



XVème Journée scientifique du ERIO - PARIS 11 janvier 2002

Ostéogénèses Imparfaites : Actualités chez l'enfant et chez l'adulte

Pierre Verhaeghe(1), Blandine Gosset(2)

(1) Secrétaire du Conseil scientifique de l'Association de l'Ostéogénèse Imparfaite, BP 075, 80082 Amiens cedex 2

(2) Service de Médecine physique et Réadaptation du CHU d'Amiens

1 Introduction

Connue de longue date par les pédiatres et les rhumatologues, ce syndrome est longtemps resté éclaté sous des noms de maladies diverses (Lobstein, Porak et Durante, Triade de van den Hoeve...) expliquant le peu d'intérêt pratique qu'il lui était porté. Sans se vouloir exhaustif, cet exposé met l'accent sur quelques notions nouvelles actuelles et à venir.

2 Nosologie

La rareté de l'ostéogénèse Imparfaite (OI), jointe à la diversité des formes explique la perplexité des médecins dont chacun n'acquiert qu'une expérience limitée. Réunir un nombre d'observations suffisant et les classer représente l'étape initiale de toute démarche scientifique. Une classification n'a d'intérêt que si elle permet de définir des groupes d'évolutivité différente, homogènes en intra groupe, ou si elle permet de poser des indications thérapeutiques. Toutes les classifications proposées avant celle de Sillence ne répondant à aucun de ces deux critères sont donc inutiles : vous devez donc définitivement les abandonner. C'est d'ailleurs cette obstination à refuser la classification anglo-saxonne qui explique, au moins en partie, le retard pris par les médecins français jusqu'à il y a peu. La classification de Sillence, au départ clinique, a évolué en se précisant et les travaux du Pr F. Glorieux (Shriners-Montréal) sont venus la conforter par l'étude histomorphométrique puis lui définir des sous-groupes au groupe IV (V, VI, VII...) dont Sillence reconnaît qu'il constitue un " fourre tout ". Ainsi les groupes I, II, III, V, VI, VII sont cliniquement et histologiquement homogènes, le groupe IV de la classification de Sillence-Glorieux restant à démembrer. Attendre la connaissance de toutes les mutations génétiques pour adopter une classification génétique est illusoire (peut-être erroné car le nombre des mutations observées est considérable et des mutations différentes peuvent aboutir à un syndrome clinique identique) : il semble donc que l'étape histomorphométrique soit la plus à même de permettre ce regroupement en classes fiables et reproductibles par des équipes médicales différentes.

3 Clinique

3.1. Fractures pathologiques :

La survenue de fractures pathologiques est le signe le plus évident du syndrome chez l'enfant. Ces fractures, survenant pour un traumatisme minime, voire même sans, sont en nombre variable : tel enfant naît avec des fractures ante-natales d'âge différent et pour certaines déjà consolidées, tel autre ne débutera les fractures qu'à l'apprentissage de la marche mais pourra en présenter d'innombrables et sur plusieurs années. Toutes les formes peuvent se voir mais une forme à début ante natal est généralement plus sévère qu'une forme plus tardive. En moyenne c'est une centaine de fractures que subira un enfant OI au cours de sa vie.

3.2. Autres atteintes orthopédiques :

Les fractures ne sont pas un signe exclusif : amyotrophie, hyperlaxité et fragilité ligamentaire sont fréquentes. La petite taille est fréquente mais pas constante. Une scoliose, parfois sévère peut se développer.

3.3. Les douleurs :

Des douleurs chroniques sont décrites par huit patients sur dix (enfants comme adultes)

3.4. Autres atteintes non orthopédiques connues :

L'intensité de la coloration bleutée des conjonctives n'est pas parallèle à la gravité de la forme. Cette coloration, considérée comme typique de l'OI, quasi-constante chez les jeunes OI, n'a finalement que peu d'intérêt diagnostic car passant inaperçue des obstétriciens. La dentinogénèse imparfaite est retrouvée chez un OI sur deux. Plus constante sur la dentition de lait et moins sévère sur la dentition définitive. Sa fréquence est semble-t-il très sous estimée car les études histologiques (Pr J.A Pouëzat - Nantes) décrivent des anomalies de la structure dans presque toutes les dents des OI.

Certains signes sont plus tardifs et ne s'observent que pour un type donné d'OI : hypoacousie plus ou moins sévère (de transmission ou mixte) d'apparition secondaire (Sillence type I),

3.5. Atteintes considérées comme " rares "

Atteinte de valve cardiaque (insuffisance mitrale ou aortique) (Sillence type III), L'enfoncement basillaire (Sillence type II ou III) est considéré comme une complication neuro chirurgicale exceptionnelle mais la

difficulté de sa mise en évidence (reconstructions sagittales de TDM) permet de se demander si des formes minimales ne sont pas plus fréquentes et pauci symptomatiques.

4 Diagnostic

L'ère de la description " botanique " est dépassée place à l'action.

Depuis plusieurs années déjà, existent des traitements efficaces dans l'OI. Sans assurer pas la guérison, ils permettent de faire régresser les douleurs, augmenter la densité osseuse et conserver les dents transformant radicalement la vie de ces enfants. Pour un traitement palliatif, c'est déjà très bien. Par conséquent l'époque où le médecin, après une fine observation pouvait se contenter d'une description détaillée de la symptomatologie est révolue : la prise en charge d'un OI doit débiter par la description rigoureuse de la forme pour déboucher sur sa classification (Sillence au minimum, Sillence-Glorieux c'est mieux) puis sur un traitement appliquant le schéma thérapeutique efficace. A ce stade, les quelques rares équipes qui en observent un nombre suffisant annuellement pourront participer à une étude prospective contrôlée.

4.1 Densité osseuse

L'étude de la densité osseuse (DXA) constitue le critère objectif du suivi thérapeutique. La fréquence des enclouages fémoraux contrarie le suivi de la densité à ce niveau, c'est pourquoi il est habituel de surveiller la densité des dernières vertèbres lombaires. Si le suivi ne pose pas de problème chez l'adulte, il n'en va pas de même chez l'enfant où tous les ostéodensitomètres ne disposent pas des références adaptées. La croissance des corps vertébraux, leur déformation par des micro-tassements peuvent venir parasiter l'analyse comparative, cependant F. Glorieux (Shriners-Montréal) a montré que les gains en densité dépassent largement les valeurs habituellement observées.

Reconnaissons que considérer le seuil fracturaire par rapport à la densité normale moyenne constitue dans l'OI une approximation car il existe une anomalie de la matrice conjonctive conjuguée à la perte calcique avec son rôle propre. L'étude de la densité osseuse montre que les OI ont tous une densité osseuse basse dès la naissance, cependant celle-ci n'est pas toujours effondrée (Z score entre -1 et -7). Par contre il est observé une chute secondaire, parfois considérable. Une nouvelle baisse est observée à l'adolescence, pouvant expliquer une recrudescence des fractures à cette période de la vie. F. Glorieux (Shriners_Montréal) conseille d'arrêter les perfusions de pamidronate lorsque la densité osseuse est redevenue normale puis de continuer la surveillance densitométrique.

4.2 Génétique

L'ostéogénèse imparfaite est une maladie de la matrice conjonctive induisant une fragilité osseuse congénitale, de transmission généralement dominante et résultant dans la majorité des cas d'une mutation des gènes codant pour les chaînes $\alpha 1(I)$ ou $\alpha 2(I)$. En effet le collagène 1 est composé de deux chaînes $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$ dont les gènes sont entièrement connus. La recherche de la mutation, sur culture de fibroblastes, par séquençage systématique (Laboratoire Pr A. Munnich, Necker-Paris) permet de retrouver la mutation dans environ 70% des OI sans qu'il n'ait été mis en évidence de lien entre génotype et phénotype. Si la recherche la mutation n'a pas d'intérêt direct sur le suivi médical des patients, celle-ci est effectuée dans le cadre de protocoles de recherche clinique (efficacité d'un bisphosphonate par exemple) et surtout dans le cadre d'un diagnostic ante natal chez un couple à risque de transmission. Dans ce cas il est essentiel d'informer le couple que cette recherche doit être débutée largement avant la grossesse désirée car la durée de la recherche peut atteindre plusieurs mois.

4.3 Biopsie osseuse :

L'étude d'une carotte de crête iliaque après marquage par des cyclines a permis au Pr F. Glorieux de confirmer l'homogénéité des groupes cliniques I et III et de débiter le démembrement du groupe IV dans lequel il subdivise le groupe V (antérieurement connu pour la survenue de calcs hypertrophiques) puis les groupes VI, VII & VIII. La fragilité extrême des os d'un nouveau-né classé type II explique qu'il ne dispose pas de références pour cette catégorie.

5 Thérapeutique

Le triptyque Rééducation, orthopédie, bisphosphonates a des résultats très positifs chez l'enfant.

Dans les prochaines années, les rhumatologues ne verront plus les mêmes adultes OI tant les traitements vont leur transformer la vie ; ne verra-t-on pas d'autres signes actuellement négligés prendre plus d'importance car c'est une maladie de la matrice conjonctive toute entière vu l'ubiquité du collagène 1 ? A tous âges, les OI doivent bénéficier d'une supplémentation calcique (500 à 1000 mg) et en vitamine D (400 à 800 UI) car les études confirment qu'entre un quart et un tiers des OI aggravent leur fragilité naturelle par une carence.

5.1 Prise en charge précoce de l'enfant :

Celle-ci a une incidence significative sur l'évolution. Laissés à eux-même certains enfants OI (type III ou IV)

tendent à se replier sur eux-même, évitant les mouvements douloureux et qui peuvent induire une nouvelle fracture. Ils entrent alors dans un cercle vicieux aggravant l'ostéopénie. Une prise en charge précoce est essentielle par un kinésithérapeute pour permettre à l'enfant de gravir les *Niveaux d'Evolution Motrice (NEM)*. Le familiariser précocement à l'eau (*Bébés Nageurs*) dans les bras de ses parents est une excellente façon de lui permettre de découvrir son corps, ses possibilités. Les ostéosynthèses ne sont pas systématiques ; elles seront réservées aux fractures multiples, dont la répétition ne permet pas d'acquérir l'autonomie ou lorsque s'observe une déformation (incurvation en crosse des fémurs lors des fractures du quart supérieur de la diaphyse) qui constitue un point de fragilité. A l'heure actuelle il s'agit de clous télescopiques de Bailey & Dubow qui ont permis de diminuer significativement le nombre de ré interventions. Une étude prospective contrôlée est en cours (Pr F. Fassier- Montréal) pour valider un nouveau clou télescopique qui pourrait s'insérer en chirurgie " mini-invasive " et expose à moins de migrations.

5.2 Rééducation précoce et prolongée

La rééducation post fracturaire ou post chirurgicale est relativement connue ; même si la croyance selon laquelle les enfants se rééduquent tous seuls a la vie dure ! Cette rééducation est essentielle pour rendre l'autonomie à l'enfant le plus vite possible et lui éviter une immobilisation prolongée aggravant la fragilité. De plus les abords péri articulaires induisant des raideurs articulaires sont nuisibles aux mouvements. Elle doit également rendre confiance à l'enfant dans ses possibilités.

La rééducation au long cours accompagne l'enfant pour lui permettre de franchir les différentes étapes du développement (NEM) alors que la limitation de ses activités physiques ne l'amène pas toujours à chercher ses nouvelles compétences. Deux séances de rééducation par semaine paraissent un bon compromis, à fixer à des horaires compatibles avec la poursuite de la de l'école.

5.3 Bisphosphonates chez l'enfant

Les résultats du pamidronate (AREDIA®) administré en perfusion tous les quatre mois chez l'enfant par F. Glorieux publiés dans le New England Journal of Medicine (ont constitué la révolution pédiatrique de la fin du XX° siècle. Il s'agit d'un travail prospectif, non contrôlé, fruit d'une recherche prolongée sur les ostéopathies génotypiques avec étude d'un nombre considérable de biopsies osseuses. D'autres séries (France, Suède, Italie...) sont venues confirmer les résultats : amélioration de la qualité de vie par disparition des douleurs chroniques dès la deuxième perfusion, augmentation de la densité osseuse, diminution du nombre des nouvelles fractures. La mortalité induite par le traitement est nulle, la seule morbidité est la survenue d'un syndrome pseudo grippal (rôle des cytokines) chez un enfant sur six lors de la première perfusion. Le schéma thérapeutique mis au point par F. Glorieux est maintenant appliqué scrupuleusement par certaines équipes françaises. Des études prospectives sont en cours aux USA & Canada pour valider d'autres modalités d'administration de bisphosphonates per os (alendronate) ou IV (risédronate) dont les résultats devraient être présentés à Annecy en août 2002.

5.4 Bisphosphonates chez l'adulte

Les sujets adultes atteints d'OI sont moins bien suivis. Souvent isolés et mal informés, ils ont tendance à négliger leur maladie qui se manifeste qu'épisodiquement par des douleurs ou des fractures. Ils restent avec le souvenir d'une période marquée dans l'enfance par l'impuissance des traitements mis en œuvre. Chez l'adulte, à l'heure actuelle, aucun traitement n'a prouvé son efficacité. A Lyon, une étude prospective (Pr. P.J. Meunier) est en cours (FOSAMAX® versus placebo) dont les résultats seront disponibles début 2003. Une difficulté importante, rencontrée pour sa réalisation, a été la grande hétérogénéité des adultes OI, un nombre important d'entre eux en fauteuil roulant ont été exclus du protocole.

6 Maladie orpheline doit bénéficier des règles de médecine factuelle

L'histoire de ces dernières années nous apprend que des progrès dans la prise en charge du traitement des OI ont été freinés par la prétendue grande rareté du syndrome justifiant les approximations thérapeutiques. Maintenant que nous disposons de traitements efficaces, encore faut-il les utiliser à bon escient !

L'[Association de l'Ostéogenèse Imparfait](#) regroupe plus de six cent patients qui peuvent donc être informés des progrès de la science. Le journal OI Infos trimestriel permet la régularité de cette information. La taille de la population française permet la mise en route d'une démarche de médecine factuelle (Evidence Based Medicine) dans l'OI qui devrait raccourcir les délais entre la question et la réponse objective apportée.

7 Conclusion

L'OI est aujourd'hui une maladie pour laquelle une prise en charge et un traitement sont possibles et nécessaires tout au long de la vie. Grâce à l'action passée de quelques pionniers, maintenant grâce à vous, l'Ostéogenèse Imparfait n'est plus tout à fait orpheline. Certes elle reste une maladie génétique peu fréquente, mais des stratégies thérapeutiques se dégagent comme pour les maladies plus fréquentes. Au XXI° siècle, continuer à administrer un traitement non éprouvé, choisi sans objectif global, c'est se rendre responsable du retard subi par les patients dans le développement des thérapeutiques nouvelles. La fréquence de l'affection est vraiment trop faible pour permettre de gaspiller les chances de progrès.

La diversité des spécialistes médicaux, impliqués dans sa prise en charge, implique le développement de consultations pluridisciplinaires auxquelles le patient puisse être adressé une ou deux fois par an pour faire la synthèse globale et permettre des échanges d'informations entre les différents spécialistes chez l'enfant comme chez l'adulte. Cette consultation ne saurait être une main mise du Centre de référence sur les médecins spécialistes de proximité : pour être efficace, tant pour les médecins que pour les familles, il faut que les médecins "de terrain" concernés participent à la discussion donc à la décision.

L'Ostéogénèse Imparfaite, par l'importance et la rapidité des progrès observés, peut être considérée comme un modèle pour les autres maladies génétiques orphelines ; elle illustre la nécessaire adaptation de nos comportements individuels comme de notre système de santé.

8 Bibliographie

1. Chevrel G., Meunier J.P. Quel traitement médical pour l'Ostéogénèse Imparfaite de l'adulte. Rev. Rhum (Ed Fr) 1997 ; 64 (5) : 303-306
2. Fassier F., Glorieux F.H. Ostéogénèse Imparfaite de l'enfant. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT, conférences d'enseignement 1999, p 235-252
3. Glorieux FH., Bishop N.J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Eng J Med 1998; 339 : 947-952
4. Verhaeghe P. L'Ostéogénèse Imparfaite : maladie des os de verre. Frison-Roche édit, Paris 1999, 245 p, ISBN : 2-87671-340-3
5. Ostéogénèse Imparfaite : journée internationale de Formation de Lille. OI Infos 2001, n°38 sup, ISSN : 1267-4435