

Université du Droit et de la Santé - LILLE 2
Faculté de Médecine HENRI WAREMBOURG

Année : 2011-2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

<p>PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOGENESE IMPARFAITE DE L'ADULTE</p>

Présentée et soutenue publiquement le lundi 10 septembre 2012

Par Aurore AUBRUN

Jury

Président : Monsieur le Professeur RM. FLIPO

Assesseurs : Monsieur le Professeur B. CORTET

Monsieur le Professeur P. DIEUDE

Monsieur le Professeur M. LAROCHE

Madame le Docteur A. DIEUX-COESLIER

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur B. CORTET

Nom : Aubrun

Prénom : Aurore

Date de Soutenance : lundi 10 septembre 2012

Titre de la Thèse : Prise en charge de l'ostéogénèse imparfaite de l'adulte

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : DES de Rhumatologie

Mots-clés : Ostéogénèse imparfaite, maladie génétique rare, adulte, caractéristiques cliniques et paracliniques, traitement, absence de consensus

Résumé :

Introduction : L'ostéogénèse imparfaite (OI) est une maladie génétique rare prédisposant à une faible masse osseuse, à l'origine d'une susceptibilité fracturaire. La classification de Sillence est communément utilisée en pratique clinique. Peu de données sont disponibles chez l'adulte. C'est pourquoi nous avons mené ce travail, afin d'approfondir nos connaissances sur cette pathologie très diversifiée et sa prise en charge, pour laquelle aucun consensus n'a été établi.

Matériels et méthodes : Tout patient âgé de plus de 16 ans porteur d'une OI a été inclus, dans les centres de Lille, Berck-sur-Mer, Toulouse, Lyon, Cochin et Lariboisière. Les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été colligées. L'évolution de la densité minérale osseuse et des marqueurs de remodelage osseux sous traitement, l'incidence fracturaire selon la notion de traitement ou non, et enfin, la comparaison entre les centres de certains paramètres, notamment thérapeutiques, ont été évaluées.

Résultats : La population (n=240) était composée de 92 hommes et 148 femmes. Il était montré une différence statistiquement significative entre les différents types d'OI pour la taille, le poids, plus élevés dans le type I, l'IMC, plus élevé dans les types III et IV et chez les patients inclassés, et l'histoire familiale, plus fréquemment retrouvée dans le type I. La médiane de l'âge au diagnostic était de 7ans, plus tardif de façon significative dans le type I. Le diagnostic était généralement posé devant le contexte fracturaire et une histoire familiale, avec une différence significative entre les types pour ce dernier paramètre. Il a été constaté une répartition significativement différente entre les groupes pour la coloration bleue-grise des sclérotiques et la dentinogénèse imparfaite. La médiane d'âge de survenue de la première fracture était de 1 an. Le nombre de fractures n'était pas influencé par le sexe. La calcémie et la PTH étaient le plus souvent normales, la 25OHVitamineD3 basse dans 76,7% des cas. Les marqueurs de remodelage osseux étaient habituellement normaux, les phosphatases alcalines osseuses étaient statistiquement plus souvent élevées en l'absence de traitement par bisphosphonate. Une ostéoporose était retrouvée chez 63,1% des patients au rachis lombaire. Les valeurs de T-score aux 3 sites n'étaient pas significativement différentes en fonction de la classification de Sillence. Il n'a pas été constaté de corrélation entre le T-score aux 3 sites et le poids, l'IMC, le nombre de fractures, et l'âge, à l'exception du T-score à la hanche totale pour ce dernier paramètre. Un traitement était instauré dans 64,9% des cas. Les bisphosphonates étaient significativement le traitement le plus fréquemment prescrit, dans 58,4% des cas. Les principales indications thérapeutiques étaient le contexte fracturaire et une densitométrie osseuse basse. Le traitement par bisphosphonates n'avait pas d'influence sur le taux de CTX sériques et la densité minérale osseuse, à l'exception du site rachis lombaire, où cette dernière diminuait chez les patients sous bisphosphonates et augmentait chez les sujets non traités.

Discussion : Cette étude menée à travers une large cohorte a permis d'établir un recensement des caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques de patients porteurs d'une OI. Les résultats des travaux publiés étaient relativement superposables aux nôtres.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur RM. FLIPO

Assesseurs : Monsieur le Professeur B. CORTET

Monsieur le Professeur P. DIEUDE

Monsieur le Professeur M. LAROCHE

Madame le Docteur A. DIEUX-COESLIER

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur B. CORTET

SOMMAIRE

I.	Introduction.....	8
II.	Patients et méthodes.....	14
	1. Sélection des patients.....	14
	2. Données initiales.....	15
	A. Données cliniques.....	15
	B. Données paracliniques.....	16
	C. Données thérapeutiques.....	17
	D. Données par centre.....	17
	3. Données de suivi.....	18
	4. Analyse statistique.....	18
III.	Résultats.....	20
	1. Données initiales.....	20
	A. Caractéristiques cliniques de la population.....	20
	B. Conseil génétique et recherche de mutation.....	29
	C. Audiogramme.....	30
	D. Etude des paramètres biologiques.....	30
	E. Etude des paramètres radiologiques.....	35
	F. Etude des paramètres densitométriques.....	35
	G. Etude des paramètres thérapeutiques.....	43
	H. Etude des données par centre.....	47
	2. Données de suivi.....	54
	A. Incidence fracturaire.....	54
	B. Evolution des CTX sériques.....	55
	C. Evolution de la DMO.....	57
	D. Durée de traitement.....	58
IV.	Discussion.....	59
	Références bibliographiques.....	65
	Annexes.....	67

I. Introduction

L'ostéogénèse imparfaite, ou maladie de Lobstein, est une maladie génétique rare prédisposant à une faible masse osseuse avec altération de la microarchitecture osseuse et une qualité anormale du matériel osseux, à l'origine d'une susceptibilité fracturaire et de déformations osseuses (1).

L'ostéogénèse imparfaite est ainsi également appelée « la maladie des os de verre » en France, ou « brittle bone disease » dans les pays anglophones.

Cette affection demeure la plus fréquente des ostéoporoses monogéniques.

Elle toucherait 3 000 à 6 000 personnes en France, soit une prévalence estimée de 1 sur 10 000 à 20 000 personnes (2).

Il n'existe pas de prédominance ethnique ou raciale.

A l'échelon tissulaire, la microarchitecture trabéculaire est habituellement altérée, avec des travées osseuses plus minces et moins nombreuses, associée à une porosité corticale accrue (1, 3) (Annexes 1 et 2).

Les études moléculaires ont démontré que l'ostéogénèse imparfaite était due, dans 90% des cas environ, à une mutation sur l'un des gènes codant pour les chaînes $\alpha 1$ (COL1A1, situé sur le chromosome 17) ou $\alpha 2$ (COL1A2, localisé sur le chromosome 7) du collagène de type I, constituant essentiel de la matrice osseuse produit par les ostéoblastes (1, 4).

L'anomalie génétique obéit alors à une transmission mendélienne sur le mode autosomique dominant.

Ces mutations entraînent une anomalie du collagène de type I soit quantitative (par haploinsuffisance), soit qualitative (par substitution d'une glycine le plus souvent), à l'origine d'une expression phénotypique habituellement plus sévère.

Les formes sévères ou létales sont souvent sporadiques – avec un âge paternel généralement élevé – secondaires à une mutation de novo.

La fréquence des mosaïques germinales est cependant importante, entre 6 et 7%. Elle implique de ce fait un conseil génétique lorsqu'un enfant porteur de la maladie est issu de parents sains (4, 5).

Les formes récessives sont secondaires à des mutations sur des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation du complexe post-transcriptionnel du collagène de type I et le processus intracellulaire (6).

A ce jour, plus de mille mutations ont été identifiées (7).

La relation génotype-phénotype est complexe (6).

Cette affection est très variable dans son expression clinique et sa gravité, reflet de son hétérogénéité génétique.

Les signes associés aux fractures, inconstants, sont les déformations osseuses, l'hyperlaxité ligamentaire, les os wormiens, la platyspondylie et la scoliose.

Les manifestations extra squelettiques pouvant être constatées sont la coloration bleue ou grise des sclérotiques, la dentinogénèse imparfaite, la surdité – de transmission, de perception, ou mixte –, les anomalies cutanées – peau fine, transparente, avec hématomes post-traumatiques et cicatrices atrophiques (3, 5) (Annexe 3).

Celles-ci doivent être recherchées afin d'orienter le diagnostic, notamment chez l'adulte en cas de présentation osseuse fruste (8).

Moins fréquentes, les anomalies cardiovasculaires et de l'h mostas e nécessitent également d'être dépistées, ainsi que les complications respiratoires et neurologiques, particulièrement l'impression basilaire, du fait du pronostic fonctionnel voire vital engagé (2).

La classification de Sillence, seule à être admise dans la littérature internationale, est basée sur cette diversité clinique et génétique (9).

Elle fut complétée par l'équipe de Glorieux, avec l'ajout des types V (10), VI (11) et VII (12), basés sur des distinctions principalement histologiques, puis enrichie avec la création des types VIII   XII, sur des critères génétiques (3) (Annexe 4).

Les cinq premiers types sont rattachés à une hérédité autosomique dominante, contrairement aux sept derniers types, obéissant à une transmission autosomique récessive.

L'ISDS, International Skeletal Dysplasia Society, recommande de conserver l'essence de la classification de Sillence pour décrire la sévérité phénotypique des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite, d'exclure de la classification clinique les origines moléculaires, et de limiter la prolifération de nouvelles numérotations de types d'ostéogénèse imparfaite lors de chaque nouvelle découverte génétique (6, 13).

La sévérité de la fragilité osseuse a été classée par Rauch, selon un ordre croissant : type I < types IV, V, VI, VII < type III < type II (3).

Les quatre types d'ostéogénèse imparfaite de la classification de Sillence les plus fréquemment rencontrés et communément utilisés en pratique clinique sont détaillés ci-dessous (3, 8) (Annexe 5) :

- Le type I est la forme la plus fréquente de transmission autosomique dominante, et correspond à une forme mineure d'ostéogénèse imparfaite, la taille étant normale ou un peu diminuée, le nombre de fractures peu important, et la scoliose modérée ; les fractures vertébrales sont possibles dans l'enfance ; les déformations sont modestes ; les patients ont des sclérotiques bleues, une hyperlaxité ligamentaire, une hypoacousie dans la moitié des cas à 50 ans ; la dentinogénèse imparfaite est rare ;
- Le type III est une forme sévère d'ostéogénèse imparfaite, la forme non létale la plus grave ; les patients présentent une très petite taille ; les fractures, survenant dès la période in utero ou périnatale, sont fréquemment associées à des déformations sévères, une scoliose prononcée ; le visage est triangulaire, les sclérotiques sont grises ou blanches, et une dentinogénèse imparfaite est habituellement constatée ;
- Le type IV correspond à une forme modérée d'ostéogénèse imparfaite, l'insuffisance staturale et les déformations étant modérées ; les fractures peuvent survenir en période périnatale ; la scoliose est légère à modérée ; les sclérotiques sont grises ou blanches, et il existe une dentinogénèse imparfaite ; ce type est le plus hétérogène, regroupant les patients non classés dans les autres types ;
- Le type V est également une forme modérée d'ostéogénèse imparfaite, la taille étant légèrement à modérément affectée, avec des déformations et une scoliose modérées ; il est constaté une ossification des membranes interosseuses, avec subluxation de la tête radiale, et la présence de cals hypertrophiques sur les sites fracturaires ou d'ostéotomie ; les sclérotiques sont blanches ; les patients ne présentent pas de

dentinogénèse imparfaite ; ce type n'est pas lié à une atteinte des gènes COL1A1 et COL1A2.

A part, le type II (ou maladie de Porak et Durante) est une forme périnatale létale, avec fractures multiples et sévères, déformations majeures, pouvant être décelée lors des échographies anténatales.

La distinction entre les formes mineures, modérées et sévères est généralement basée sur le nombre de fractures, le degré d'altération de la croissance, l'importance des déformations, et l'âge auquel chaque anomalie a été mise en évidence (6).

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) est primordiale, à la fois pour conforter le diagnostic et pour évaluer l'évolution du statut osseux des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite, qu'ils soient traités ou non. Son interprétation peut être gênée par la présence de matériel d'ostéosynthèse ou par les déformations osseuses. Elle est le plus souvent très abaissée (8).

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite est multidisciplinaire et complexe, et reste indispensable tout au long de la vie (5, 8). Elle fait appel au traitement de la douleur, à la chirurgie orthopédique pour les déformations rachidiennes (par arthrodèse vertébrale postérieure) et des os longs, ainsi que pour traiter les fractures et les prévenir (par enclouages centromédullaires). La rééducation est essentielle, notamment en période post-fracturaire. Les complications devront être dépistées et surveillées par les spécialistes concernés.

Les bisphosphonates, aux propriétés anti-résorptives, demeurent actuellement le traitement médical de référence dans cette pathologie, utilisés dans les formes modérées à sévères, mais restent un traitement généralement symptomatique de la maladie. Ils sont couplés à une supplémentation vitaminique D et calcique.

Chez l'enfant, l'équipe de Glorieux a démontré une efficacité des bisphosphonates intraveineux sur plusieurs critères en comparaison à des groupes contrôles : diminution des douleurs osseuses, amélioration de la qualité de vie, de la force musculaire et de la croissance staturale, augmentation de la masse osseuse vertébrale et des os longs, et enfin, diminution du

taux de fracture (3, 14). L'acide zolédronique, dans une étude internationale, multicentrique, randomisée, augmentait la DMO lombaire et réduisait les marqueurs de remodelage osseux de façon significativement plus importante que le pamidronate (15). La proportion de fractures cliniques diminuait significativement, de façon similaire dans les deux groupes. Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe acide zolédronique par rapport au groupe pamidronate. Les bisphosphonates oraux (risédronate et alendronate) augmentent la DMO au rachis et réduisent les marqueurs de remodelage osseux, mais il n'a pas été constaté de différence significative sur le taux de fractures (6).

Les essais thérapeutiques sur les bisphosphonates, oraux et intraveineux, chez l'adulte sont limités (Annexe 6). Il n'existe qu'une seule étude randomisée en double aveugle contre placebo, avec une analyse en intention de traiter, celle de l'équipe de Chevrel, évaluant l'alendronate : l'augmentation de la DMO au rachis et au fémur était significativement supérieure dans le groupe alendronate, et les marqueurs de remodelage osseux diminuaient significativement dans ce groupe. Il n'était pas constaté de diminution des douleurs osseuses. La taille de l'échantillon était insuffisante pour démontrer l'efficacité anti-fracturaire de l'alendronate (16). L'équipe d'Adami, dans son étude randomisée utilisant le nérédronate, a constaté une augmentation de la DMO au rachis et au col fémoral, ainsi qu'une diminution des marqueurs de remodelage osseux, contrairement au groupe contrôle. Sous traitement, l'incidence des fractures était moindre qu'avant l'initiation du traitement et en comparaison au groupe contrôle, mais sans différence significative (17). Deux études ouvertes ont également utilisé les bisphosphonates dans l'ostéogénèse imparfaite. L'équipe de Shapiro a observé sous pamidronate un gain densitométrique significatif au rachis et au col fémoral, une diminution des marqueurs de remodelage osseux, associées à une augmentation du volume trabéculaire et de l'épaisseur corticale et une diminution de la porosité corticale (18). L'équipe de Bradbury a évalué le risédronate et rapporté une amélioration significative de la DMO au rachis mais pas à la hanche, une augmentation de l'incidence fracturaire (évaluée à 0,08 fractures majeures par personne par an dans les cinq années précédant l'étude versus 0,15 au cours des deux années de l'étude), la puissance de l'étude étant cependant insuffisante pour conclure sur ce critère, et une diminution significative des propeptides N-terminaux du collagène de type I (PINP), sans différence pour les phosphatases alcalines osseuses (19). Enfin, l'acide zolédronique semble suggérer une augmentation de la DMO au rachis et au col fémoral, et une diminution de la déoxyypyridinoline urinaire, sans modification des télépeptides C-terminaux du collagène de type I sériques (CTX sériques), dans une étude espagnole prospective non randomisée (20).

L'ostéogénèse imparfaite demeure une « maladie de l'enfant », et nous avons peu d'informations sur cette affection chez l'adulte.

Le suivi médical, dont la transition enfant-adulte n'est pas toujours optimale, est parfois négligé par les patients adultes, qui présentent un phénotype habituellement mineur ou modéré, et qui connaissent l'absence de consensus sur la prise en charge de leur maladie, ou bien qui restent avec le souvenir de traitements inefficaces dans leur enfance, alors que l'incidence fracturaire se majore après la ménopause chez la femme, et entre 60 et 80 ans chez l'homme, après un déclin dans la période post pubertaire (8, 21).

La prise en charge des adultes atteints d'ostéogénèse imparfaite n'est pas systématisée, comme le démontre le faible nombre d'études conduites dans cette population.

Les indications, la durée et les modalités optimales de prescription des bisphosphonates, leur action à long terme, ne sont pas connues. Alors qu'une augmentation de la densité minérale osseuse a bien été constatée, l'efficacité anti-fracturaire et l'amélioration des paramètres cliniques n'ont pu à ce jour être démontrées chez l'adulte.

L'objectif principal de ce travail est d'établir un recensement des caractéristiques cliniques et paracliniques, et de la prise en charge globale, de patients adultes atteints d'ostéogénèse imparfaite au sein d'une population « vraie vie ».

Les objectifs secondaires sont l'étude de l'évolution de la densité minérale osseuse et des marqueurs de remodelage osseux sous traitement, l'évaluation de l'incidence fracturaire selon la notion de traitement ou non, et enfin, la comparaison entre les centres de certains paramètres, notamment thérapeutiques.

II. Patients et méthodes

1. Sélection des patients

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive, rétrospective, multicentrique.

Les centres ayant participé à cette étude sont : le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, l'Institut Calot de Berck-sur-Mer, le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, le Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, l'Hôpital Cochin et l'Hôpital Lariboisière à Paris.

Au CHRU de Lille, la sélection des dossiers a été réalisée en utilisant le code CIM M81.8 (« Autres ostéoporoses ») en consultation et à partir des codes Q78.0 (« Ostéogénèse Imparfaite »), M80.8 (« Autres ostéoporoses avec fracture pathologique »), M80.9 (« Ostéoporose avec fracture pathologique, sans précision »), M81.8 (« Autres ostéoporoses »), M81.9 (« Ostéoporose, sans précision »), M82.9 (« Ostéoporose au cours d'autres maladies classées ailleurs »), M85.8 (« Autres anomalies précisées de la densité et de la structure osseuses »), M85.9 (« Anomalie de la densité et de la structure osseuses, sans précision »), M89.9 (« Maladie osseuse, sans précision ») et M90.8 (« Ostéopathie au cours d'autres maladies classées ailleurs ») dans le secteur hospitalisation. Dans les autres centres, seul le code CIM Q78.0 (« Ostéogénèse Imparfaite ») a été employé.

Tout patient adulte porteur d'une ostéogénèse imparfaite a été inclus, et l'ensemble des données a été colligé sur toute la période de son suivi dans le centre concerné à partir de son dossier médical. La première visite de suivi la plus ancienne date de 1981, et la dernière visite la plus récente de mai 2012. Ont été exclus les sujets âgés de moins de 16 ans lors de la dernière visite de suivi.

Le dossier-type élaboré pour la section SFR-Os a servi de base à la conception de ce travail pour le recueil des données.

2. Données initiales

A. Données cliniques

Pour chaque dossier, le centre, l'âge au début du suivi, la durée du suivi, le sexe, la taille, le poids et l'IMC étaient colligés.

Le type d'ostéogénèse imparfaite selon la classification de Sillence et sa sévérité – établie à partir des éléments suivants : le nombre total de fractures, l'âge de survenue de la première fracture, le type d'ostéogénèse imparfaite, et l'autonomie du patient – étaient également renseignés. Les patients dont le type n'a pu être déterminé ont été considérés comme « inclassés ».

L'histoire familiale, l'âge au diagnostic, les circonstances diagnostiques – survenue de fracture(s), histoire familiale, anomalies cliniques, densité minérale osseuse basse, échographie anténatale –, l'autonomie (utilisation d'un fauteuil roulant), étaient précisées.

La présence des anomalies cliniques suivantes était documentée : sclérotiques bleues ou grises, dentinogénèse imparfaite, surdité ou hypoacousie, hyperlaxité ligamentaire, scoliose.

Le nombre total de fractures, l'âge auquel est survenu la première fracture, les sites de fractures – rachis, os longs, extrémités –, et la survenue de fracture(s) dans les deux dernières années précédant le suivi étaient collectés.

B. Données paracliniques

Sur le plan biologique, les normes et unités utilisées pour l'uniformisation des résultats étaient celles du laboratoire du CHRU de Lille (détaillées ci-après). La calcémie (2,1-2,5 mmol/L ou 86-102 mg/L), le taux de 25OHVitamineD3 (30-80 ng/mL, la carence étant définie par un taux inférieur ou égal à 6 ng/mL, l'insuffisance par un taux inférieur ou égal à 20 ng/mL et supérieur strictement à 6 ng/mL) et la PTH (6-55 pg/mL) étaient recueillies. Les marqueurs du remodelage osseux – CTX sériques (normale inférieure à 8 600 pmol/L chez l'homme, 270-3 250 pmol/L chez la femme non ménopausée et/ou âgée de moins de 50 ans, 300-5 600 pmol/L chez la femme ménopausée et/ou âgée de plus de 50 ans), phosphatases alcalines osseuses (normale inférieure à 20,4 µg/L) et ostéocalcine (8-60 ng/mL) –, étaient également documentés lorsque celles-ci étaient disponibles. Concernant les CTX sériques, un facteur de conversion a du être utilisé, certaines valeurs étant fournies en pg/mL (1 pmol/L = 129 pg/L).

La densitométrie osseuse est un examen reposant sur le principe d'absorption biphotonique à rayons X, réalisé sur des appareils de marques différentes (Hologic® ou Lunar®). Les valeurs de densité minérale osseuse (en g/cm²), de T-scores et Z-scores, au rachis lombaire, à la hanche totale et au col fémoral, ont été colligées. Les autres sites de mesure ont été exclus.

Les 33 patients âgés de moins de 20 ans lors de la première visite de suivi ont été exclus de l'étude des paramètres biologiques et densitométriques, considérant que le pic de masse osseuse est atteint vers 20 ans, afin de ne pas fausser l'interprétation des résultats.

La réalisation de radiographies standard du rachis dorsolombaire, et, le cas échéant, la présence de fractures vertébrales, ont été renseignées lorsque l'information était disponible.

Le résultat de la recherche de mutation était notifié si le patient bénéficiait d'une consultation génétique.

La pratique d'un audiogramme et son résultat étaient documentés.

C. Données thérapeutiques

La prescription d'une supplémentation vitaminique D et calcique et celle d'un traitement « spécifique », antérieurement et au décours de la première visite de suivi, étaient renseignées. Parmi les traitements reçus, il a été fait une distinction entre les bisphosphonates – oraux (alendronate, risédronate, étidronate) et intraveineux (clodronate, néridronate, acide zolédronique, pamidronate) – et les autres médications – fluor, hormone de croissance (GH), tériparatide, ranélate de strontium, traitement hormonal substitutif de la ménopause, modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes.

L'indication de l'initiation du traitement au décours de la première visite de suivi était précisée, si disponible : fracture(s) multiple(s), récente(s), récurrente(s) et/ou de localisation vertébrale, ostéopénie/ostéoporose densitométrique, période (péri)ménopausique, douleurs osseuses, haut remodelage osseux, profession sollicitante – entraînant des contraintes mécaniques sur les os –, algodystrophie.

La prise en charge rééducative et la notion de chirurgie orthopédique étaient documentées.

D. Données par centre

L'âge au début du suivi, la durée du suivi, le sexe, le type d'ostéogénèse imparfaite et sa sévérité, l'âge au diagnostic, les circonstances diagnostiques, le nombre de fractures, ont été colligés.

La prescription d'un traitement et son indication au décours de la première visite de suivi ont été renseignés.

3. Données de suivi

L'évolution de la densité minérale osseuse et des CTX sériques, et la survenue de fractures au cours du suivi ont été analysées, selon la notion de traitement par bisphosphonates ou non.

Le délai entre deux densitométries osseuses a été documenté.

La durée des traitements a été évaluée.

4. Analyse statistique

Les patients porteurs d'une ostéogénèse imparfaite de type III et IV ont été regroupés, ces deux types étant relativement proches sur le plan phénotypique, dans le but d'équilibrer les effectifs pour l'analyse statistique. Le type V a été laissé à part du fait de sa divergence clinique et histologique avec les autres types d'ostéogénèse imparfaite.

L'âge au diagnostic a été divisé en trois catégories : moins d'1 an, entre 1 et 18 ans, et plus de 18 ans.

Le nombre de fractures a été catégorisé comme suit : moins de 10, entre 10 et 40, entre 40 et 80, et plus de 80 fractures.

Les résultats biologiques ont été classés en valeurs normales, élevées ou basses.

Concernant les résultats de densitométrie osseuse, les valeurs de Z-score ont été considérées comme celles de T-score lorsque ces dernières n'étaient pas renseignées, en vue de l'analyse statistique. Les définitions de l'ostéoporose ($T\text{-score} \leq -2,5 \text{ DS}$) et de l'ostéopénie ($-2,5 < x < -1 \text{ DS}$) établies par l'OMS ont été appliquées.

Les caractéristiques des patients ont été comparées entre les différents types d'ostéogénèse imparfaite, et certains de ces paramètres entre les différents centres et selon la notion de sévérité de la maladie, par un test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables continues et un test du Chi2-Pearson pour les variables catégorielles. Ces tests ont également été appliqués pour l'évaluation du nombre de fractures en fonction de certains paramètres cliniques.

Le test de Chi2-Pearson a par ailleurs été utilisé pour l'analyse de l'incidence fracturaire et des marqueurs de remodelage osseux en fonction du traitement, ainsi que pour l'étude des catégories de taux de 25OHVitamineD3 et de PTH selon la notion de supplémentation vitaminocalcique antérieure.

Concernant la comparaison de certaines caractéristiques cliniques avec la densité minérale osseuse, les corrélations entre les variables continues ont été évaluées selon une analyse en régression linéaire simple, tandis que pour les variables catégorielles, une analyse de variance a été appliquée.

Il a été réalisé une analyse de variance par un test de Student de séries non appariées pour l'évolution des valeurs de densitométrie osseuse entre la première et la seconde visite de suivi, selon l'existence d'un traitement par bisphosphonates ou non.

Les valeurs de CTX sériques ont été évaluées selon la notion de traitement par un test non paramétrique de Wilcoxon et par un two-sample test de Kolmogorov-Smirnov.

Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme seuil de significativité.

L'analyse des données a été exécutée avec les logiciels StatView® version 5.0 et MyStat® version 12.

III. Résultats

1. Données initiales

A. Caractéristiques cliniques de la population

240 patients adultes porteurs d'une ostéogénèse imparfaite ont été inclus dans cette étude, dont 92 hommes et 148 femmes, soit un sexe ratio de 0,6 homme pour une femme. La répartition par centre était la suivante : 36 patients du CHRU de Lille (15%), 23 patients de l'Institut Calot de Berck-sur-Mer (9,5%), 28 patients du CHU de Toulouse (11,7%), 36 patients du CHU de Lyon (15%), 88 patients du CHU Cochin (36,7%) et 29 patients du CHU Lariboisière (12,1%).

L'âge au début du suivi était tardif, en moyenne de 36,9 ans \pm 14,8 ans, avec une valeur minimale de 7,2 ans, une valeur maximale de 77 ans, et une médiane de 36,2 ans.

La durée du suivi était courte, évaluée en moyenne à 5,6 ans \pm 5,3 ans, avec une valeur minimale nulle, une valeur maximale de 25,7 ans et une médiane de 4,3 ans.

Sur les 240 patients, 168 (70%) appartenaient au type I de la classification de Sillence, 54 (22,5%) à la catégorie regroupant les types III et IV, 7 (2,9%) au type V, et 11 (4,6%) restaient inclassés. La moitié de l'effectif (140 patients) était considérée comme porteuse d'une forme sévère d'ostéogénèse imparfaite, l'autre moitié (140 patients) comme porteuse d'une forme non sévère. Les types III-IV étaient les plus sévères, avec les types V et les patients inclassés.

La taille était en moyenne de 151,0 \pm 19,5 cm, avec une valeur minimale de 82,0 cm, une valeur maximale de 187,0 cm et une médiane de 155,0 cm. Le poids était en moyenne de 57,5 \pm 17,2 kg, avec une valeur minimale de 16 kg, une valeur maximale de 120,0 kg et une médiane de 57,0 kg. L'IMC (Indice de Masse Corporelle) était évalué à 25,4 \pm 6,3 kg/cm² en moyenne, avec une valeur minimale de 12,1 kg/cm², une valeur maximale de 51,7 kg/cm² et une médiane de 24,5 kg/cm². La taille et le poids étaient plus élevés chez les patients de type I, et l'IMC chez les patients des types III et IV et les patients inclassés, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,001$ pour les deux premiers paramètres, $p = 0,019$ pour le dernier paramètre).

On retrouvait une histoire familiale d'ostéogénèse imparfaite chez 134 patients (74,4%), celle-ci n'étant pas renseignée chez 60 patients, significativement plus fréquemment dans le type I ($p = 0,024$).

L'âge au diagnostic était estimé en moyenne à $18,0 \pm 19,8$ ans, avec une valeur minimale de moins de 1 an, une valeur maximale de 71 ans, et une médiane de 7 ans. Celui-ci était plus tardif chez les patients de type I, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,05$). Le diagnostic était posé devant le contexte fracturaire pour 215 patients (93,5%), une ou des anomalie(s) clinique(s) pour 14 patients (6,1%), une densité minérale osseuse basse pour 8 patients (3,5%), une histoire familiale pour 75 patients (32,6%) et une échographie anténatale évocatrice pour 2 patients (0,9%). 10 cas n'étaient pas renseignés pour ce paramètre.

32 patients se déplaçaient en fauteuil roulant, soit 13,3% de la population, utilisé majoritairement par les patients porteurs des types III, IV et V et par les patients inclassés, de façon significative ($p < 0,001$).

Parmi les anomalies cliniques étudiées, une coloration bleue ou grise des sclérotiques était présente chez 137 patients (87,8%), une dentinogénèse imparfaite chez 27 patients (32,5%), une surdité ou une hypoacousie chez 57 patients (47,1%), une hyperlaxité ligamentaire chez 61 patients (71,8%) et une scoliose chez 107 patients (79,3%). Il n'était constaté une différence significative entre les groupes que pour la présence de sclérotiques bleues ou grises et la dentinogénèse imparfaite, ces deux caractéristiques ayant une distribution différente selon le type d'ostéogénèse imparfaite d'après la classification de Sillence ($p < 0,001$ pour les deux paramètres).

Une seule patiente n'a jamais fracturé antérieurement et au cours de son suivi. L'âge auquel est survenu la première fracture était en moyenne de $4,0 \pm 8,4$ ans, avec une valeur minimale de moins de 1 an, une valeur maximale de 71 ans, et une médiane de 1 an. La première fracture survenait plus fréquemment entre l'âge de 1 et 18 ans, pour la majorité des patients, avec cependant une différence significative entre les groupes, mais qui n'est pas retrouvée lors de l'analyse des valeurs continues. Le délai entre l'âge de survenue de la première fracture et le diagnostic était de $9,0 \pm 14,6$ ans en moyenne, avec une valeur minimale nulle, une valeur maximale de 55 ans et une médiane nulle. Ce délai est similaire entre les groupes,

avec une médiane entre 0 et 1 an. Le nombre de fractures était en moyenne de $26,5 \pm 26,5$, avec une valeur minimale nulle, une valeur maximale de 120 et une médiane de 20 fractures.

Le nombre de fractures selon la classification de Sillence était majoritairement compris entre 10 et 40 fractures, quelque soit le type, avec une différence statistiquement significative possiblement liée à l'hétérogénéité des résultats, les types III et IV et les patients inclassés ayant une répartition plus diffuse de leur taux de fractures ($p = 0,012$). Le sexe et l'âge chez la femme (supérieur ou inférieur à 50 ans) n'influençaient pas statistiquement le taux de fractures ($p = 0,343$ et $p = 0,116$ respectivement).

Les sites fracturaires concernés étaient le rachis pour 121 patients (51,3%), les os longs pour 213 patients (90,3%) et les extrémités pour 179 patients (75,8%). Les patients de type I fracturaient plus souvent les extrémités et moins fréquemment les os longs que les autres types, avec une différence significative ($p = 0,005$ et $p = 0,048$ respectivement). Le taux de fractures vertébrales était équivalent entre les types.

123 patients (57,2%) ont fracturé dans les deux années précédant le suivi. Parmi ceux-ci, les patients de type I et les patients inclassés étaient statistiquement plus souvent victimes de fractures que les patients de types III, IV et V ($p = 0,048$).

L'ensemble de ces données est précisé dans les tableaux I à III et les figures 1 à 7 qui suivent, avec une comparaison entre les différents types d'ostéogénèse imparfaite.

Figure 1

Répartition des différents types d'ostéogénèse imparfaite en intégrant le paramètre sévérité.

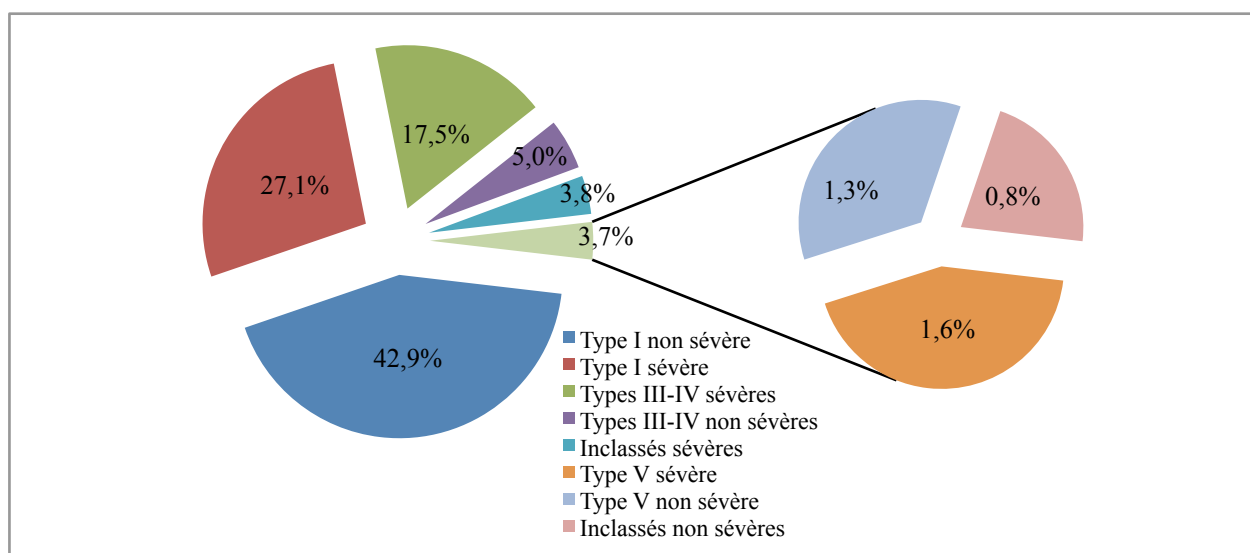


Tableau I

Caractéristiques cliniques selon la classification de Sillence.

	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés	p
Sexe H/F (sexe ratio)	92/148 (0,6)	70/98 (0,7)	17/37 (0,5)	2/5 (0,4)	3/8 (0,4)	0,438
Sévérité *	120/240 (50%)	65/168 (38,7%)	42/54 (77,8%)	4/7 (57,1%)	9/11 (81,8%)	< 0,001
Age au début suivi (années) †	36,9 ± 14,8 36,2 (n=238)	37,0 ± 14,9 36,8 (n=166)	36,6 ± 14,7 34,4 (n=54)	31,0 ± 8,5 31,0 (n=7)	41,7 ± 17,4 44,7 (n=11)	0,521
Age au diagnostic (années) †	18,0 ± 19,8 7,0 (n = 133)	20,7 ± 19,9 15,5 (n = 92)	10,9 ± 17,4 0,5 (n = 28)	5,2 ± 10,5 0,5 (n = 5)	19,6 ± 24,6 4,5 (n = 8)	0,05
Age de survenue de la 1 ^{ère} fracture (années) †	4,0 ± 8,4 1,0 (n = 151)	4,5 ± 9,6 2,0 (n = 103)	3,0 ± 5,4 0,5 (n = 35)	0,6 ± 0,2 0,5 (n = 6)	3,6 ± 3,2 2,0 (n = 7)	0,517
Délai entre l'âge de la première fracture et l'âge au diagnostic (années) †	9,0 ± 14,6 0,0 (n = 101)	9,8 ± 14,3 1,0 (n = 65)	6,5 ± 13,7 0,0 (n = 25)	4,6 ± 10,3 0,0 (n = 5)	14,3 ± 23,5 0,0 (n = 6)	0,528
Taille (cm) ‡	151,0 ± 19,5 (n=223)	157,6 ± 12,1 (n=158)	132,8 ± 24,1 (n=50)	137,7 ± 24,1 (n=6)	136,0 ± 22,3 (n=9)	< 0,001
Poids (kg) ‡	57,5 ± 17,2 (n=216)	61,4 ± 15,8 (n=153)	48,6 ± 18,2 (n=48)	40,0 ± 9,4 (n=6)	51,4 ± 10,9 (n=9)	< 0,001
IMC (kg/cm ²) ‡	25,4 ± 6,3 (n=216)	24,6 ± 15,2 (n=153)	28,0 ± 8,2 (n=48)	21,5 ± 4,3 (n=6)	29,1 ± 8,8 (n=9)	0,019
Histoire familiale *	134/180 (74,4%)	103/133 (77,4%)	23/35 (65,7%)	2/6 (33,3%)	6/6 (100%)	0,024
Utilisation d'un fauteuil roulant *	32/240 (13,3%)	6/168 (3,6%)	19/54 (35,2%)	3/7 (42,9%)	4/11 (36,4%)	<0,001

* nombre de patients / nombre de patients renseignés (pourcentage)

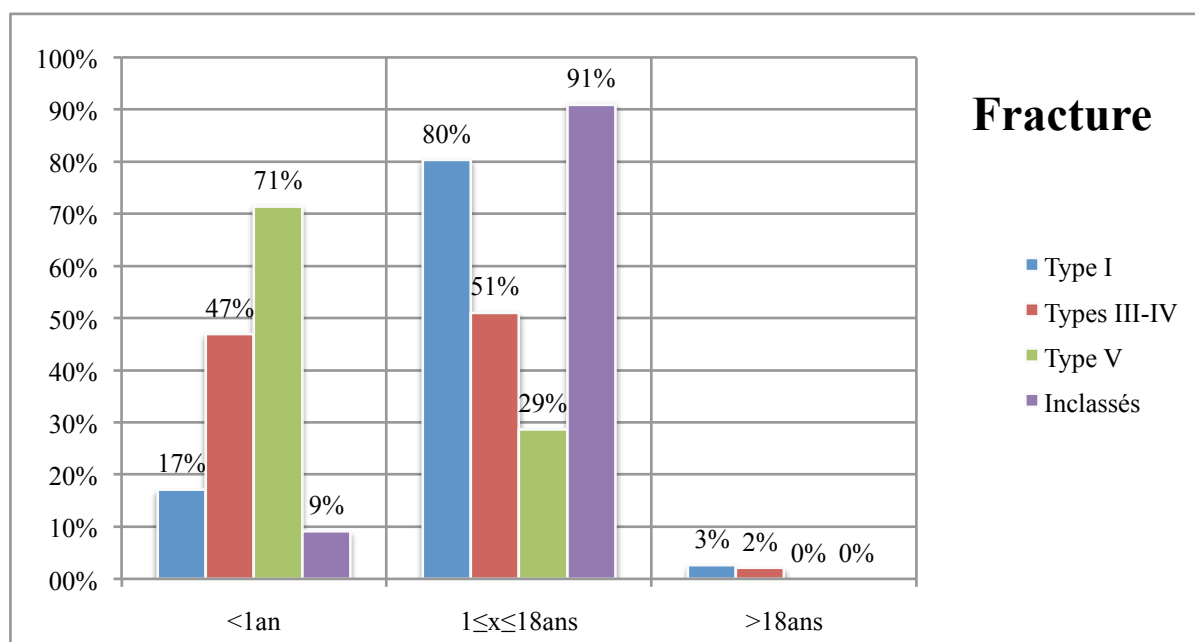
† moyenne ± écart-type et médiane (effectif)

‡ moyenne ± écart-type (effectif)

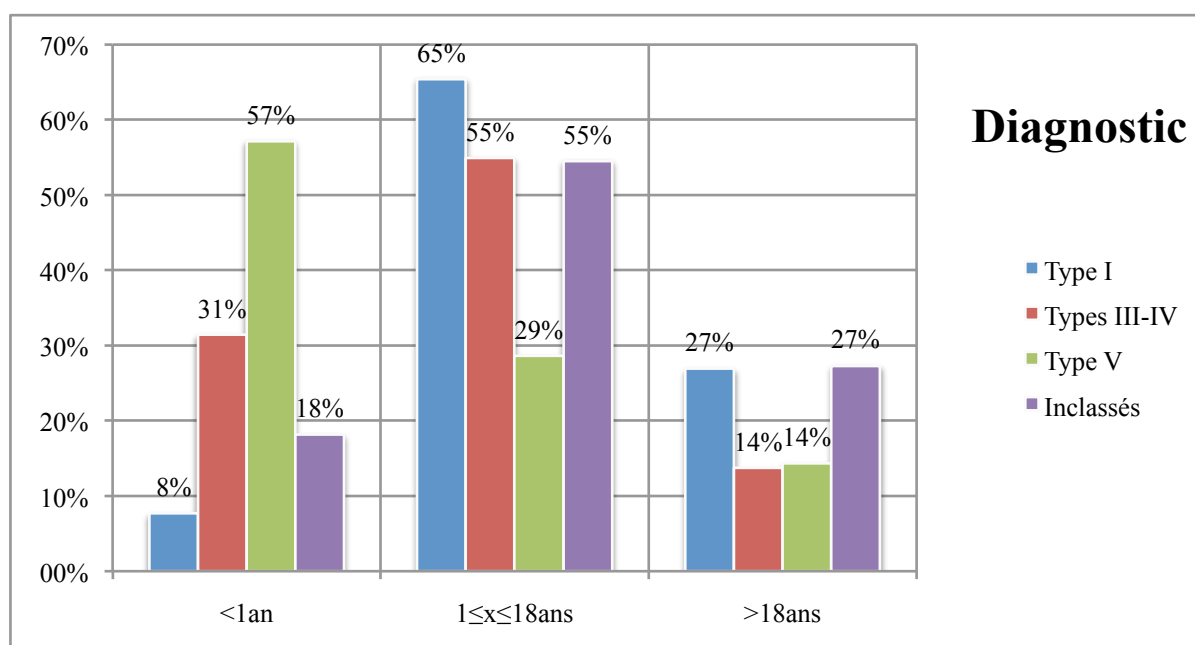
n nombre de patients

Figure 2

Age de survenue de la première fracture et âge au diagnostic selon la classification de Sillence (par catégories d'âge).



$p < 0,001$



$p < 0,001$

Tableau II

Circonstances diagnostiques de l'ostéogénèse imparfaite, selon la classification de Sillence.

	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés	p
Fracture(s) *	215 (93,5%)	149 (93,1%)	49 (94,2%)	7 (100%)	10 (90,9%)	0,876
Anomalie(s) clinique(s) *	14 (6,1%)	11 (6,9%)	3 (5,8%)	0	0	0,717
Densité minérale osseuse basse *	8 (3,5%)	6 (3,8%)	1 (1,9%)	0	1 (9,1%)	0,638
Histoire familiale *	75 (32,6%)	63 (39,4%)	10 (19,2%)	0	2 (18,2%)	0,007
Echographie anténatale *	2 (0,9%)	1 (0,6%)	1 (1,9%)	0	0	0,816
Nombre de patients total et par type d'OI	230	160	52	7	11	-

* nombre de patients renseignés (pourcentage de patients total et par type)

Tableau III

Anomalies cliniques selon la classification de Sillence.

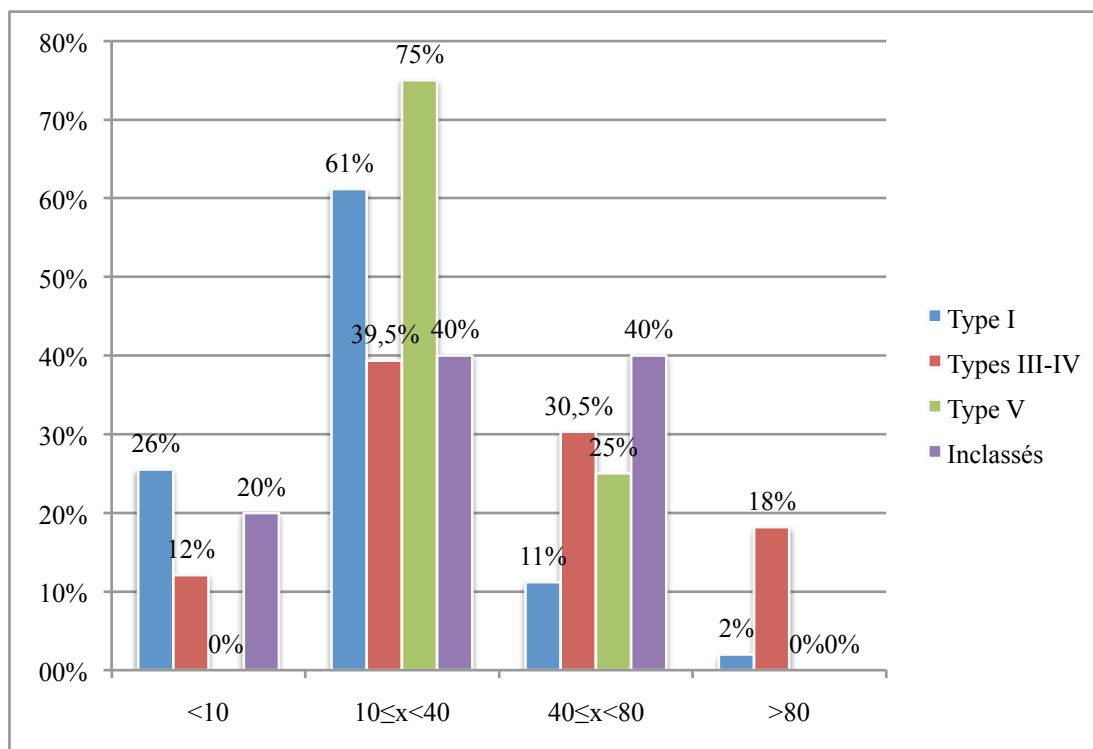
	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés	p
Sclérotiques bleues/grises *	137/156 (87,8%)	111/118 (94,1%)	23/29 (79,3%)	NR †	2/5 (40%)	< 0,001
Dentinogénèse imparfaite *	27/83 (32,5%)	0/50 (0%)	25/28 (89,3%)	0/2 (0%)	3/7 (42,9%)	< 0,001
Surdité/hypoacousie *	57/121 (47,1%)	42/86 (48,8%)	13/26 (50%)	1/1 (100%)	1/8 (12,5%)	0,161
Hyperlaxité ligamentaire *	61/85 (71,8%)	47/64 (73,4%)	11/16 (68,8%)	1/2 (50%)	2/3 (66,7%)	0,881
Scoliose *	107/135 (79,3%)	64/84 (76,2%)	34/38 (89,5%)	¾ (75%)	6/9 (66,7%)	0,283

* nombre de patients / nombre de patients renseignés (pourcentage)

† non renseignés

Figure 3

Nombre de fractures selon la classification de Sillence.



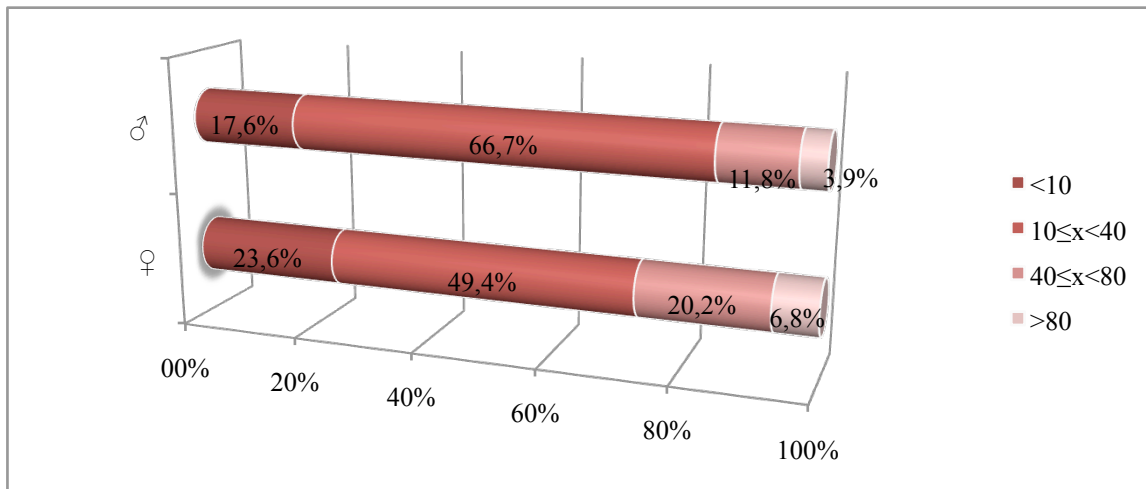
	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés
<10 *	30 (21,4%)	25 (25,5%)	4 (12,1%)	0	1 (20,0%)
10 ≤ x < 40 *	78 (55,7%)	60 (61,2%)	13 (39,4%)	3 (75,0%)	2 (40,0%)
40 ≤ x < 80 *	24 (17,2%)	11 (11,2%)	10 (30,3%)	1 (25,0%)	2 (40,0%)
>80 *	8 (5,7%)	2 (2,0%)	6 (18,2%)	0	0
Nombre de cas renseignés	140	98	33	4	5

* nombre (pourcentage)

p = 0,012

Figure 4

Nombre de fractures selon le sexe.



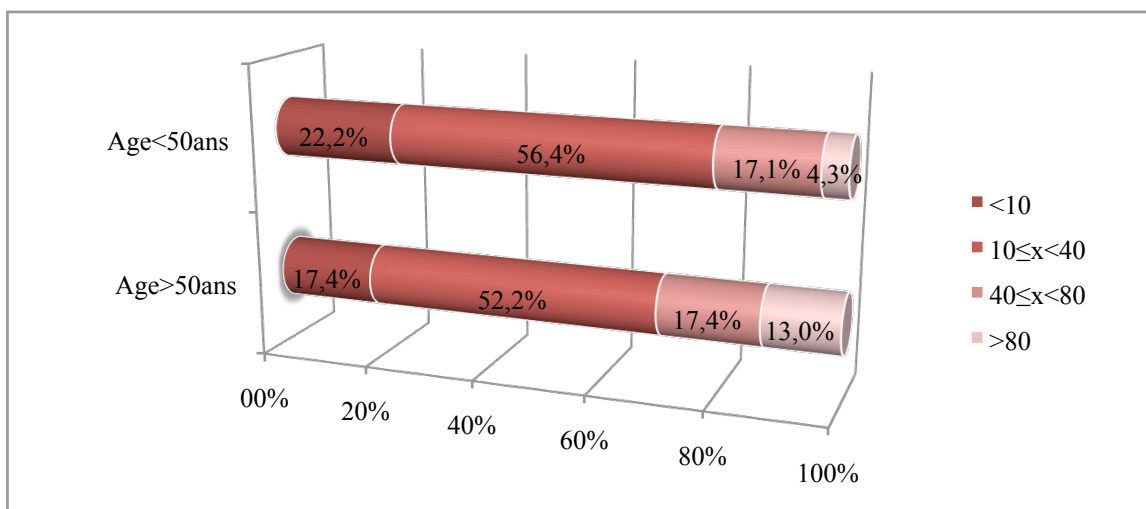
	Nombre de cas renseignés	<10	10≤x<40	40≤x<80	>80
♀ *	89	21 (23,6%)	44 (49,4%)	18 (20,2%)	6 (6,8%)
♂ *	51	9 (17,6%)	34 (66,7%)	6 (11,8%)	2 (3,9%)

* nombre (pourcentage)

p = 0,343

Figure 5

Nombre de fractures selon l'âge chez la femme.



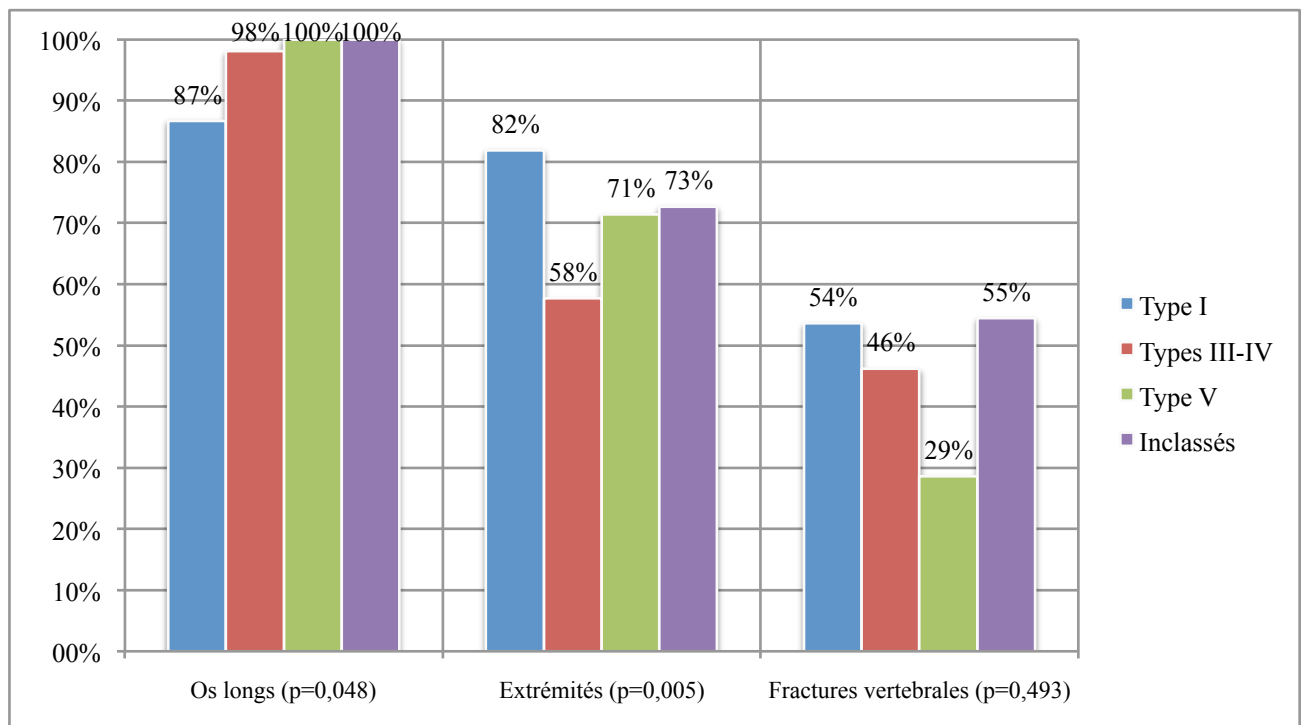
	Nombre de cas renseignés	<10	10≤x<40	40≤x<80	>80
Age>50ans *	23	4 (17,4%)	12 (52,2%)	4 (17,4%)	3 (13,0%)
Age<50ans *	117	26 (22,2%)	66 (56,4%)	20 (17,1%)	5 (4,3%)

* nombre (pourcentage)

p = 0,116

Figure 6

Répartition des sites de fractures selon la classification de Sillence.

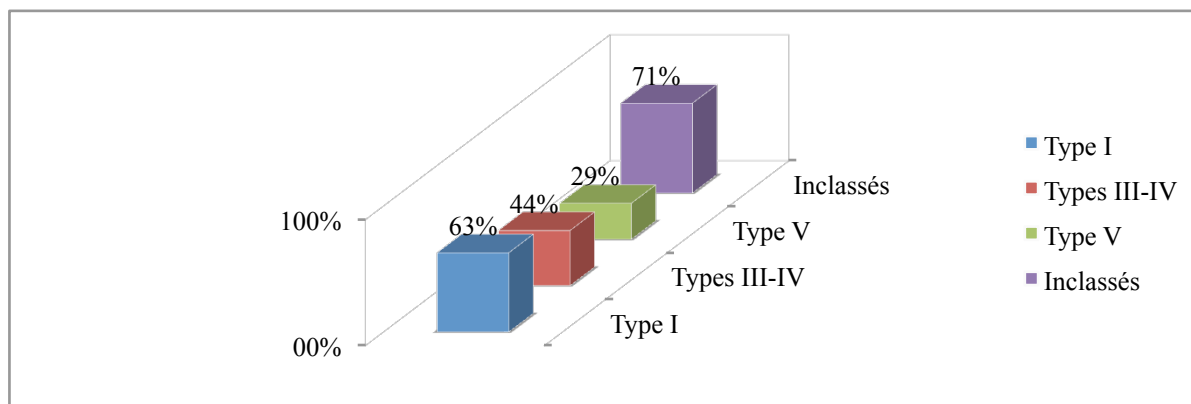


	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés	p
Os longs *	213 (90,3%)	144 (86,7%)	51 (98,1%)	7 (100,0%)	11 (100,0%)	0,048
Extrémités *	179 (75,8%)	163 (81,9%)	30 (57,7%)	5 (71,4%)	8 (72,7%)	0,005
Fractures vertebrales *	121 (51,3%)	89 (53,6%)	24 (46,2%)	2 (28,6%)	6 (54,5%)	0,493
Nombre de cas renseignés	-	166	52	7	11	-

* nombre (pourcentage)

Figure 7

Survenue de fractures lors des deux années précédant le suivi, selon la classification de Sillence.



	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés	p
Fracture(s) *	123 (57,2%)	95/151 (62,9%)	21/48 (43,8%)	2/7 (28,6%)	5/9 (71,4%)	0,048

* nombre de patients / nombre de patients renseignés (pourcentage)

B. Conseil génétique et recherche de mutation

33 patients sur 57 cas renseignés ont bénéficié d'une consultation génétique, soit 57,9% de l'effectif, et la mutation était présente chez 13 patients sur les 15 documentés, soit chez 86,7% de ces patients.

L'étude de ces données selon la classification de Sillence est précisée dans le tableau IV.

Tableau IV

Consultation génétique et présence de la mutation, selon la classification de Sillence.

	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés	p
Consultation *	33/57 (57,9%)	27/43 (62,8%)	4/10 (40%)	1/1(100%)	1/3 (33,3%)	0,361
Mutation *	13/15 (86,7%)	10/11 (90,9%)	3/4 (75%)	NR †	NR †	0,423

* nombre de patients / nombre de patients renseignés (pourcentage)

† non renseignés

C. Audiogramme

Sur les 50 cas renseignés ayant bénéficié de la réalisation d'un audiogramme, ce dernier était anormal chez 29 patients (58%). Il était considéré comme pathologique chez 21 patients sur 36 cas renseignés porteurs d'une ostéogénèse imparfaite de type I (58,3%), chez 6 patients sur 11 cas renseignés porteurs des types III ou IV (54,5%), chez 1 patient porteur du type V, seul cas renseigné (100%) et chez 1 patient inclassé sur 2 cas renseignés (50%), sans différence significative entre les types ($p = 0,842$).

D. Etude des paramètres biologiques

La calcémie était normale chez 135 patients sur 145 renseignés, soit dans 93,1% des cas, basse chez 2 patients (1,4%) et élevée chez 8 patients (5,5%).

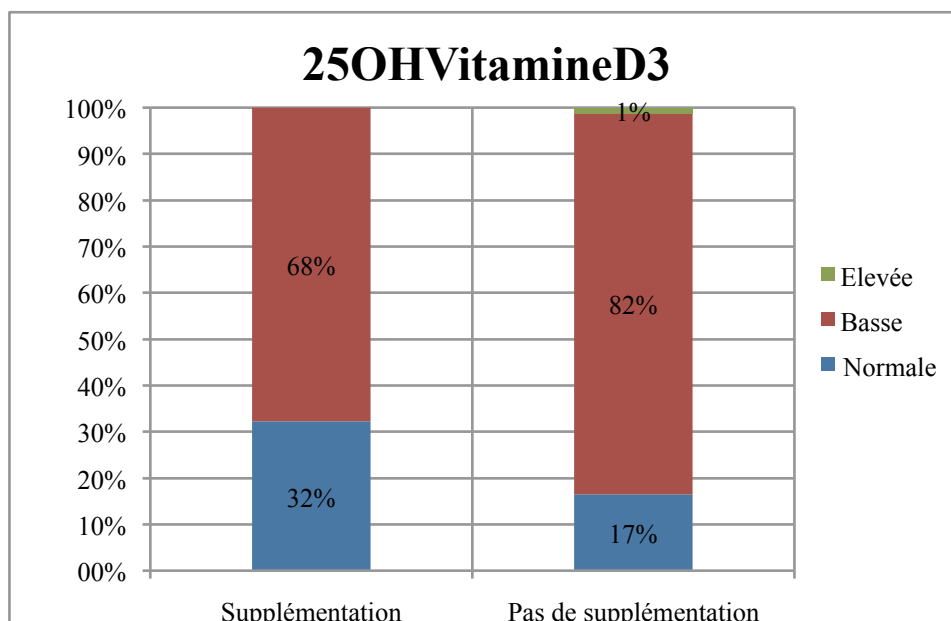
Le taux de 25OHVitamineD3 était normal chez 30 patients sur 133 renseignés, soit dans 22,6% des cas, 54 patients (40,6%) présentaient une insuffisance, 9 patients (6,8%) une carence, 39 patients (29,3%) un taux compris entre 20 et 30 ng/mL – soit 102 patients (76,7%) présentant un taux diminué de 25OHVitamineD3 –, et 1 patient (0,7%) un taux élevé.

La PTH était normale chez 90 patients sur 113 renseignés, soit dans 79,6% des cas, élevée chez 16 patients (14,2%) et basse chez 7 patients (6,2%). Sur les 16 cas présentant une élévation de la PTH, le taux de 25OHVitamineD3 était inférieur à 30 ng/mL chez 15 patients, en faveur d'une hyperparathyroïdie secondaire.

L'interprétation des taux de 25OHVitamineD3 et de PTH en fonction de la prescription antérieure d'une supplémentation vitaminocalcique est caractérisée dans la figure 8. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour les deux paramètres, avec un p respectivement à 0,205 pour la 25OHVitamineD3 et à 0,25 pour la PTH.

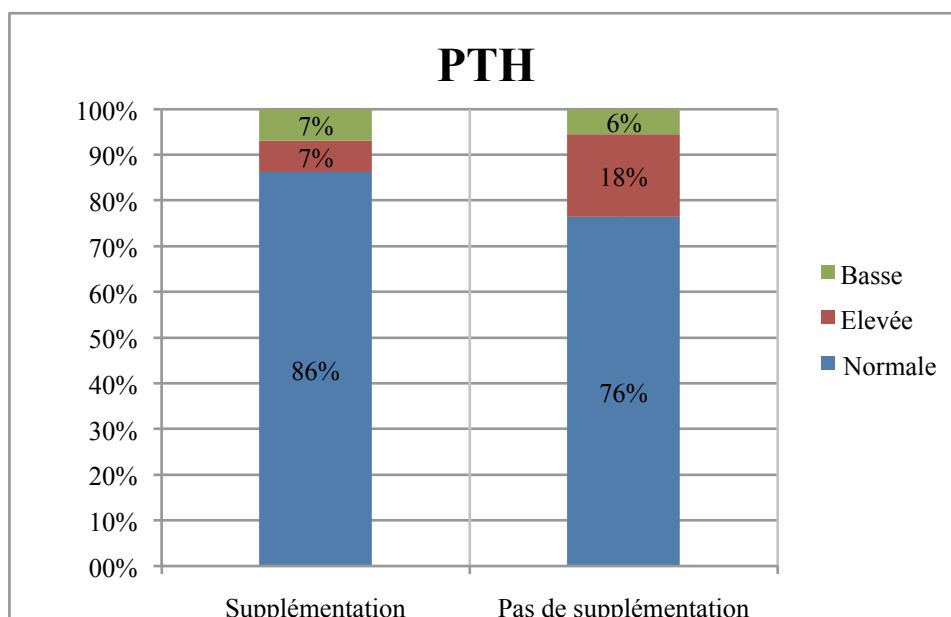
Figure 8

Taux de 25OHVitamineD3 et de PTH en fonction de la notion de supplémentation vitaminocalcique antérieure.



25OHVitamineD3	Supplémentation	Pas de supplémentation
Normale *	10 (32,3%)	14 (16,5%)
Basse *	21 (67,7%)	70 (82,3%)
Elevée *	0	1 (1,2%)
Nombre de cas renseignés	31	85

* nombre (pourcentage)



PTH	Supplémentation	Pas de supplémentation
Normale *	25 (86,2%)	55 (76,4%)
Elevée *	2 (6,9%)	13 (18,1%)
Basse *	2 (6,9%)	4 (5,5%)
Nombre de cas renseignés	29	72

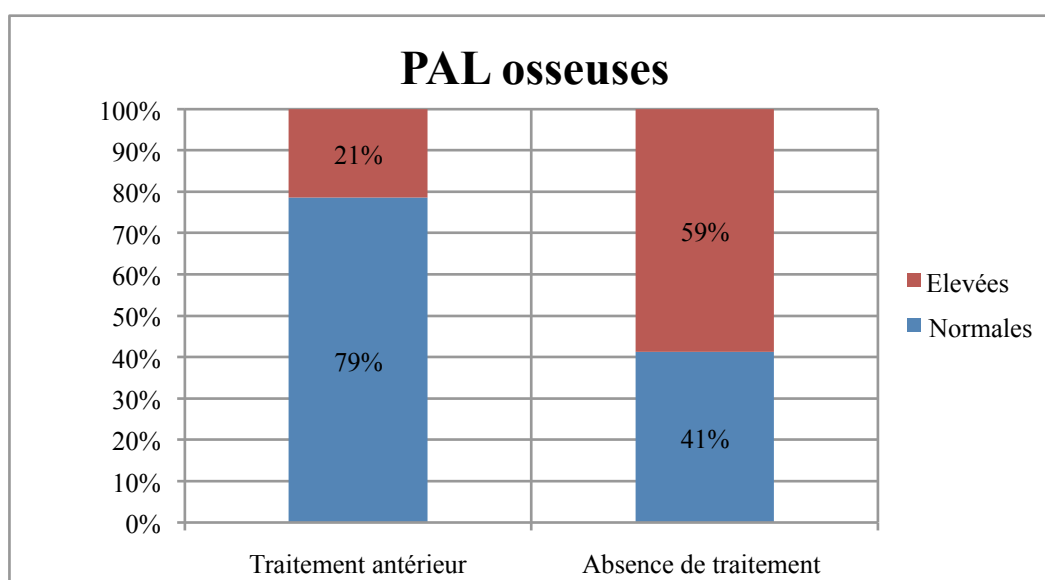
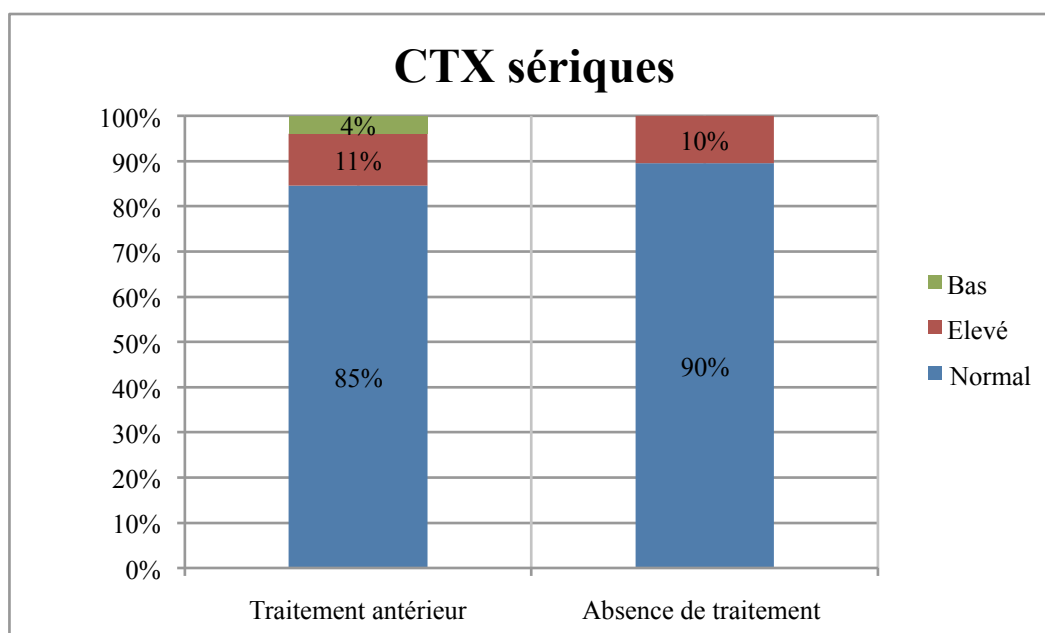
* nombre (pourcentage)

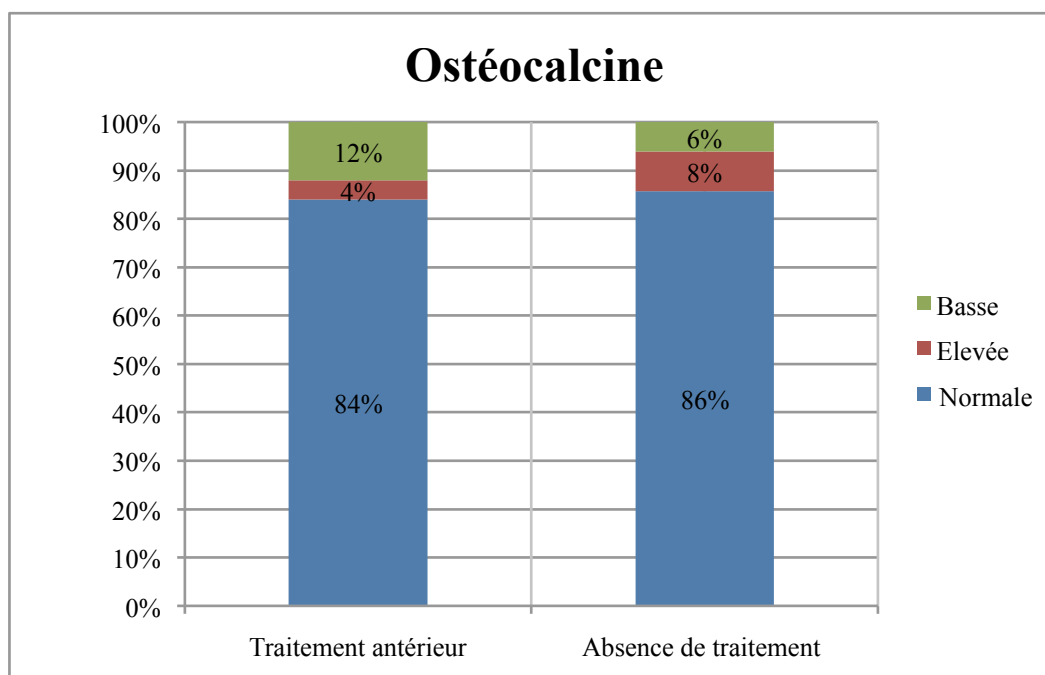
Les CTX sériques étaient normaux chez 56 patients sur 64 renseignés, soit dans 87,5% des cas, élevés chez 7 patients (10,9%) et bas chez 1 patient (1,6%). Les phosphatases alcalines osseuses étaient normales chez 18 patients sur 31 renseignés, soit dans 58,1% des cas, élevées chez 13 patients (41,9%). L'ostéocalcine était normale chez 63 patients sur 74 renseignés, soit dans 85,1% des cas, élevée chez 5 patients (6,8%) et basse chez 6 patients (8,1%).

L'interprétation des marqueurs de remodelage osseux en fonction de la notion de traitement antérieur (tous confondus) est résumée dans la figure 9, avec une différence statistiquement significative établie pour les phosphatases alcalines osseuses ($p = 0,032$) mais pas pour les CTX sériques ($p = 0,333$) et l'ostéocalcine ($p = 0,769$).

Figure 9

Marqueurs de remodelage osseux selon la notion de traitement antérieur.





	Taux	Traitement antérieur	Absence de traitement
CTX * (p = 0,333)	Normal	22 (84,6%)	34 (89,5%)
	Elevé	3 (11,5%)	4 (10,5%)
	Bas	1 (3,9%)	0
	Nombre de cas renseignés	26	38
PAL osseuses * (p = 0,032)	Normal	11 (78,6%)	7 (41,2%)
	Elevé	3 (21,4%)	10 (58,8%)
	Nombre de cas renseignés	14	17
Ostéocalcine * (p = 0,769)	Normal	21 (84,0%)	42 (85,7%)
	Elevé	1 (4,0%)	4 (8,2%)
	Bas	3 (12,0%)	3 (6,1%)
	Nombre de cas renseignés	25	49

* nombre (pourcentage)

E. Etude des paramètres radiologiques

126 patients (52,5%) ont bénéficié de la réalisation de radiographies standard du rachis dorsolombaire au début du suivi. Il a été constaté la présence de fractures vertébrales chez 84 de ces patients (70%).

Ces paramètres sont interprétés selon la classification de Sillence dans le tableau V.

Tableau V

Radiographies standard du rachis dorsolombaire et fractures vertébrales selon la classification de Sillence.

	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés	p
Radiographies *	126/240 (52,5%)	88/168 (52,4%)	26/54 (48,1%)	3/7 (42,9%)	9/11 (81,8%)	0,216
Fractures *	84/120 (70%)	62/87 (71,3%)	14/23 (60,9%)	1/2 (50%)	7/8 (87,5%)	0,47

* nombre de patients / nombre de patients renseignés (pourcentage)

F. Etude des paramètres densitométriques

Il était constaté une ostéoporose au rachis lombaire chez 87 patients soit chez 63,1% de ceux ayant bénéficié de cet examen sur ce site, chez 22 patients soit 23,1% des patients à la hanche totale, et chez 33 patients soit 29,7% des patients au col fémoral. Une ostéopénie était détectée chez 42 patients soit 30,4% au rachis lombaire, chez 43 patients soit 45,3% à la hanche totale, et chez 58 patients soit 52,3% au col fémoral.

Les valeurs absolues de DMO et de T-score sont détaillées dans le tableau VI.

Tableau VI

Valeurs absolues de DMO et de T-score, au rachis lombaire, à la hanche totale et au col fémoral, dans la population totale.

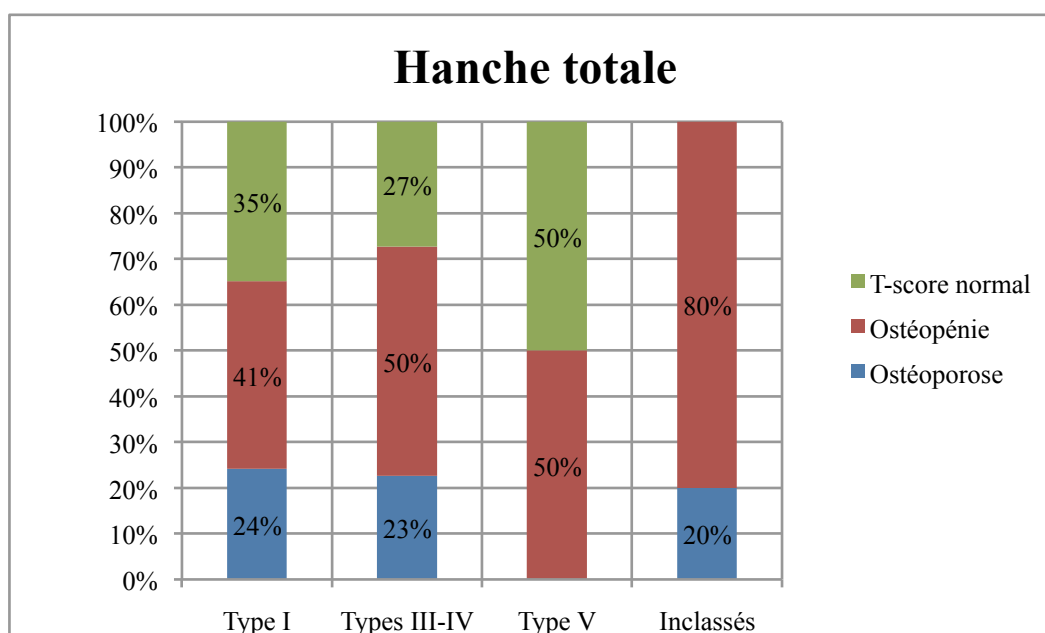
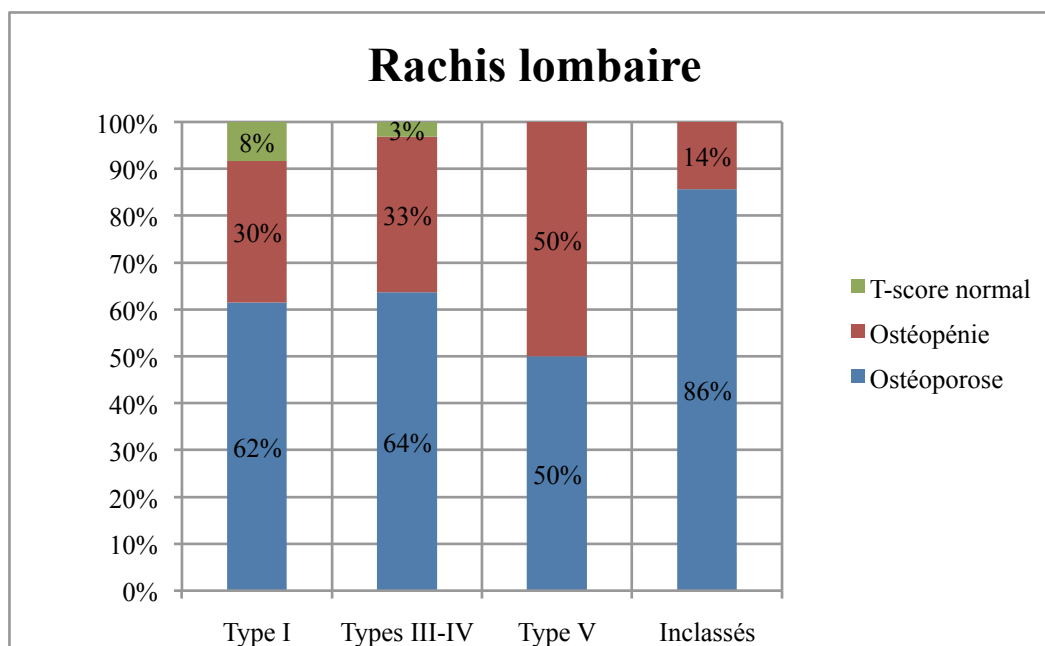
	T-score rachis lombaire	DMO rachis lombaire (g/cm ²)	T-score hanche totale	DMO hanche totale (g/cm ²)	T-score col fémoral	DMO col fémoral (g/cm ²)
Valeur minimale	-6,54	0,372	-4,9	0,368	-4,9	0,339
Valeur maximale	+0,83	1,098	+1,5	1,065	+2,3	1,059
Moyenne ± écart-type	-2,897 ± 1,33	0,758 ± 0,171	-1,685 ± 1,225	0,765 ± 0,146	-1,947 ± 1,192	0,698 ± 0,141
Médiane	-2,92	0,726	-1,6	0,791	-1,9	0,698
Nombre de cas renseignés	138	96	95	68	111	80

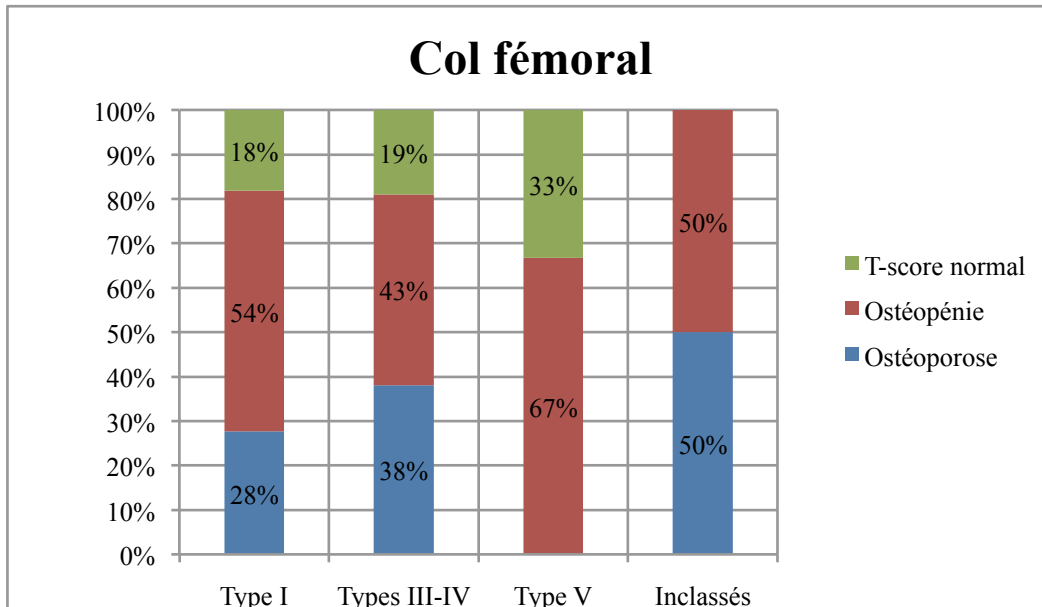
Les T-scores aux 3 sites n'étaient pas significativement différents en fonction de la classification de Sillence ($p = 0,191$ au rachis lombaire, sur un effectif de 141 patients ; $p = 0,254$ à la hanche totale, sur un effectif de 95 patients ; $p = 0,247$ au col fémoral, sur un effectif de 111 patients). Il n'a pas été constaté de corrélation entre les valeurs absolues de T-score aux 3 sites et le poids ($p = 0,18$ au rachis lombaire, sur un effectif de 121 patients ; $p = 0,489$ à la hanche totale, sur un effectif de 83 patients ; $p = 0,456$ au col fémoral, sur un effectif de 102 patients), l'IMC ($p = 0,273$ au rachis lombaire, sur un effectif de 121 patients ; $p = 0,799$ à la hanche totale, sur un effectif de 83 patients ; $p = 0,844$ au col fémoral, sur un effectif de 102 patients), et l'âge ($p = 0,823$ au rachis lombaire, sur un effectif de 138 patients ; $p = 0,435$ au col fémoral, sur un effectif de 111 patients) à l'exception du T-score à la hanche totale pour ce dernier paramètre ($p = 0,031$, sur un effectif de 95 patients).

L'interprétation des T-scores, selon la classification de l'OMS, en fonction de la classification de Sillence, du sexe et de l'âge chez la femme, est décrite dans les figures 10 à 12.

Figure 10

T-score aux 3 sites selon la classification de Sillence.



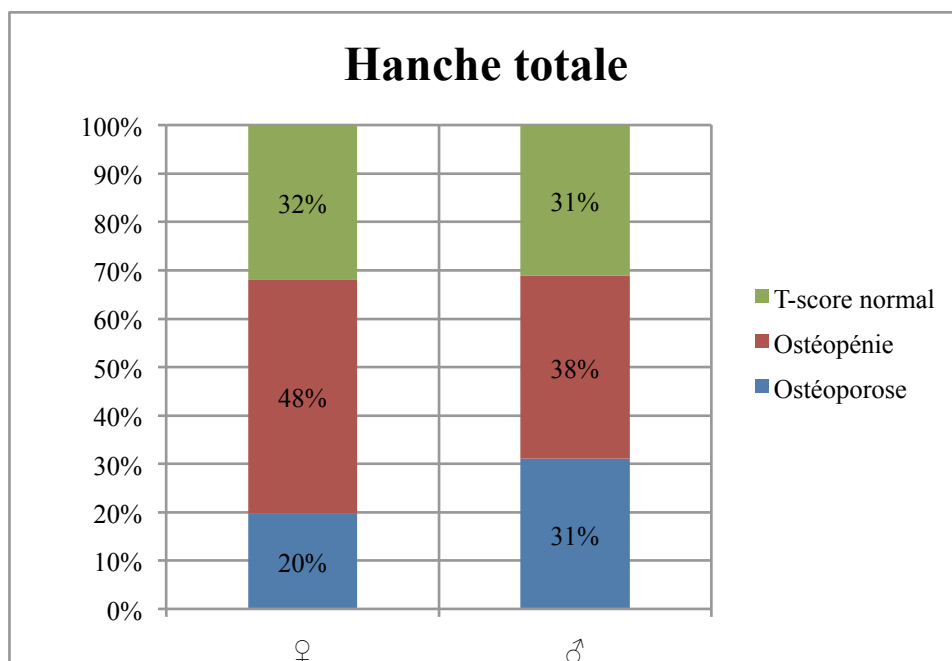
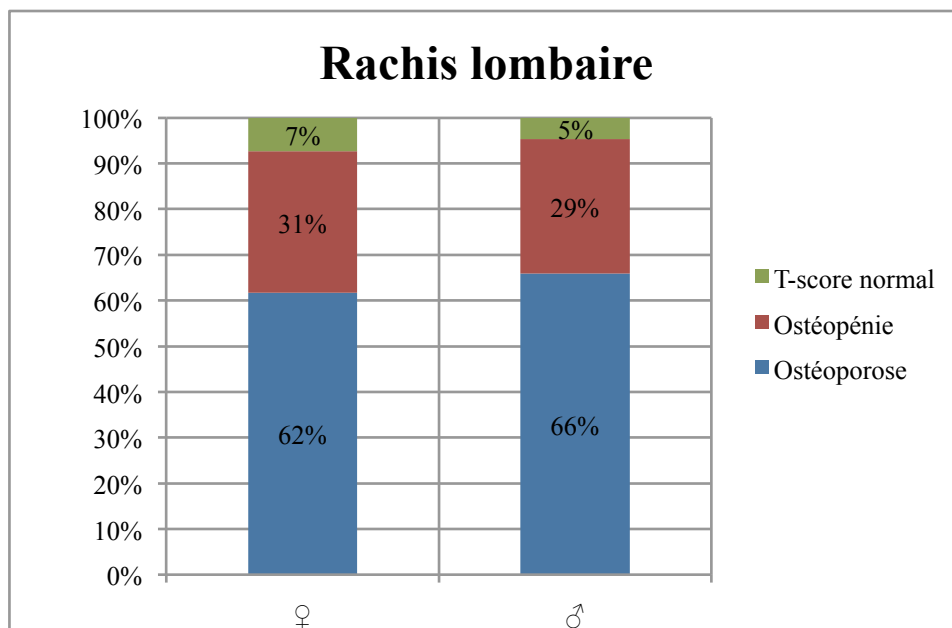


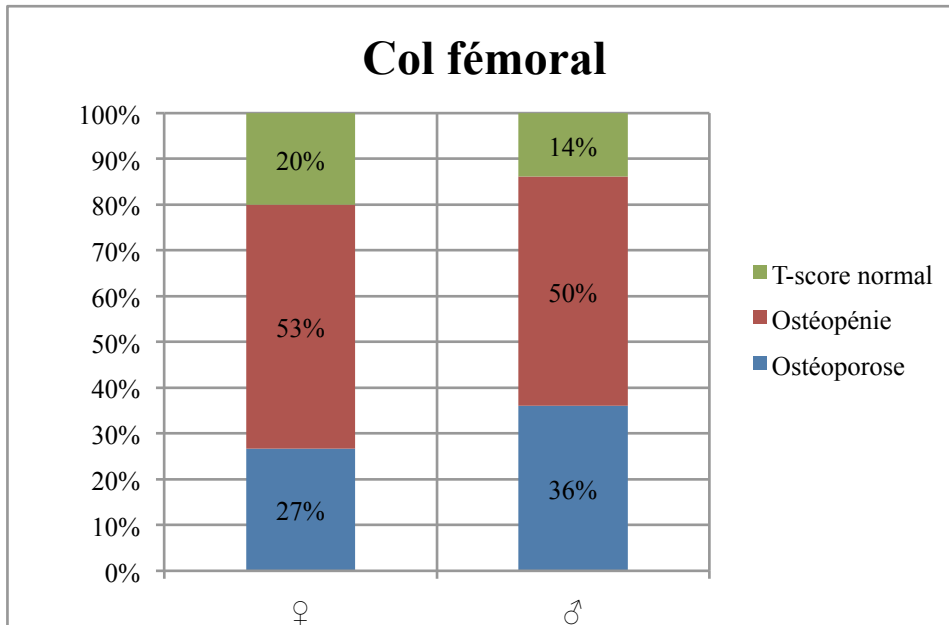
	T-score	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés
Rachis lombaire * (p = 0,724)	Ostéoporose	59 (61,5%)	21 (63,6%)	1 (50,0%)	6 (85,7%)
	Ostéopénie	29 (30,2%)	11 (33,3%)	1 (50,0%)	1 (14,3%)
	T-score normal	8 (8,3%)	1 (3,1%)	0	0
	Nombre de cas renseignés	96	33	2	7
Hanche totale * (p = 0,817)	Ostéoporose	16 (24,2%)	5 (22,7%)	0	1 (20,0%)
	Ostéopénie	27 (40,9%)	11 (50,0%)	1 (50,0%)	4 (80,0%)
	T-score normal	23 (34,9%)	6 (27,3%)	1 (50,0%)	0
	Nombre de cas renseignés	66	22	2	5
Col femoral * (p = 0,786)	Ostéoporose	23 (27,7%)	8 (38,1%)	0	2 (50,0%)
	Ostéopénie	45 (54,2%)	9 (42,9%)	2 (66,7%)	2 (50,0%)
	T-score normal	15 (18,1%)	4 (19,0%)	1 (33,3%)	0
	Nombre de cas renseignés	83	21	3	4

* nombre (pourcentage)

Figure 11

T-score aux 3 sites selon le sexe.



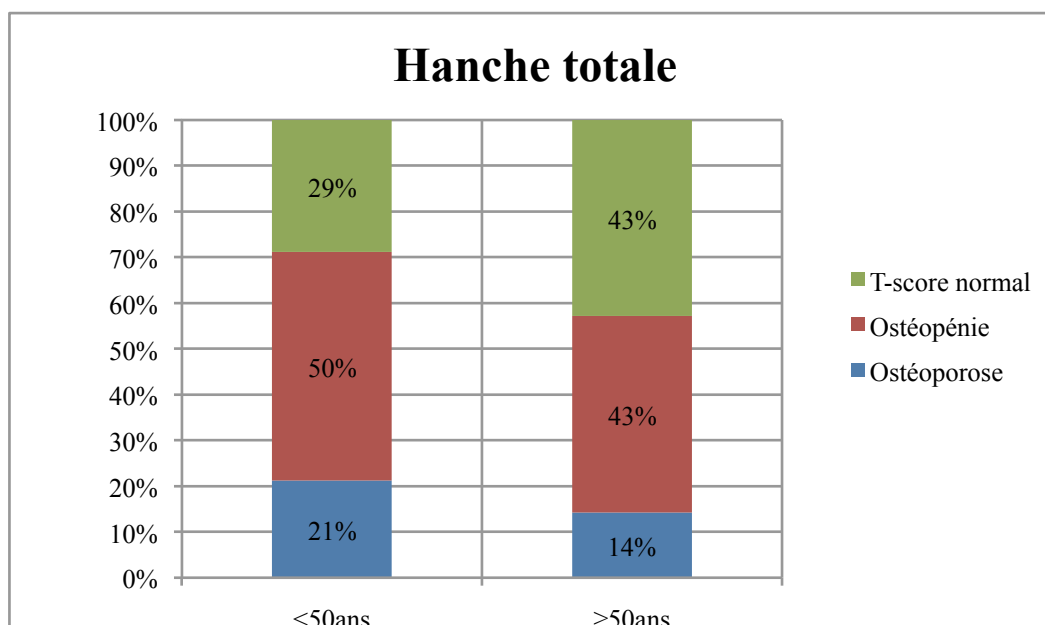
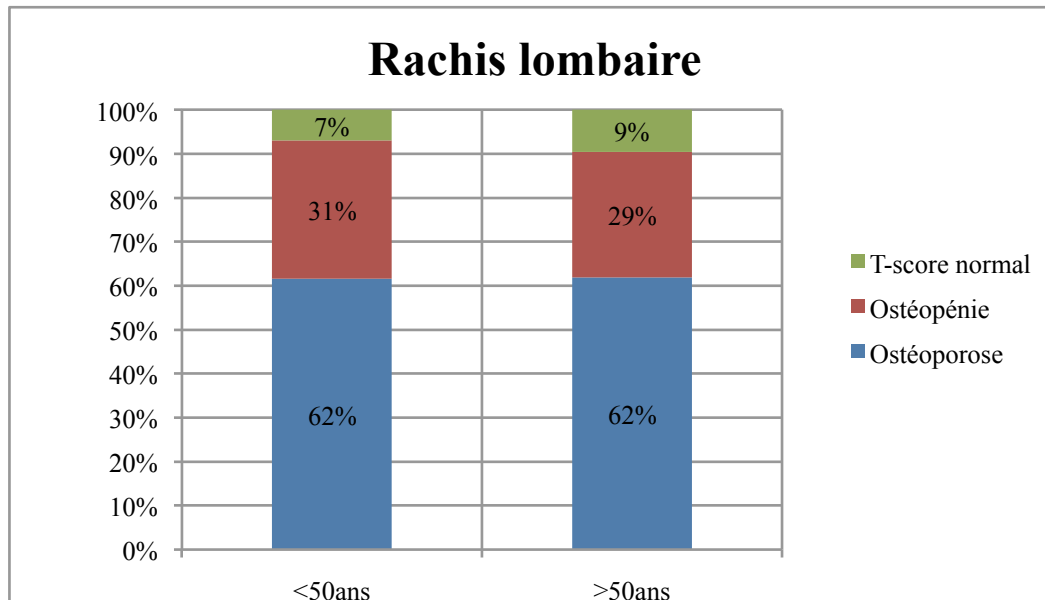


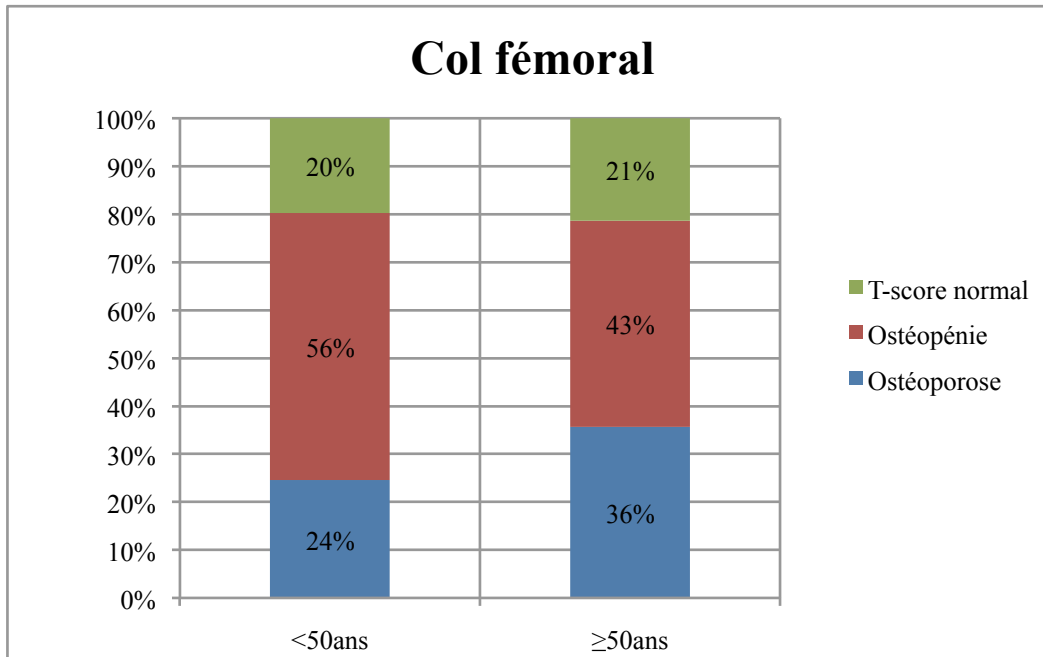
		♀	♂
Rachis lombaire * (p = 0,104)	Ostéoporose	58 (61,7%)	29 (65,9%)
	Ostéopénie	29 (30,9%)	13 (29,5%)
	T-score normal	7 (7,4%)	2 (4,6%)
	Nombre de cas renseignés	94	44
Hanche totale * (p = 0,138)	Ostéoporose	13 (19,7%)	9 (31,1%)
	Ostéopénie	32 (48,5%)	11 (37,9%)
	T-score normal	21 (31,8%)	9 (31,1%)
	Nombre de cas renseignés	66	29
Col fémoral * (p = 0,237)	Ostéoporose	20 (26,7%)	13 (36,1%)
	Ostéopénie	40 (53,3%)	18 (50,0%)
	T-score normal	15 (20,0%)	5 (13,9%)
	Nombre de cas renseignés	75	36

* nombre (pourcentage)

Figure 12

T-score aux 3 sites selon l'âge chez la femme (inférieur à 50 ans ou supérieur ou égal à 50 ans).





	T-score	<50ans	≥50ans
Rachis lombaire * (p = 0,865)	Ostéoporose	45 (61,6%)	13 (61,9%)
	Ostéopénie	23 (31,5%)	6 (28,6%)
	T-score normal	5 (6,9%)	2 (9,5%)
	Nombre de cas renseignés	73	21
Hanche totale * (p = 0,773)	Ostéoporose	11 (21,2%)	2 (14,3%)
	Ostéopénie	26 (50,0%)	6 (42,9%)
	T-score normal	15 (28,8%)	6 (42,9%)
	Nombre de cas renseignés	52	14
Col fémoral * (p = 0,76)	Ostéoporose	15 (24,6%)	5 (35,7%)
	Ostéopénie	34 (55,7%)	6 (42,9%)
	T-score normal	12 (19,7%)	3 (21,4%)
	Nombre de cas renseignés	61	14

* nombre (pourcentage)

Les valeurs absolues de T-score sont étudiées en fonction du nombre de fractures dans le tableau VII, sans différence significative entre les groupes.

Tableau VII

T-score aux 3 sites selon le nombre de fractures.

	Moins de 10 fractures	$10 \leq x < 40$	$40 \leq x < 80$	Plus de 80 fractures	p
T-score rachis lombaire *	-3,179 ± 1,683 (n=17)	-2,688 ± 1,365 (n=39)	-3,387 ± 1,117 (n=15)	-2,537 ± 2,031 (n=6)	0,861
T-score hanche totale *	-1,912 ± 1,315 (n=14)	-1,689 ± 1,075 (n=28)	-1,624 ± 1,814 (n=9)	-0,125 ± 2,298 (n=2)	0,293
T-score col fémoral *	-2,208 ± 1,32 (n=13)	-1,909 ± 0,956 (n=37)	-2,178 ± 1,204 (n=11)	-0,437 ± 2,559 (n=3)	0,132

* moyenne ± écart-type (effectif)

n nombre de patients

G. Etude des paramètres thérapeutiques

Antérieurement au suivi, 52 patients sur 200 renseignés, soit 26%, recevaient une supplémentation calcique, contre 126 patients sur 208 renseignés, soit 60,6%, au décours de la première visite de suivi. 49 patients sur 199 documentés, soit 24,6%, bénéficiaient d'une supplémentation vitaminique D avant le début du suivi, contre 158 patients sur 207 documentés, soit 76,3%, après la première visite de suivi. La prescription de calcium et de vitamine D n'a pas été reconduite pour 3 patients. Il existe une différence significative entre la prescription antérieure et initiale au suivi de calcium, avec un $p < 0,001$, et de vitamine D, avec un $p = 0,001$.

Concernant le traitement « spécifique », celui-ci était reçu avant la première visite de suivi chez 80 patients sur 236 renseignés, soit 33,9%, tous traitements confondus – bisphosphonates oraux dans 12,1% des cas ; bisphosphonates intraveineux dans 7,5% des cas ; fluor dans 1,7% des cas ; calcitonine dans 0,8% des cas ; hormone de croissance GH

dans 0,4% des cas ; traitement hormonal substitutif de la ménopause dans 4,6% des cas ; bisphosphonate oral et intraveineux (successivement) dans 0,8% des cas ; bisphosphonate oral et traitement hormonal substitutif de la ménopause dans 2,9% des cas ; bisphosphonate oral, fluor et calcitonine dans 0,8% des cas ; bisphosphonate intraveineux et GH dans 0,8% des cas ; bisphosphonate intraveineux et traitement hormonal substitutif de la ménopause dans 0,4% des cas ; bisphosphonate oral et fluor dans 0,8% des cas ; 4 cas n'étaient pas renseignés.

D'après la classification de Sillence, 51 patients sur 166 renseignés, soit 30,7% des patients présentant le type I, 21 patients sur 52 renseignés des types III-IV, soit 40,4%, 1 patient sur 7 renseignés du type V, soit 14,3%, et 7 patients sur 11 renseignés inclassés, soit 63,6%, bénéficiaient d'un traitement, sans différence significative entre les groupes ($p = 0,064$).

Au décours de la première visite de suivi, 150 patients sur 231 documentés recevaient un traitement, soit 64,9%. Un bisphosphonate oral était prescrit dans 43,3% des cas, un bisphosphonate intraveineux dans 46% des cas, les autres thérapeutiques dans 8% des cas, et une association de traitements dans 2,7% des cas (bisphosphonate oral et modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes pour une patiente ; bisphosphonate intraveineux et traitement hormonal substitutif de la ménopause pour 3 patientes), avec une différence significative ($p < 0,001$).

Le tableau VIII détaille les traitements reçus au décours de la première visite, selon la notion de traitement antérieur, sans différence significative établie entre les groupes ($p = 0,076$). Ainsi, il était constaté qu'un traitement était instauré chez 97 patients, soit 42,5% de la population totale ou 63,8% de la population non traitée antérieurement. A l'inverse, le traitement était interrompu chez 24 patients, soit 10,5% de la population totale ou 31,6% des patients ayant bénéficié d'un traitement auparavant.

Tableau VIII

Traitements prescrits au décours de la première visite selon la notion de traitement antérieur.

	Total	Patients traités antérieurement	Patients non traités antérieurement
Bisphosphonate oral *	64 (28,1%)	19 (8,3%)	45 (19,8%)
Bisphosphonate intraveineux *	69 (30,3%)	23 (10,1%)	46 (20,2%)
Autres traitements *	12 (5,3%)	7 (3,1%)	5 (2,2%)
Association de traitements *	4 (1,7%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
Non traités *	79 (34,6%)	24 (10,5%)	55 (24,1%)
	228 (100%)	76 (33,3%)	152 (66,7%)

* nombre de patients (pourcentage de patients sur la population totale)

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans les prescriptions thérapeutiques selon la classification de Sillence ($p = 0,899$). 105 patients, soit 65,2% des patients porteurs d'une ostéogénèse imparfaite de type I, 34 patients appartenant aux types III-IV, soit 65,4%, 3 patients du type V, soit 42,9%, et 8 patients inclassés, soit 72,7%, recevaient un traitement au décours de la première visite. Le tableau IX précise ces résultats.

Tableau IX

Traitements prescrits au décours de la première visite de suivi selon la classification de Sillence.

	Total	Type I	Types III-IV	Type V	Inclassés
Bisphosphonate oral *	60 (28,1%)	40 (17,3%)	21 (9,1%)	1 (0,4%)	3 (1,3%)
Bisphosphonate intraveineux *	69 (29,9%)	51 (22,1%)	12 (5,2%)	2 (0,9%)	4 (1,7%)
Autres traitements *	12 (5,2%)	10 (4,3%)	1 (0,4%)	0	1 (0,5%)
Association de traitements *	4 (1,7%)	4 (1,7%)	0	0	0
Non traités *	81 (35,1%)	56 (24,3%)	18 (7,8%)	4 (1,7%)	3 (1,3%)
	231 (100%)	161 (69,7%)	52 (22,5%)	7 (3%)	11 (4,8%)

* nombre de patients (pourcentage de patients sur la population totale)

Il existait une différence significative de prescription thérapeutique selon le nombre de fractures, les patients présentant plus de 80 fractures recevant plus fréquemment un traitement que les autres groupes ($p = 0,016$). Ces résultats sont développés dans le tableau X.

Tableau X

Prescription thérapeutique selon le nombre de fractures.

	Total	Moins de 10 fractures	$10 \leq x < 40$	$40 \leq x < 80$	Plus de 80 fractures
Patients recevant un traitement *	76 (55,9%)	17 (56,7%)	42 (56%)	12 (52,2%)	5 (62,5%)
Patients non traités *	60 (44,1%)	13 (43,3%)	33 (44%)	11 (47,8%)	3 (37,5%)
	136 (100%)	30 (22,1%)	75 (55,1%)	23 (16,9%)	8 (5,9%)

* nombres de patients (pourcentage de patients par catégorie du nombre de fractures)

L'initiation d'un traitement au décours de la première visite de suivi était indiquée devant les événements fracturaires récents, récurrents, multiples ou de localisation vertébrale chez 98 patients sur 123 renseignés (79,7%), une densitométrie osseuse basse chez 53 patients (43,1%), la période (péri)ménopausique chez 17 patientes (13,8%), des douleurs osseuses chez 17 patients (13,8%), un haut remodelage osseux chez 3 patients (2,4%), une profession sollicitante chez 1 patient (0,8%), et une algodystrophie chez 2 patients (1,6%).

Un traitement était instauré chez 80,8% des sujets de moins de 18 ans (21 patients sur 26 renseignés), et chez 63,1% des sujets de plus de 18 ans (128 patients sur 203 renseignés), avec une différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,003$).

Une prise en charge rééducative était prescrite chez 83 patients sur 100 renseignés, soit 83%, sans différence significative selon la classification de Sillence ($p = 0,791$). 50 patients sur 62 renseignés porteurs du type I (80,6%), 24 sur 28 des types III-IV (85,7%), les 3 patients renseignés de type V (100%), et 6 patients sur 7 inclassés (85,7%), en ont bénéficié.

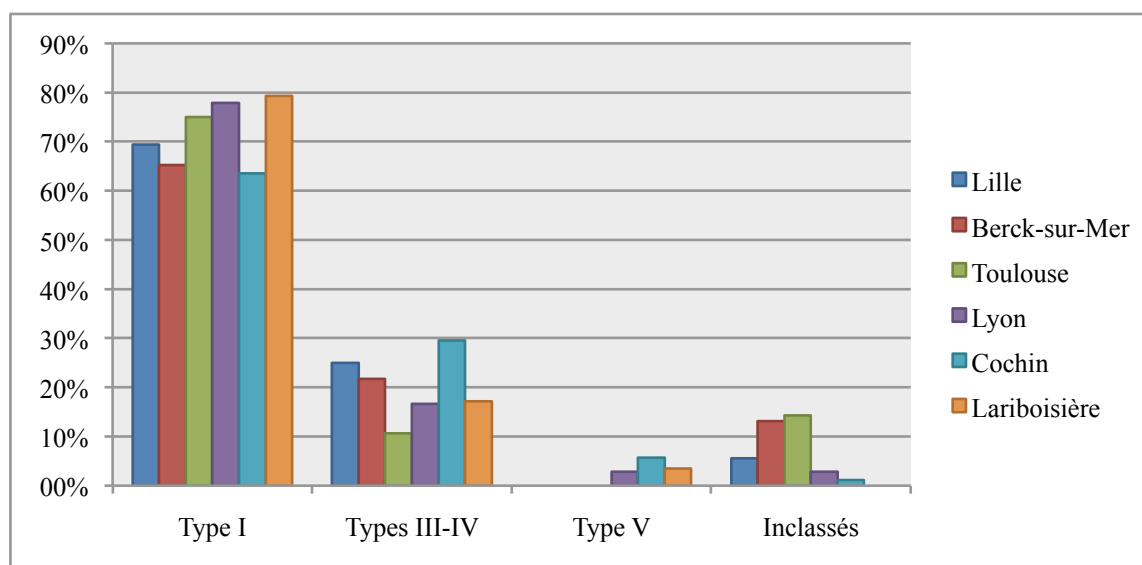
Une chirurgie orthopédique avait été pratiquée chez 95% des patients sur la population totale (134 patients sur 141 renseignés), et chez 93,2% des patients de type I (82 patients sur 88), 97,4% (38 patients sur 39), 100% des patients de type III-IV (les 6 patients renseignés), 100% des patients inclassés (les 8 patients renseignés), sans différence significative entre les groupes ($p = 0,604$).

H. Etude des données par centre

La répartition des patients de chaque centre selon la classification de Sillence est précisée dans la figure 13. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative ($p = 0,062$).

Figure 13

Répartition des patients par centre selon la classification de Sillence.



	Lille	Berck-sur-Mer	Toulouse	Lyon	Cochin	Lariboisière
Type I *	25 (69,4%)	15 (65,2%)	21 (75,0%)	28 (77,8%)	56 (63,6%)	23 (79,3%)
Types III-IV *	9 (25,0%)	5 (21,7%)	3 (10,7%)	6 (16,6%)	26 (29,6%)	5 (17,2%)
Type V *	0	0	0	1 (2,8%)	5 (5,7%)	1 (3,5%)
Inclassés *	2 (5,6%)	3 (13,1%)	4 (14,3%)	1 (2,8%)	1 (1,1%)	0
Total	36	23	28	36	88	29

* nombre (pourcentage)

L'âge au début du suivi et l'âge au diagnostic sont détaillés dans le tableau XI et la figure 14. Il était constaté une différence significative pour le second paramètre ($p = 0,007$) mais non pour le premier ($p = 0,825$).

Tableau XI

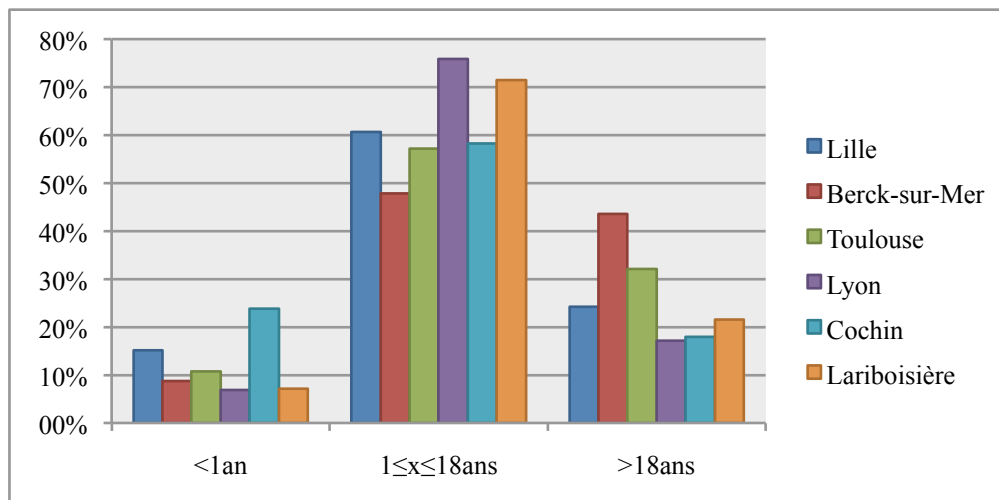
Age au début du suivi selon le centre.

	Lille	Berck	Toulouse	Lyon	Cochin	Lariboisière
Valeur minimale *	7,2	8,2	15,5	7,5	11,6	15,6
Valeur maximale *	65,9	69,1	73,8	77,0	72,9	60,6
Moyenne ± écart-type *	32,4 ± 16,0	34,1 ± 15,9	43,1 ± 16,2	33,2 ± 15,4	37,9 ± 13,5	40,3 ± 11,8
Médiane *	31,9	35,4	42,5	31,0	36,2	40,0
Nombre de cas renseignés	36	22	28	36	87	29

* en années

Figure 14

Age au diagnostic selon le centre.



	Lille	Berck-sur-Mer	Toulouse	Lyon	Cochin	Lariboisière
<1an *	5 (15,2%)	2 (8,7%)	3 (10,7%)	2 (6,9%)	20 (23,8%)	2 (7,1%)
1≤x≤18ans *	20 (60,6%)	11 (47,8%)	16 (57,2%)	22 (75,9%)	49 (58,3%)	20 (71,4%)
>18ans *	8 (24,2%)	10 (43,5%)	9 (32,1%)	5 (17,2%)	15 (17,9%)	6 (21,5%)
Nombre de cas renseignés	33	23	28	29	84	28

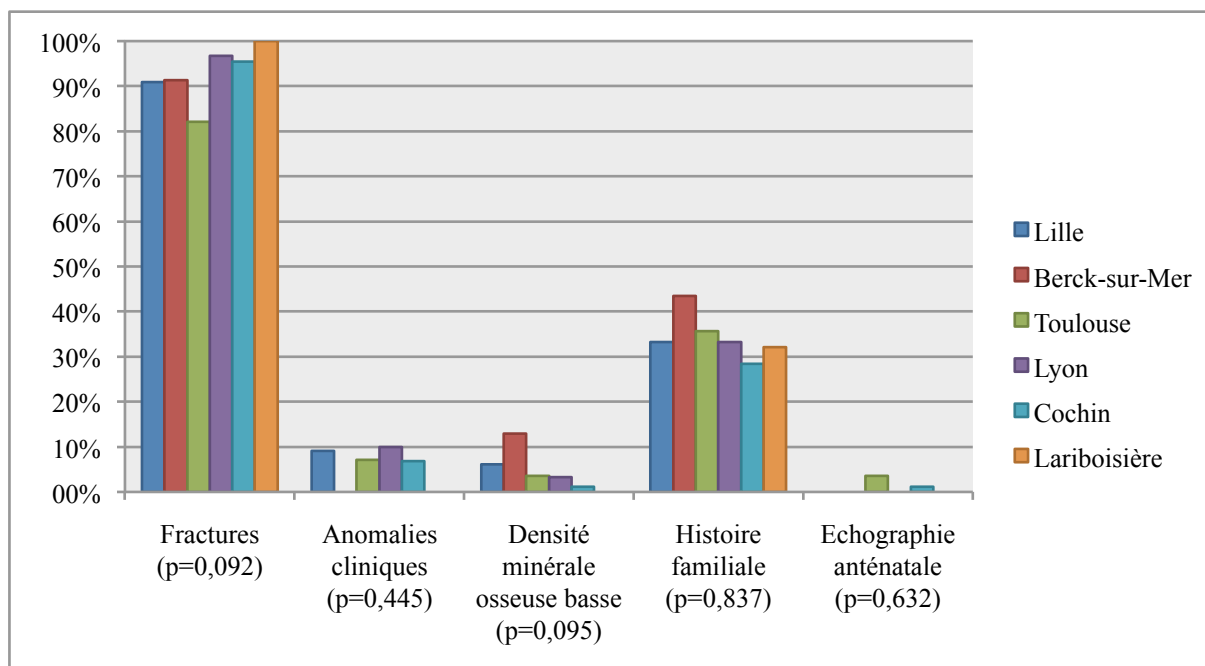
* nombre (pourcentage)

Les circonstances de diagnostic, les indications thérapeutiques et les traitements prescrits selon les centres sont caractérisées dans les figures 15 à 17.

Un traitement était prescrit chez 27 patients soit 75% des patients à Lille, chez 19 patients soit 82,6% des patients à Berck-sur-Mer, chez 21 patients soit 75% des patients à Toulouse, chez 27 patients soit 81,8% des patients à Lyon, chez 39 patients soit 47,0% des patients à Cochin, et chez 17 patients soit 60,7% des patients à Lariboisière, avec une différence significative entre les centres ($p = 0,001$).

Figure 15

Circonstances diagnostiques selon les centres.

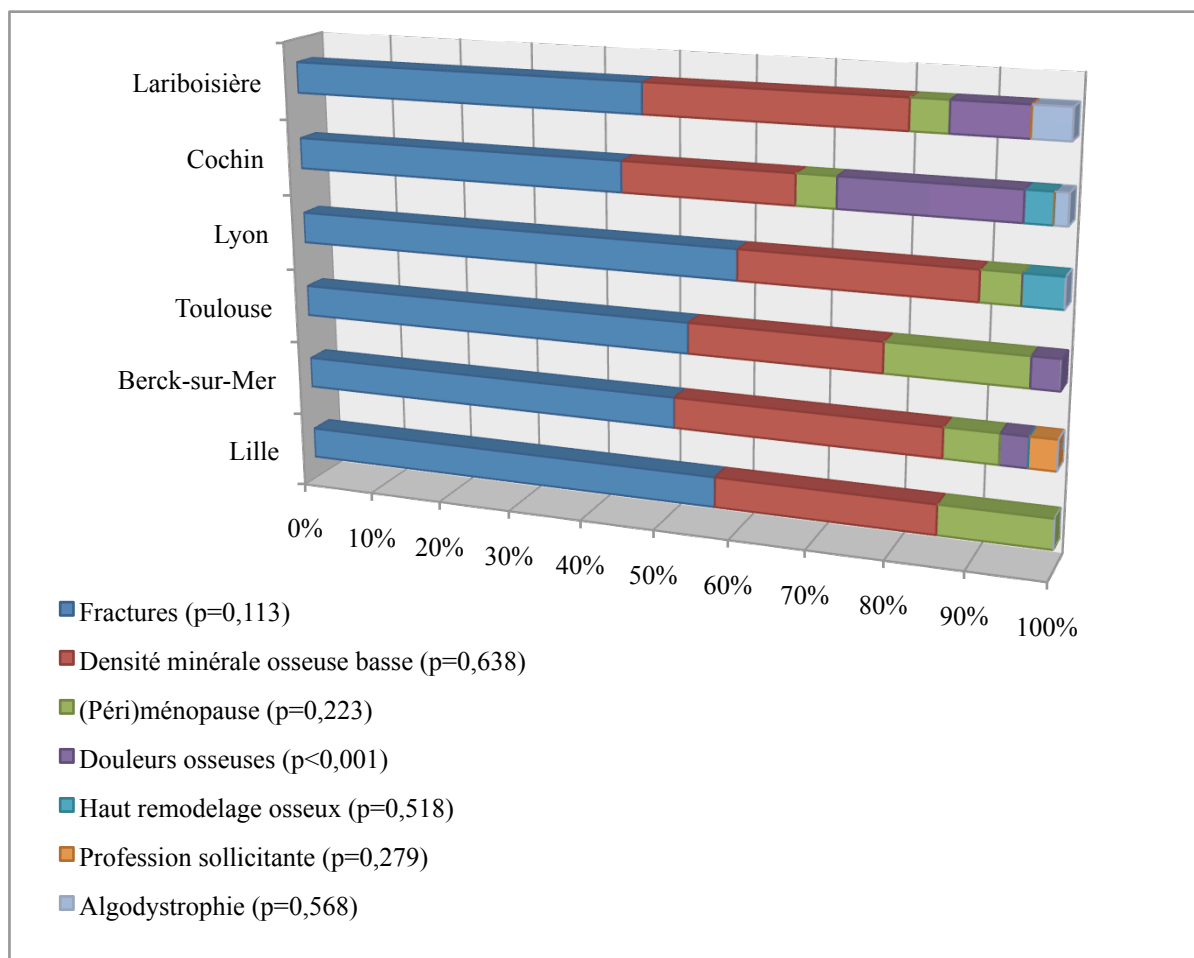


	Lille	Berck-sur-Mer	Toulouse	Lyon	Cochin	Lariboisière	p
Fractures *	30 (90,9%)	21 (91,3%)	23 (82,1%)	29 (96,7%)	84 (95,5%)	28 (100,0%)	0,092
Anomalies cliniques *	3 (9,1%)	0	2 (7,1%)	3 (10,0%)	6 (6,8%)	0	0,445
Densité minérale osseuse basse *	2 (6,1%)	3 (13,0%)	1 (3,6%)	1 (3,3%)	1 (1,1%)	0	0,095
Histoire familiale *	11 (33,3%)	10 (43,5%)	10 (35,7%)	10 (33,3%)	25 (28,4%)	9 (32,1%)	0,837
Echographie anténatale *	0	0	1 (3,6%)	0	1 (1,1%)	0	0,632
Nombre de cas renseignés	33	23	28	36	88	28	-

* nombre (pourcentage)

Figure 16

Indications thérapeutiques selon les centres.

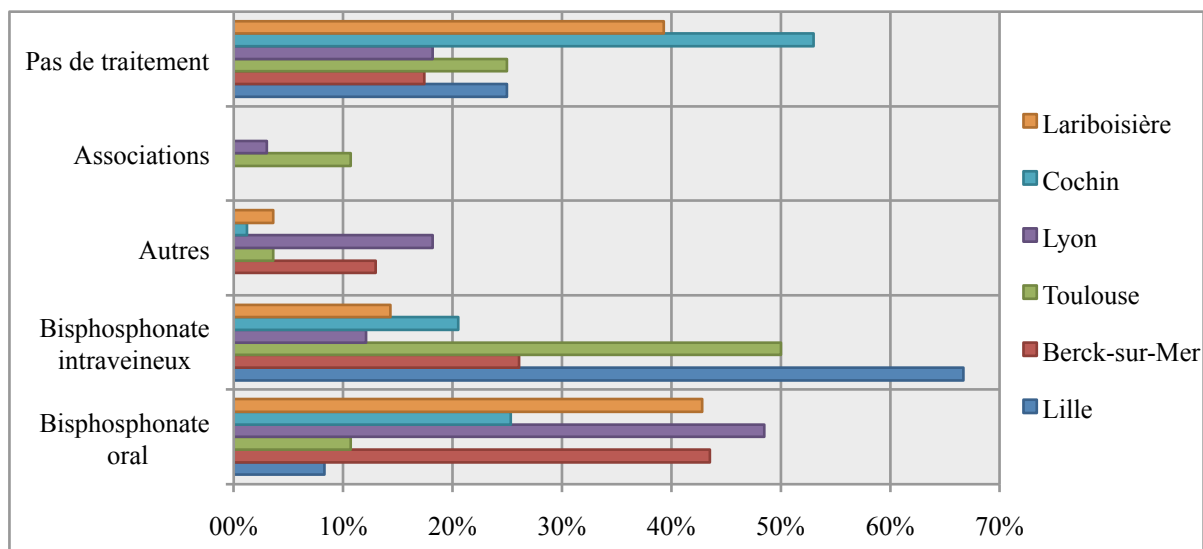


	Lille	Berck-sur-Mer	Toulouse	Lyon	Cochin	Lariboisière	p
Fractures *	20 (100,0%)	15 (88,2%)	15 (78,9%)	12 (75,0%)	26 (72,2%)	10 (66,7%)	0,113
Densité minérale osseuse basse *	10 (50,0%)	10 (58,8%)	7 (36,8%)	6 (37,5%)	13 (36,1%)	7 (46,7%)	0,638
(Péri)ménopause *	5 (25,0%)	2 (11,8%)	5 (26,3%)	1 (6,3%)	3 (8,3%)	1 (6,7%)	0,223
Douleurs osseuses *	0	1 (5,9%)	1 (5,3%)	0	13 (36,1%)	2 (13,3%)	< 0,001
Haut remodelage osseux *	0	0	0	1 (6,3%)	2 (5,6%)	0	0,518
Profession sollicitante *	0	1 (5,9%)	0	0	0	0	0,279
Algodystrophie *	0	0	0	0	1 (2,8%)	1 (6,7%)	0,568
Nombre de cas renseignés	20	17	19	16	36	15	-

* nombre (pourcentage)

Figure 17

Traitements prescrits au décours de la première visite de suivi selon les centres.



	Lille	Berck-sur-Mer	Toulouse	Lyon	Cochin	Lariboisière
Bisphosphonate oral *	3 (8,3%)	10 (43,5%)	3 (10,7%)	16 (48,5%)	21 (25,3%)	12 (42,8%)
Bisphosphonate intraveineux *	24 (66,7%)	6 (26,1%)	14 (50,0%)	4 (12,1%)	17 (20,5%)	4 (14,3%)
Autres *	0	3 (13,0%)	1 (3,6%)	6 (18,2%)	1 (1,2%)	1 (3,6%)
Associations *	0	0	3 (10,7%)	1 (3,0%)	0	0
Pas de traitement *	9 (25,0%)	4 (17,4%)	7 (25,0%)	6 (18,2%)	44 (53,0%)	11 (39,3%)
Nombre de cas renseignés	36	23	28	33	83	28

* nombre (pourcentage)

$p < 0,001$

La durée du suivi selon les centres est documentée dans le tableau XII.

Tableau XII

Durée du suivi selon les centres.

	Lille	Berck	Toulouse	Lyon	Cochin	Lariboisière
Valeur minimale *	0	0	0	0	0	0
Valeur maximale *	11,8	24,0	12,0	25,7	20,6	16,1
Moyenne ± écart-type *	5,1 ± 3,8	10,0 ± 6,5	4,0 ± 3,8	9,7 ± 6,9	4,2 ± 3,9	3,5 ± 4,7
Médiane *	5,3	9,6	3,5	9,1	3,4	1,6

* en années

2. Données de suivi

A. Incidence fracturaire

L'incidence fracturaire diminuait de façon non significative après l'instauration d'un traitement par bisphosphonates, 42 patients sur les 62 sujets non traités antérieurement fracturant dans les deux années précédant le suivi, soit 67,7% des patients, versus 18 patients sur ces 62 sujets recevant un bisphosphonate au décours de la première visite de suivi, soit 29% des patients ($p = 0,093$).

Parmi les patients n'ayant pas fracturé dans les 2 années précédant le suivi, 5 patients sur les 32 (15,6%) bénéficiant d'un traitement par bisphosphonates durant la période précédant la deuxième visite ont fracturé, contre 6 patients sur les 28 (21,4%) n'ayant pas reçu de traitement. Parmi les patients qui ont fracturé dans les 2 années antérieures au suivi, 40 patients sur 62 (64,5%) traités par bisphosphonates durant la période précédant la deuxième visite n'ont pas fracturé, contre 16 patients sur 28 (57,1%) chez les non traités. Il n'était pas constaté de différence significative entre les groupes ($p = 0,562$ pour le premier groupe et $p = 0,504$ pour le deuxième groupe).

33 patients sur les 108 sujets traités par bisphosphonates, soit 30,6%, et 18 patients sur les 58 sujets non traités par bisphosphonates, soit 31%, ont fracturé entre la première et la seconde visite de suivi, sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,949$).

32 patients sur les 89 sujets traités par bisphosphonates, soit 36%, et 12 patients sur les 40 sujets non traités par bisphosphonates, soit 30%, ont fracturé entre la seconde et la troisième visite de suivi, sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,509$).

18 patients sur les 57 sujets traités par bisphosphonates, soit 31,6%, et 11 patients sur les 35 sujets non traités par bisphosphonates, soit 31,4%, ont fracturé entre la troisième et la quatrième visite de suivi, sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,988$).

B. Evolution des CTX sériques

La variation des taux de CTX sériques au cours des 4 premières visites de suivi est précisée dans le tableau XIII.

Tableau XIII

Variation des CTX sériques au cours des 4 premières visites de suivi.

	Δ CTX T1-T0 †	Δ CTX T2-T1 †	Δ CTX T3-T2 †
Valeur minimale *	-90,8	-90,1	-93,5
Valeur maximale *	+457,1	+1400,0	+550,0
Moyenne \pm écart-type *	-16,8 \pm 123,2	+77,4 \pm 290,5	+108,5 \pm 202,0
Médiane *	-51,7	0	+16,4
Nombre de cas renseignés	19	25	20

* en pourcentage

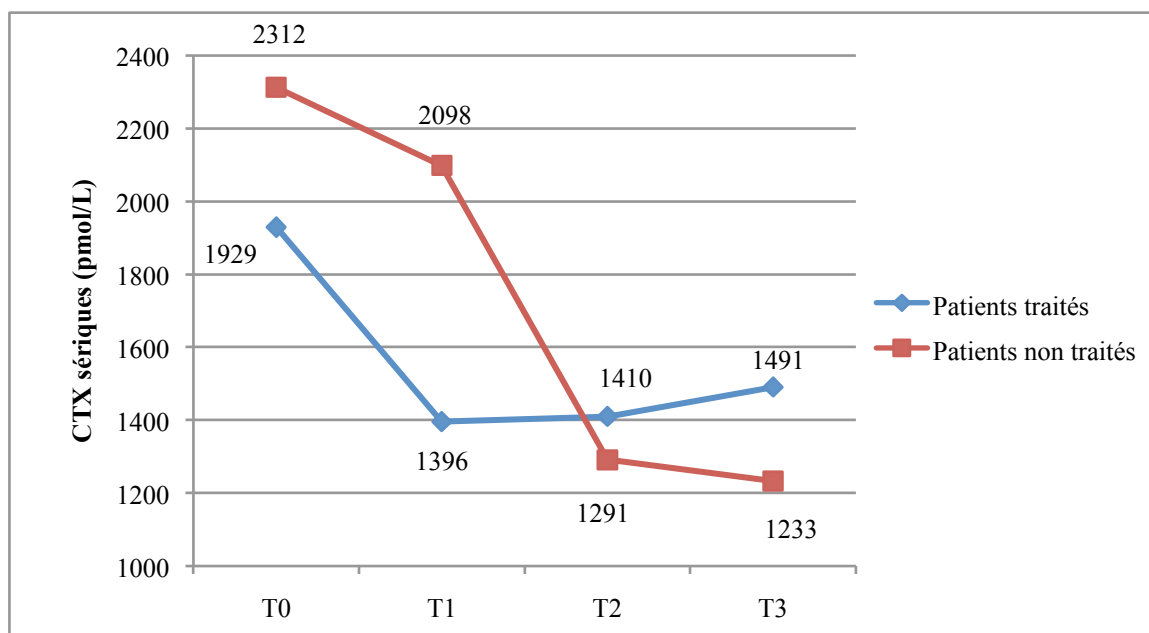
† T0 à T3 : première à quatrième visite de suivi (délai indicatif entre deux visites évalué à 2 ans)

Il n'a pas été montré de différence significative entre les groupes traités et ceux non traités par bisphosphonates, dans l'évolution des taux de CTX sériques lors des 4 premières visites de suivi, y compris en excluant les patients fracturés. Le taux de CTX sériques augmentait en moyenne de 10,1 \pm 44,1% dans le groupe non traité et de 86,5 \pm 253,2% dans le groupe traité entre les 2 premières visites de suivi ($p = 0,635$, avec un effectif de 7 patients). Il augmentait en moyenne de 283,5 \pm 557,3% dans le groupe non traité et de 40,2 \pm 143,9% dans le groupe traité entre la deuxième et la troisième visites de suivi ($p = 0,325$, avec un effectif de 12 patients). Il augmentait en moyenne de 52,7 \pm 153,5% dans le groupe non traité et de 91,6 \pm 148,4% dans le groupe traité entre la troisième et la quatrième visites de suivi ($p = 0,76$, avec un effectif de 8 patients). Ces résultats ne concernaient que les patients n'ayant pas fracturé dans l'intervalle entre les 2 visites.

La figure 18 précise l'évolution des valeurs absolues de CTX sériques de la première à la quatrième visite de suivi, selon la notion de traitement par bisphosphonates.

Figure 18

Evolution des CTX sériques de la première à la quatrième visite de suivi, chez les patients traités et non traités par bisphosphonates, sur l'ensemble de la population.



Les différentes visites sont indiquées par les termes « T0 », « T1 », « T2 » et « T3 ».

Les valeurs minimales et maximales étaient respectivement, de la première à la quatrième visite, chez les patients non traités par bisphosphonate de 442 et 5595 pmol/L, 256 et 5130 pmol/L, 110 et 6254 pmol/L, 543 et 2348 pmol/L, et chez les patients traités par bisphosphonates de 76 et 5202 pmol/L, 77 et 3961 pmol/L, 78 et 3890 pmol/L, 202 et 5124 pmol/L.

Les effectifs étaient respectivement, de la première à la quatrième visite, de 38, 20, 13 et 12 patients pour la population non traitée par bisphosphonate, et de 21, 29, 28 et 21 patients pour celle bénéficiant d'un traitement par bisphosphonates.

C. Evolution de la DMO

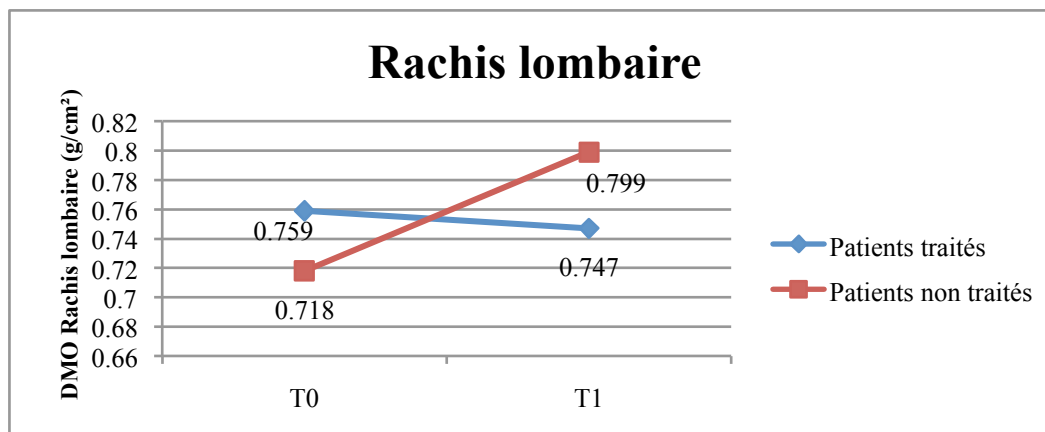
Le délai entre 2 densitométries osseuses était en moyenne de 1,9 ans \pm 1,2 ans, avec une valeur minimale de 3 mois, une valeur maximale de 12,6 ans, et une médiane de 1,6 ans.

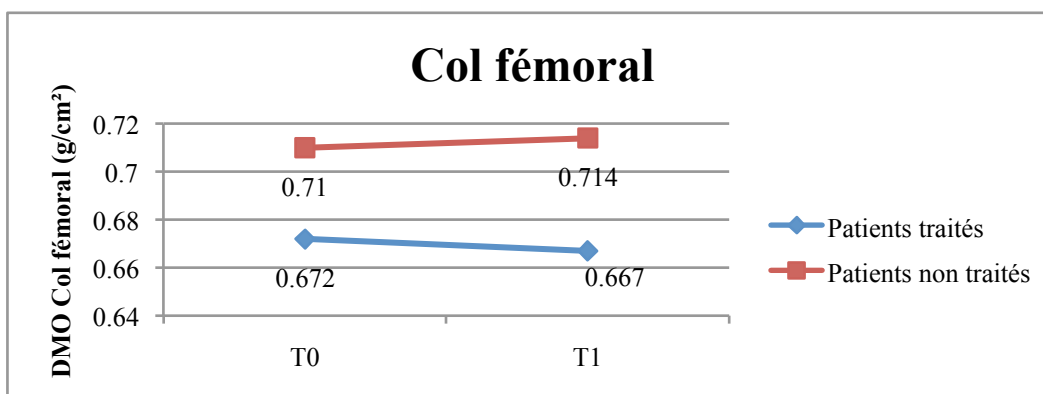
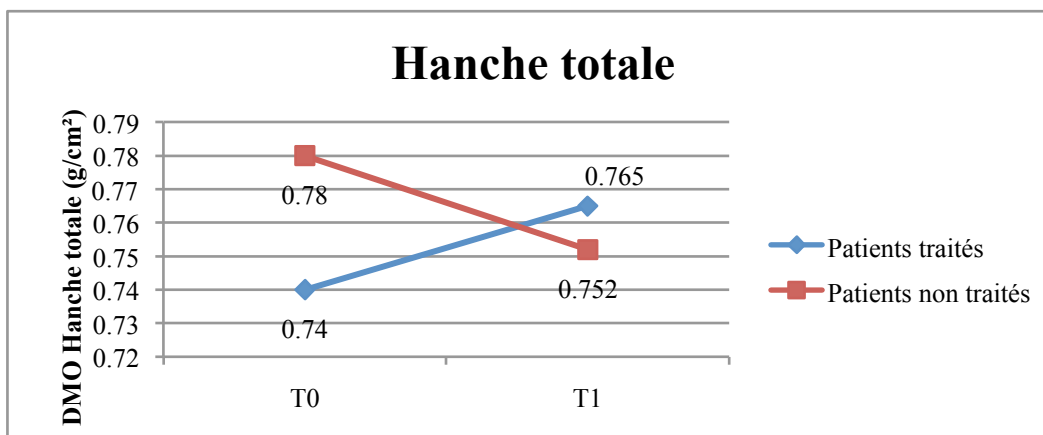
La variation des valeurs de DMO à la hanche totale et au col fémoral entre les 2 premières visites n'était pas statistiquement différente entre les patients traités par bisphosphonates – en moyenne $-1,2 \pm 10,3\%$ à la hanche totale (sur un effectif de 11 patients) et $+4,7 \pm 15\%$ au col fémoral (sur un effectif de 19 patients) – et ceux n'ayant pas reçu de traitement par bisphosphonates – en moyenne $-0,6 \pm 11\%$ à la hanche totale (sur un effectif de 7 patients) et $+3,4 \pm 15,3\%$ au col fémoral (sur un effectif de 9 patients) –, avec un $p = 0,333$ et un $p = 0,434$ respectivement. Il existait une différence significative pour l'analyse de ces données sur le site rachis lombaire, avec une moyenne de $-0,1 \pm 12,6\%$ chez les patients traités (sur un effectif de 27 patients) versus $+10,3 \pm 17,2\%$ chez les sujets non traités par bisphosphonates (sur un effectif de 17 patients) ($p = 0,026$).

Ces valeurs sont définies dans la figure 19.

Figure 19

Evolution de la DMO aux 3 sites entre la première et la deuxième visite, chez les patients traités et non traités par bisphosphonates.





Les temps « T0 » et « T1 » correspondent respectivement à la première et à la seconde visite de suivi.

D. Durée de traitement

La durée moyenne de traitement, toutes molécules confondues, était de $5,6 \pm 5,3$ ans, avec une valeur minimale nulle – du fait de l'absence de suivi ultérieur –, une valeur maximale de 25,8 ans, et une médiane de 4,2 ans.

IV. Discussion

Les principales caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques de patients adultes porteurs d'une ostéogénèse imparfaite ont été analysées dans ce travail, au sein d'une vaste cohorte.

L'âge au début du suivi était tardif et la durée moyenne de suivi courte. Ces données corroborent la notion de difficulté de suivi chez l'adulte.

Le diagnostic était généralement posé devant la présence d'antécédents fracturaires et d'une histoire familiale d'ostéogénèse imparfaite. Ces deux paramètres sont communément employés dans les études sur l'ostéogénèse imparfaite pour l'inclusion des patients. Une densité minérale osseuse basse n'était que rarement évoquée pour orienter le diagnostic.

Peu d'études ont été menées sur l'évaluation des caractéristiques cliniques et paracliniques de patients atteints d'une ostéogénèse imparfaite, notamment chez l'adulte. Aucune n'a pu obtenir un effectif aussi conséquent que dans notre travail. A notre connaissance, il n'existe, dans la littérature, qu'une seule étude rétrospective superposable à la nôtre, celle de l'équipe de Lin (22) : 48 dossiers de patients porteurs d'une ostéogénèse imparfaite, dont 33 femmes et 15 hommes, ont été examinés. La répartition selon la classification de Sillence était différente de celle de notre population, avec 19 patients de type I (39,6%), 10 patients de type III (20,8%) et 19 patients de type IV (39,6%). Les enfants étaient inclus, avec un âge minimal de 2 mois, l'âge maximal étant de 53 ans. La prévalence de la coloration bleue des sclérotiques était relativement proche de celle que nous avons obtenue (75% au total), sur l'ensemble de la population et entre les types, sans différence significative cependant dans leur étude. Comme dans notre travail, il était constaté une différence significative entre les types d'ostéogénèse imparfaite pour la taille, le poids, la dentinogénèse imparfaite, l'autonomie et l'histoire familiale, avec des proportions cependant différentes. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour la scoliose, contrairement à Lin, qui indiquait une plus grande fréquence de l'anomalie clinique dans les types III et IV. L'hypoacousie était moins fréquente (8%), probablement liée à l'âge plus jeune de cette population, sans différence significative entre les groupes comme retrouvé dans notre étude.

La comparaison de nos résultats avec les différents travaux publiés objective une certaine similitude des données cliniques. Dans l'étude de population de Wekre, comportant des sujets âgés de plus de 25 ans (23, 24), la répartition des types d'ostéogénèse imparfaite selon la classification de Sillence est similaire. Deux patients restaient inclassés, comme dans le plupart des travaux et le nôtre. L'âge au diagnostic était plus précoce dans les types III et IV

que dans le type I, comme dans notre travail, ce qui n'est pas surprenant, les types III et IV ayant un phénotype plus sévère que le type I. De même, en comparaison avec notre étude, au sein de la population totale, les signes cliniques étaient en proportion quasi identiques, excepté pour la dentinogénèse imparfaite moins fréquente dans leur étude (19% de la population totale versus 32,5%), et distribués de façon superposable entre les groupes, avec une différence significative pour la coloration des sclérotiques, la dentinogénèse imparfaite, la taille et l'histoire familiale entre les type I et III-IV. Il n'existait pas de différence significative pour l'hypoacousie, comme dans notre étude et les autres travaux. La prédominance de la scoliose chez les patients de types III et IV était également retrouvée, mais avec une différence significative contrairement à notre travail. L'usage du fauteuil roulant était plus fréquent chez leurs patients quelque soit le type d'ostéogénèse imparfaite. Nous retrouvions plus de fractures chez nos patients, avec 78,6% de patients présentant plus de 10 fractures, contre 66% dans leur population. Wekre dénombrait 32% de patients victimes de fractures vertébrales, contre 70% dans notre population, et seulement 49% avaient bénéficié de la réalisation de radiographies standard, relativement proche de notre résultat (52,5%), qui pourrait en partie être expliqué par l'absence de symptomatologie douloureuse rachidienne n'incitant pas à la réalisation de cet examen. 54% de leurs patients avaient présenté des fractures autres que vertébrales, versus 90,3% dans notre population. Il n'a pas été démontré de corrélation entre l'âge chez la femme et le nombre de fractures, comme dans notre étude, contrairement à ce qui était décrit par Paterson (21), mais il a été suggéré une association significative entre le type d'ostéogénèse imparfaite, le sexe et le nombre de fractures, à l'inverse de notre travail.

Dans l'étude de Braga (25), dans laquelle les patients étaient âgés de plus de 18 ans, les valeurs moyennes de taille, de poids et d'IMC étaient comparables avec celles de notre population, y compris selon les groupes. L'âge moyen était également superposable, sauf pour les types III et IV qui étaient plus jeunes dans leur étude.

Gatti (26) retrouvait également, au sein de sa population adulte, des valeurs de taille et de poids proches des nôtres, avec de façon attendue une différence significative entre les patients porteurs d'ostéogénèse imparfaite et les cas contrôles.

Dans notre travail, la calcémie et la PTH étaient normales dans la très grande majorité des cas, ce qui est habituellement retrouvé dans les études (24, 27). La 25OHVitamineD3 était basse dans la plupart des cas, plus souvent normale lorsqu'une supplémentation vitaminocalcique

était instaurée, sans différence significative, les résultats demeurant variables selon les études (24, 25). L'observance n'était cependant pas précisée.

Les CTX sériques et l'ostéocalcine étaient dans la majorité des cas normaux, tandis que les résultats étaient partagés pour les phosphatases alcalines, élevées dans un peu moins de la moitié des cas. Il a été montré une différence significative pour ce dernier paramètre, dont la valeur était plus souvent normale lorsqu'un traitement était reçu. Une tendance comparable était suggérée pour l'ostéocalcine, avec des valeurs plus souvent basses dans le groupe traité et élevées dans le groupe non traité, sans significativité cependant, concernant les valeurs en dehors de la norme. Il n'était pas montré de différence concernant le taux de CTX sériques selon la notion de traitement antérieur, mais une petite proportion des patients avaient des taux au-dessous de la normale sous traitement, ce qui n'était pas le cas du groupe non traité. Ces résultats sont probablement liés au mécanisme d'action des bisphosphonates. L'interprétation des résultats doit rester prudente, les effectifs étant réduits et notre étude rétrospective.

Il n'a pas été établi de consensus quant aux valeurs des marqueurs de remodelage osseux dans l'ostéogénèse imparfaite, qui sont tantôt normales ou basses, tantôt élevées selon les études (24, 25, 27, 28).

Une ostéoporose densitométrique était plus souvent présente au rachis lombaire, dans deux tiers des cas, qu'aux autres sites, respectivement dans un quart des cas à la hanche totale et dans un tiers des cas au col fémoral. Wekre retrouvait une ostéoporose dans 21% des cas à la hanche totale, et dans 10% des cas sur le site corps entier (le site col fémoral n'a pas été évalué et ce paramètre sur le site rachis lombaire n'a pas été renseigné). Nos valeurs étaient plus basses au rachis lombaire et à la hanche totale que celles mesurées par Wekre dans sa cohorte, équivalentes à celles de Cepollaro au rachis lombaire (28), et légèrement plus élevée que celles de Gatti au rachis lombaire et au col fémoral. Wekre a montré une différence significative pour les valeurs de DMO entre le type III et les types I et IV sur la mesure au corps entier, mais pas aux autres sites. Le seul paramètre clinique pour lequel une différence significative a été suggérée dans notre travail est l'âge pour le site col fémoral. Les valeurs de T-score n'étaient pas statistiquement différentes selon le nombre de fractures, mais les patients présentant plus de 80 fractures avaient, de façon contradictoire, des T-scores plus élevés, les effectifs étant toutefois restreints (n = 6 pour le rachis lombaire ; n = 2 pour la hanche totale ; n = 3 pour le col fémoral). L'équipe de Wekre a, quant à elle, démontré une relation entre ces deux paramètres, l'évaluation ayant été réalisée sur une population plus

conséquence que la nôtre, avec une systématisation de la réalisation de l'examen et du recueil des données. Le délai moyen entre deux densitométries osseuses était de 22,8 mois dans notre travail, et de 52,2 mois pour les patients traités et de 39,5 mois pour les patients non traités, dans l'étude observationnelle non randomisée de Shapiro (29).

Un traitement spécifique était prescrit chez deux tiers des patients, le plus souvent chez les patients de types III et IV, sans différence significative, généralement un bisphosphonate oral ou intraveineux dans 89,3% des cas, avec une différence significative selon le nombre de fractures – qui reste relative sur des effectifs limités, la répartition étant équivalente – mais sans différence selon le type d'ostéogénèse imparfaite. Seulement 13 patients sur 90, soit 14,5% des patients de la cohorte de Wekre, recevaient un traitement par bisphosphonate, sans différence entre les types d'ostéogénèse imparfaite. Il n'a pas été établi de différence significative sur le nombre de fractures entre les patients traités et ceux non traités par bisphosphonates, comme dans la cohorte de Wekre.

L'évolution des CTX sériques n'a pas été statistiquement différente entre les patients traités et ceux non traités par bisphosphonates, et avait même une tendance à une augmentation plus marquée, de façon contradictoire, dans le groupe traité. En valeurs absolues, les taux de CTX sériques étaient initialement plus élevés dans le groupe non traité, avec secondairement une inversion des valeurs entre les groupes, qui restaient dans la norme. Ceci pourrait être expliqué par l'hétérogénéité des résultats. Les essais thérapeutiques réalisés chez l'adulte indiquaient tous une diminution des marqueurs de remodelage osseux (16-20).

L'évolution des valeurs de DMO était statistiquement différente au rachis lombaire entre les patients traités par bisphosphonates, chez qui elles diminuaient, et les patients non traités par bisphosphonates, chez qui elles augmentaient, paradoxalement. Ces résultats sont probablement expliqués par les faibles effectifs des groupes et l'hétérogénéité des valeurs. La tendance dans les deux groupes était à la diminution de la DMO à la hanche totale, plus marquée chez les patients traités, alors qu'elle augmentait au col fémoral, de façon plus importante chez les sujets traités, mais sans différence statistiquement significative dans les deux cas. Dans l'étude de Shapiro (29), qui comparait les bisphosphonates oraux (risédronate et alendronate) et intraveineux (pamidronate), versus un groupe non traité, il était montré une augmentation significative de la DMO au rachis lombaire sous pamidronate, chez les patients de types I, plus marquée chez les patients de types III et IV, ainsi qu'à la hanche totale pour les deux derniers types. Sous bisphosphonate oral, seule la DMO au rachis lombaire et à la hanche totale chez les patients de type I augmentait significativement, de façon moins

importante que sous pamidronate. Les essais thérapeutiques, comme nous l'avons précisé dans l'introduction, ont tous montré une amélioration de la DMO sous bisphosphonates (16-20).

La durée de traitement était de 4,2 ans (médiane) dans notre population, habituelle pour une prescription de bisphosphonate, la valeur minimale nulle pouvant être expliquée par les perdus de vue, et la valeur maximale par une prescription antérieure de thérapeutiques qui ne sont actuellement plus utilisées, comme le fluor, et les intervalles libres de traitement.

L'analyse des données par centre a montré de nombreuses similitudes dans la prise en charge des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite. L'âge au diagnostic et au début du suivi était superposable entre les centres, malgré une différence significative constatée pour le premier paramètre, probablement secondaire à l'hétérogénéité des groupes. Les circonstances diagnostiques et les indications thérapeutiques étaient généralement comparables, les douleurs osseuses étant plus fréquemment évoquées lors de l'instauration d'un traitement, aux CHU Cochin et Lariboisière. Un traitement était statistiquement moins souvent prescrit aux CHU Cochin et Lariboisière que dans les autres centres. Il s'agissait, pour tous les centres, d'un bisphosphonate dans la majorité des cas, oral pour l'Institut Calot de Berck-sur-Mer, les CHU de Lyon, de Cochin et de Lariboisière, ou intraveineux pour le CHRU de Lille et le CHU de Toulouse.

Wekre, dans sa cohorte, a montré une association significative entre le type d'ostéogénèse imparfaite, le sexe, la densité minérale osseuse et le nombre de fractures. Ces résultats pourraient suggérer le rôle potentiel de ces paramètres comme facteurs prédictifs de fractures. Nous n'avons pas obtenu ces conclusions dans notre travail, possiblement lié aux faibles effectifs des sous-groupes, mais également du fait de son caractère rétrospectif limitant le recueil de données.

La principale limite de cette étude reste ainsi l'importance des données manquantes, usuelle lors de tout travail rétrospectif, à l'origine d'une insuffisance de résultats disponibles rendant leur interprétation difficile.

Malgré l'extension de notre étude à plusieurs centres, le nombre limité de patients lors de l'évaluation de certains paramètres, comme l'évolution des CTX sériques et de la densité minérale osseuse, nous contraint à être prudents dans l'interprétation de nos résultats. Nous avons par ailleurs exclus de notre analyse les autres marqueurs de remodelage osseux, pour

ces raisons. De même, l'hétérogénéité des groupes dans certaines analyses, par exemple celles de l'âge au diagnostic ou de l'âge de survenue de la première fracture selon la classification de Sillence, rend la critique des résultats délicate, avec une significativité relative.

Concernant les données densitométriques, nous n'avons pas distingué les valeurs selon les appareils, à savoir Hologic® ou Lunar®, l'information étant souvent manquante. C'est la raison pour laquelle nous avons présenté les données sous forme de T-scores. Nous avons converti les Z-scores en T-scores, afin d'optimiser le nombre de résultats disponibles, ceux-ci étant proches dans les tranches d'âge concernées.

Les analyses biologiques provenaient de laboratoires de ville ou des centres hospitaliers, utilisant des normes différentes, qui pourraient avoir rendu inexacts certaines catégorisations de valeurs.

Depuis la création de centres de référence, il a été constaté une amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'ostéogénèse imparfaite.

Cependant, il persiste de nombreuses inconnues dans cette pathologie, à la fois sur ses caractéristiques cliniques, biologiques, mais aussi sur ses traitements. Aucune thérapeutique n'a à ce jour démontré son efficacité anti-fracturaire. D'autres études sont nécessaires, sur des populations plus conséquentes que celles qui ont été réalisées jusqu'à maintenant. Il pourrait être pertinent, pour les praticiens, d'utiliser un questionnaire standardisé simple afin de recenser les données cliniques, biologiques, densitométriques et thérapeutiques, lors de chaque visite de patient atteint d'ostéogénèse imparfaite. Ceci pourrait permettre, d'une part, d'améliorer la compliance et le suivi des patients, et d'autre part, d'analyser les paramètres colligés, afin de mieux connaître cette pathologie et d'optimiser sa prise en charge, en la systématisant.

L'Association de l'Ostéogénèse Imparfaites, l'AOI*, créée en 1985, et intégrant à la fois les patients, leurs familles, et des médecins spécialistes, contribue à maintenir une cohésion dans cette démarche, notamment en soumettant aux patients les projets d'études. Son rôle est important pour la diffusion de l'information pratique sur la maladie (8).

* www.aoi.asso.fr

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev.* 2010 Nov;86(11):743-6.
2. Forin V. [Osteogenesis imperfecta]. *Presse Med.* 2007 Dec;36(12 Pt 2):1787-93.
3. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004 Apr 24;363(9418):1377-85.
4. Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine.* 2011 May;78(3):252-8.
5. Le Merrer M. Ostéogénèse imparfaite et autres ostéoporoses d'origine monogénique. Dans: De Vernejoul MC, Marie P, auteurs. *Traité des Maladies métaboliques osseuses de l'adulte.* Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2008:p239-44.
6. Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2012 Jun;90(6):439-49.
7. Peng H, Zhang Y, Long Z, Zhao D, Guo Z, Xue J, et al. A novel splicing mutation in COL1A1 gene caused type I osteogenesis imperfecta in a Chinese family. *Gene.* 2012 Jul 10;502(2):168-71.
8. Chevrel G, Meunier PJ. Osteogenesis imperfecta: lifelong management is imperative and feasible. *Joint Bone Spine.* 2001 Mar;68(2):125-9.
9. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979 Apr;16(2):101-16.
10. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000 Sep;15(9):1650-8.
11. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res.* 2002 Jan;17(1):30-8.
12. Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone.* 2002 Jul;31(1):12-8.
13. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A.* 2011 May;155A(5):943-68.
14. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD005088.
15. Forin V, Glorieux F, Bishop N, Bober M, Brain C, Devogelaer JP, Fekete G, Hopkin R, Kaitila I, Lee B, Lorenc R, Mahan J, McCallister J, Pettifor J, Plotkin H, Salusky I, Shaw N, Showalter L, Steelman J, Steiner R. L'acide zolédronique IV comparé au pamidronate IV chez des enfants avec ostéogénèse imparfaite. *Rev Rhum* 2008;75(10-11):954-5.
16. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006 Feb;21(2):300-6.
17. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):126-30.
18. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, Ernest K, Gelman R, Fedarko N, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2003 Feb;72(2):103-12.

19. Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, Hannon RA, Stuckey SL, Wass JA, et al. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):285-94.
20. Pavon de Paz I, Iglesias Bolanos P, Duran Martinez M, Olivar Roldan J, Guijarro De Armas G, Parra Garcia JI. [Effects of zoledronic acid in adults with osteogenesis imperfecta]. *Endocrinol Nutr.* 2010 Jun-Jul;57(6):245-50.
21. Paterson CR, McAllion S, Stellman JL. Osteogenesis imperfecta after the menopause. *N Engl J Med.* 1984 Jun 28;310(26):1694-6.
22. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Chen MR, Chang CY, Niu DM. Clinical features of osteogenesis imperfecta in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009 Jul;108(7):570-6.
23. Wekre LL, Froslic KF, Haugen L, Falch JA. A population-based study of demographical variables and ability to perform activities of daily living in adults with osteogenesis imperfecta. *Disabil Rehabil.* 2010;32(7):579-87.
24. Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos.* 2011 Dec;6(1-2):31-8.
25. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004 Jun;34(6):1013-6.
26. Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Sartori E, Antoniazzi F, Braga V, et al. The volumetric bone density and cortical thickness in adult patients affected by osteogenesis imperfecta. *J Clin Densitom.* 2003 Summer;6(2):173-7.
27. Shoenfeld Y. Osteogenesis imperfecta. Review of the literature with presentation of 29 cases. *Am J Dis Child.* 1975 Jun;129(6):679-87.
28. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni D, et al. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters. *Calcif Tissue Int.* 1999 Aug;65(2):129-32.
29. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2010 Aug;87(2):120-9.

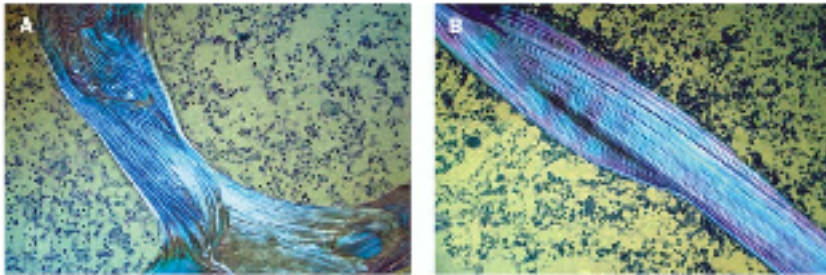
ANNEXES

Annexe 1

Echantillons de lamelles osseuses vues en lumière polarisée

Figure A : Contrôle sain

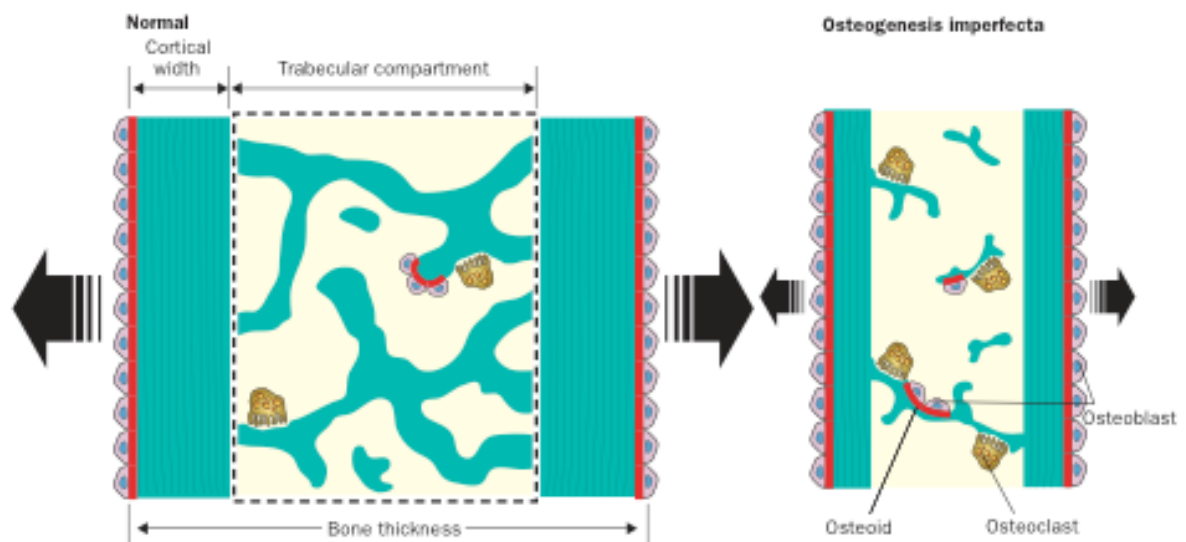
Figure B : Ostéogénèse imparfaite de type I ; les lamelles sont amincies.



D'après Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004 Apr;363(9418):1377-85. Review.

Annexe 2

Résumé des anomalies histologiques osseuses dans l'ostéogénèse imparfaite



L'épaisseur de l'os est réduite, du fait du ralentissement de la formation osseuse périostée. Les travées osseuses sont moins nombreuses et sont anormalement fines. Alors que les ostéoblastes produisent individuellement moins de structure osseuse, le taux global de formation osseuse dans le compartiment trabéculaire est amplifié, du fait de l'augmentation du nombre d'ostéoblastes. Cependant, ceci n'aboutit pas à un net gain de masse osseuse trabéculaire, car l'activité de résorption osseuse est également accrue.

D'après Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004 Apr;363(9418):1377-85. Review.

Annexe 3

Caractéristiques cliniques de l'ostéogénèse imparfaite chez des adultes

Figure a : Sclérotiques bleues chez une mère et sa fille porteuses d'un phénotype mineur de la maladie.

Figure b : Dentinogénèse imparfaite chez un patient adulte présentant un phénotype mineur d'ostéogénèse imparfaite.

Figure c : Hyperlaxité chez un patient adulte atteint d'une forme modérée à sévère de la maladie.

Figure d : Fractures vertébrales multiples décelées devant des rachialgies associées à une perte de taille, chez une patiente de 38 ans, le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite de forme mineure ayant été posé au décours de sa deuxième grossesse dans un contexte d'ostéoporose fracturaire avec mise en évidence d'une mutation dans le gène COL1A2.



D'après Cundy T. Recent Advances in Osteogenesis Imperfecta. Calcif Tissue Int 2012 Mar;90(6):439-49

Annexe 4

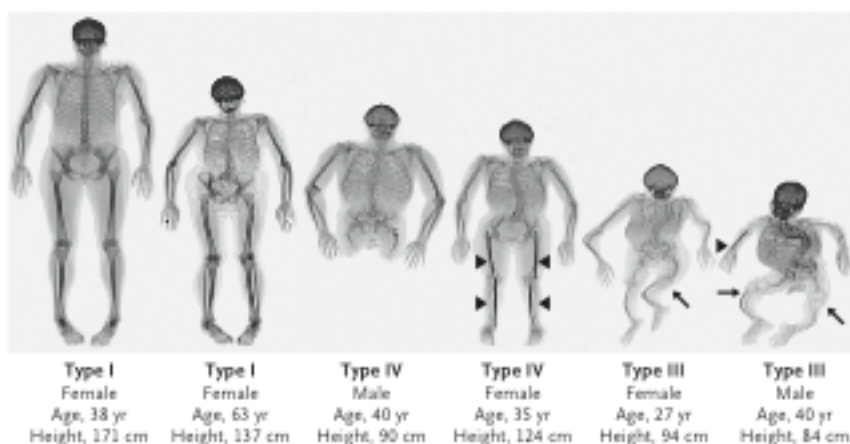
Classification de l'ostéogénèse imparfaite

Type	Clinical severity	Typical features	Typical molecular mechanism
Classical Sillence types			
I	Mild	Stature normal or slightly short; may have vertebral crush fractures during childhood; mild limb deformity; blue sclerae; lax ligaments; hearing loss in 50% by age 50 years; dentinogenesis imperfecta in some.	Autosomal dominant; haploinsufficiency due to non-functional COL1A1 allele.
II	Perinatal, lethal	Severe limb deformities, broad, bowed and shortened; multiple fractures at birth; beaded ribs; skull poorly mineralised, may be defective; may have visceral herniation.	Autosomal dominant; glycine substitution in COL1A1 or COL1A2
III	Severely deforming	Short bowed limbs, short trunk. In utero/perinatal fractures including vertebral crush fractures. Characteristic triangular facies; dark blue/grey sclerae; dentinogenesis imperfecta.	Autosomal dominant; glycine substitution in COL1A1 or COL1A2; collagen chaperone/folding protein defects
IV	Moderately deforming	May have perinatal fractures. Moderate short stature; white or grey sclerae; dentinogenesis imperfecta.	Autosomal dominant; glycine substitution in COL1A1 or COL1A2
Histologically distinct – Montreal modifications			
V	Moderately deforming	Moderate short stature; rachitic appearance of metaphyses at birth, sclerotic band at metaphyses later. Interosseous membranes of the forearm and the lower leg calcify. Hypertrophic callus formation at fracture and osteotomy sites. Histological "mesh-like" pattern of bone lamellation. No dentinogenesis imperfecta. White sclerae.	Autosomal dominant; no abnormality of type I collagen, or collagen-associated proteins
VI	Moderately to severely deforming	Moderate short stature; white sclerae; no dentinogenesis imperfecta; histology shows a "fish-scale" pattern of bone lamellation with accumulation of osteoid. Respond poorly to bisphosphonate treatment.	Probably recessive. No abnormality of type I collagen, or collagen-associated proteins
Collagen-folding protein abnormalities in prolyl-3-hydroxylase complex			
VII	Moderately deforming to lethal	Variable phenotype; congenital fractures; rhizomelia; coxa vara; white sclerae; no dentinogenesis imperfecta. Some have appearance of type III infants.	Autosomal recessive; frameshift or intronic mutation in CRTAP, variable CRTAP protein loss determines clinical phenotype
VIII	Severely deforming to lethal	Severe growth deficiency; extreme skeletal undermineralization; platyspondyly and scoliosis; bulbous metaphyses; long phalanges; white sclerae	Autosomal recessive; LEPRE1 mutation
IX	Severely deforming to lethal	Severe growth deficiency; grey/white sclerae; shortened bowed limbs	Autosomal recessive; PPIB mutation
Collagen chaperone protein abnormalities			
	Severely deforming, lethal	Short, bowed femurs antenatally. Undermineralised skull. Blue sclerae at birth, triangular face. Dentinogenesis imperfecta. Chronic lung disease from age 1.5 years; bilateral renal stones. Poor response to bisphosphonates. Died aged 3.5 years (respiratory arrest).	Autosomal recessive; SERPINF1 mutation
	Severely deforming	Short bowed limbs; grey/white sclerae; no dentinogenesis. Bone histology showed fish-scale pattern similar to OI VI.	Autosomal recessive; FKBP10 mutation
Osteoblast lineage abnormality			
	Moderate-severe	Shortened bowed limbs. Small mouth, high arched palate. White sclerae.	Autosomal recessive; OSX/SP7 mutation
Other OI-like conditions			
Bruck syndrome	Moderate to severe	Congenital joint contractures; scoliosis.	Autosomal recessive; PLOD2 mutation in some cases; other cases linked to 17p12
Cole-Carpenter syndrome	Severe	Short; metaphyseal fractures; distinctive features include craniosynostosis, hydrocephalus and ocular proptosis.	Inheritance unclear; no abnormality of type I collagen

D'après Bishop N. *Characterising and treating osteogenesis imperfecta. Early Hum Dev 2010;86(11):743-6*

Annexe 5

Adultes porteurs d'une ostéogénèse imparfaite



D'après Reeder J. Adults with Osteogenesis Imperfecta. Images in clinical medicine. N Engl J Med 2006;335(26):e28

Annexe 6

Comparaison des études d'Adami et de Chevrel : résultats des données recueillies dans chaque étude

Study ID	Biochemical markers	BMD	Fracture incidence	Growth	Bone pain	Quality of life
Adami 2003	Decrease in bone-specific alkaline phosphatase 20%, decrease 25% in serum sCTX, decrease 20% in urinary free-deoxypyridinoline in IV Nerdronate group vs placebo	Increase spine BMD 3.0 +/- 4.6%, hip 4.3 +/- 3.9% vs no significant change placebo	14% decrease in rate of fracture.	Not addressed.	Not addressed.	Not addressed.
Chevrel 2006	Decrease in bone resorption markers (collagen peptides, osteocalcin) at one year. Alkaline phosphatase unchanged	Increase spine BMD. Increase femur BMD. Effects seen primarily in first year of therapy	No difference in vertebral or peripheral fracture rate. Not adequately powered	Not addressed.	No difference in pain except an increase with alendronate at 36 month time point	Not addressed.

NB : Seules les études randomisées utilisant les bisphosphonates chez l'adulte porteur d'une ostéogénèse imparfaite sont présentées ici.

D'après Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev 2008 Oct;(4):CD005088