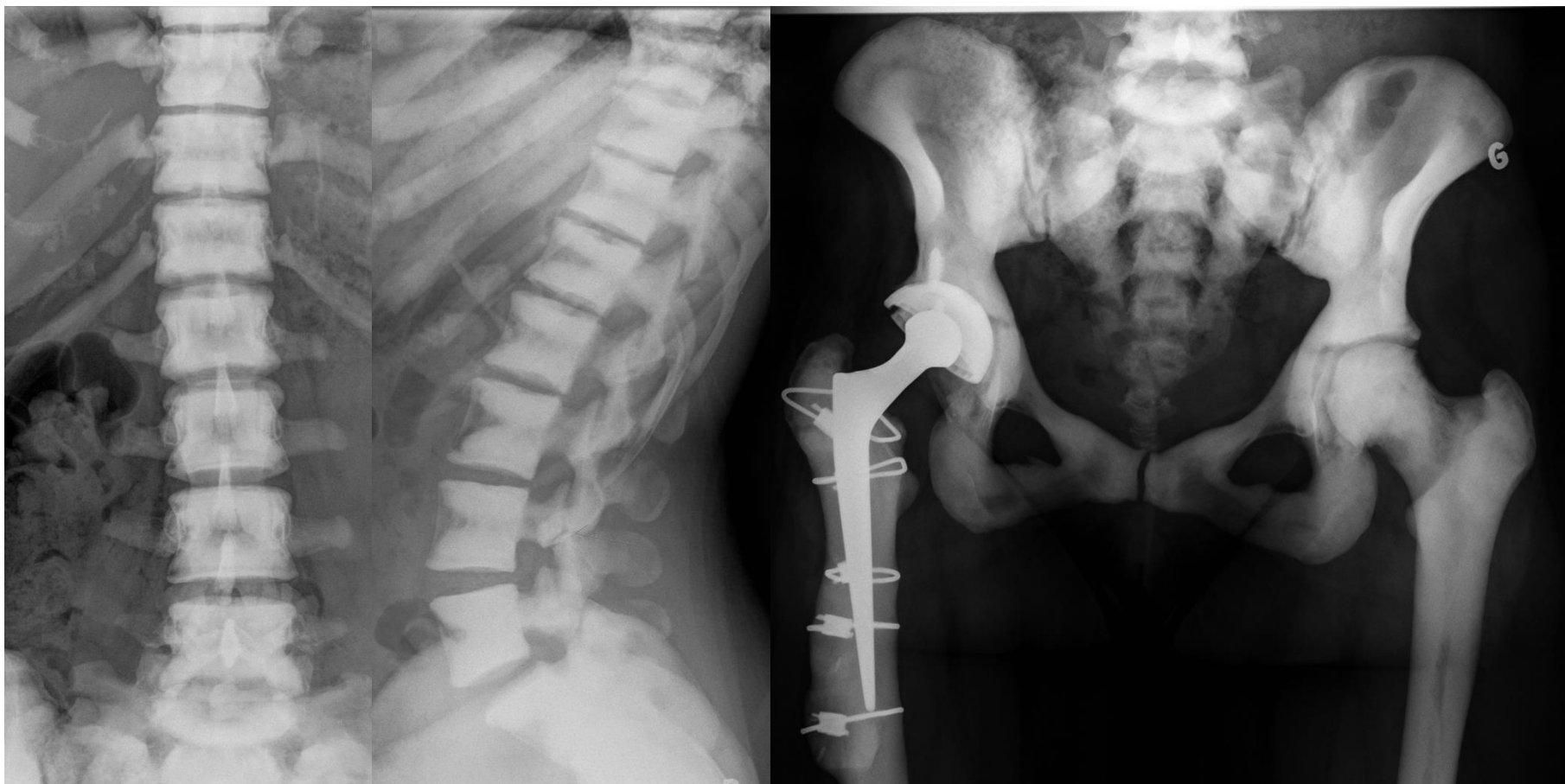
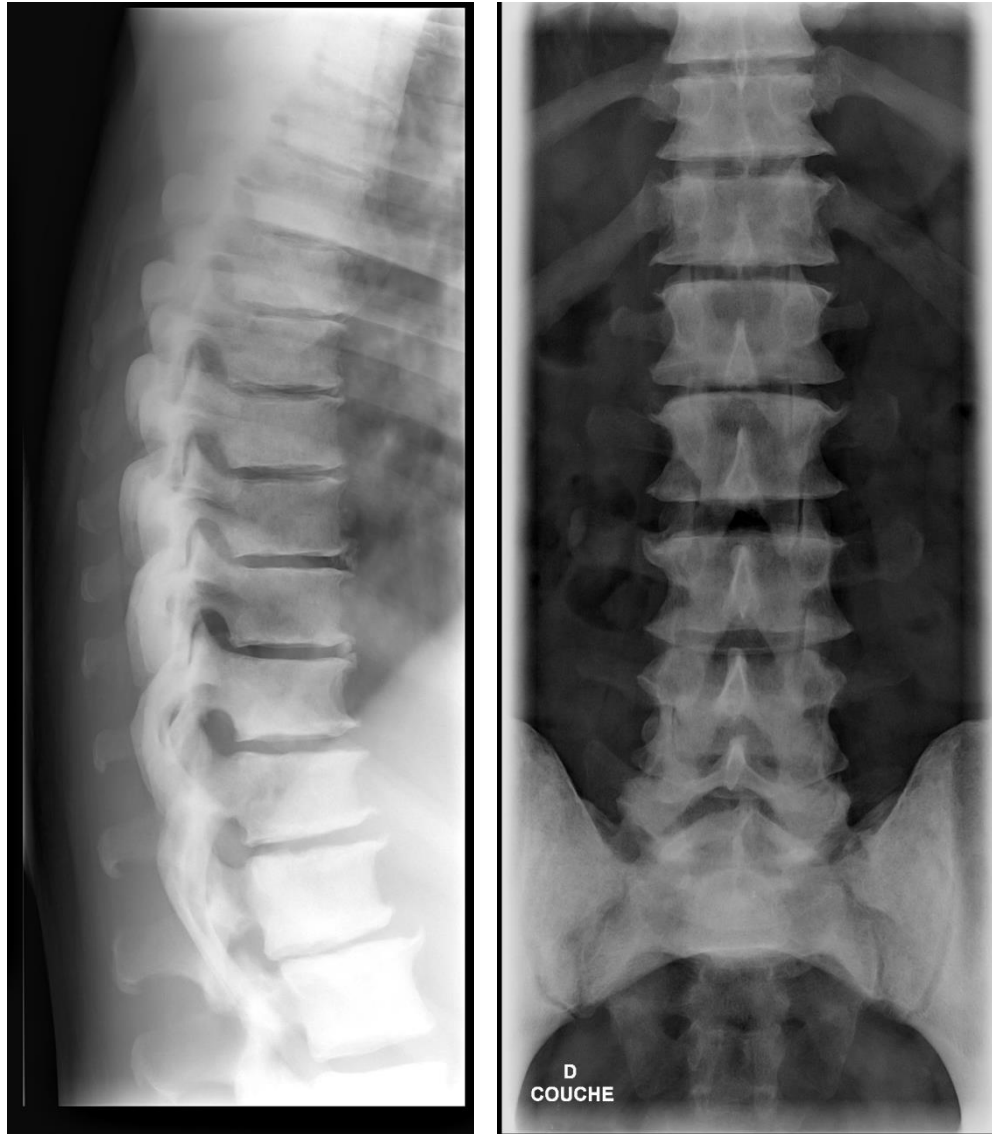


Figure 1 : hyperdensité osseuse diffuse et acquise
liée à une myélofibrose primitive



Homme de 49 ans, au rachis lombaire T-score à +6,6, au
col fémoral T-score à +7,2 et à la hanche totale à +6,4