

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Osteogenesis imperfecta

J.F. KAUX (1), C. LE GOFF (2), F.G. DEBRAY (3), J.M. CRIELAARD (4), J.Y. REGINSTER (5)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un jeune garçon présentant plus de 10 fractures depuis l'âge de 19 mois. L'anamnèse familiale révèle la même histoire clinique chez le père. L'examen banal pour l'âge, démontre essentiellement la présence de sclérotiques légèrement bleutées. L'ostéodensitométrie démontre une ostéoporose sévère. Les examens biologiques restent satisfaisants. L'exploration génétique démontre la présence d'une mutation du gène COL1A2. Le diagnostic d'Osteogenesis imperfecta (OI) est retenu. L'OI fait partie des dystrophies héréditaires comportant une anomalie de la synthèse ou du métabolisme du collagène, souvent liée à une mutation des gènes COL1A1 ou COL1A2. Il en existe 7 formes différentes. Nous abordons également les différents diagnostics différentiels. Le traitement a pour objectif d'augmenter la minéralisation osseuse et de diminuer la fréquence des fractures. Une supplémentation en vitamine D et calcium est indispensable, un traitement par biphosphonates peut s'envisager selon certains critères.

MOTS-CLÉS : *Osteogenesis imperfecta - Fractures multiples - Ostéoporose - Biphosphonates*

HISTOIRE CLINIQUE

AL, de sexe masculin, né en 1992, se présente en mai 2007 à la consultation d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage pour fractures récidivantes.

Il signale une première fracture au niveau du fémur droit à l'âge de 19 mois, suite à une chute bénigne. Il restera 8 semaines hospitalisé en traction. A 22 mois, une deuxième fracture du membre inférieur controlatéral nécessite une nouvelle mise sous traction. Dans l'enfance, il présente diverses fractures récurrentes, 12 au total, et ce dans les suites de traumatismes relativement mineurs : calcanéum droit, humérus droit, radius droit et gauche, 3 vertèbres dorsales, métatarse droit, pyramide nasale... La dernière fracture recensée date de mars 2006.

AL est né à terme d'une grossesse sans complication. La période néonatale s'est déroulée sans particularités de même que la première année. Le développement psycho-moteur fut

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

SUMMARY : We report the case of a young boy who had had multiple bone fractures (more than 10) since the age of 19 months. The father had the same clinical history. The clinical examination was normal for his age except blue sclera. The bone densitometry showed a severe osteoporosis for his age. Biological exam were correct. The genetic exploration revealed mutation of COL1A2 gene. With this clinical history, the diagnosis of Osteogenesis imperfecta (OI) was retained. OI is a hereditary dystrophy with abnormal synthesis or metabolism of collagen with, often, mutation of COL1A1 or COL1A2 genes. There are 7 different forms. We consider the possible differential diagnoses. The goal of any treatment is to promote bone remineralisation and to decrease the fracture frequency. The treatment includes calcium and vitamin D, and in the presence of some precise criteria, biphosphonate therapy.

KEYWORDS : *Osteogenesis imperfecta - Multiple fractures - Osteoporosis - Biphosphonate*

normal, il a marché vers l'âge de 10 mois. Il ne présente aucun problème dentaire, ni trouble de l'audition. Actuellement, étudiant en deuxième année du cycle secondaire, il ne pratique pas de sport et a une qualité de vie jugée tout à fait satisfaisante.

Issu d'une fratrie de 4, ses 3 soeurs, âgées de 11 ans, 2 ans et 8 mois sont en bonne santé et n'ont jamais présenté de fracture. Le père a également présenté dans l'enfance plus de 10 fractures suite à des impacts faibles et ce jusqu'à l'âge de 17 ans. Actuellement âgé de 45 ans, il ne signale plus de fracture et son audition semble normale.

L'examen clinique de AL se révèle sans particularité : 167,5 cm pour 54 kg 300 et périmètre crânien de 55 cm, ce qui correspond à un percentile 50 (1). On note essentiellement une hypercyphose dorsale, une hyperlordose lombaire, des genoux en léger varum (la distance entre les genoux, pieds joints est de 4 cm) et des pieds valgus (5° bilatéralement). La mobilisation articulaire est indolore et les amplitudes ne révèlent aucune hyperlaxité, ni raideur. Les sclérotiques sont légèrement bleutées. Aucune anomalie dentaire n'est constatée.

Les différentes radiographies réalisées dans les suites des fractures (Fig. 1) démontrent toutes une diminution globale de la trame osseuse.

En mai 2007, il bénéficie d'une ostéodensitométrie lombaire (de L1 à L4) qui démontre des valeurs de densité osseuse en dessous des valeurs normales pour l'âge et le sexe (T-score à -3,5) (2). L'examen n'a pas pu être réalisé au

(1) Assistant, (4) Professeur Ordinaire, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU de Liège.

(2) Assistante, Service de Chimie Médicale, Département de Biologie Clinique, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, Département de Génétique Humaine, CHU de Liège.

(5) Professeur Ordinaire, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Brull, Liège.



Figure 1. Fracture du fémur gauche ostéosynthésée.

niveau fémoral en raison de l'absence de fusion des épiphyses.

L'analyse biologique et urinaire (24 heures) n'a pas permis de relever de troubles ioniques, d'atteinte des fonctions hépatique, rénale, thyroïdienne, parathyroïdienne et gonadique, ni de majoration des phosphatases alcalines osseuses ou du Cross Laps sérique (Tableau I).

L'histoire clinique de AL est compatible avec un diagnostic d'Osteogenesis imperfecta (OI) de type I (maladie de Lobstein, ostéopsathyrose idiopathique ou maladie des os de verre). Cependant, l'exploration génétique par analyse moléculaire (Université de Gand) a permis d'identifier la mutation c.910G > A (p.Gly304Ser) dans l'exon 18 du gène COL1A2 confirmant le diagnostic d'OI mais plutôt de type IV. En effet, il existe des similitudes phénotypiques entre les OI de type I et de type IV légers.

DISCUSSION

Les ostéogénèses imparfaites représentent un groupe de dystrophies héréditaires avec anomalie de la synthèse ou du métabolisme du collagène. Sa prévalence est estimée à 1/20.000 naissances. Ces conditions génétiques sont transmises selon un mode autosomique dominant, mais peuvent également l'être, beaucoup plus rarement, sous une forme autosomique récessive (3, 4). Les gènes responsables de cette maladie sont, dans

TABLEAU I. VALEURS DE RÉFÉRENCES BIOLOGIQUES

Ca ²⁺	1 – 1,30 mmol/l	
PO ₄ ³⁻	Max 1 an	50 – 75 mg/l
	Max 15 ans	45 – 55 mg/l
	Après 15 ans	23 – 47 mg/l
25-OH vitamine D	> 32 ng/ml	
PTH (intacte)	12 – 58 pg/ml	
Phosphatases M alcalines osseuses (BALP)	max 11 ans	26 – 126 ng/ml
	F max 11 ans	39 – 131 ng/ml
	M max 21 ans	12 – 70 ng/ml
	F max 21 ans	7 – 105 ng/ml
	M & F après 21 ans	3 – 21 ng/ml
Bêta-cross-labs (C-télopeptide) (CTX)	M max 21 ans	34 – 1348 pg/ml
	F max 21 ans	35 – 1377 pg/ml
	M max 31 ans	35 – 894 pg/ml
	F max 31 ans	35 – 657 pg/ml
	M & F après 31 ans	35 – 540 pg/ml

la majorité des cas, ceux codant pour les chaînes alpha-1 et alpha-2 du collagène de type I, à savoir COL1A1 et COL1A2 (5) (Tableau II). On connaît plusieurs centaines de mutations de ces gènes. La plupart de celles-ci sont privées, c'est-à-dire spécifiques à chaque famille. Des études extensives de biologie moléculaire sont souvent nécessaires pour identifier la mutation familiale. Une première étape apprécie la production quantitative et qualitative du collagène de type I dans une culture de fibroblastes. Cette étude biochimique révèle des anomalies dans 85 à 90% des cas (pour l'OI de type I). Les fibroblastes permettent la recherche de mutation par séquençage du cDNA (obtenu par transcription inverse de l'ARN messager exprimé dans ces cellules). Une analyse de l'ADN génomique s'avère souvent nécessaire pour exclure une délétion de grande taille. Au total, le rendement des analyses génétiques atteint 90 à 95%. Bien que de transmission dominante, nombre de cas sont provoqués par des néomutations. La fréquence des néomutations augmente considérablement quand il s'agit de formes sévères, voire létales (cfr infra).

Le spectre phénotypique de l'OI comprend de nombreuses présentations cliniques, depuis les formes anténatales et périnatales sévères (type II et III, souvent létales), jusqu'aux formes modérées de l'adulte (type I ou IV léger). La symptomatologie de l'OI type I, qui est la forme classique, sera dominée par une faible minéralisation osseuse, des fractures à répétition et parfois, des déformations des os longs. Les symptômes souvent associés sont des sclérotiques bleues, une hyperlaxité ligamentaire, une dentinogénèse imparfaite, une surdité ou encore la présence d'os wormiens (petits os au niveau

TABLEAU II. CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTS TYPES DE L'OI

Type	Sévérité clinique	Symptomatologie typique	Mutations associées
I	Légère, non déformante	Taille normale ou légèrement petite, sclérotiques bleues, dentinogenèse normale	Codon stop prématuré dans le gène COL1A1
II	Mort prénatale	Multiples fractures des côtes et des os longs à la naissance, déformations prononcées, très faible densité osseuse, sclérotiques noires	Substitution d'une glycine dans le gène COL1A1 ou COL1A2
III	Sévère, déformante	Taille très petite face triangulaire, scoliose sévère, sclérotiques grises, dentinogenèse imparfaite	Substitution d'une glycine dans le gène COL1A1 ou COL1A2
IV	Modérée, déformante	Petite taille, scoliose légère à modérée, sclérotiques grises ou blanches, dentinogenèse imparfaite	Substitution d'une glycine dans le gène COL1A1 ou COL1A2
V	Modérée, déformante	Taille légèrement petite, dislocation de la tête radiale, minéralisation de la membrane interosseuse, cal hyperplasique, sclérotiques blanches, dentinogenèse normale	Inconnu
VI	Modérée à sévère, déformante	Taille modérément petite, scoliose, sclérotiques blanches, pas de dentinogenèse imparfaite, lamelles osseuses en écailles de poisson.	Inconnu
VII	Modérée, déformante	Taille légèrement petite, petits humérus et fémurs, coxa vara, sclérotiques blanches, dentinogenèse normale	Inconnu

des sutures crâniennes) (3, 4). La classification des OI avec leur spectre clinique est présentée dans le Tableau II (6).

Les différents diagnostics différentiels (3, 4) sont repris dans le Tableau III. Durant la période néonatale ou la petite enfance, la présence de fractures multiples à différents âges doit faire penser à un enfant battu (7). La possibilité d'OI doit toujours rester présente à l'esprit et il ne faut pas accuser les parents sans preuves. En

TABLEAU III. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Enfant battu
- Pathologies hématologiques (leucémies, hémoglobinopathies...)
- Immobilisation prolongée
- Prématurité
- Déficit en vitamine D
- Ostéoporose juvénile idiopathique (ostéoporose sans anomalies extra-osseuses)
- Hypophosphatasie (faible activité des phosphatases alcalines)
- Hyperphosphatasie idiopathique (hyperactivité des phosphatases alcalines)
- Syndrome de Brush (fragilité osseuse, contractures articulaires, pieds bots et sclérotiques bleues)
- Syndrome de Cole-Carpenter (fragilité osseuse, crâniosynostose, proptose oculaire, hydrocéphalie et faciès typique)
- Syndrome ostéoporose-pseudogliome (ostéoporose sévère, cécité, fractures spontanées, microcéphalie)
- Dysplasie fibreuse panostotique (fragilité osseuse, hyperphosphatasie, hypophosphatémie et faciès typique)

conséquence, les études radiologique et densitométrique demeurent indispensables. Même si les modifications de l'OI sont non spécifiques, la présence d'os wormiens reste suggestive de même que la faible minéralisation osseuse pour l'âge.

D'autres causes d'ostéopénie chez l'enfant et le jeune adolescent existent : immobilisation prolongée, prématurité, déficience en vitamine D et pathologies hématologiques.

Chez un jeune adolescent, la combinaison fractures multiples – ostéoporose doit évoquer le diagnostic d'ostéoporose juvénile idiopathique (OJI), si les étiologies rares d'ostéopathie déminéralisante (par ex. hémopathies malignes) ont été éliminées et en l'absence d'évidences cliniques d'OI. L'OJI évolue spontanément favorablement en 3 à 5 ans. L'histoire familiale permet de suggérer une forme légère d'OI.

Les autres troubles osseux ressemblant à l'OI sont rares. Il s'agit de :

- l'hypophosphatasie : faible activité des phosphatases alcalines (transmission autosomique dominante), entraînant une fragilité et une déformation des os, de légère à sévère selon les cas;

- l'hyperphosphatasie idiopathique : caractérisée par un remodelage osseux accru lié à l'activité trop importante des phosphatases alcalines (transmission autosomique récessive), entraînant une fragilité et une sévère déformation des os;

- le syndrome de Bruck : association de fragilité et déformations osseuses modérées à sévères et de contractures congénitales des articulations; présence éventuelle de pieds bots et de sclérotiques bleues;

- le syndrome de Cole-Carpenter : association de fragilité et sévères déformations osseuses, et d'une crâniostose. Une proptose oculaire, une hydrocéphalie et un faciès typique peuvent également être présents;

- le syndrome ostéoporose-pseudogliome : caractérisée par une cécité congénitale ou débutant tôt dans l'enfance, et par une ostéoporose juvénile sévère et des fractures spontanées. Une microcéphalie, une laxité ligamentaire, un déficit intellectuel et une hypotonie peuvent être associés;

- la dysplasie fibreuse panostotique : la sévérité de la fragilité et des déformations osseuses ainsi que la petite taille font qu'elle ressemble cliniquement à l'ostéogenèse imparfaite type III. En radiologie, les lésions osseuses sont lacunaires et la trame osseuse est irrégulière. La forte concentration sérique de phosphore est typique.

Le traitement recherche une reminéralisation osseuse et une diminution de la fréquence des fractures. Les recommandations internationales plaident pour une supplémentation calcique et de vitamine D ainsi que des cures de biphosphonates (8, 9). Ce dernier traitement devrait débuter le plus tôt possible après l'âge de 3 ans (10) et sera modulé en fonction de la fréquence de fractures et de l'évolution de la densité osseuse (par rapport à la population de même sexe et d'âge) (11, 12).

Le biphosphonate le plus fréquemment recommandé dans la littérature internationale est le pamidronate (1mg/kg) en IV par cycles de 3 jours tous les 4 mois. Cependant, d'autres études concluantes ont été réalisées avec le zolédronate en IV et l'alendronate *per os* (13, 14) mais il n'existe aucun consensus concernant l'emploi de ces molécules dans l'OI.

Les biphosphonates exercent un effet positif sur la densité osseuse jusque 2 ans après le traitement surtout chez les patients en pleine croissance (15, 16). Cependant, la minéralisation osseuse augmente moins que chez un patient sain.

Le traitement par biphosphonates peut engendrer divers effets secondaires : fièvre, syndrome pseudo-grippal, réactions vasomotrices, nécrose du maxillaire, hypocalcémie, arthralgies, myalgies, leucopénie, risque d'altération de la croissance squelettique... En conséquence, les réelles indications concernent la présence de plus de 2 fractures par an, la déformation des os longs et les tassements vertébraux (9).

A ce jour, en Belgique, le pamidronate n'a pas fait l'objet d'un enregistrement, ni pour le traitement de l'ostéoporose, ni pour le traite-

ment de l'ostéogenèse imparfaite. L'utilisation d'un tel médicament, hors indication, se fait aux risques et périls du praticien, en termes de responsabilité, morale et civile. En raison de son statut de maladie «orpheline», les firmes pharmaceutiques qui commercialisent les biphosphonates n'ont jamais jugé opportun de mettre en place les études cliniques nécessaires (échantillon suffisant et méthodologie rigoureuse) pour démontrer le rapport risque/bénéfice positif de ces médicaments pour le traitement de l'OI. Les recommandations internationales sont basées, principalement, sur une approche empirique et il semble raisonnable de laisser la prise en charge de telles affections à des centres spécialisés. Le corollaire du non-enregistrement de ces biphosphonates dans cette affection entraîne une absence de remboursement et l'obligation, pour les jeunes patients, de s'inscrire dans des programmes de développement de nouveaux médicaments ou supporter, intégralement, les frais relatifs à leur prescription.

CONCLUSION

Devant un jeune présentant des fractures à répétition, il convient de réaliser un bilan radiologique, biologique (Tableau I) (ainsi que des urines de 24h) et densitométrique. Si aucune étiologie évidente n'est identifiée (et surtout en présence d'antécédents familiaux), il faut envisager la possibilité d'une OI et demander des études génétiques complémentaires, incluant les analyses biochimiques du collagène et la recherche de mutations spécifiques des gènes COL1A1 ou COL1A2 spécifiques de l'OI (Tableau II) afin de déterminer l'étiologie exacte de ces fractures (Tableau III). Un traitement par vitamine D, calcium devra être instauré immédiatement. Si le patient présente plus de 2 fractures par an, des déformations des os longs et/ou des tassements vertébraux, un traitement par biphosphonate est indiqué sur base des recommandations internationales (9). Le patient évitera toute situation à risque de fracture (chutes, sports de combat...).

BIBLIOGRAPHIE

- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. CDC Growth charts, 2001, <http://www.cdc.gov/growthcharts>
- Shalet S.— Adolescents with childhood-onset GHD: how do we get them to peak bone mass? *Horm Res*, 2006, **65**, 17-22.
- Kontulainen SA, Hughes JM, Macdonald HM, Johnston JD.— The biomechanical basis of bone strength development during growth. *Med Sport Sci*, 2007, **51**, 13-32.

4. Shah I, Johari A.— Oral biphosphonate treatment for osteogenesis imperfecta – an Indian perspective. *Ann Trop Paediatr*, 2007, **27**, 39-43.
5. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, et al.— Effects of oral Alendronate on BMD in adult patients with Osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*, 2006, **21**, 300-306.
6. Chevrel G.— Osteogenesis imperfecta. Orphanet Encyclopedia. June 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-OI.pdf>
7. Rauch F, Glorieux FH.— Osteogenesis imperfecta. *Lancet*, 2004, **363**, 1377-85.
8. Rauch F, Glorieux FH.— Treatment of children with Osteogenesis imperfecta. *Curr Osteo Rep*, 2006, **4**, 159-164.
9. Weber M, Roschger P, Fratzl-Zelman N, et al.— Pamidronate does not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*, 2006, **39**, 616-622.
10. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH.— Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 1268-1274.
11. Clavert JM, Gicquel P, Giacomelli MC.— Fragilité osseuse du nourrisson et maltraitance. *Arch Pédian*, 2006, **13**, 730-740.
12. Land C, Rauch F, Munns CF, et al.— Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone*, 2006, **39**, 901-906.
13. Chevrel G, Cimaz R.— Osteogenesis imperfecta: new treatment options. *Curr Rheumatol Rep*, 2006, **8**, 474-479.
14. Venturi G, Tedeschi E, Mottes M, et al.— Osteogenesis imperfecta: clinical, biochemical and molecular findings. *Clin Genet*, 2006, **70**, 131-139.
15. Hartikka H, Kuurila K, Korkko J, et al.— Lack of correlation between the type of COL1A1 or COL1A2 mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat*, 2004, **24**, 437.
16. Blake GM, Wahner HW, Fogelman I.— The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice. 2nd edition. Martin Dunitz, London, 1999.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Kaux JF, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : jfkau@chu.ulg.ac.be.