



**HAL**  
open science

## L'ostéogenèse imparfaite : quelle prise en charge chez l'adulte ?

Marie-Hélène Lafage-Proust, Isabelle Courtois

### ► To cite this version:

Marie-Hélène Lafage-Proust, Isabelle Courtois. L'ostéogenèse imparfaite : quelle prise en charge chez l'adulte ?. *Revue du Rhumatisme monographies*, 2019, 86, pp.14 - 19. <10.1016/j.monrhu.2018.11.004>. <hal-03486480>

**HAL Id: hal-03486480**

**<https://hal.science/hal-03486480v1>**

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

L'ostéogénèse imparfaite : quelle prise en charge chez l'adulte ?

*Management of osteogenesis imperfecta in adults*

Marie-Hélène Lafage-Proust<sup>a,b</sup>, Isabelle Courtois<sup>c</sup>

<sup>a</sup>SAINBIOSE INSERM U1059, Université de Lyon, 42055 Saint-Etienne cedex

<sup>b</sup>Service de Rhumatologie, CHU Saint-Etienne, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France

<sup>c</sup>Service de Médecine Physique et de Rééducation, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France

Corresponding author :

Marie Hélène Lafage-Proust

[lafagemh@univ-st-etienne.fr](mailto:lafagemh@univ-st-etienne.fr)

TEL : 04 77 42 14 54

*Résumé.* L'ostéogénèse imparfaite (OI), est une maladie génétique dont la présentation clinique et la sévérité sont variables. À l'âge adulte, les patients atteints d'OI présentent une fragilité osseuse persistante qui augmente l'incidence des fractures, notamment après 40 ans, même si cette incidence est réduite par rapport à la période de croissance. De plus, d'autres manifestations, notamment la surdité et les atteintes respiratoire, oculaire, dentaire ou cardiovasculaire nécessitent une évaluation régulière dont la fréquence dépend de la sévérité de la maladie, et qui repose sur une prise en charge multidisciplinaire. L'efficacité anti-fracturaire des traitements couramment utilisés n'a pas été démontrée, mais tous augmentent la densité minérale osseuse. Le traitement chirurgical des fractures requiert souvent une expertise orthopédique spécifique. L'évaluation périodique et le traitement de la douleur chronique ainsi que la prise en charge du handicap sont nécessaires dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients. En France, la définition du parcours de soins des patients adultes OI a été élaborée au sein de la Filière Santé Maladies Rares « OSCAR » qui fédère, entre autres, les centres de compétence et de référence des MOC (Maladies Osseuses Constitutionnelles).

Mots-clés : dentinogénèse imparfaite, fractures, surdité, insuffisance respiratoire, bisphosphonates

*Summary* Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disease with a wide range of phenotypes and of severity degrees. Regardless of the type of OI, adult patients affected by OI suffer from excessive bone fragility which increases fracture risk, especially after 40 years of age, even if this risk is reduced when compared to that of the growth period. In addition, other disorders, especially surdité, respiratory insufficiency, eye, dental and cardiovascular conditions, must be evaluated on a regular basis at a frequency which depends on the severity of the disease, via multidisciplinary care. The anti-fracture efficacy of the treatments currently used has not been demonstrated, however, all increase bone mineral density. The surgical treatment of fractures sometimes require specific orthopedic expertise. Evaluation and treatment of chronic pain and handicap must be sequentially evaluated during follow-up to improve patient's quality of life. In France, the healthcare circuit for OI adult patients was designed by the professionals from the competence and reference centers for Constitutional Bone Diseases federated by the nationwide "Filière Santé Maladies Rares OSCAR".

**Key Words:** dentinogenesis imperfecta, fractures, surdité, respiratory failure, bisphosphonates

## 1-Introduction

L'ostéogénèse imparfaite (OI) est l'affection génétique osseuse la plus fréquente avec une prévalence de  $1/10^4$  naissances soit 35 à 70 nouveaux cas par an en France, alors que le nombre total de patients atteints n'est pas connu. Elle est caractérisée par une fragilité et des déformations osseuses de sévérité variable, associées souvent, mais pas de façon constante, à des signes extra-osseux incluant des anomalies dentaires (dentinogénèse imparfaite), des sclérotiques bleutées, une hyperlaxité ligamentaire, une surdité ou une fragilité vasculaire. La classification de Sillence et al. [1], revue par Warman et al. en 2011 [2] comprend 5 types dont la définition est clinique (Tableau 1). Le type 2 est létal et ne concerne pas les adultes. Dans 90 % des cas la transmission est autosomique dominante et la maladie est liée à des mutations mono-alléliques des gènes du collagène de type 1. Dans 10 % des cas, l'OI est récessive, surtout autosomique, en rapport avec des mutations bi-alléliques de gènes codant des protéines du métabolisme collagène de type 1 ou impliquées dans la formation ostéoblastique. Le type 5 est caractérisé par des cals hypertrophiques et résulte de la mutation d'un seul gène, IFITM5. Actuellement on connaît 18 gènes dont les mutations peuvent induire une OI, mais la liste des gènes impliqués s'allonge régulièrement [3]. On décrit également des phénotypes dits chevauchants qui associent à la fragilité osseuse d'autres atteintes tissulaires.

La découverte d'une fragilité osseuse inexplicée chez l'adulte jeune (c'est-à-dire se manifestant avant l'âge de l'ostéoporose post ménopausique ou liée au vieillissement) doit faire discuter, à côté du diagnostic d'OI et une fois que les causes secondaires ont été éliminées, d'autres causes génétiques dont notamment la maladie de Gaucher, la maladie de Marfan, l'hypophosphatasie et les syndromes induisant un hypogonadisme [4]. La suspicion d'une OI chez l'adulte, méconnue auparavant, doit nécessairement aboutir à l'orientation du patient et de sa famille vers un centre de référence ou de compétence pour les Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC) dans le but de confirmer le diagnostic et mettre en place la prise en charge. Il existe en France deux centres de référence pour les adultes (Hôpital Lariboisière, Coordinatrice : Pr Martine COHEN-SOLAL et Hôpital Cochin, Coordonnateur : Pr Christian ROUX) et des centres de compétence dans un grand nombre de CHU. Les acteurs sont maintenant regroupés en un réseau national au sein de la Filière Santé Maladie Rare « OSCAR, Maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage » (<https://www.filiere-oscar.fr/>). Sous l'égide de cette filière, le Protocole National de Soins (PNDS) [5] pour l'OI a été publié en 2017, dont les recommandations pour l'adulte sont résumées dans le Tableau 2.

Pour les patients affectés dès l'enfance qui atteignent 18 ans, une consultation de transition formalisée mettant en présence le patient, le praticien qui l'a suivi et celui qui va le prendre

en charge, permet au patient de passer un cap parfois difficile et d'éviter le sentiment d'abandon. Il est important de suivre régulièrement les patients et programmer ce suivi multidisciplinaire comportant une évaluation régulière de l'atteinte osseuse, mais également des multiples atteintes extra-osseuses qui altèrent la qualité de vie et le pronostic fonctionnel [6].

## 2-Atteintes extra-osseuses

### 2-1 Audition

Les troubles de l'audition affectent 22 à 58 % des patients adultes. La surdité apparaît progressivement, elle est le plus souvent bilatérale et tardive et sera détectée entre 15 et 40 ans. Il s'agit d'une surdité de transmission, de perception ou mixte. La prise en charge varie selon le type et la sévérité de la surdité. Les patients peuvent avoir besoin d'implants cochléaires ou d'appareils auditifs. La stapédecotomie restaure la surdité conductive, mais elle ne doit pas être réalisée trop tard d'où la nécessité d'une surveillance. Si la chirurgie est indiquée, elle doit être réalisée par une équipe habituée à la prise en charge des patients OI en raison du risque plus élevé de complications hémorragiques [7].

### 2-2 Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est une cause majeure de dégradation fonctionnelle, de morbidité et de mortalité dans les formes sévères. Elle est principalement liée aux scolioses de plus de 60° et aux déformations de la cage thoracique qui altèrent la fonction respiratoire des muscles et contribue aux surinfections. Dans une enquête portant sur 92 patients, 67 % présentaient une déformation vertébrale, le plus souvent thoracique et 46 % une scoliose, toujours plus sévère dans le type 3 que le type 1. Concernant l'interprétation des Explorations Fonctionnelles Respiratoires, il est impératif de corriger les données de spirométrie par l'envergure (et non de les rapporter à la taille) pour évaluer correctement la fonction respiratoire. Une atteinte rachidienne avec une scoliose majeure (>50°) doit être opérée pendant l'adolescence pour éviter une décompensation respiratoire ultérieure. Une polysomnographie doit être demandée en cas de forme sévère, de complication rachidienne cervicale et/ou de signes cliniques évocateurs pour détecter un syndrome d'apnées du sommeil. Enfin, les vaccinations anti grippale et [8] et anti pneumocoque sont à discuter.

### 2-3 Dentition

La fréquence de la dentinogenèse imparfaite est comprise entre 5 et 36 % selon les séries. Elle affecte sévèrement les dents permanentes et notamment les incisives et les molaires. On décrit une dyschromie, une usure voire des fractures des dents. La sévérité de l'atteinte dentaire ne corrèle pas à celle de l'atteinte osseuse. Sa prise en charge doit se faire au sein ou en lien avec un Centre de compétences dédié. Les Centres de référence des

manifestations odontologiques des maladies rares sont à Paris, l'hôpital Necker (Coordonnatrice : Pr MP VAZQUEZ) et l'hôpital Rothschild, (Coordonnatrice : Pr A BERDAL), et à Strasbourg, au CHU (Coordonnatrice : Pr MC MANIERE).

#### 2-4 Ecchymoses et Saignements

À côté d'une fragilité cutanée et de la paroi capillaire facilitant les ecchymoses, on décrit des troubles de l'hémostase primaire dont la physiopathologie est encore mal connue, probablement liés à des anomalies de l'agrégation plaquettaire au moment du contact des plaquettes activées avec la matrice extracellulaire. Les saignements per-opératoires « en nappe » sont souvent notés par les chirurgiens qui opèrent fréquemment ces patients. Plusieurs cas d'hémorragies fatales peropératoires ou spontanées à l'occasion de fractures sont rapportés. La détection du risque hémorragique est difficile car le bilan de coagulation standard et le temps de saignement sont normaux. La prescription de desmopressine associée ou non avec de l'acide tranexamique (antifibrinolytique) est proposée pour diminuer le risque hémorragique [9].

#### 2-5 Atteinte oculaire

Les sclérotiques bleues sont souvent présentes dans les formes d'OI de type 1 et 3 (Tableau 1). Ce signe est lié à la diminution d'épaisseur de la sclère à travers laquelle on voit alors la choroïde. On décrit également une fragilisation de la cornée qui est fine et fragile ce qui augmente le risque de glaucome et en conséquence une atteinte potentielle du nerf optique. L'astigmatisme, le kératocône, ou un hydrops (rupture aiguë traumatique de la membrane interne de la cornée) sont également rapportés. Outre la correction des troubles réfractifs par des lunettes (la chirurgie réfractive est contre-indiquée), on recommande aux patients de ne pas se frotter les yeux et de porter des lunettes de protection pendant l'activité sportive.

#### 2-6 Atteinte cardiaque

Une enquête prospective comparant 687 patients OI à une population de référence de 3435 sujets a retenu une augmentation de la prévalence de l'insuffisance mitrale et aortique, de l'insuffisance cardiaque et de la fibrillation auriculaire alors que celle des dissections et anévrismes vasculaires était très peu augmentée. Ces complications surviennent à partir de 40 ans. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque est complexe et implique notamment l'hypertension artérielle favorisée par la prise régulière d'AINS, la sédentarité, le surpoids, ces derniers pouvant être des conséquences des fractures à répétition durant l'enfance, ou de la peur des fractures à l'âge adulte [10].

### 3-Grossesse

Les femmes OI ont leurs premières règles et leur ménopause au même âge que la population de référence. Avant la grossesse, une information concernant la possibilité de diagnostic anténatal doit être donnée aux parents atteints d'OI. Si l'anomalie moléculaire est connue alors que la grossesse débute, le diagnostic anténatal peut être programmé si les parents le souhaitent. Chez les femmes OI, les accouchements ont lieu par césarienne dans 55 % des cas. La prévalence des complications concernant la mère au cours de la grossesse et à l'accouchement est de l'ordre de 30 %, incluant une aggravation de la douleur chronique, des hémorragies pré-partum, une pré-éclampsie. Le risque de saignement excessif pendant l'accouchement est multiplié par deux alors que les fractures sont finalement peu fréquentes (<2%). Le risque de prématurité de l'enfant est de 50 % [11]. Quelques rares données de la littérature rapportent le cas de patientes ayant eu des traitements prolongés par les bisphosphonates dans l'année qui précédait la conception (voire après la conception) et ne mentionnent pas d'anomalies squelettiques (autres qu'une OI héritée possible) ou de troubles de la croissance chez l'enfant. Un seul cas d'hypocalcémie transitoire est rapporté chez un enfant allaité au sein et né d'une mère traitée par bisphosphonates avant la conception [12]. Un allaitement prolongé n'est pas recommandé.

### 4-Atteintes de l'appareil locomoteur

#### 4-1 La charnière cervico-occipitale

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale, présente le plus souvent dans les types 3 ou 4, est plus fréquente chez les patients avec un Z score de taille < -3. La prévalence chez l'adulte est estimée à 25 %. Les anomalies décrites incluent la platybasie (aplatissement de la base du crâne entraînant un angle formé par l'intersection entre le clivus et l'étage antérieur de la base du crâne > 135°), l'invagination et l'impression basilaire. Le diagnostic est posé sur les données de craniométrie réalisée sur des radiographies de profil sur lesquelles on mesure, entre autres, la position du bout de l'odontoïde par rapport au foramen magnum. Le scanner précise les anomalies osseuses et l'IRM, en complément, identifie l'implication des structures nerveuses. L'impression basilaire en est la complication la plus sévère avec un risque d'hydrocéphalie et de compression du tronc cérébral. On doit être alerté par des céphalées récurrentes, des vertiges, un torticolis et bien entendu l'apparition de modifications des réflexes ostéo-tendineux sans attendre des signes de gravité [troubles de déglutition, paralysies, malaises] du fait du risque de mort subite. Cette complication n'est pas modulée par les bisphosphonates. Le traitement est chirurgical. Une analyse séquentielle prospective de plusieurs années (40 ans pour un des patients) [13] chez 76

patients avec une OI de type 1,3 ou 4, rapporte des anomalies cranio-cervicales dans 37 % des cas (quel que soit le type) avec une invagination basilaire, une platybasie, ou une impression basilaire. Il est important de noter qu'aucune progression des lésions avec l'âge n'a été observée dans cette étude.

#### 4-2 Les tendons et des ligaments

De nombreuses publications de cas isolés rapportent des ruptures tendineuses (tendon d'Achille, tendon rotulien). Des tendinopathies d'insertion parfois tenaces et récurrentes induisent chez l'adulte une impotence fonctionnelle majeure parfois plus handicapante que les fractures [14]. Il en est de même pour l'instabilité articulaire liée à une hyperlaxité parfois associée qui conduit à avoir recours à des dispositifs employés chez des patients atteints de syndrome d'Elhers- Danlos.

#### 4-3 L'atteinte osseuse

##### 4-3-1 Les fractures

Une étude danoise a analysé l'incidence fracturaire sur une période de 18 ans dans une cohorte de 644 patients OI comparés à une population de référence de 3361 sujets. Le risque de fracture est toujours supérieur à la population de référence quel que soit l'âge, il passe de 234/ 1000 personnes- année dans l'enfance à 84 entre 20 et 40 ans pour ré-augmenter après notamment chez les femmes, à 112 / 1000 personnes-année [15]. Les fractures touchent plus les os longs des membres supérieurs et le bassin.

##### 4-3-2 La mesure de la densité minérale osseuse.

La densité minérale osseuse (DMO) mesurée par DXA peut être peu altérée ou basse chez l'adulte OI. Comme il s'agit d'une DMO surfacique, la gracilité des os peut artéfacter les résultats. Une étude récente a montré que la DMO du rachis et de la hanche totale était comparable entre OI de type 1 et de type 3-4, alors que celle du col fémoral était plus basse dans les types 3-4. Les traitements à visée anti-ostéoporotique augmentent la DMO de façon quasi similaire à ce que l'on peut observer chez des patients ostéoporotiques (cf infra).

##### 4-3-3 Traitements

###### 4-3-3-1 La prise en charge orthopédique

La chirurgie orthopédique nécessite souvent une expertise dans le domaine de l'OI [16]. D'une part le caractère gracile et fragile des os à traiter contre-indique certains types d'ostéosynthèse et augmente le risque de fracture per opératoire. D'autre part, la présence de matériel d'une ostéosynthèse préexistante peut gêner le geste chirurgical. On doit prendre en compte le risque de saignement per opératoire et de décompensation respiratoire

post-opératoire, les précautions à l'intubation si une anomalie de la charnière est présente. On rapporte une augmentation du risque de pseudarthrose (jusqu'à 24 % pour la réparation des fractures et 52 % pour les ostéotomies). Quel que soit le type de fracture, une mobilisation précoce concernant les segments non immobilisés et le membre fracturé est recommandée comme chez l'enfant.

#### *4-3-3-2 La Vertébroplastie percutanée*

Quelques cas isolés de vertébroplastie percutanée chez des patients OI de type I ont été rapportés, dont certains avec des complications à type de d'embolie pulmonaire ou d'hypotension à l'injection, sans que l'on sache si ces risques sont augmentés chez les patients OI par rapport à une population contrôle. Une kyphoplastie réalisée 5 mois après une fracture lombaire a amélioré la douleur chez un patient OI [17].

#### *4-3-3-3 Les traitements médicamenteux de la fragilité osseuse*

Tous les traitements de fond doivent être administrés en association avec des apports en vitamine D et en calcium adéquats.

#### *Bisphosphonates*

Les études cliniques portant sur l'effet des Bisphosphonates (BP) chez l'adulte OI sont rares et n'ont pas la puissance statistique pour évaluer l'efficacité anti-fracturaire. De plus, ces études regroupent souvent des OI de sévérités différentes, accentuant probablement l'hétérogénéité des résultats.

En Italie, le nérédronate IV tous les 3 mois est recommandé pour le traitement de l'OI chez l'adulte. Un essai randomisé en double aveugle contre placebo (RDACP) a porté sur 46 adultes OI (tous types confondus). L'âge moyen des patients était de 35 ans (21-50 ans). Au bout d'un an de suivi, les patients sous placebo ont été mis sous nérédronate. Le bisphosphonate diminue les marqueurs du remodelage (CTX sérique et phosphatase alcaline osseuse) de façon significative par rapport au placebo et la DMO du rachis et de la hanche augmente de l'ordre de 8 % au bout de 18 mois par rapport au début de l'étude [18]. Une autre étude portant sur 114 patients traités par nérédronate IV pendant 3 ans, montre des résultats similaires avec une augmentation de la DMO de 9 % [19]. Le risédronate (35 mg par semaine pendant 24 mois) a été testé chez 27 adultes présentant un OI de type 1 (âge moyen : 39 ans). La DMO vertébrale a augmenté de 3.9 % sans changement à la hanche. Le propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (P1NP) a diminué de 37 % sans modification de la phosphatase alcaline osseuse. L'incidence fracturaire est restée élevée avec 25 fractures cliniques au cours du suivi chez 14 patients [20]. Chevrel et al., ont analysé les effets de l'alendronate dans un essai RDACP de 36 mois chez 64 patients OI de tous types [21]. L'augmentation moyenne de la DMO au rachis était de  $10.1 \pm 9.8$  % sous

alendronate et de  $0.7 \pm 5.7$  % dans le groupe placebo. La réduction du CTX sérique sous traitement était de l'ordre de -80 % à un an. Il n'y avait pas d'effet sur l'incidence fracturaire. Une étude observationnelle portant sur 90 patients rapporte des résultats en fonction du type d'OI (OI type 1 et type 3-4) et compare le pamidronate IV (1,5 mg/kg à 60 mg/perfusion sur 4 h tous les 3 à 4 mois, n = 28), l'alendronate (n = 10), le risédronate (n = 17) et des patients non traités (n = 35) sur un suivi moyen de 52 mois. Dans l'OI de type 1 tous les bisphosphonates accroissent la DMO au rachis et à la hanche, alors que dans les types 3-4, seul le pamidronate est actif de façon significative au rachis uniquement [22]. On ne note aucun effet sur l'incidence fracturaire sur 5 ans.

Des fractures atypiques survenant chez des patients sous bisphosphonates [23] dont une traitée avec succès par tériparatide [24] sont rapportées. Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a, à ce jour, été publié, en revanche, deux cas de fracture de la mâchoire survenant à l'occasion d'une avulsion dentaire sont décrits. Alors que des retards de consolidation de fracture sont connus chez des enfants traités par pamidronate, cette complication n'a pas été rapportée chez des adultes OI traités. Une analyse de la base de données Cochrane [25] et une méta-analyse [26] concluent que les BPs augmentent certes la DMO et que leur efficacité en ce sens est comparable. En revanche, il est impossible de conclure à leur efficacité anti-fracturaire. Dwan et al. insistent également sur le fait que, souvent ni la qualité de vie, ni le degré d'impotence fonctionnelle ne sont évalués dans ces études [25].

### Tériparatide

Du tériparatide a été administré à 40 adultes OI pendant 18 mois, comparés à 39 patients sous placebo. Dans le groupe tériparatide les DMO lombaire et fémorale ont augmenté significativement de 6.1 % et 2.6 % respectivement vs. 2.8 % et -2.4% dans le groupe contrôle. Le P1NP sérique et le N-telopeptide urinaire ont augmenté de 135 % and 64 % sous traitement, respectivement. Une analyse par HRpQCT montrait que le traitement améliorait la résistance mécanique des vertèbres de l'ordre de 15 %. Les OI de type 1 répondaient mieux que celles de type 3 et 4 en termes de marqueurs et de de DMO. Aucune différence dans l'incidence fracturaire n'a été observée entre les groupes traités et placebo [27]. Dans une autre étude, 13 femmes OI de type 1 sous nérédronate depuis plusieurs années et présentant de nouvelles fractures ont reçu 18 mois de tériparatide. Le traitement a stimulé les marqueurs de formation et de résorption et augmenté la DMO au rachis seulement. [27,28]

### Anticorps anti-sclérostine

Une étude ouverte de 21 semaines a testé l'effet de plusieurs doses de setrusumab, un anticorps anti sclérostine, chez des patients ayant une OI modérée. Tous les marqueurs de formation ont augmenté de plus 50 % et le CTX sérique a diminué de 44 %. La DMO lombaire s'est accrue de 4 % [29].

### Dénosumab

Le dénosumab a été administré chez deux patientes OI de 40 ans pendant 24 mois. La molécule a été bien tolérée, notamment sans hypocalcémie. L'augmentation de la DMO était de l'ordre de 15 % au rachis et à la hanche [30]

## 5-Les autres traitements

### 5-1 Les traitements non médicamenteux

Alors que la kinésithérapie et la rééducation sont reconnues comme indispensables dans la prise en charge des patients atteints d'OI et qu'elles commencent à être mieux codifiées pour les enfants notamment dans les périodes post fracturaires, on ne trouve pas de recommandations spécifiques pour les adultes. La kinésithérapie est indiquée dans toutes les formes d'ostéogénèse imparfaite symptomatiques. Elle a pour but de prévenir l'aggravation de la fragilité osseuse du fait des immobilisations lors des fractures et de la kinésiophobie, de renforcer globalement la musculature et dans les formes sévères de maintenir de façon optimale les capacités motrices et respiratoires. Ainsi, elle s'adapte à la sévérité de la maladie et au handicap fonctionnel des patients.

### 5-2 Le traitement de la douleur chronique

La douleur chronique est un symptôme récurrent chez les patients adultes OI [6,31] sa prévalence et sa sévérité ne sont pas nécessairement corrélées à la survenue d'une fracture ou à la sévérité de la maladie. Une enquête française récente de l'AOI (Association de l'Ostéogénèse Imparfaites) auprès de patients adultes conclut que la douleur chronique altère leur qualité de vie et qu'elle n'est pas assez prise en compte par les praticiens. Une prise en charge multidisciplinaire de la douleur chronique doit donc être instituée, après une démarche diagnostique qui permet de mieux cibler les stratégies antalgiques. Ainsi, la douleur doit être réévaluée de façon régulière et traitée tout au long du suivi.

## Conclusion

La prise en charge de l'ostéogénèse imparfaite chez l'adulte est multidisciplinaire. Elle nécessite une évaluation régulière de l'atteinte osseuse et un traitement de la fragilité osseuse. En effet, même si l'incidence des fractures est faible par rapport à la période de croissance, elle s'accroît à nouveau après 40 ans. L'efficacité anti-fracturaire des traitements

couramment utilisés n'a pas été démontrée, mais tous augmentent la densité minérale osseuse. Le traitement des fractures requiert souvent une expertise orthopédique. La surveillance de l'audition est obligatoire du fait du développement de surdité chez près de la moitié des patients après 40 ans. Les atteintes respiratoire, oculaire, dentaire et cardiaque sont à surveiller régulièrement en fonction de leur sévérité respective. L'évaluation périodique et le traitement de la douleur chronique ainsi que la prise en charge du handicap sont essentielles. Le parcours de soins coordonnés ciblant les adultes OI a été défini par les professionnels maintenant fédérés au sein de la Filière OSCAR, et devrait jouer un rôle majeur dans l'amélioration de la qualité de vie des patients.

## Références

1. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16(2):101-16.
2. 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;155A(5):943-68.
3. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(6):1470-81.
4. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporosis Int* 2012;23(12):2735-48.
5. Protocole National De Soins pour l'Ostéogénèse Imparfaite. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds\\_-\\_osteogenese\\_imparfaite.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_osteogenese_imparfaite.pdf)
6. Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM, McCarter RJ, et al. Initial report of the osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. *Orphanet J Rare Dis.* 14 2015;10:146.
7. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(10):939-46.
8. Wekre LL, Kjensli A, Aasand K, Falch JA, Eriksen EF. Spinal deformities and lung function in adults with osteogenesis imperfecta. *Clin Respir J.* 2014;8(4):437-43.
9. Keegan MT, Whatcott BD, Harrison BA. Osteogenesis imperfecta, perioperative bleeding, and desmopressin. *Anesthesiology.* 2002;97(4):1011-3.
10. Folkestad L, Hald JD, Gram J, Langdahl BL, Hermann AP, Diederichsen AC, et al. Cardiovascular disease in patients with osteogenesis imperfecta - a nationwide, register-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;225:250-7.
11. Ruiten-Ligeti J, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Tulandi T, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta: a retrospective cohort study. *J Perinatol.* 2016;36(10):828-31.
12. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Horm Athens Greece.* 2011;10(4):280-91.

13. Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, Ranta H, Ekholm M, Mäyränpää MK, et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2012;27(5):1142-9.
14. McKiernan FE. Musculoskeletal manifestations of mild osteogenesis imperfecta in the adult. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1698-702.
15. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, Gram J, Hermann AP, Langdahl B, et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2017;32(1):125-34.
16. Gil JA, DeFroda SF, Sindhu K, Cruz AI, Daniels AH. Challenges of Fracture Management for Adults With Osteogenesis Imperfecta. *Orthopedics*. 2017;40(1):e17-22.
17. Fürstenberg CH, Grieser T, Wiedenhöfer B, Gerner HJ, Putz CM. The role of kyphoplasty in the management of osteogenesis imperfecta: risk or benefit? *Eur Spine J* 2010;19 Suppl 2:S144-148.
18. 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;18(1):126-30.
19. Viapiana O, Idolazzi L, Fassio A, Orsolini G, Rossini M, Adami G, et al. Long-term Effects of Neridronate in Adults with Osteogenesis Imperfecta: An Observational Three-Year Italian Study. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(4):341-7.
20. Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, Hannon RA, Stuckey SL, Wass J a. H, 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;23(1):285-94.
21. Chevrel G, Schott A-M, 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;21(2):300-6.
22. Manolopoulos KN, West A, Gittoes N. The paradox of prevention--bilateral atypical subtrochanteric fractures due to bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):871-2.
23. Etxebarria-Foronda I, Carpintero P. An atypical fracture in male patient with osteogenesis imperfecta. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12(3):278-81.

24. Holm J, Eiken P, Hyldstrup L, Jensen J-EB. Atypical femoral fracture in an osteogenesis imperfecta patient successfully treated with teriparatide. *Endocr Pract* 2014;20(10):e187-190.
25. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD005088.
26. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther*. 2016;23(3):e894-904.
27. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014;124:491-8.
28. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, Fracassi E, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(5):448-52.
29. Glorieux FH, Devogelaer J-P, Durigova M, Goemaere S, Hemsley S, Jakob F, et al. BPS804 Anti-Sclerostin Antibody in Adults With Moderate Osteogenesis Imperfecta: Results of a Randomized Phase 2a Trial. *J Bone Miner Res* 2017;32(7):1496-504.
30. Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Kamimura M, Ikegami S, Suzuki T, et al. Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Tohoku J Exp Med*. 2017;242(2):115-20.
31. Hald JD, Folkestad L, Harsløf T, Brixen K, Langdahl B. Health-Related Quality of Life in Adults with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(5):473-8.

Tableau 1 : Classification de Sillence modifiée (PNDS, HAS 2017, [1-3]) et modes de transmission (AD Autosomique dominant, AR autosomique récessif, XLR lié à l’X

Formes d’ostéogénèse imparfaite				
Type	Sévérité	Phénotype	Dentinogénèse imparfaite	Mode d’hérédité
1	Modérée (non déformante)	Nombre modéré de fractures ; taille normale ou subnormale, sclérotiques bleues;	Oui ou non	AD ou XLR
2	<i>Létale périnatale</i>	<i>Fractures multiples ; déformations sévères ; déficit statural</i>		
3	Sévère et / ou progressivement déformante	Nombreuses fractures, insuffisance staturale, sclérotiques ± grises, face triangulaire, déformations ; scoliose	oui	AD, AR ou XLR
4	Intermédiaire avec insuffisance staturale	Fractures variables dont fractures vertébrales scoliose modérée sclérotiques normales	oui	AD, AR ou XLR
5	Variable, avec cals hypertrophiques	Taille variable, cals hypertrophiques, dislocation de la tête radiale et ossification de la membrane interosseuse ; sclérotiques normales	non	AD
Phénotypes chevauchants et/ou associés				
Ostéoporose liée à l’X				XLR
Ostéoporose primitive (+/- familiale)				AD
Ostéoporose idiopathique juvénile				Cas sporadiques
Syndrome de Bruck				AR
Syndrome ostéoporose-pseudogliome				AR
Syndrome de Cole-Carpenter				AD
Dysplasie spondylo-oculaire				AD
Syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde				AR
Gérodermie ostéodysplasique				AR
Syndrome de Hajdu–Cheney				AD

Tableau 2 : Résumé des recommandations de prise en charge de l'ostéogénèse imparfaite chez l'adulte (PNDS 2017, HAS )

<b>Forme modérée d'OI</b>			
<i>Intervenants et fréquence minimale de consultations</i>	<i>Éléments cliniques</i>	<i>Examens complémentaires</i>	<i>Prise en charge</i>
Rhumatologue et Orthopédiste (/ 3 ans) Rééducateur fonctionnel ( <i>selon besoin</i> ) ORL (/ 5 ans) Dentiste (annuel) Obstétricien spécialisé si grossesse	Douleurs Insuffisance staturale modérée Complications dentaires Déficit auditif Difficultés psychologiques Surcharge pondérale	Radios EOS et IRM charnière selon besoin DMO si recrudescence fractures Bilan phosphocalcique Audiométrie tous les 5 ans Échographie cardiaque /10 ans	Vitamine D, laitages Antalgiques, Anti-inflammatoires Intégration professionnelle Activité physique, kinésithérapie Conseil génétique Accompagnement psychologique Accompagnement grossesse
<b>Forme compliquée / sévère d'OI</b>			
<i>Intervenants et fréquence minimale de consultations</i>	<i>Éléments cliniques</i>	<i>Examens complémentaires</i>	<i>Prise en charge</i>
Rhumatologue (/ 3 ans) Orthopédiste (/ 3 ans) Médecine Physique et Réadaptation ORL (/ 5 ans) Dentiste (annuel) Pneumologue (/ 3 ans) Obstétricien spécialisé si grossesse	Douleurs Insuffisance staturale variable Complications dentaires Déficit auditif Difficultés psychologiques Surcharge pondérale	Radios selon besoin DMO si ↑ des fractures Bilan phosphocalcique Explorations fonctionnelles respiratoires et du sommeil tous les 1 à 2 ans si anormal Audiométrie tous les 5 ans Échographie cardiaque tous les 5 à 10 ans	Vitamine D, laitages Antalgiques, Anti-inflammatoires Intégration professionnelle Médicaments modulant le remodelage osseux Activité physique, kinésithérapie Conseil génétique Accompagnement psychologique Accompagnement grossesse