



# Ostéogénèse imparfaite

## Investigatrice principale

Leanne M. Ward, MD, FRCPC, endocrinologue pédiatrique

Unité d'endocrinologie et de métabolisme, Hôpital pour enfants de l'est de l'Ontario,  
401, chemin Smyth, Ottawa (Ontario) K1H 8L1; tél. : (613) 737-2253; téléc. : (613)  
738-4236; courriel : ward\_l@cheo.on.ca

## Co-investigateurs

Francis H. Glorieux, MD, Ph. D., Directeur de la recherche, Hôpital Shriners pour  
enfants

Frank Rauch, MD, Directeur adjoint de recherche clinique, Hôpital Shriners pour  
enfants

## Historique

### Le spectre clinique de l'ostéogénèse imparfaite

Règle générale, on distingue quatre types d'ostéogénèse imparfaite (OI), selon leurs caractéristiques cliniques et leur gravité et conformément à la classification proposée par Sillence<sup>1</sup>. Les patients atteints d'OI de type I présentent un phénotype discret, une taille normale ou quasi-normale et une sclérotique ordinairement bleutée, tandis qu'en général, l'OI de type II est mortelle pendant la période périnatale. L'OI de type III, connue sous le nom d'OI progressive déformante, est la forme la plus grave chez les enfants qui survivent à la période néonatale. Ces patients présentent un phénotype caractéristique, incluant une taille extrêmement petite, une grave malformation de la colonne vertébrale, de la cage thoracique et des extrémités, une sclérotique blanche ou bleutée et, souvent, un faciès triangulaire. Les patients atteints de la forme modérée à grave de la maladie qui ne s'inscrivent pas dans l'une des descriptions précédentes sont classés dans le groupe d'OI de type IV; ce qui en fait un groupe extrêmement hétérogène. Les patients atteints d'OI de type I représentent 60 % des cas d'OI, suivis de l'OI de type III (20 %), de type II (10 %) et de type IV (< 10 %).

Dans la majorité des cas, l'OI est de transmission autosomique dominante, bien qu'une transmission autosomique récessive et un mosaïcisme gonadal aient également été décrits. Chez environ 85 % des patients atteints d'OI, il est possible de dépister les mutations des gènes du collagène de type I, soit COL1A1 et COL1A2. Ainsi, bien que les mutations du collagène de type I soient fréquentes en cas d'OI, l'absence de mutation décelable ne permet pas d'écarter le diagnostic.

Récemment, la classification de Sillence a été élargie par la caractérisation clinique et histologique distincte de trois groupes de patients atteints d'OI (l'OI de types V, VI et VII). Les patients atteints d'OI de type V affichent une triade radiologique frappante de callogénèse hypertrophique, de calcification interosseuse de l'avant-bras et d'une



bande métaphysaire dense sous la plaque de croissance<sup>2</sup>. L'aspect héréditaire laisse suggérer une transmission autosomique dominante. Sur des spécimens de biopsie de la crête iliaque, on remarque une perte de l'aspect normal de l'os lamellaire en cas d'OI de type V, lequel a souvent une apparence « en mailles ».

Les patients présentant un phénotype d'OI de type VI affichent des caractéristiques cliniques distinctives subtiles, telles qu'une sclérotique et des dents normales. On remarque une élévation modérée des taux de phosphatase alcaline, ainsi que des caractéristiques histologiques particulières, incluant un accroissement de l'épaisseur ostéoïde et une lamellation osseuse irrégulière<sup>3</sup>. Malgré ces signes histologiques d'anomalie de la minéralisation, il n'existe aucune donnée probante pour corroborer l'existence d'un trouble du métabolisme minéral, et la minéralisation des plaques de croissance n'est pas touchée. Le mode de transmission de l'OI de type VI demeure inconnu.

L'OI de type VII est causée par une transmission autosomique récessive et a récemment été décrite dans une communauté consanguine des Premières nations du Grand Nord québécois<sup>4</sup>. La rhizomélie et une coxa vara constituent les caractéristiques frappantes de la maladie, associées à une sclérotique légèrement bleutée, à une dentition normale et à une malformation modérément marquée des os longs. Cette forme d'OI est liée au chromosome 3p, en dehors du locus du collagène de type I<sup>5</sup>. L'anomalie génétique précise de l'OI de type VII reste à élucider.

#### **L'évolution de l'OI : la thérapie aux bisphosphonates**

Ces dernières années, la qualité de vie des enfants atteints d'OI grave s'est améliorée de manière remarquable grâce à l'administration de perfusions cycliques de pamidronate, conjointement avec des soins multidisciplinaires (chirurgicaux et de réadaptation)<sup>6,7</sup>. Le pamidronate est un bisphosphonate dont l'effet bénéfique s'exercerait par l'inhibition de la résorption osseuse. Après le début de la thérapie au pamidronate, la douleur osseuse disparaît, la mobilité s'améliore et le taux de fractures diminue. Il semble que la meilleure réponse à la thérapie au pamidronate se manifeste chez les enfants traités pour la première fois lorsqu'ils sont encore nourrissons<sup>7</sup>. Ces observations démontrent l'importance d'un diagnostic rapide et de l'instauration d'un traitement médical et auxiliaire en début de vie. Outre le pamidronate intraveineux, d'autres bisphosphonates font l'objet d'études, y compris des agents oraux, en vue d'offrir aux cliniciens diverses possibilités de traitement pour les patients atteints d'OI de gravités variées.

#### **L'incidence d'OI et le besoin de données d'incidence à jour**

Les évaluations les plus fiables de la fréquence d'OI jusqu'à présent sont fondées sur des comptes rendus de fractures survenues pendant la période néonatale. Cependant, ces fractures sont peu probables en cas d'OI de type I, et elles peuvent ou non se produire en présence d'OI de types III à VII. Bien que l'incidence de la maladie soit évaluée à 1 cas pour 20 000 à 60 000 naissances vivantes, la véritable incidence d'OI est probablement beaucoup plus élevée. Ces évaluations ont été établies il y a plus de 15 ans, avant la généralisation de techniques diagnostiques modernes (analyse de mutation du collagène, densitométrie osseuse).

Il n'existe aucun rapport sur l'incidence d'OI au Canada. Une récente analyse des patients atteints d'OI traités à l'Hôpital Shriners de Montréal révèle que sur



## **Ostéogenèse imparfaite (suite)**

220 patients canadiens d'âge pédiatrique atteints d'OI, 58 % provenaient du Québec, 25 % de l'Ontario et 30 % des autres provinces et territoires. Ces résultats laissent supposer que les patients provenant de régions éloignées de ce programme pédiatrique sur l'OI peuvent demeurer non diagnostiqués et ne pas bénéficier d'un traitement spécifique, ou sont peut-être traités dans d'autres centres. Puisqu'il n'existe pas de registre canadien des patients atteints d'OI et que bon nombre de ces patients ne sont pas hospitalisés (ce qui élimine un autre mode de dépistage des patients canadiens atteints d'OI), un programme de surveillance national comme le Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) représente la seule méthode par laquelle l'incidence d'OI au Canada peut être déterminée pour l'instant.

### **La signification anticipée et les répercussions pour les patients**

Étant donné le fardeau de la maladie et le potentiel d'amélioration marquée grâce à une thérapie aux bisphosphonates, il est important d'établir la fréquence et la répartition géographique de l'OI au Canada. En sensibilisant les médecins à l'existence de la maladie grâce à la distribution des définitions de cas, des protocoles et des ressources documentaires, le PCSP contribuera à un diagnostic plus rapide des cas. Ainsi, l'adoption d'un traitement médical et auxiliaire sera favorisée pendant les années critiques de croissance et de développement osseux, car jusqu'à présent, les données probantes indiquent que la thérapie aux bisphosphonates procure les plus grands bénéfices au cours des quelques premières années de vie. L'éducation des pédiatres quant à l'OI en général et à ses nouvelles formes en particulier peut aussi contribuer à distinguer un enfant maltraité d'un enfant présentant une fragilité osseuse attribuable à l'OI. Si la répartition géographique de l'OI est établie au Canada, il sera peut-être possible de déterminer le besoin de programmes de traitements dans certaines régions du pays. De plus, puisque le diagnostic d'OI pendant l'enfance permet souvent de découvrir l'existence de la maladie chez un parent ou un membre de la fratrie, le dépistage des patients d'âge pédiatrique atteints d'OI peut favoriser une prise en charge médicale convenable de membres de la famille atteints. Enfin, le dépistage des nouvelles formes d'OI (de V à VII) permettra de découvrir plus facilement le fondement génétique de ces types d'OI et aidera les médecins à conseiller les familles quant au pronostic et au risque de transmission de la maladie.

### **Méthodologie**

L'incidence d'OI sera établie par la détermination de tous les nouveaux cas diagnostiqués au Canada en l'espace d'un an (de janvier à décembre 2004, inclusivement) par l'entremise du PCSP. Le PCSP est un programme établi, conçu pour étudier des maladies infantiles rares à la morbidité et à la mortalité élevées et d'une fréquence tellement faible qu'une collecte nationale de données s'impose afin d'obtenir un nombre suffisant de cas pour recueillir des données significatives.

Chaque mois, les médecins participants reçoivent un formulaire initial leur demandant d'indiquer s'ils ont observé un nouveau cas d'OI au cours du mois précédent. Dans l'affirmative, un questionnaire détaillé, conçu par les investigateurs, est envoyé au pédiatre participant afin qu'il fournisse des données propres au cas.



## Objectifs

### Primaires

Déterminer l'incidence d'OI au Canada en constatant tous les nouveaux cas diagnostiqués en l'espace d'un an.

### Secondaires

1. Sensibiliser les médecins du Canada à l'OI en général et à ses nouvelles formes en particulier, afin qu'il soit possible de diagnostiquer les cas d'OI rapidement et qu'un traitement pertinent soit entrepris pendant les années critiques de croissance et de développement osseux.
2. Repérer les patients ou les membres de la parenté atteints des nouvelles formes d'OI (OI de types V à VII), dont les fondements génétiques demeurent inconnus, afin d'obtenir de l'information clinique et génétique qui pourrait finir par permettre d'identifier les mutations responsables.
3. Déterminer s'il existe une répartition géographique des cas d'OI, afin que les régions qui ont besoin d'un programme local d'interventions à l'égard de l'OI (y compris des soins médicaux, orthopédiques et de réadaptation) soit mis en place.
4. Informer les dispensateurs de soins et les travailleurs sociaux de l'enfance des manifestations hétérogènes de l'OI, afin de distinguer plus facilement la maltraitance d'une fragilité osseuse congénitale secondaire à l'OI. Cette mesure pourrait prévenir ou réduire au minimum les fausses allégations de maltraitance.

### Définition de cas

Déclarer tout enfant jusqu'à 18 ans, inclusivement, présentant :

- un nouveau diagnostic d'OI, définie par une fragilité congénitale des os associée à une faible densité osseuse,
- et
- des caractéristiques cliniques conformes à un diagnostic d'OI de types I à VII (voir le tableau 1).

### Critères d'exclusion

- Fragilité osseuse imputable à d'autres causes, y compris un trouble génétique (p. ex., syndrome d'Ehlers-Danlos), une iatrogénèse (stéroïdes, méthotrexate, coumadin, radiothérapie), une maladie neuromusculaire, une maladie chronique, des endocrinopathies et une ostéoporose juvénile idiopathique.
- Fractures causées par la maltraitance.

### Durée

De janvier à décembre 2004 (renouvelable)

### Nombre prévu de cas

D'après un taux de natalité annuel de 400 000 enfants au Canada et l'évaluation disponible de l'incidence d'OI (1 cas pour 20 000 à 60 000 naissances vivantes), le nombre prévu de nouveaux cas d'OI se situe entre 7 et 20 par année.



## **Ostéogenèse imparfaite (suite)**

### **Approbation déontologique**

Hôpital Shriners pour enfants, université McGill  
Hôpital pour enfants de l'est de l'Ontario, Université d'Ottawa

### **Analyse et publication des données**

Cette étude épidémiologique permettra de produire des statistiques, telles que des moyennes et des fréquences, qui permettront de décrire les caractéristiques des patients atteints d'OI au Canada et la répartition géographique de la maladie. Notamment, cet exercice de mesure sera axé, sans s'y limiter, sur la détermination du nombre de nouveaux patients atteints en l'espace d'un an, la gravité de la maladie (par exemple, selon l'âge de la première fracture, la fréquence des fractures, la présence d'une malformation des os longs et l'état ambulatoire) et le dépistage des membres de la parenté atteints d'OI.

Des données non nominatives seront colligées à l'égard de chaque patient une fois le questionnaire détaillé rempli par le pédiatre participant et remis aux investigateurs afin d'être interprété et analysé.

Les résultats de ce projet seront présentés aux confrères et consœurs pédiatres, y compris ceux qui travaillent dans les domaines des maladies métaboliques osseuses, de l'endocrinologie, de l'orthopédie, de la protection de la jeunesse et de la génétique, ainsi qu'aux décideurs en santé publique. Des manuscrits seront soumis à des revues scientifiques pédiatriques en vue d'être publiés. Membre du RIUSP (Réseau international d'unités de surveillance pédiatrique), le PCSP mettra les investigateurs de l'étude en contact avec des confrères et consœurs d'autres pays travaillant à des projets similaires. Enfin, les résultats seront présentés aux membres de la Fondation de l'OI et aux familles présentant un ou plusieurs cas d'OI.

### **Références**

1. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101-16.
2. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000;15(9):1650-8.
3. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002;17(1):30-8.
4. Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002;31(1):12-8.
5. Labuda M, Morissette J, Ward LM, et al. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone* 2002;31(1):19-25.
6. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339(14):947-52.
7. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1846-50.



**Tableau 1 : Classification de l'OI de Silence et de Glorieux  
(voir les références)**

**1. OI de type I (bénigne)**

Fractures par suite de traumatismes minimes  
Sclérotique bleutée  
Malformation minime des os longs  
Taille normale ou quasi-normale  
Possibilité de dentinogenèse imparfaite

**2. OI de type II (mortelle)**

Fractures intra-utérines  
Chapelet costal  
Sclérotique bleutée  
Fémur large et court  
Détrousse respiratoire  
Décès pendant la période périnatale

**3. OI de type III (grave)**

Fractures fréquentes par suite de traumatismes minimes  
Sclérotique de couleur variable  
Taille extrêmement petite  
Grave malformation des membres  
Scoliose  
Faciès triangulaire  
Dentinogenèse imparfaite fréquente

**4. OI de type IV (modérée)**

Fractures par suite de traumatismes minimes  
Sclérotique de couleur variable  
Taille modérément petite  
Malformation modérée des membres  
Scoliose  
Possibilité de dentinogenèse imparfaite

**5. OI de type V**

Fractures par suite de traumatismes minimes  
Sclérotique normale\*  
Calcification de la membrane interosseuse de l'avant-bras ou de la jambe  
Bande métaphysaire dense sous la plaque de croissance  
Callogenèse hypertrophique par suite de fractures ou de bâtonnets intramédullaires  
Absence de dentinogenèse imparfaite



## ***Ostéogenèse imparfaite (suite)***

### **6. OI de type VI**

Fractures par suite de traumatismes bénins  
Sclérotique normale\*  
Élévation modérée du taux de phosphatase alcaline  
Stries de Looser (pseudofractures) visibles à la radiographie  
Absence de dentinogenèse imparfaite  
Absence d'os wormiens  
Plus : Absence de rachitisme

### **7. OI de type VII**

Fractures par suite de traumatismes bénins  
Sclérotique normale \*  
Absence de dentinogenèse imparfaite  
Coxa vara  
Rhizomélie (brièveté des racines des membres supérieurs  
et inférieurs)

\* Sclérotique normale = blanche ou légèrement bleutée