

« Histoire de chasse »



KAUX Jean-François

25 février 2008

Histoire clinique

- Garçon 14 ans.
- Fractures multiples (calcaneum droit, humerus droit, radius droit et gauche, 3 vertèbres dorsales, métatarses droit, pyramide nasale).
- Né à terme.
- Bon développement psycho-moteur.
- Pas de troubles de dentition ni d'audition.
- Père >10 fractures durant l'enfance.

Examen clinique

- 167,5 cm / 54 kg 300 / 55 cm / p50.
- Hypercyphose dorsale, hyperlordose lombaire, genoux en léger varum (4cm) et pieds valgus.
- Mobilisation articulaire indolore.
- Pas d'hyperlaxité, ni raideur.
- Sclérotiques légèrement bleutées.
- Aucune anomalie dentaire ni d'audition.

Examens complémentaires

- **Rx** : diminution globale de la trame osseuse.
- **BMC** : T-score – 3,5.
- **Bio + urines 24h** : pas de troubles ioniques, ni d'atteinte des fonctions hépatique, rénale, thyroïdienne, parathyroïdienne et gonadique, ni de majoration des phosphatases alcalines osseuses ou du Cross Laps sérique, vit D ok.
- **Analyse génétique moléculaire** : mutation c.910G>A (p.Gly304Ser) dans l'exon 18 du gène COL1A2.

Ca²⁺	1 – 1,30 mmol/l	
PO₄³⁻	Max 1 an Max 15 ans Après 15 ans	50 – 75 mg/l 45 – 55 mg/l 23 – 47 mg/l
25-OH vitamine D	> 32 ng/ml	
PTH (intacte)	12 – 58 pg/ml	
Phosphatases alcalines osseuses (BALP)	M max 11 ans F max 11 ans M max 21 ans F max 21 ans M & F après 21 ans	26 – 126 ng/ml 39 – 131 ng/ml 12 – 70 ng/ml 7 – 105 ng/ml 3 – 21 ng/ml
Bêta-cross-labs (C-télopeptide (CTX))	M max 21 ans F max 21 ans M max 31 ans F max 31 ans M & F après 31 ans	34 – 1348 pg/ml 35 – 1377 pg/ml 35 – 894 pg/ml 35 – 657 pg/ml 35 – 540 pg/ml

Diagnostic

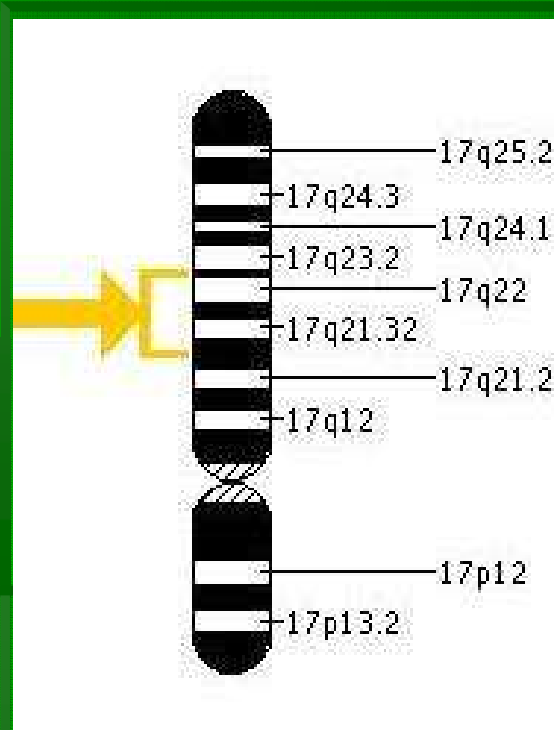
→ Osteogenesis imperfecta type IV
(forme légère)

= maladie de Lobstein, ostéopsathyrose
idiopathique ou maladie des os de verre.

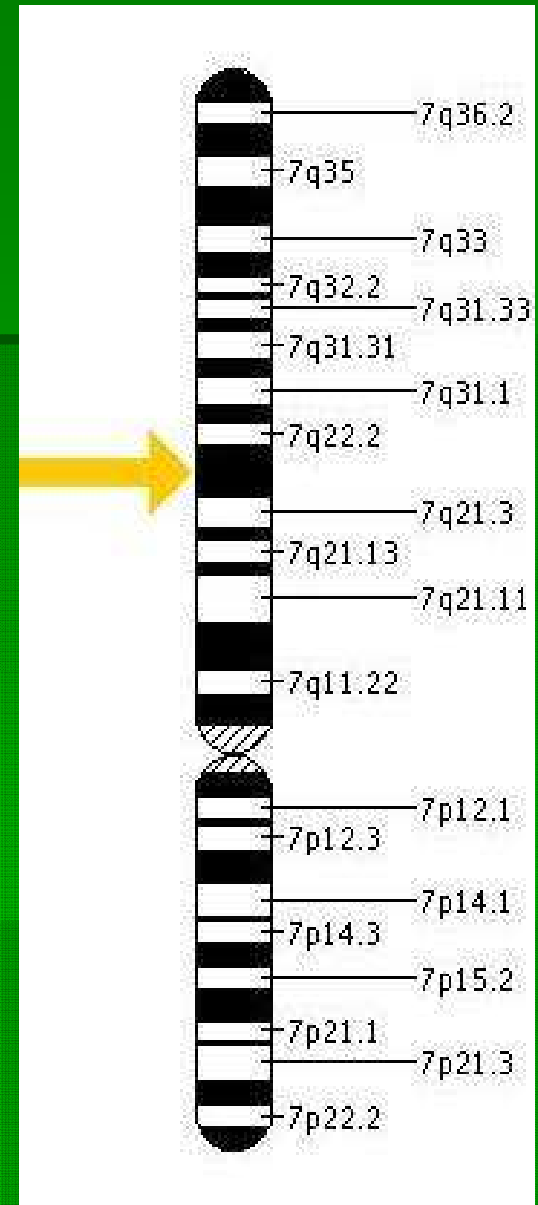
Osteogenesis imperfecta

- Dystrophies héréditaires → anomalie de synthèse ou métabolisme du collagène.
- Pro-chaînes alpha-1 et alpha-2 du collagène de type I (COL1A1 et COL1A2).
- 1/20000.
- AD (ar).
- 7 types – Silence & Glorieux.

Gènes

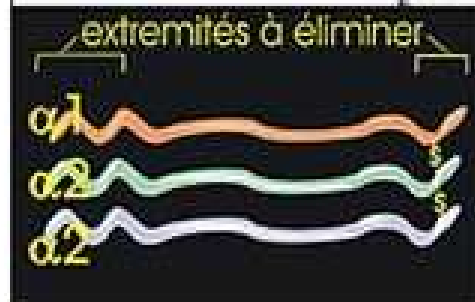
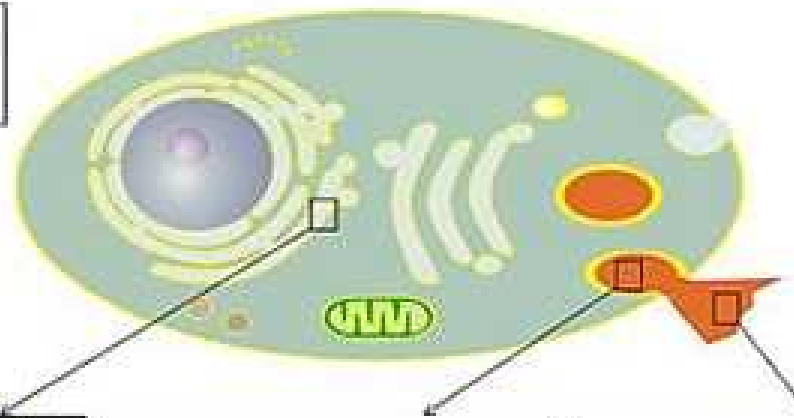


COL1A1

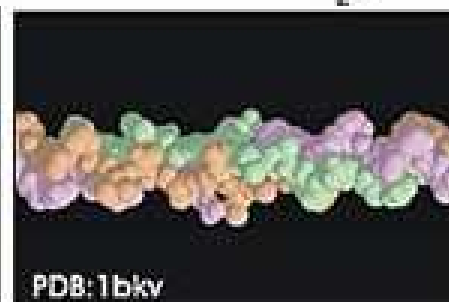


COL1A2

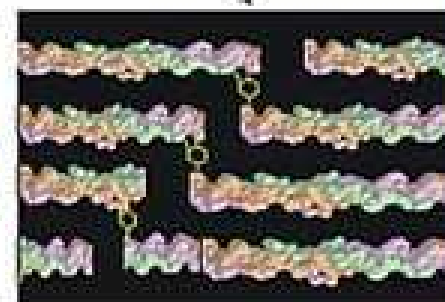
Synthèse des fibrilles de collagène



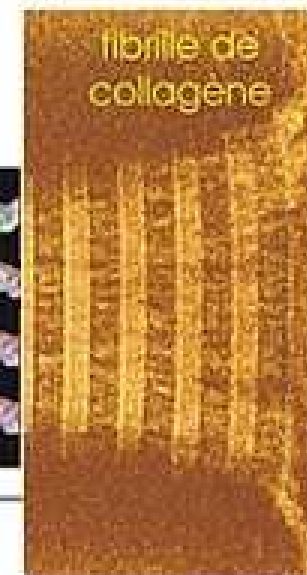
synthèse des chaînes de procollagène qui s'alignent grâce à des ponts disulfure



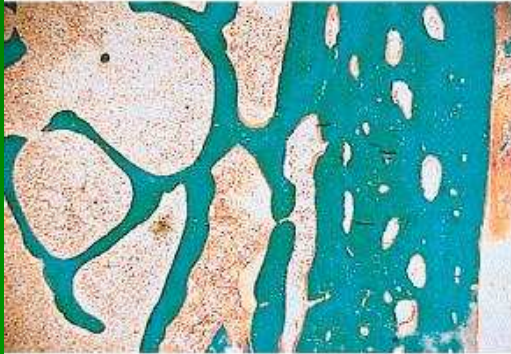
formation de la triple hélice de procollagène



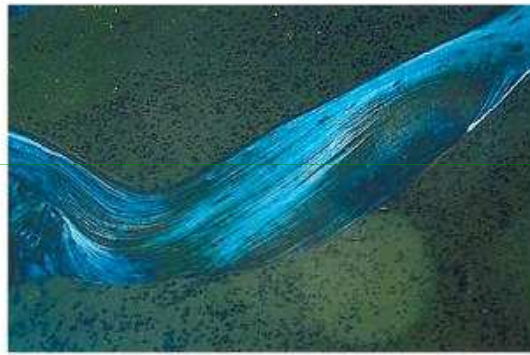
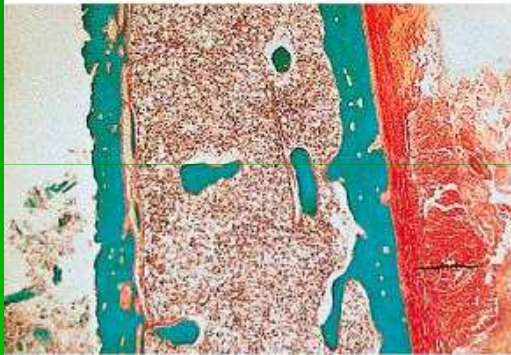
l'excision des extrémités de la triple hélice de procollagène induit l'assemblage spontané des fibrilles. Les liaisons par des groupes hydroxylysine γ renforcent les fibrilles. Plusieurs fibrilles forment des fibres de collagène (image non montrée)



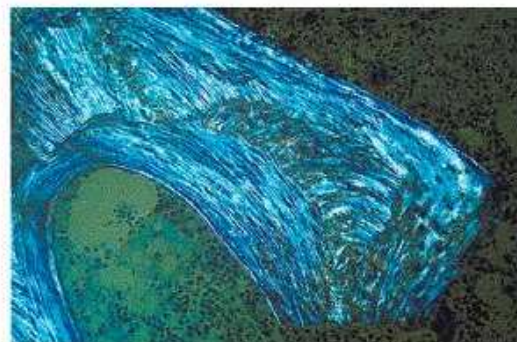
Control



OI - Type IV



OI - Type V



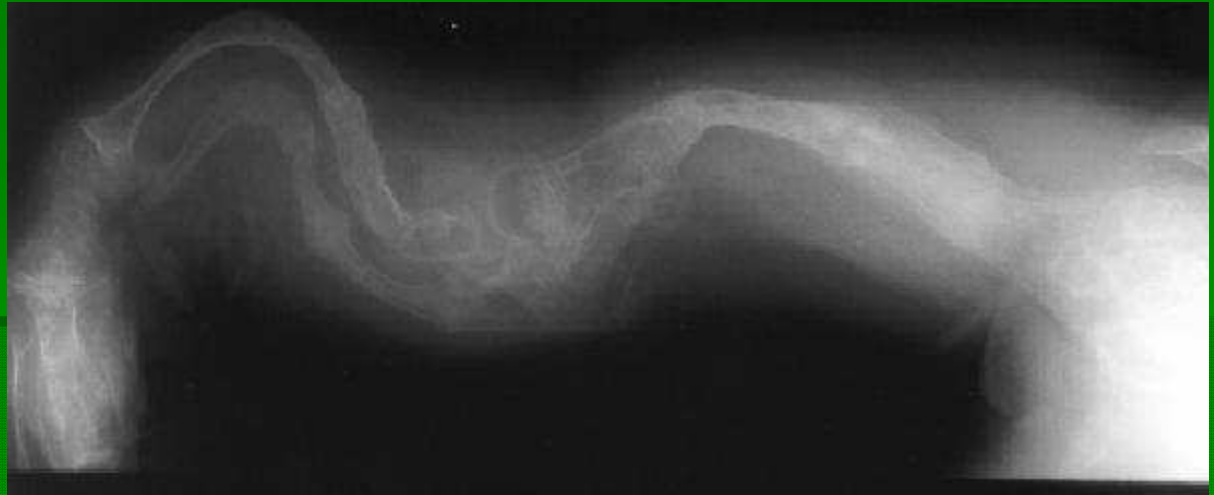
Bright field x32

Polarized x200

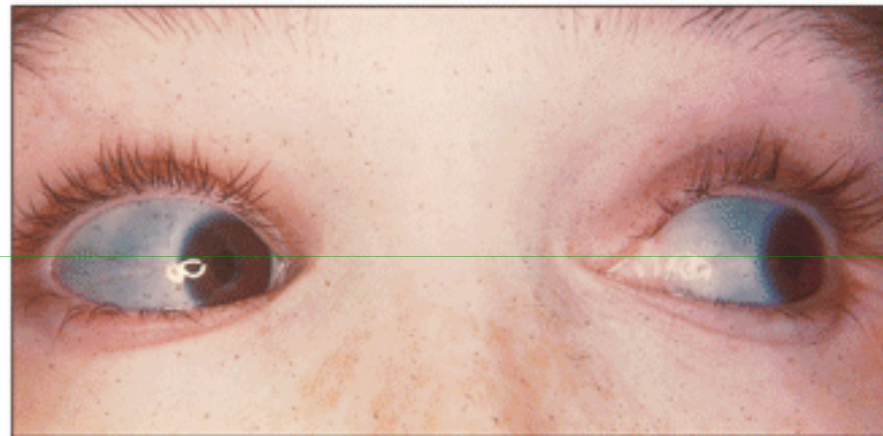
Fluorescence x200

Présentation clinique

- Faible minéralisation osseuse.
- Fractures à répétition.
- Déformation des os longs.
- *Sclérotiques bleues.*
- *Hyperlaxité ligamentaire.*
- *Dentinogenèse imparfaite.*
- *Surdité.*
- *Os wormiens.*

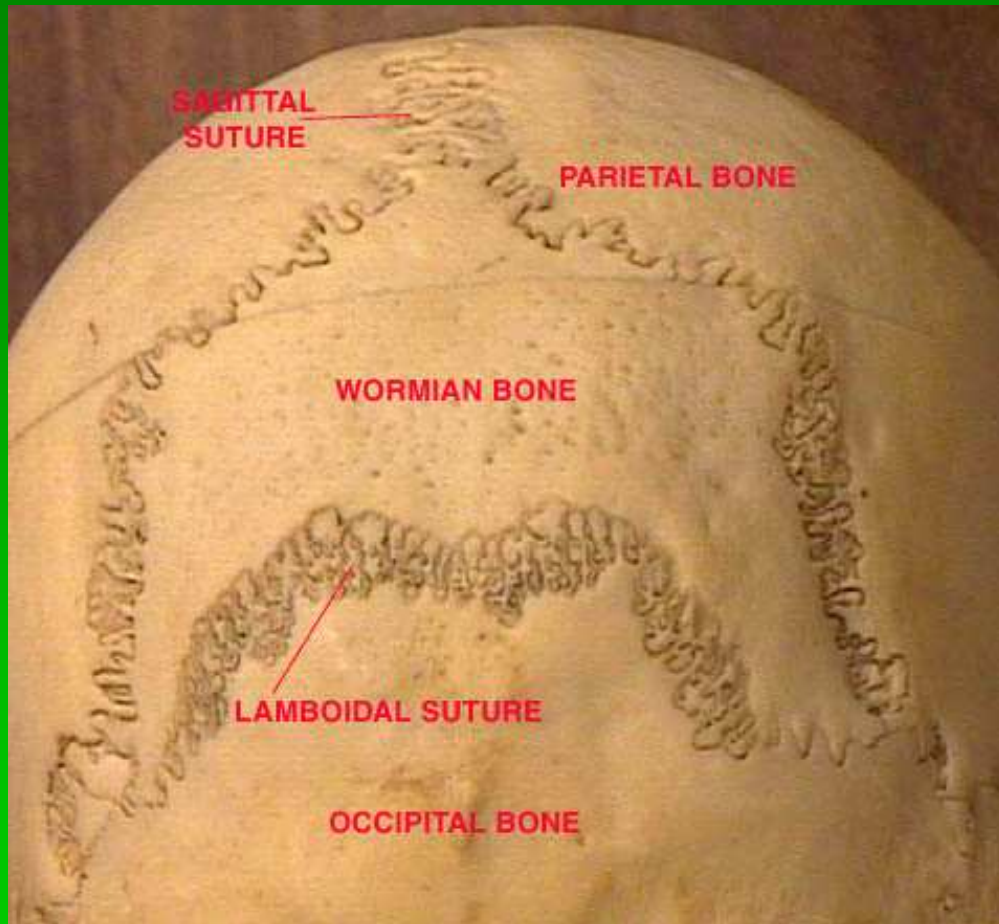






Figure— Three examples of blue sclerae.





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

Diagnostics différentiels

- Enfant battu.
- Immobilisation prolongée.
- Prématurité.
- Déficience en vitamine D.
- Pathologies hématologiques (leucémie, hémoglobinopathie).
- Ostéoporose juvénile idiopathique.

Diagnostics différentiels

- **Hypophosphatasie** (faible activité des phosphatases alcalines, AD → fragilité et déformation des os).
- **Hyperphosphatasie idiopathique** (remodelage osseux accru, ar → fragilité et sévère déformation des os).
- **Syndrome de Bruck** (fragilité + déformations osseuses + contractures congénitales des articulations ~ pieds bots ~ sclérotiques bleues).

Diagnostics différentiels

- **Syndrome de Cole-Carpenter** (fragilité et sévères déformations osseuses + crâniostose + proptose oculaire ~ hydrocéphalie ~ faciès typique).
- **Syndrome ostéoporose-pseudogliome** (cécité congénitale ou débutant tôt dans l'enfance + ostéoporose juvénile sévère + fractures spontanées ~ microcéphalie ~ laxité ligamentaire ~ déficit intellectuel ~ hypotonie).
- **Dysplasie fibreuse panostotique** (ressemble à OI type III. Lésions osseuses lacunaires et trame osseuse irrégulière à Rx + forte concentration sérique de phosphore).

Traitement

- But : reminéralisation osseuse + diminuer fréquence des fractures.
- Ca^{2+} + Vit D.
- Biphosphonates (le plus tôt possible après 3 ans, à moduler en fonction de la fréquence de fractures et de l'évolution de la densité osseuse).
- Eviter toute situation à risque de fracture (chutes, sports de combat...).
- Traitements orthopédiques et de rééducation.

Biphosphonates

- Pamidronate (1mg/kg) IV par cycles de 3 jours tous les 4 mois.
- Études Zolédronate IV et Alendronate per os.
- Effet positif sur la densité osseuse jusque 2 ans après le traitement surtout chez les patients en pleine croissance (minéralisation osseuse augmente moins que chez patient sain).

Biphosphonates

- Effets secondaires : fièvre, syndrome pseudo-grippal, réactions vasomotrices, détresse respiratoire, nécrose du maxillaire, hypocalcémie, arthralgies, myalgies, leucopénie, risque d'altération de la croissance squelettique.
- → Indication : 2 fractures par an, déformation des os longs et/ou tassements vertébraux.
- Pas de remboursement.

Traitements d'avenir ?

- Hormone de croissance ?
- PTH ?
- Greffe de moelle ?
- Thérapie génique...

Conclusion

- Jeune avec fractures à répétitions → Rx + bio + urines 24h + BMC.
- Si pas d'étiologie évidente → analyse génétique.
- Traitement par Ca^{2+} et Vit D.
- Si 2 fractures / an, déformations des os longs et/ou tassements vertébraux → biphosphonates.

Merci pour votre attention.

