



Nouveautés dans l'ostéogenèse imparfaite : de la recherche à la prise en charge multidisciplinaire

Rev Med Suisse 2015; 11 : 657-62

B. Aubry-Rozier
S. Unger
A. Bregou
M. Freymond
Morisod
A. Vaswani
P. Schneider
L. Bonafé

News in osteogenesis imperfecta: from research to clinical management

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disease. Today we are able to propose an adapted and efficient management to the patients with this rare disorder (and their families) thanks to a strong collaboration of clinicians and researchers. Recent knowledge regarding the genetics of OI permits an accurate diagnosis of the specific type of OI and its own molecular mechanism, a genetic counseling for family planning and prenatal diagnosis, and in addition more targeted therapeutic options. A specific support with re-education for patients with OI is necessary and efficient. To optimize patient care, a multidisciplinary consultation is proposed at the CHUV, moreover a web site is available for patients, families and therapists : www.infomaladiesrares.ch

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est une maladie rare d'origine génétique. Les efforts déployés autour des maladies rares, ces dernières années, permettent aujourd'hui de proposer une prise en charge adaptée et reconnue des patients. Les avancées dans les connaissances en génétique de l'OI permettent un diagnostic précis du type d'OI avec son propre mécanisme moléculaire, un conseil génétique adéquat avec planning familial et diagnostic prénatal, ainsi qu'une orientation thérapeutique vers le médicament le plus approprié. Une prise en charge spécifique de rééducation des patients OI est nécessaire et efficace. Pour une meilleure information, une consultation multidisciplinaire est proposée au CHUV pour les patients souffrant d'OI ainsi qu'un site internet romand : www.infomaladiesrares.ch.

INTRODUCTION

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est une maladie rare d'origine génétique. Avec une incidence de 1/15 000, elle affecte préférentiellement le squelette, occasionnant un risque de fracture augmenté, des douleurs osseuses, une perte de fonction et un handicap. Des avancées récentes dans le diagnostic et le traitement permettent aujourd'hui aux patients d'être mieux pris en charge. Mais comme pour toutes ces maladies rares, l'accès à l'information et aux réseaux de soins reconnus et compétents fait défaut. La Suisse, comme l'Europe et les Etats-Unis, a engagé des démarches pour référencer, reconnaître et soutenir les recherches fondamentale, clinique et thérapeutique autour de ces maladies rares. En ce moment même, le Portail romand des maladies rares et Orphanet se regroupent pour promouvoir une meilleure visibilité des soignants compétents dans la prise en charge de l'OI. Dans cet article, nous vous proposons de faire le tour des avancées récentes dans les domaines de la génétique et de la thérapeutique de l'OI, et de présenter le travail de notre groupe lausannois de prise en charge multidisciplinaire des patients souffrant d'OI.

NOUVEAUTÉS DANS LES CONNAISSANCES GÉNÉTIQUES

(figure 1, tableau 1)

L'OI est une maladie hétérogène. Le diagnostic est essentiellement clinique, lorsqu'une fragilité osseuse est évidente dès l'enfance, avec atteinte variable des tissus conjonctifs extrasquelettiques (fragilité capillaire, hyperlaxité articulaire, sclérotiques bleutées ou grisâtres, perte progressive de l'audition, atteinte valvulaire cardiaque, etc.).^{1,2} La grande majorité des patients avec OI, indépendamment de la sévérité du phénotype (types I à IV de la classification de Sillence),^{3,4} ont une mutation autosomique dominante dans un des deux gènes codant pour le collagène de type I, principal collagène de la matrice osseuse. Ces dix dernières années, de rares formes autosomiques récessives (environ 6 à 8% de tous les cas d'OI) ont été mises en évidence⁵ avec treize gènes différents identifiés à ce jour, responsables principalement de modifications post-translotionnelles du procol-

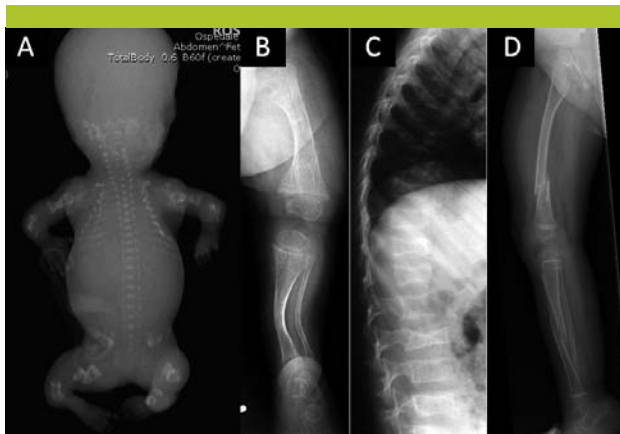


Figure 1. Aspects radiologiques de l'ostéogénèse imparfaite (OI)

Ostéopénie généralisée: **A.** OI type II, létale périnatale: défaut d'ossification de tout le squelette (particulièrement du crâne) avec déformation et raccourcissement majeurs des os longs; **B.** OI type III, sévère: les os longs se déforment progressivement, la taille est fortement réduite; **C.** OI type IV, modérée, aplatissement vertébral; les patients ont moins de déformations osseuses et une petite taille moins sévère que dans le type III; **D.** OI type I, légère: les os longs sont fracturés lors de traumatismes modérés à mineurs, mais ne sont pas déformés et la taille est normale.

lagène et de la maturation des fibres collagènes, ainsi que de l'homéostasie de la formation et de la minéralisation osseuses (tableau 1). Il s'agit de formes modérées à sévères, cliniquement indistinctes des OI type III ou IV, causées par des mutations dans le collagène type I.⁵ Une forme d'OI particulière, l'OI type V, est due à des mutations dominantes dans *IFITM5*; cette forme d'OI présente des caractéristiques cliniques et radiologiques distinctes avec cal osseux hyperplasique et calcification des membranes interosseuses. Récemment, une forme d'OI liée au chromosome X a été rapportée: des mutations récessives dans *PLS3* causent, chez les mâles hétérozygotes, une forme d'OI légère (type I selon la classification de Sillence) et une ostéoporose précoce chez la femme hétérozygote.⁶

POURQUOI LES PATIENTS BÉNÉFICIENT-ILS DE CES AVANCÉES EN GÉNÉTIQUE?

Bien que le diagnostic d'OI repose sur des critères essentiellement cliniques, seul le diagnostic génétique permet un conseil génétique précis, particulièrement pour les patients sans histoire familiale.² Le diagnostic moléculaire de l'OI est disponible en Suisse depuis 2012, dans le laboratoire du Centre des maladies moléculaires du CHUV à Lausanne. Tous les gènes connus de l'OI (tableau 1) sont étudiés par séquençage à haut débit sur l'ADN génomique extrait du sang dans une seule analyse. Lors de mutations autosomiques dominantes (*COL1A1*, *COL1A2* et *IFITM5*), le risque de récurrence est de 50% à chaque grossesse lorsqu'un des parents est atteint. Dans les formes récessives (tableau 1) le risque de récurrence est de 25% pour les parents d'un enfant atteint. Le conseil génétique précis est la base incontournable d'une planification familiale adéquate, du diagnostic prénatal ou préimplantatoire éventuel si souhaité par les couples, ainsi que des mesures

médicales à mettre en place pour l'accouchement.² Finalement, la «dissection génétique» des gènes impliqués dans l'OI, qui est loin d'être terminée, a élargi énormément nos connaissances dans la biologie du squelette et de la minéralisation osseuse et a mis en évidence des molécules ou des voies de signalisation cibles pour de nouvelles thérapies médicamenteuses, comme en témoignent les premières études sur les traitements de l'OI guidées par le génotype.⁷

NOUVEAUTÉS DANS LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Dans l'OI, la formation osseuse est insuffisante et le lien étroit entre ostéoblastes et ostéoclastes engendre une augmentation secondaire de la résorption osseuse^{1,8} résultant en un risque fracturaire augmenté déjà depuis l'enfance qu'il faut prévenir et traiter. Plusieurs traitements sont disponibles pour diminuer ce risque fracturaire, agissant soit en diminuant l'activité ostéoclastique, soit en stimulant l'activité ostéoblastique. Les plus utilisés sont les bisphosphonates (BP: Arédia, Actonel, Fosamax, Bonviva, Aclasta) puis le dénosumab (anticorps monoclonal anti-RANK ligand; Prolia). Plus récemment, on a commencé à utiliser les stimulateurs de la formation osseuse, comme le téraparatide (Forsteo). D'autres molécules arrivent bientôt comme l'anticathepsine K, qui est un antirésorbeur, ou l'anticorps antisclérostine. Ce dernier, grâce à son potentiel à découpler le remodelage osseux en diminuant la résorption et en stimulant la formation osseuse, est un candidat idéal pour le traitement de l'OI. Les BP sont utilisés depuis plusieurs décennies. Le pamidronate est le plus utilisé chez l'enfant et de nombreuses études ont démontré son effet positif sur la densité minérale osseuse (DMO); récemment, deux études ont montré la réduction des fractures chez les jeunes enfants, tout en préservant la croissance linéaire.^{9,10} Chez l'adulte, les études montrent une amélioration des valeurs de DMO mais le nombre de cas et la puissance des études n'ont pas permis de mettre en évidence une réduction du nombre de fractures. Rappelons que, dans tous les cas, un taux adéquat de 25(OH)D₃ est nécessaire pour la bonne réponse aux BP.^{11,12} Deux études ont observé l'effet du Forsteo (téraparatide) chez les patients avec OI. Un effet bénéfique sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux a été retrouvé mais aucune différence sur le risque fracturaire.^{13,14} Pour les nouveaux traitements comme le Prolia, l'anticathepsine K et l'anticorps antisclérostine, nous ne disposons pas suffisamment de données pour nous prononcer sur leur bénéfice à diminuer le risque fracturaire; néanmoins les études chez la souris sont très prometteuses.¹⁵

D'un point de vue asséurologique, l'évaluation de la fragilité osseuse par densitométrie osseuse est remboursée chez tous les patients souffrant d'OI, enfants ou adultes. Chez les enfants, les traitements par BP sont remboursés par l'assurance invalidité comme prestation médicale pour l'infirmité congénitale. La voie parentérale est préférée en raison d'une mauvaise absorption connue chez l'enfant des BP oraux et d'une amélioration de la compliance avec les formes IV. Chez l'adulte, les indications de la Liste des spécialités pour les traitements de l'ostéoporose s'appliquent pour les patients OI.

Alendron D₃-Mepha®

Contre l'ostéoporose

nouveau chez Mepha



admis par les caisses maladie dès le 1.2.2015

Alendron D-Mepha® C: Comprimés hebdomadaires: 70 mg d'alendronate sous forme d'alendronate sodique monohydraté et 70 µg ou 140 µg de cholecalciférol correspondant à 2800 UI ou 5600 UI de vitamine D. Antiox.: Butylhydroxytoluène (E321). I: Traitement de l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause et chez les hommes lorsqu'un apport adéquat de vitamine D n'est pas garanti. P: Posologie recommandée: un comprimé hebdomadaire de 70 mg/2800 UI par semaine ou de 70 mg/5600 UI par semaine. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Inflammations aiguës du tractus gastro-intestinal, ostéomalacie cliniquement manifeste, pathologies de l'oesophage telles que sténoses ou achalasie. Impossibilité de prendre une position verticale durant 30 minutes, insuffisance rénale (clairance de la créatinine <30 ml/min), hypocalcémie. Grossesse/allaitement. Patients de moins de 18 ans. PC: Hypocalcémie, hypoparathyroïdie, carence en vitamine D et malabsorption de calcium, corticoïdes systémiques, irritation locale de la muqueuse du tractus gastro-intestinal supérieur, troubles de la déglutition, douleurs rétrosternales ou apparition ou aggravation de brûlures d'estomac, ulcères gastriques et duodénaux, ostéonécrose localisée de la mâchoire chez des patients cancéreux, mauvaise hygiène buccale, affections parodontales et dentaires préexistantes, anémie, coagulopathie, infections et tabagisme, traitements dentaires chirurgicaux, douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires, fractures «à faible énergie», contraintes physiques, diabète sucré, abus chronique d'alcool, surproduction de calcitriol. EI: Céphalées, douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère de l'oesophage, dysphagie, sensation de réplétion, reflux gastro-oesophagien, douleurs musculo-squelettiques. IA: Calcium (préparations de sels minéraux, vitamines avec complément de minéraux, lait, produits laitiers), anti-acides, magnésium, certains médicaments pris par voie orale, ranitidine i.v., AINS, olestra, huiles minérales, orlistat, échangeurs d'ions biliaires, anticonvulsifs, cimétidine, thiazides. Liste: B. [4014] Pour des informations complémentaires sur les médicaments consulter www.swissmedinfo.ch

Mepha Pharma SA, 4010 Bâle, Téléphone 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch



Les médicaments à l'arc-en-ciel

mepha





Tableau 1. Classifications moléculaire et pathogénique de l'ostéogenèse imparfaite (OI)

AD: autosomique dominante; AR: autosomique récessive.

Gènes	Hérédité	Phénotype Sillence (Ben Amor, Rauch et Glorieux)	Caractéristiques spécifiques
Défauts structuraux ou haploinsuffisance du collagène de type I			
<i>COL1A1</i>	AD	Types I, II, III, IV	• Sclérotiques bleues/grises/blanches • Hyperlaxité, surdité • Dentinogenèse imparfaite
<i>COL1A2</i>	AD	Types I, II, III, IV	
Complexe prolyl-3-hydroxylase			
<i>CRTAP</i>	AR	Types II, III, IV (VII)	–
<i>LEPRE1</i>	AR	Types II, III (VIII)	Mutation «founder» chez les Afro-Américains
<i>PP1B</i>	AR	Types II, III, IV (IX)	–
Télopeptide lysyl hydroxylase			
<i>PLOD2</i>	AR	Type III	Ptérygion, contractures articulaires congénitales (syndrome de Bruck type 2)
Chaperones du collagène			
<i>FKBP10</i>	AR	Types III, IV (XI)	Contractures articulaires congénitales (syndrome de Bruck type I) possibles
<i>SERPINH1</i>	AR	Types II, III (X)	Sclérotiques bleues, dentinogenèse imparfaite
Maturation du collagène type I			
<i>BMP1</i>	AR	(Type XIII)	Densité osseuse augmentée, sclérotiques bleues
Formation et homéostasie osseuses, régulation de la masse osseuse			
<i>SERPINF1</i>	AR	Types III, IV (VI)	Normale à la naissance, évolution progressive, faible réponse aux bisphosphonates, bonne réponse aux anticorps anti-RANKL
<i>SP7</i>	AR	Type III (XII)	Eruption dentaire retardée
<i>LRP5</i>	AR	Types III, IV	Malvoyance (syndrome ostéoporose-pseudogliome)
<i>WNT1</i>	AR	Types III, IV (XV)	Evolution progressive, faible réponse aux bisphosphonates
<i>TMEM38B</i>	AR	Type III (XIV)	–
<i>CREB3L1</i>	AR	Types II-III	–
Fonctions inconnues			
<i>IFITM5</i>	AD	Type V	Cals hypertrophiques, bandes métaphysaires sclérotiques, membranes interosseuses calcifiées
<i>PLS3</i>	X-linked	Type I	Ostéoporose précoce chez les femmes hétérozygotes; OI type I chez les mâles hémizygotés

POURQUOI LES PATIENTS BÉNÉFICIENT-ILS DE CES AVANCÉES EN THÉRAPEUTIQUE?

Choisir la molécule adaptée à sa mutation génétique, n'est-ce pas la médecine de demain? Si le patient souffre d'une OI où la voie de la formation osseuse est principalement responsable de la fragilité osseuse, nous lui proposerons un traitement qui la stimule. Des études récentes ont montré que chez les patients avec OI récessive causée par des mutations dans *SERPINF1* (OI type VI), qui répondent mal aux BP, le dénosumab réduit la fréquence des fractures, augmente la DMO et améliore la mobilité; le manque de *SERPINF1* cause une activation excessive de la résorption osseuse via RANKL, ce qui explique l'effet spécifique des anticorps anti-RANKL dans cette forme d'OI.¹⁶ Ceci est un exemple concret, qui ne restera pas le seul, d'indication thérapeutique spécifiquement guidée par le génotype dans l'OI.

NOUVEAUTÉS DANS LES TRAITEMENTS PHYSIOTHÉRAPEUTIQUES

Un patient souffrant d'OI a régulièrement besoin d'une prise en charge physiothérapeutique. Les patients bénéficient surtout de rééducation après une fracture mais rarement d'une prise en charge globale abordant aussi la prévention, primordiale face aux déformations du rachis ou secondaire aux fractures, à l'hyperélasticité du tissu conjonctif souvent retrouvée, aux complications respiratoires (secondaires à la déformation du rachis et à l'atteinte intrinsèque du parenchyme pulmonaire). Cette population vulnérable devient alors kinésiophobe et déconditionnée. Il est judicieux de leur redonner confiance en les stimulant à pratiquer une activité physique régulière et adaptée. Une enquête réalisée en Suisse¹⁷ a montré que bien que la majorité des patients comprenne l'utilité d'une prise en charge spécifique en rééducation, rares sont ceux qui en bénéficient



ou qui y adhèrent durablement, notamment à partir de l'âge adulte, auquel survient pourtant la majorité des complications. Ce problème est maintenant bien connu internationalement et des études d'évaluation et d'intervention thérapeutiques sont en cours.

POURQUOI LES PATIENTS BÉNÉFICIENT-ILS DE CES AVANCÉES EN PHYSIOTHÉRAPIE?

Dépister les patients qui ont besoin de suivre un programme de physiothérapie, proposer une prise en charge adaptée à leur maladie et à leurs déficiences par des thérapeutes expertisés améliorent l'adhérence à la prise en charge et la qualité de vie des patients OI. En effet, le physiothérapeute expert émet des recommandations en fonction du bilan qu'il effectue et les transmet au patient et à son physiothérapeute soignant proche de son domicile. Ceci augmente ainsi la qualité de la prise en charge et la satisfaction de tous.

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE AU CHUV

Depuis trois ans, nous offrons au CHUV, pour les patients OI de Romandie, une prise en charge multidisciplinaire, qui a été développée dans le cadre du mandat de Médecine hautement spécialisée pour les troubles congénitaux de l'ostéogénèse (MHS 8514) attribué au CHUV en 2011.

L'équipe multidisciplinaire regroupe une généticienne (Dr Sheila Unger), une pédiatre spécialisée dans les maladies osseuses (Pr Luisa Bonafé), un chirurgien orthopédique (Dr Aline Bregou), un médecin spécialisé dans les maladies osseuses de l'adulte (Dr Bérengère Aubry-Rozier), un dentiste spécialisé dans la dentinogénèse imparfaite (Dr Carlos Madrid) et trois physiothérapeutes spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de maladie du collagène (Mia Freymond Morisod et Anjali Vaswani pour les adultes et Patrick Schneider pour les enfants). Chaque patient OI bénéficie d'une prise en charge adaptée à ses besoins et des conseils sont donnés aux soignants externes au CHUV. Une réunion annuelle de mises au point clinique et scientifique est proposée à tous pour échanger et se rencontrer. A cette occasion, des études cliniques peuvent être proposées. Pour plus de renseignements, les patients ou les soignants peuvent s'adresser au Portail romand des maladies rares (www.infomaladiesrares.ch) ou directement au secrétariat du Centre des maladies osseuses ou du Centre des maladies moléculaires du CHUV.

CONCLUSION

Les efforts déployés autour des maladies rares, ces dernières années, permettent aujourd'hui de proposer une prise en charge adaptée aux patients. Les avancées dans

les domaines de la connaissance génétique et thérapeutique de l'OI nous donnent la possibilité d'offrir des traitements efficaces de plus en plus guidés par le génotype de manière personnalisée. Mais pour cela, l'accès aux informations et aux groupes soignants spécialisés doit être amélioré. De nombreuses initiatives sont en cours à l'échelon international, suisse et romand (www.infomaladiesrares.ch).

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > L'information pour les patients et leurs soignants et l'accès aux groupes experts dans la prise en charge des maladies rares est une préoccupation internationale, suisse et locale
- > Les avancées dans les connaissances en génétique de l'ostéogénèse imparfaite (OI) permettent un diagnostic précis du type d'OI avec son propre mécanisme moléculaire, un conseil génétique adéquat avec planning familial et diagnostic prénatal, ainsi qu'une orientation thérapeutique vers le médicament le plus approprié
- > Les avancées dans les connaissances thérapeutiques médicamenteuses permettent de proposer un traitement plus adapté pour diminuer la fragilité osseuse des patients avec OI
- > Une prise en charge spécifique de rééducation des patients OI est nécessaire et efficace
- > Une consultation multidisciplinaire est proposée au CHUV pour les patients souffrant d'OI

Adresse

Dr Bérengère Aubry-Rozier
Service de rhumatologie et Centre des maladies osseuses
Mia Freymond Morisod et Anjali Vaswani
Physiothérapeutes
Service de physiothérapie
Département de l'appareil locomoteur
Dr Sheila Unger
Service de génétique médicale
Département de gynécologie-obstétrique et de génétique
Dr Aline Bregou
Service de chirurgie pédiatrique
Patrick Schneider
Physiothérapeute
Service de physiothérapie
Pr Luisa Bonafé
Service des maladies moléculaires
Département médico-chirurgical de pédiatrie
CHUV, 1011 Lausanne
berengere.aubry@chuv.ch
mia.freymond@chuv.ch
anjali.vaswani@chuv.ch
sheila.unger@chuv.ch
aline.bregou@chuv.ch
patrick.schneider@chuv.ch
luisa.bonafe@chuv.ch

Bibliographie

- * Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377-85.
- * Bonafe L, Hasler C, Janner M, et al. Ostéogénèse imparfaite: manifestations cliniques, diagnostic et prise en charge de l'enfance à l'âge adulte. *Forum Med Suisse* 2013;13:925-31.
- * Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A* 2014;164A:1470-81.



- 4 Silience DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfect. *Lancet* 1978;1:1041-2.
- 5 Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: Clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:175-89.
- 6 van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, et al. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med* 2013;369:1529-36.
- 7 Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: Lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:500-7.
- 8 Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000;26:581-9.
- 9 Kusumi K, Ayoob R, Bowden SA, Ingraham S, Mahan JD. Beneficial effects of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta under 24 months of age. *J Bone Miner Metab* 2014; epub ahead of print.
- 10 Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1424-32.
- 11 Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23:2479-87.
- 12 Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.
- 13 Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2014;124:491-8.
- 14 Gatti D, Rossini M, Viapiana O, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int* 2013;93:448-52.
- 15 Grafe I, Yang T, Alexander S, et al. Excessive transforming growth factor-beta signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 2014;20:670-5.
- 16 Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years inverted question mark experience with denosumab for children with Osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:145.
- 17 Morisod MF. Maladie des os de verres. *Physio Active* 2013;1:34-9.

* à lire

** à lire absolument