

Ostéogenèse imparfaite: manifestations cliniques, diagnostic et prise en charge de l'enfance à l'âge adulte

Luisa Bonafé^a, Cecillia Giunta^b, Carol Hasler^d, Marco Janner^f, Marius Kränzlin^e, Bianca Link^b, Christian Meier^e, Leonard E. Ramseier^{b, c}, Marianne Rohrbach^b, Sheila Unger^a

Quintessence

- L'ostéogenèse imparfaite (OI) est hétérogène sur le plan clinique et génétique.
- Les manifestations cliniques typiques incluent: fragilité osseuse, nanisme, cyphoscoliose, déformations thoraciques, déformation caractéristique du crâne, sclérotiques bleu-gris clair mais également blanches, surdité, peau fine, hyperlaxité articulaire, hernies et hypotonie musculaire.
- Le degré de sévérité clinique est variable, allant de formes létales, en passant par des formes sévères avec de nombreuses fractures dès la naissance, à des formes légères avec uniquement des fractures occasionnelles.
- Des mutations autosomiques dominantes (COL1A1/COL1A2) en sont la cause chez 90% des patients; 6–8% des patients présentent une mutation au niveau d'un gène autosomique récessif.
- Les fractures chez les nourrissons et les enfants en bas âge devraient dans la mesure du possible être traitées par approche conservatrice. Chez les enfants plus âgés, l'indication d'un enclouage centromédullaire chirurgical est posée en cas de déformation avec une forte contrainte de traction exercée sur la face externe de la déformation.
- Les bisphosphonates sont actuellement la seule option pharmacologique disponible en cas d'OI modérée à sévère.

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est un trouble de la formation et de l'homéostasie de la matrice osseuse, qui est hétérogène sur le plan clinique et génétique et se caractérise par une faible densité osseuse et par une solidité osseuse réduite. Il peut en résulter une fragilité osseuse accrue et des courbures secondaires des os longs. C'est pourquoi l'OI est également connue sous le nom de «maladie des os de verre». En plus des os, les tissus conjonctifs mous sont normalement aussi touchés.

L'incidence de l'OI s'élève à 1–2:10 000 [1–4]. Ainsi, l'OI constitue la dysplasie squelettique héréditaire la plus fréquente. En plus de la fragilité osseuse excessive, la maladie se manifeste typiquement par un nanisme, par une cyphoscoliose, par des déformations thoraciques, et par une déformation caractéristique du crâne avec une saillie temporale et une brachycéphalie. Dépendant du type d'OI, les patients présentent des sclérotiques bleues, gris clair, mais également blanches, une surdité de conduction ou une surdité mixte, et une dentinogenèse imparfaite avec des dents opalescentes ayant une teinte gris-bleu ou brun ambré. Parmi les autres caractéristiques de la maladie figurent également la peau fine, la fragilité vasculaire avec tendance hémorragique, l'hyperlaxité articulaire, les hernies, l'hypotonie musculaire et occasionnellement, l'insuffisance valvulaire cardiaque.

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article. Ce manuscrit a été rédigé pour le compte du comité médical consultatif de l'Association Suisse Osteogenesis Imperfecta (SVOI-ASOI).

La classification historique de Sillence (1979) en types I–IV, sur la base des signes cliniques et radiologiques, a sans cesse été élargie au cours de ces dernières années (types V–VII) [5–7].

Dans la plupart des cas, l'OI est causée par une anomalie du collagène de type I, dont la structure en triple hélice est composée de deux chaînes alpha-1(I) (COL1A1) et d'une chaîne alpha-2(I) (COL1A2). Des défauts structurels au niveau d'une des chaînes altèrent la forme des molécules de collagène et sont à l'origine d'une formation perturbée des fibrilles de collagène, ce qui donne lieu à des formes plus sévères d'OI (types II, III et IV). Les défauts quantitatifs entraînent une synthèse réduite mais correcte de collagène et ils sont dès lors associés à des phénotypes plus légers d'OI (type I). Chez 90% des patients, des mutations autosomiques dominantes (AD) au niveau de COL1A1 et COL1A2 sont la cause de l'OI.

Chez env. 6–8% des patients atteints de formes modérées à létales d'OI ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique, une transmission autosomique récessive (AR) a pu être mise en évidence au cours des dernières années. A ce jour, au moins neuf gènes ont été associés à l'OI à transmission AR (tab. 1) [8]. Contrairement à l'OI à transmission AD, les formes à transmission AR ne sont pas causées par des anomalies structurelles ou quantitatives du collagène de type I, mais par des défauts au niveau de la formation, de la maturation, du transport et de la sécrétion du collagène de type I (tab. 1). Dans les 2–4% de cas restants, où aucune transmission AD ou AR n'a été mise en évidence, un mosaïcisme germinal pourrait être en cause. L'évolution clinique et le degré de sévérité de l'OI dépendent fortement du type et de la localisation du défaut du collagène de type I ou du type et de la localisation de la mutation au niveau d'autres gènes. Ceci explique la

Centres dédiés à l'ostéogenèse imparfaite:

^a Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) Lausanne: Consultation multidisciplinaire Osteogenèse Imparfait, Centre Maladies Osseuses / Pédiatrie Moléculaire. PD Dr méd. L. Bonafé, PD Dr méd. S. Unger, Dr méd. B. Aubry-Rozier, Dr méd. A. Brégou-Bourgeois

^b Universitätskinderhospital Zürich: multidisziplinäre OI Sprechstunde (Abteilung Stoffwechsel und Orthopädie), Forschungszentrum für das Kind

^c Orthopädische Universitätsklinik Balgrist, Zürich: ^bDr méd. et phil. nat. M. Rohrbach, ^bDr phil. nat. C. Giunta, ^bDr phil. nat. U. Lindert, ^bDr méd. B. Link, ^{b,c}PD Dr méd. L.E. Ramseier, ^{b,c}Dr méd. S. Dierauer, ^cPD Dr méd. K. Min

^d Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB), Orthopädie: Prof. Dr méd.

C. Hasler, und Kardiologie und Rheumatologie: Dr méd. D. Bolz, et

^e Universitätsspital Basel, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus: Prof. Dr méd. M. Kränzlin, PD Dr méd. Ch. Meier,

^f Universitätskinderhospital Bern: Dr méd. M. Janner.

Tous les auteurs ont contribué de manière équitable à l'élaboration de ce manuscrit.

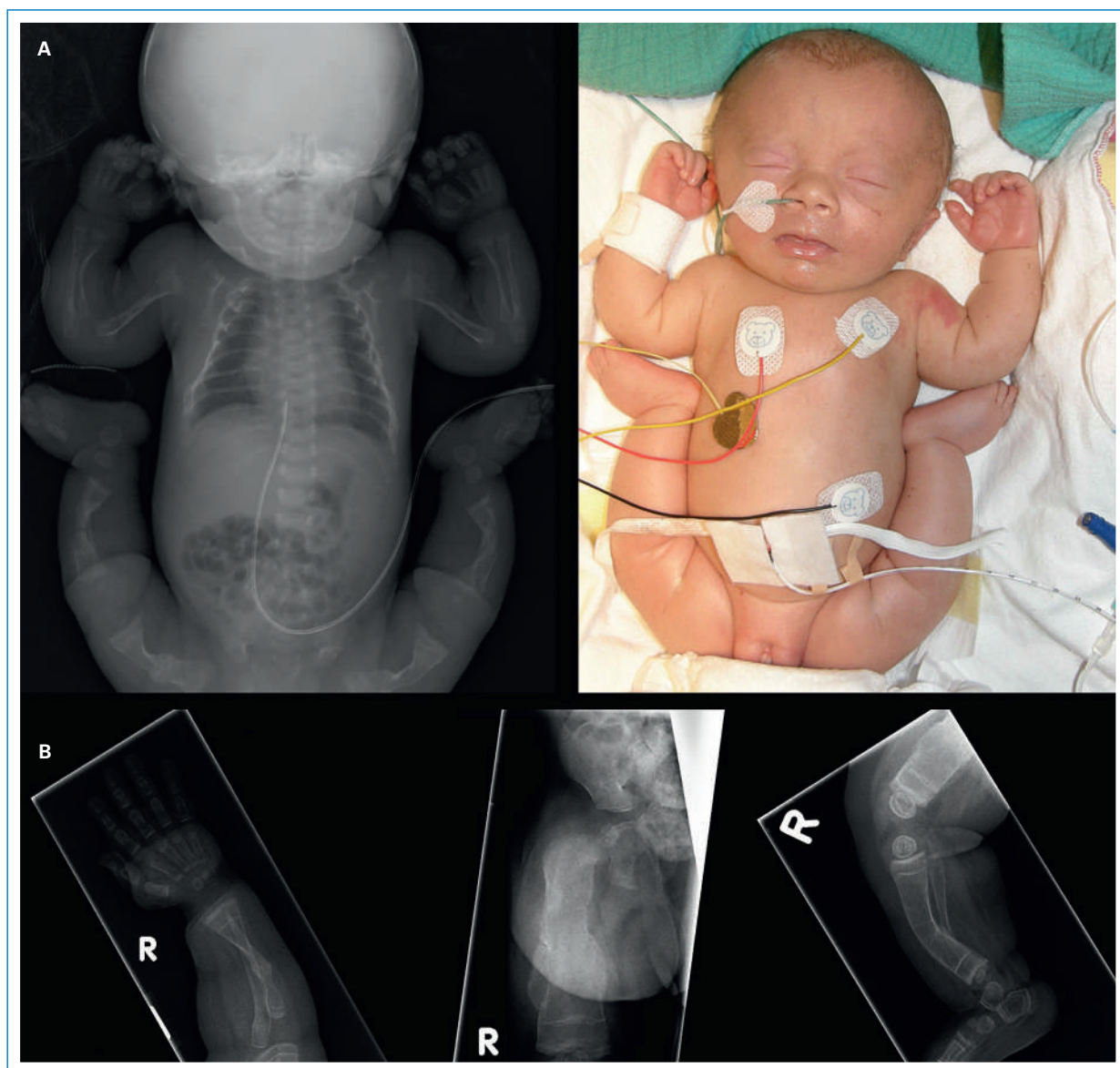


Figure 1

Patient avec OI récessive liée à des mutations du gène CRTAP.

A: Babygramme et photo à la naissance: le babygramme montre un thorax de petite taille et des côtes graciles.

Fractures bilatérales du tibia et du péroné; consolidation du fémur droite > gauche.

B: Radiographie réalisée à 7 mois, sous traitement par bisphosphonates. Déformation de l'ulna et du radius; consolidation de l'humérus; déformation du tibia et du péroné.

grande variabilité interfamiliale. Le degré de sévérité est variable et inclut des formes létales impliquant une insuffisance respiratoire chez le nouveau-né (type II), des formes sévères impliquant de multiples fractures dès la naissance (types III et IV) et des formes légères avec uniquement des fractures occasionnelles. L'espérance de vie peut être réduite par la présence d'une insuffisance pulmonaire, d'un cœur pulmonaire et d'une impression basilaire.

Dépendant du degré de sévérité, la plupart des formes d'OI se caractérisent sur le plan radiologique par une ostéoporose ou une ostéopénie, par des fractures pathologiques avec le plus souvent une bonne guérison, mais parfois également la formation d'une pseudarthrose, par une platyspondylie, par des vertèbres cunéiformes et des vertèbres de poisson, par des déformations en accordéon des grands os longs et par des fractures multiples des côtes (fig. 1 et 2 [6]). Les courbures des os longs survi-

ennent le plus souvent en cas de forme sévère. Au niveau du crâne, des os wormiens (fig. 3 [6]), un aplatissement et des impressions basilaires peuvent survenir. La formation de cals hypertrophiques indique généralement la présence d'une OI de type V, qui est causée par des mutations au niveau du gène IFITM5 (AD-OI) [8], tandis que l'OI de type VI se caractérise sur le plan radiologique par une quantité accrue d'os non minéralisé [9].

Diagnostic

La présentation clinique de l'OI est très vaste, allant de formes légères avec une taille corporelle normale à des déformations osseuses sévères ou des formes létales périnatales. Les altérations radiologiques ne sont pas toujours spécifiques. Dès lors, l'analyse biochimique et l'analyse gé-

Tableau 1

Classification moléculaire et pathogénique de l'ostéogenèse imparfaite.

Gène	Hérédité	Phénotype (Sillence)	Caractéristiques spécifiques
Défauts structurels ou haploinsuffisance du collagène de type 1			
COL1A1	AD	Types I, II, III, IV	Sclérotiques bleues/grises/blanches
COL1A2	AD	Types I, II, III, IV	Hyperlaxité, surdité Dentinogénèse imparfaite
Complexe prolyl-3-hydroxylase			
CRTAP	AR	Types II, III, IV (VII)	–
LEPRE1	AR	Types II, III	Mutation fondatrice chez les Afro-américains
PPIB	AR	Types II, III, IV	–
Telopeptid-Lysyl-hydroxylase			
PLOD2	AR	Type III	Ptérygion, contractures articulaires congénitales (syndrome de Bruck, type 2)
Chaperon spécifique du collagène			
FKBP10		Types III, IV	Contractures articulaires congénitales possibles (syndrome de Bruck, type 1)
SERPINH1		Types II, III	Sclérotiques bleues, dentinogénèse imparfaite
Traitement et maturation du collagène de type I			
BMP1	AR		Densité osseuse accrue, sclérotiques bleues
Formation et homéostasie osseuses, régulation de la masse osseuse			
SERPINF1	AR	Types III, IV (VI)	Normal à la naissance, évolution progressive, faible réponse aux bisphosphonates
SP7	AR	Type III	Eruption dentaire tardive
LRP5	AR	Types III, IV	Cécité (syndrome ostéoporose-pseudogliome)
WNT1	AR	Types III, IV	Evolution progressive, faible réponse aux bisphosphonates
TMEM38B	AR	Type III	–
Fonction indéfinie			
IFITM5	AD	Type V	Cals hypertrophiques, sclérose des ligaments métaphysaires, des membranes interosseuses

AD = autosomique dominant; AR = autosomique récessif

nétiq ue moléculaire, qui sont toutes deux proposées en Suisse, jouent un rôle diagnostique grandissant. L'analyse biochimique du collagène de type I dans des fibroblastes de culture convient tout particulièrement pour dépister des formes modérées à sévères d'OI associée à des mutations du gène COL1A1 ou COL1A2 (défauts structurels). Les formes d'OI liées à une haploinsuffisance sont difficiles à mettre en évidence avec cette méthode; les formes d'OI à transmission AR peuvent éventuellement être détectées grâce à l'analyse biochimique, dépendant de l'effet de la mutation. L'analyse biochimique peut en particulier être utilisée pour le diagnostic prénatal de l'OI familiale, dans laquelle aucun défaut génétique n'est identifiable, alors qu'une altération biochimique nette du collagène est présente chez un membre de la famille atteint d'OI. Grâce à l'analyse biochimique du collagène de type I produit par les villosités chorales, il est possible de diagnostiquer une OI à partir de la 10–12^e semaine de grossesse [10].

Les analyses génétiques moléculaires de tous les gènes actuellement connus pour être impliqués dans la survenue de l'OI à transmission AD et AR sont à la fois proposées sous forme d'analyse isolée des différents gènes et sous forme d'analyse globale (tous les gènes placés sur une puce) par séquençage nouvelle génération (SNG). Avec la technique du SNG, tous les gènes sont analysés au cours d'une même analyse, puis les variantes font en plus l'objet d'une confirmation par séquençage de Sanger. Cette approche est probablement moins onéreuse et plus

rapide que l'analyse isolée des différents gènes. En plus d'être utile pour le diagnostic et le diagnostic prénatal, l'analyse génétique possède également une valeur pronostique. Ainsi, les patients porteurs de mutations du gène SERPINF1 présentent un phénotype normal à la naissance, une évolution rapidement progressive et une absence de réponse au traitement par bisphosphonates.

Conseil génétique et planification familiale

Lors du conseil génétique, il convient non seulement d'envisager les modes de transmission AD et AR, mais également le mosaïcisme germlinal et le mosaïcisme gonadique. En cas d'OI à transmission récessive, le risque de répétition s'élève à 25%. Pour les formes à transmission dominante, le risque de répétition dépend en partie du fait que les parents présentent ou non des symptômes; en cas de parent également affecté, le risque de répétition s'élève à 50%. Dans les cas sporadiques, c.-à-d. néomutation ou mosaïcisme somatique/gonadique de la mutation chez le père ou la mère, le risque s'élève à 5–10%. Des cas ont été décrits dans lesquels des parents relativement peu affectés avaient un enfant très fortement affecté en raison d'un mosaïcisme somatique [11]; des cas de survenue répétée de formes sévères chez d'autres membres de la fratrie en raison d'un mosaïcisme germlinal ont également été rapportés dans la littérature [12].

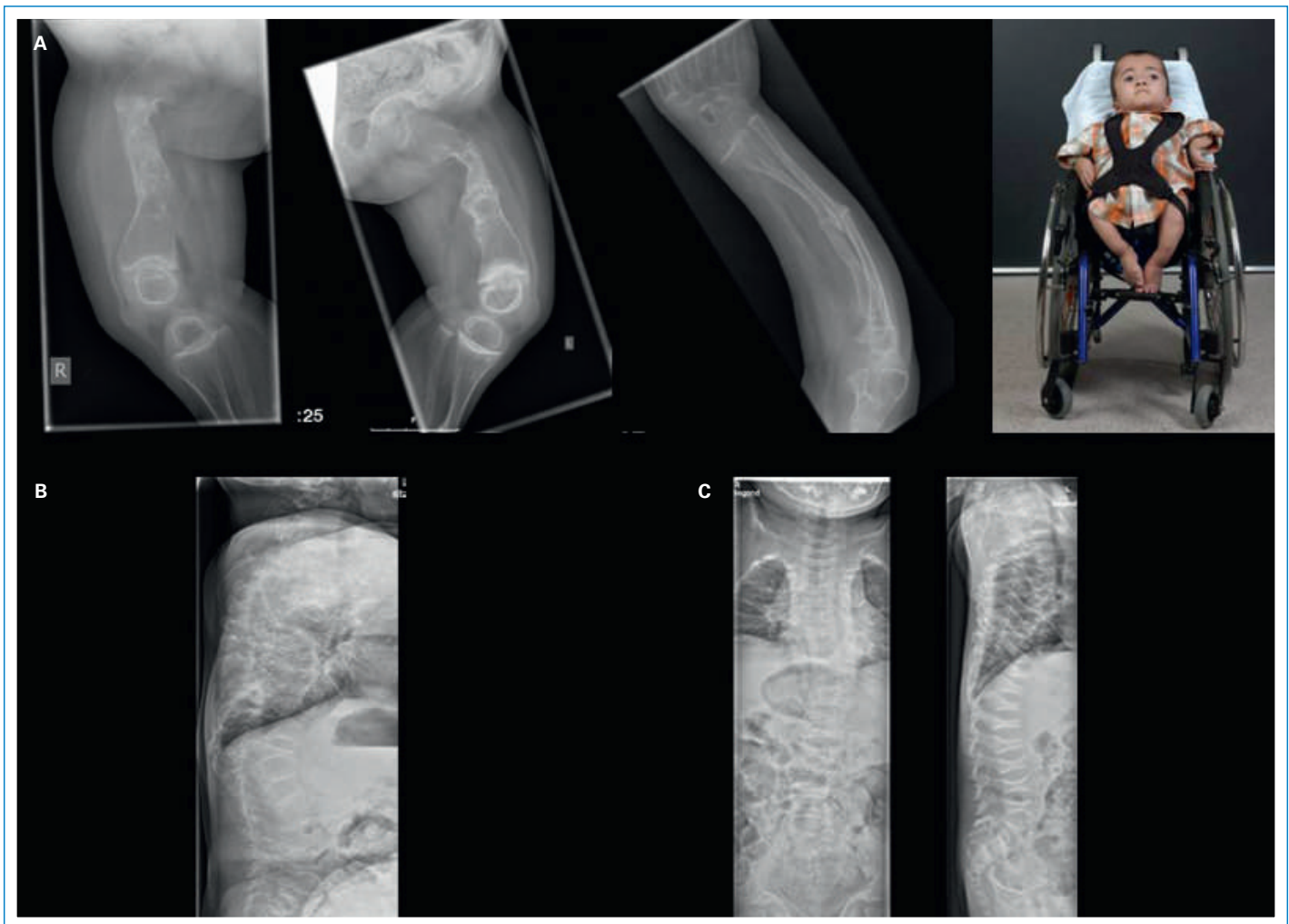


Figure 2

Patient avec OI récessive liée à des mutations du gène LEPRE1.

A: Photo à l'âge de 8 ans et radiographies indiquant une rhizomélie, un fémur avec de multiples fractures, une déformation et une consolidation, ainsi qu'une métaphyse distale large à l'âge de 4 (A1) et 7 ans (A2); déformation de l'ulna et du radius à 3 ans (A3).

B: Colonne vertébrale avec platyspondylie et ostéopénie à 13 ans.

C: Colonne vertébrale après deux ans de traitement par bisphosphonates chez le frère cadet avec diagnostic identique à l'âge de 8 ans.



Figure 3

Radiographie latérale du crâne et profil d'un patient avec OI à transmission autosomique dominante à l'âge de 2 mois: os wormiens le long des sutures coronales et lambdoïdes.

L'échographie de routine durant la grossesse permet aujourd'hui de détecter pratiquement toutes les OI de types II et III. Les signes typiques incluent des os courts et courbés, une visibilité accrue du contenu intracrânien ainsi qu'une calotte crânienne qui se plie sous l'effet du transducteur ultrasonore [13]. L'OI de type IV peut parfois donner lieu à un fémur courbe isolé [14].

En cas de suspicion d'OI chez le fœtus durant la grossesse, de nombreux gynécologues préconisent un accouchement par césarienne, même s'il n'existe pas de données éprouvées concernant la survie ou l'incidence des fractures périnatales [15]. Une césarienne est formellement indiquée uniquement en cas d'OI de type III, en raison d'une présentation par le siège fréquente [15] et des déformations du bassin souvent présentes chez les femmes atteintes d'OI de type III [16].

Chez les femmes enceintes atteintes d'OI, il convient tout particulièrement de penser au risque d'ostéoporose sévère durant la grossesse et le péripartum [17]. Un traitement par bisphosphonates n'est pas contre-indiqué durant la grossesse [18]. La rupture utérine constitue une complication grave, mais rare de la grossesse [19, 20].

Prise en charge de l'ostéogenèse imparfaite: aspects orthopédiques

Les fractures chez les nourrissons et les enfants en bas âge devraient dans la mesure du possible être traitées par approche conservatrice. L'éducation des parents quant au positionnement correct et à la mobilisation de l'enfant revêt une importance centrale. L'immobilisation par fixation temporaire d'une bande élastique sert à soulager les douleurs et non pas à corriger la position. L'administration d'antalgiques conformément au schéma par paliers de l'OMS permet le plus souvent de gérer la fracture en ambulatoire. Les hospitalisations sont indiquées lorsque la situation n'est pas gérable en ambulatoire ou en cas de nouvelles malpositions prononcées. Étant donné que la guérison des fractures n'est pas retardée chez les enfants atteints d'OI, une absence de douleur devrait être obtenue en l'espace de 7–10 jours. Par ailleurs, en fonction de l'intensité des symptômes, les enfants devraient faire l'objet d'une mobilisation passive et active le plus rapidement possible afin de minimiser la perte osseuse liée à l'immobilisation. En outre, les enfants devraient le plus rapidement possible reprendre confiance dans leur propre capacité d'effort et regagner rapidement leur environnement scolaire et leur environnement de jeu habituels. Si possible, l'immobilisation par plâtre devrait être évitée afin de ne pas altérer encore davantage la qualité osseuse [21].

Un enclouage centromédullaire chirurgical est uniquement réalisé lorsque l'os est suffisamment grand. Le critère déterminant est que le diamètre du canal médullaire ait une taille suffisante. L'indication est posée en cas de déformation avec une forte contrainte de traction exercée sur la face externe de la déformation, favorisant les fractures. Même sans fractures évidentes, ces contraintes exercées sont à l'origine de douleurs dues à des microfractures. La maturation neuronale, la nécessité d'une contrainte axiale permettant la formation osseuse et les concepts modernes de traitement et d'orthèse favorisent la verticalisation en temps voulu. Même si une capacité de marche sur de longues distances ne parvient pas à être obtenue, être capable de se tenir debout et de marcher sur de courtes distances présente de nombreux avantages, par ex. pour les transferts, y compris pour les patients qui sont la plupart du temps contraints de se déplacer en fauteuil roulant. Les ostéosynthèses par plaque sont obsolètes, étant donné qu'une fixation solide n'est pas possible et que de vastes parties de l'os, qui grandissent parallèlement à la croissance longitudinale, restent ainsi non protégées.

Différents implants sont utilisés comme supports intramédullaires. Pratiquement tous les implants sont constitués d'un clou télescopique stable avec un verrouillage épiphysaire, qui s'allonge au niveau intramédullaire avec la croissance. Il s'agit là du meilleur moyen de protéger et de stabiliser l'os. Alternativement, en cas d'espace médullaire étroit, des clous intramédullaires flexibles en titane sont utilisés. Pour pouvoir introduire le clou, plusieurs ostéotomies correctrices percutanées doivent souvent être réalisées en raison de la déformation. Après l'opération, une immobilisation par plâtre est nécessaire jusqu'à ce que la consolidation osseuse soit confirmée. En fonction

de la longueur initiale des os, l'implant peut normalement rester en place durant plusieurs années avant d'être remplacé par un implant plus long et plus épais. En présence d'un implant non déplacé, les fractures peuvent généralement être traitées par analgésie et par une mobilisation limitée. Les fractures sévères qui imposent une révision chirurgicale sont rares. En cas d'évolution non problématique, des contrôles radiologiques doivent avoir lieu annuellement, de préférence dans le cadre de consultations interdisciplinaires [22].

Les fractures au niveau des membres supérieurs sont plus rares en raison de contraintes moindres, et elles sont plus simples à traiter. Le canal médullaire est très étroit au niveau du radius et de l'ulna; au niveau de l'humérus, il y a un risque de pseudarthrose. Il convient néanmoins de confronter au cas par cas ces inconvénients aux gains fonctionnels potentiels.

Pour la réalisation des ostéotomies correctrices et des interventions de stabilisation, une planification interdisciplinaire précoce dans un centre spécialisé, en coopération étroite avec les parents et les thérapeutes, est indispensable.

Aspects pharmacologiques

Depuis la première étude de Glorieux en 1998, le traitement antirésorptif de l'OI par bisphosphonates (BP) est devenu l'unique option thérapeutique pharmacologique pour l'OI modérée à sévère, bien que les études randomisées et contrôlées démontrant son efficacité soient encore peu nombreuses à ce jour [23].

Les BP sont des analogues des pyrophosphates, dont la liaison P-O-P est remplacée par une liaison P-C-P. Les BP les plus récents, qui possèdent un atome d'azote dans une chaîne latérale, tels que le pamidronate, le néridronate, le risédronate ou le zolédronate, inhibent la voie métabolique du mévalonate; il en résulte une diminution de la résorption osseuse par le biais d'une réduction de l'activité ostéoclastique et d'une apoptose ostéoclastique accrue.

Dans le contexte de l'OI, l'efficacité d'un traitement médicamenteux doit être mesurée à l'aide des paramètres suivants:

1. Masse osseuse
2. Croissance longitudinale
3. Qualité de vie
4. Incidence des fractures
5. Prévention de l'apparition de déformations des os longs
6. Progression des déformations scoliotiques.

À ce jour, la littérature fait état de neuf études randomisées ou «quasi-randomisées» comparant d'une part le traitement par BP oraux ou intraveineux (i.v.) avec un placebo ou l'absence de traitement et d'autre part, les BP oraux avec les BP i.v. [3]. Jusqu'à présent, seule une augmentation de la masse osseuse vertébrale a pu être démontrée chez les patients sous BP [24], de sorte que des études observationnelles avec ou sans contrôle historique sont principalement utilisées pour décrire l'efficacité clinique de ces substances.

L'effet des BP sur la stabilité des os longs est sujet à controverse. D'un côté, ils entraînent une augmentation

de l'épaisseur corticale sans modifier l'épaisseur trabéculaire, ce qui a une influence négative sur les variables géométriques de la stabilité osseuse [25]. De l'autre, Rauch et al. ont mis en évidence une augmentation du nombre de trabécules après administration d'une perfusion de pamidronate, associée à une meilleure stabilité osseuse [26]. Plusieurs études généralement non contrôlées ayant évalué le pamidronate i.v. chez des enfants présentant une OI sévère ont permis de démontrer une diminution de la fréquence des fractures, une augmentation de la densité osseuse, une diminution des marqueurs de résorption osseuse, ainsi qu'un effet bénéfique sur les douleurs osseuses et la mobilité [23, 27, 28]. Des études contrôlées sont venues corroborer ces résultats, confirmant tout particulièrement une augmentation de la teneur minérale osseuse et une baisse du taux de fractures [29, 30]. A l'heure actuelle, nous ne savons hélas pas encore si le traitement par BP permet de prévenir les déformations des os longs ou de ralentir la progression de la scoliose.

En règle générale, les BP sont bien tolérés, mais ils peuvent s'accompagner d'une série d'effets indésirables qui ne sont pas totalement sans risque; à cela s'ajoute que les effets à long terme sur le remodelage osseux n'ont pas encore été suffisamment étudiés (tab. 2 [↩]) [24]. Une réaction pseudo-grippale est observée chez environ 85% des enfants après la première dose de BP par voie i.v. Les enfants de moins d'un an peuvent développer un bronchospasme qui s'accompagne parfois d'un syndrome de détresse respiratoire. Ce risque est particulièrement élevé chez les nourrissons atteints d'une maladie broncho-pulmonaire préexistante et ils doivent dès lors être étroitement surveillés. En principe, chaque perfusion de BP peut entraîner une hypocalcémie. Néanmoins, une supplémentation physiologique en calcium et vitamine D peut prévenir cette hypocalcémie (tab. 3 [↩]).

Les seuls BP i.v. qui sont utilisés chez l'enfant sont le pamidronate et le nérédronate. L'avantage du nérédronate est qu'il peut être administré à raison d'une perfusion

tous les trois mois seulement au lieu des cycles de perfusion sur trois jours nécessaires pour le pamidronate. Toutefois, la posologie optimale et l'intervalle d'administration optimal du nérédronate chez l'enfant de moins de trois ans ne sont pas connus.

Les critères pour l'instauration d'un traitement par BP ne sont pas précisément définis. Son instauration dépend néanmoins du degré de sévérité de l'OI. Dans les formes sévères, comme par ex. chez les enfants atteints d'une OI de type III et ayant déjà été victimes de fractures in utero, le traitement par BP doit être initié rapidement afin de prévenir, dans la mesure du possible, la survenue d'autres fractures. Dans les formes moins sévères (OI de type I ou IV), le traitement par BP doit être réservé aux enfants qui présentent des fractures multiples (≥ 2 par exemple) ou une déformation progressive des os longs. Par ailleurs, la présence de douleurs osseuses chroniques sans fractures peut également constituer une indication au traitement par BP. Cela s'applique particulièrement aux adolescents et aux adultes, étant donné qu'ils souffrent plus souvent de microfractures dues à une mauvaise minéralisation osseuse. Le traitement permet alors d'améliorer significativement leur qualité de vie et d'éviter l'immobilisation.

Ostéogenèse imparfaite à l'âge adulte

Les manifestations cliniques de l'OI à l'âge adulte sont hétérogènes. Ainsi, les patients peuvent présenter des fractures multiples, un nanisme et une très faible teneur minérale osseuse, mais des adultes atteints d'OI peuvent également atteindre une taille normale, être largement exempts de fractures et présenter une densité osseuse normale ou légèrement diminuée à l'examen ostéodensitométrique. En cas d'OI non diagnostiquée dès l'enfance, la maladie peut, après avoir été initialement asymptomatique, être diagnostiquée à l'âge adulte en raison d'une in-

Tableau 2
Effets indésirables du traitement par bisphosphonates.

Catégorie	Effet indésirable	Prévention/traitement
Aiguë, immédiatement après la perfusion	Hypocalcémie	Apports quotidiens adéquats en calcium et vitamine D Calcium p.o. après perfusion: 0-6 ans: 500 mg de calcium, après 6 ans: 1000 mg de calcium
Aiguë, 24 à 48 heures après la première dose	Syndrome pseudo-grippal	Paracétamol 15-20 mg/kg/dose q6h
	Bronchospasme chez le nourrisson de moins d'un an	Surveillance, Salbutamol
Os	Troubles du remodelage	
	Possible effet néfaste sur la croissance osseuse	
	Diminution du remodelage	
	Retard possible du processus de guérison des fractures	
Autres	Prise de poids	
	Uvéite	
	Insuffisance rénale après bisphosphonates à haute dose	
	Grossesse: influence sur le fœtus?	Test de grossesse chez les jeunes filles post-ménarche et les femmes, contraception
	Ostéonécrose de la mâchoire	Probablement pas significatif avec l'OI

Tableau 3Apports journaliers recommandés pour le calcium et la vitamine D₃.

Age (années)	Calcium (mg/jour)	Vitamine D ₃ (U/jour)
0-1	600	400
1-3	750	800
3-6	750	800
6-11	1000	800
11-16	1250	800

cidence accrue de fractures ou d'une faible teneur minérale osseuse, une fois que les autres causes d'ostéoporose ont été exclues. Malgré une forme d'OI légère, il n'est pas rare que les patients adultes se plaignent de limitations fonctionnelles ou d'une mauvaise qualité de vie en rapport avec la maladie [31, 32].

L'incidence des fractures constatée chez les patients d'âge prépubère atteints d'OI est élevée, mais diminue après l'adolescence, puis augmente de nouveau chez la femme post-ménopausée et chez l'homme âgé de 50 à 80 ans [33]. Les fractures touchent typiquement les extrémités supérieures et inférieures [34, 35]. Chez le patient âgé, l'augmentation de l'incidence des fractures s'explique par le trouble de la structure du collagène, lié à l'OI, et par les altérations squelettiques concomitantes, liées à l'âge. Contrairement à l'observation attendue d'une incidence de fractures souvent accrue chez les patients âgés, une étude récente portant sur 154 patients adultes souffrant d'OI généralement non traitée n'a pu établir aucune corrélation entre l'âge et le nombre de fractures [35].

Tandis que la mesure de la densité osseuse par DEXA et la détermination des paramètres de remodelage osseux, plus particulièrement pour l'évaluation de l'efficacité du traitement par BP, ont été bien étudiées chez l'enfant atteint d'OI, les données relatives aux altérations osseuses basées sur des marqueurs de substitution sont beaucoup moins nombreuses chez l'adulte atteint d'OI. Bien que la mesure de la densité minérale osseuse ne soit pas essentielle au diagnostic de l'OI, il semblerait qu'une teneur minérale osseuse diminuée constitue un indicateur important du degré de sévérité de la maladie et apporte des informations concernant le pronostic fonctionnel à long terme.

Tout comme pour l'ostéoporose, une teneur minérale osseuse diminuée et, probablement plus important encore, la perturbation de la géométrie osseuse et l'altération de la microstructure osseuse, déterminent largement le risque de fracture [36]. La DEXA peut être compliquée chez l'adulte atteint d'OI en raison de différents facteurs tels que les déformations osseuses, la scoliose, le nanisme, les fractures préexistantes ou les implants d'ostéosynthèse. Pour ces patients, la mesure de la densité osseuse du corps entier («total body BMD») constitue probablement la meilleure estimation de la teneur minérale osseuse.

L'évaluation des paramètres de remodelage osseux chez les patients atteints d'OI, plus particulièrement à l'âge adulte, est complexe. Des études menées chez des adultes atteints d'OI sans fracture récente ont mis en évidence une augmentation des marqueurs de résorption

osseuse (U-NTx par ex.) ainsi qu'une augmentation des marqueurs de la fonction ostéoblastique (ostéocalcine ou phosphatase alcaline osseuse par ex.) [37]. En revanche, les marqueurs reflétant spécifiquement la synthèse de collagène de type I (par ex. P1NP) sont diminués [38, 39]. Ces résultats indiquent que l'OI est caractérisée par un remodelage osseux accru avec une activité ostéoclastique et ostéoblastique élevée, mais que la synthèse de collagène est altérée par des facteurs liés aux mutations ou au génotype [40].

Les données relatives aux effets thérapeutiques des BP chez l'adulte atteint d'OI sont limitées. Une étude randomisée et contrôlée ayant évalué le nérédronate administré par voie intraveineuse (patients principalement atteints d'OI de type I) a confirmé un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse et les paramètres de résorption osseuse chez l'adulte [41]. Une étude randomisée et contrôlée avec l'alendronate [42] et des études non randomisées avec le pamidronate et le risédronate [40, 43] ont également démontré une augmentation de la teneur minérale osseuse chez l'adulte atteint d'OI. En revanche, aucune étude n'a pu mettre en évidence une baisse significative de l'incidence des fractures [3]. Il faut cependant tenir compte du fait que dans les études, le nombre limité de cas restreint la pertinence des résultats. Par ailleurs, l'incidence des fractures diminue rapidement après la puberté, ce qui remet en question la pertinence de ce paramètre comme indicateur de l'efficacité du traitement. L'indication d'un traitement par BP chez l'adulte atteint d'OI est à considérer avec circonspection. Dans l'absolu, le traitement par BP doit être limité aux patients présentant une densité minérale osseuse fortement diminuée ou un risque de fracture significativement accru. Un suivi régulier des patients atteints d'OI est indispensable même à l'âge adulte afin de pouvoir mettre en œuvre des mesures préventives, parmi lesquelles un apport entéral en calcium suffisant et une supplémentation en vitamine D. En outre, il est important de rester à la disposition des patients concernés pour répondre à toutes leurs questions relatives à l'OI.

Correspondance:

Dr méd. et phil. nat. Marianne Rohrbach
 Universitäts-Kinderspital Zürich
 Forschungszentrum für das Kind
 Stoffwechsellabteilung, Zentrum für Bindegewebskrankheiten
 Steinwiesstrasse 34
 CH-8032 Zürich
[marianne.rohrbach\[at\]kispi.uzh.ch](mailto:marianne.rohrbach[at]kispi.uzh.ch)

Références recommandées

- Sillence DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 1978;1:1041-2.
- Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:175-89.
- Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Current opinion in pediatrics*. 2008;20:52-7.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377-85.
- Paterson CR, McAllion S, Stellman JL. Osteogenesis imperfecta after the menopause. *NEJM*. 1984;310:1694-6.

La liste complète des références se trouve sous www.medicalforum.ch.