



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 026

# Apport des biphosphonates dans l'ostéogénèse imparfaite

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/02/2018

PAR

**Mr. MEHDI LOUKHNATI**

Né le 05 Mai 1992 à Marrakech

**Médecin interne du CHU Mohamed VI**

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

## MOTS-CLÉS

Ostéogénèse imparfaite – Fragilité osseuse – Enfant – Biphosphonates.

## JURY

<b>M.</b>	<b>M. SBIHI</b> Professeur de pédiatrie	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme.</b>	<b>I. AIT SAB</b> Professeur de pédiatrie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>M.</b>	<b>R. EL FEZZAZI</b> Professeur de chirurgie pédiatrique	} <b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>A. BOURRAHOuat</b> Professeur agrégée de pédiatrie	
<b>Mme.</b>	<b>I. EL BOUCHTI</b> Professeur agrégée de rhumatologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقَالَ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ  
وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي  
بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

سورة النمل آية 19

# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# *LISTE DES PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

:Pr. Badie Azzaman MEHADJI

:Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

:Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

:Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

:Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - reanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- reanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A

ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique

BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- reanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virology
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virology
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 30/05/2017**

# *DÉDICACES*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,*

*Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*Je dédie cette thèse à...*

*A la mémoire de mon cher père Mustapha LOUKHNATI.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Je te suis très reconnaissant, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.*

*Ce travail n'est que l'aboutissement de tes efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.*

*« Que Dieu, le Tout Puissant lui accorde son infinie miséricorde et l'accueille dans son éternel paradis »*

*A ma chère mère Fatima.*

*Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me porte depuis mon enfance, tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Tes conseils, ta patience sans fin et ta compréhension m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.*

*« Puisse Dieu, le Très Haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne te déçois. »*

*A mes chères sœurs Siham, Loubna, Ouafaa, Rajaa et son mari  
Rachid.*

*Mes chers frères Younes et son épouse Salma et Mohamed.*

*Et mes adorables petits neveux Maryam et Ali.*

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde  
tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de  
bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège  
et vous garde.*

*A la mémoire de mes grands-parents.*

*J'aurai tant aimé que vous soyez présents. Je vous dédie  
aujourd'hui ma réussite.*

*Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.*

*A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses.*

*A mes chers cousins et cousines.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et  
mon profond respect.*

*A mes ami(e)s :*

*Yacine, Choukri, Zakaria et Abdekhalek*

*Abdelkarim, Abdelhakim, Oussama.*

*Fatimazahra, Meriem, Yasmina, Sakina.*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A toute l'équipe médicale et paramédicale.*

*A la 15<sup>ème</sup> promotion d'es internes.*

*Au service d'hématologie, de chirurgie cardio-vasculaire, de Pédiatrie B et au service de psychiatrie du CHU Mohamed VI de Marrakech.*

*Un profond respect et un remerciement particulier pour mon maître Zahira Zouizra, Dr Meriem Belaarbi, Dr Lahlimi Fatimazahra et Dr Zidane Meriem. Ainsi que pour Mme Nadia, Mr Bouaaza et Mr Abdelouahed.*

*À Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.*

*À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer.*

# *REMERCIEMENTS*

*A notre maître et président de thèse  
Monsieur le professeur Mohamed Sbíhí.*

*Nous sommes Très Honoré De Vous avoir comme président du jury de notre thèse.*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués*

*Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration.*

*A notre maître et rapporteur de thèse Mme  
le professeur Imane Aït sab.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la sympathie avec  
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos  
obligations professionnelles.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre  
direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le  
guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sourire et  
bienveillance. Les conseils fructueux que vous nous avez  
prodigué ont été très précieux, nous vous en remercions.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable,  
votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand  
professeur et nous inspirent une grande admiration et haute  
considération.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre  
profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A notre maître et juge de thèse Mme le  
professeur Aïcha Bourrahouat.*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande  
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et  
avons trouvé auprès de vous le guide et le conseiller qui nous a  
reçus en toutes circonstances avec sympathie.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de  
droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail  
l'expression de notre haute considération et de notre sincère  
reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse Mr le  
professeur El Fezzazi Redouane*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans  
notre jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec  
laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, chère Maître, à l'assurance de notre respect et  
de notre haute considération.*

*A notre maître et juge de thèse Mme le  
professeur El bouchti Imane*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de  
siéger parmi notre jury de thèse.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre  
profonde gratitude et nos vifs remerciements.*

**إلى السيد عزيز فريمان، رئيس الجمعية المغربية للأطفال المصابين  
بهشاشة العظام**

باسم كافة أطباء مصلحة طب الأطفال - ب - نوجه كلمة شكر، مشفوعة بالإمتنان و  
التقدير إلى الجمعية المغربية للأطفال المصابين بهشاشة العظام، في شخص السيد عزيز  
فريمان، الذي جادت أيديه الكريمة بالخير و نفسه العظيمة بالبذل و العطاء، في سبيل  
توفير العلاج اللازم للأطفال المصابين بمرض تخلق العظم الناقص.

وإنا إذن نثمن جميع الجهود المبذولة التي لم يبخل بها يوماً لتحسين ظروف العلاج  
وتسهيل الاستفادة منه والنهوض بصحة هؤلاء الأطفال

# *ABBREVIATIONS*

## Liste des abréviations

<b>OI</b>	: Ostéogenèse imparfaite
<b>COL1A1</b>	: chaînes de Collagène type I alpha 1
<b>COL1A2</b>	: chaîne de Collagène type I alpha 2
<b>ODM</b>	: Ostéodensitométrie
<b>ICD</b>	: Index cortico-diaphysaire
<b>Vit D</b>	: Vitamine D
<b>PTH</b>	: Parathormone
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	: Calcium
<b>Phos</b>	: Phosphore
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines

*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>01</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>05</b>
I. Type d'étude.....	06
II. Objectif de l'étude.....	06
III. Population cible.....	07
1. Recueil des données.....	07
2. Données épidémiologiques.....	07
3. Données cliniques.....	08
4. Données paracliniques.....	08
5. Données thérapeutiques.....	09
IV. Analyse statistique.....	10
V. Ethique.....	10
<b>RESULTATS</b> .....	<b>11</b>
I. Données épidémiologique.....	12
II. Diagnostic clinique.....	15
A. Circonstances de découvertes.....	17
B. Signes squelettiques.....	17
C. Signes extra-squelettiques.....	21
III. Classification de Sillence.....	24
IV. Diagnostic paraclinique.....	25
A. Explorations radiologiques.....	26
B. Densitométrie.....	27
C. Explorations biologique.....	27
V. Modalités thérapeutiques.....	29
VI. Evolution.....	32
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>36</b>
I. Historique.....	37
II. Physiopathologie.....	38
A. Compositions du tissu osseux.....	38
B. Cellules osseuses principales.....	39
C. Anatomopathologie de l'os.....	40
D. Anomalies moléculaires dans l'OI.....	42
III. Données épidémiologique.....	48
IV. Diagnostic positif clinique.....	49
A. Circonstances de découvertes.....	49
B. Signes squelettiques.....	49
C. Signes extra-squelettiques.....	53

V. Classification de Sillence.....	58
VI. Diagnostic différentiels.....	66
A. Fractures multiples sans ostéoporose.....	67
B. Ostéoporoses primitives de l'enfant.....	68
C. Ostéoporose secondaire de l'enfant.....	69
VII. Paramètres biologiques.....	70
VIII. Explorations radiologiques.....	73
IX. La densitométrie.....	79
X. Biopsie osseuse.....	82
XI. Approche thérapeutique.....	83
A. Traitement médical de l'OI : l'avènement des biphosphonates.....	83
B. OI et Hormone de croissance.....	91
C. Perspectives d'avenir.....	92
D. Traitement chirurgical.....	96
E. La réadaptation chez l'enfant atteint d'OI.....	98
F. Carnet de suivi des enfants atteints d'OI.....	99
CONCLUSION.....	101
ANNEXES.....	103
RÉSUMÉS.....	120
BIBLIOGRAPHIE.....	124

# *INTRODUCTION*

L'ostéogénèse imparfaite 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. Il n'existe pas de prédominance ethnique ou raciale [2].

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].

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  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2 chaînes (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, 4,5].

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. A ce jour, plus de mille mutations ont été identifiées. Et la relation génotype-phénotype est complexe [6, 7,8].

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 à type de peau fine, transparente, avec hématomes post-traumatiques et cicatrices atrophiques [3,6].

Moins fréquentes, les anomalies cardiovasculaires et de l'hémostase 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. Elle fut complétée par l'équipe de Glorieux, avec l'ajout des types V, VI et VII, basés sur des distinctions principalement histologiques, puis enrichie avec la création d'autres types sur des critères génétiques [9, 10, 11,12].

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].

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 [13].

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite est multidisciplinaire et complexe, et reste indispensable tout au long de la vie. Elle fait appel au traitement de la douleur, à la chirurgie orthopédique pour les déformations rachidiennes (par arthrolyse 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 [6,13].

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 [3].

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'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport du pamidronate intraveineux dans la réduction de l'incidence des fractures, dans l'amélioration de l'état fonctionnel, dans l'augmentation de la masse osseuse ; tout en analysant les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients suivis pour l'OI et traités dans le service de pédiatrie B, Hôpital mère et enfant du Centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech, pendant au moins une année.

*MATÉRIELS*  
&  
*MÉTHODES*

## **I. Type d'étude :**

- Nous avons mené une étude à la fois rétrospective descriptive associée à un suivi prospectif des malades.
- Durée : 4 ans et demi allant de Janvier 2013 à Juin 2017
- Lieu : service de Pédiatrie B, Hôpital mère et enfant, Centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech

## **II. Objectifs de l'étude :**

### **1. Objectif général :**

Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sous pamidronate.

### **2. Objectifs spécifiques :**

- Evaluer l'utilisation du pamidronate chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite.
- Etablir un protocole du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite, avec une approche multidisciplinaire.

### **III. Population cible :**

#### **Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients suivis et hospitalisés au service de Pédiatrie, B Hôpital mère et enfant, CHU Mohamed VI de Marrakech, dont le diagnostic d'ostéogenèse imparfaite a été posé sur des critères cliniques, radiologiques et/ou ostéodensitométriques, qui étaient âgés de moins de 15 ans et qui ont reçu au minimum 3 cures de pamidronate.

#### **Critères d'exclusion :**

Ont été exclus tous les enfants qui ont reçu moins de trois cures de biphosphonates

### **IV. Recueil des données :**

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques, en recueillant les principales données sur le logiciel Excel Microsoft Office® 2013, listées selon les catégories suivantes, et sur une fiche d'exploitation (Annexe 1) :

#### **1. Les données épidémiologiques :**

- Age
- sexe
- consanguinité
- Niveau socio-économique

## **2. Les données cliniques :**

L'évaluation clinique, pratiquée à l'entrée dans l'étude, puis au début de chaque cycle thérapeutique, a comporté l'appréciation de la taille, du poids, de la douleur, du taux de fracture, de la mobilité et de la marche.

- Circonstances de découvertes
- Le poids et la taille ont été convertis en déviations standard pour l'âge.
- L'autonomie est restée très subjective et difficile surtout en rapport avec la population pédiatrique et la croissance.
- Les données concernant les fractures ont été recueillies en revoyant les dossiers hospitaliers, l'interrogatoire et l'évaluation clinique pour la période après le début du traitement. Nombre de fractures, circonstances de découverte, siège de fractures, le traitement reçu médical et/ou chirurgicale.

## **3. Les données paracliniques :**

- Les dosages sériques ont été pratiqués à jeun, lors du bilan initial puis avant chaque cycle thérapeutique : calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, créatininémie et une numération et formule sanguine.
- Les mesures de l'excrétion urinaire du calcium n'étaient pas réalisées.
- Le dosage des marqueurs de remodelage osseux (ostéocalcine, crosslaps urinaires) et l'étude génétique n'ont pas été faits. On prévoit un dosage et une étude génétique pour tous les malades en collaboration avec le service du Laboratoire et bioanalyse du CHU de Rabat.
- Une radiographie standard a été pratiquée pour chaque malade selon l'orientation clinique. (initialement membres supérieurs et inférieurs, rachis et crane profil)

#### 4. Les données thérapeutiques

- Le Pamidronate (AREDIA®, Novartis ou OSTEPAM® Nordic) a été administré par voie intraveineuse par cycles de trois jours consécutifs, à la posologie de 0.5mg/kg/j à J1, 1mg/kg/j J2 et J3, tous les trois mois chez les enfants âgés de moins de deux ans, et tous les quatre mois pour ceux âgés de plus de 3 ans.
- Le produit a été préparé dans 250 millilitres du sérum salé isotonique 0.9%, il a été mis à l'abri de la lumière.
- La perfusion s'étalait entre 2 à 4 heures selon les patients
- A la fin de la perfusion, on rinçait la veine avec 20 à 30 ml du SS 0.9%.
- Chaque perfusion du traitement par Pamidronate a été accompagnée d'une supplémentation en vitamine D et en calcium.



- La posologie en vitamine D et du Ca<sup>2+</sup> a ensuite été adaptée périodiquement pour éviter la survenue des complications.
- Le paracétamol (15mg/kg/prise) a été utilisé en cas d'effet secondaire : influenza like reaction ou sd grippal qui peut se manifester parfois par une fièvre, un rash ou parfois des vomissements après une perfusion de Pamidronate.
- Conjointement, au traitement médicamenteux, certains patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical, d'une rééducation fonctionnelle avec rééducation motrice, renforcement musculaire global et rééducation proprioceptive.

## 5. les données évolutives.

On a utilisé principalement le taux de fractures et déformations ainsi que les données radiologiques et/ou densitométriques.

## V. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel® 2013. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les limites.

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique, l'analyse de thèses et l'étude des ouvrages et articles traitant l'ostéogénèse imparfaite.

## VI. Ethique :

Pour respecter le secret médical, on a gardé l'anonymat dans les fiches d'exploitation.

# *RÉSULTATS*

## I. Données épidémiologiques

Notre étude concerne 18 patients suivis au service de Pédiatrie B, Hôpital mère et enfant, CHU Mohamed VI Marrakech, leurs caractéristiques épidémiologiques sont répertoriées dans le tableau suivant :

**Tableau I : Caractéristiques cliniques des patients**

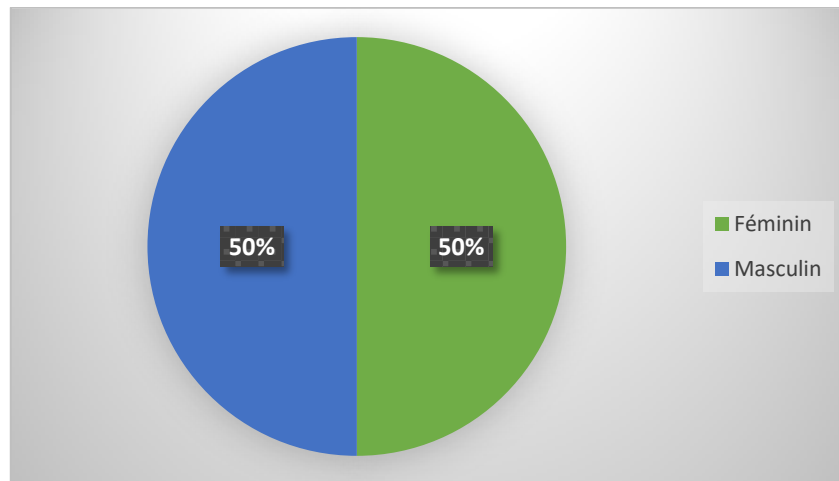
Patients N°	Âge (mois)	Sexe	Consanguinité
1	161	F	2
2	36	F	0
3	13	F	0
4	103	M	0
5	114	M	0
6	32	M	1
7	8	M	0
8	149	F	0
9	54	F	0
10	149	M	0
11	32	F	0
12	68	F	2
13	123	F	0
14	34	M	1
15	84	M	0
16	140	M	2
17	123	F	0
18	96	M	0

0 : Non apparenté    1 : Mariage 1<sup>er</sup> degré    2 : Mariage 2<sup>ème</sup> degré

F : Féminin    M : Masculin

## 1. Sexe

Il s'agissait de 9 patients de sexe féminin soit 50% et 9 patients de sexe masculin soit 50%.



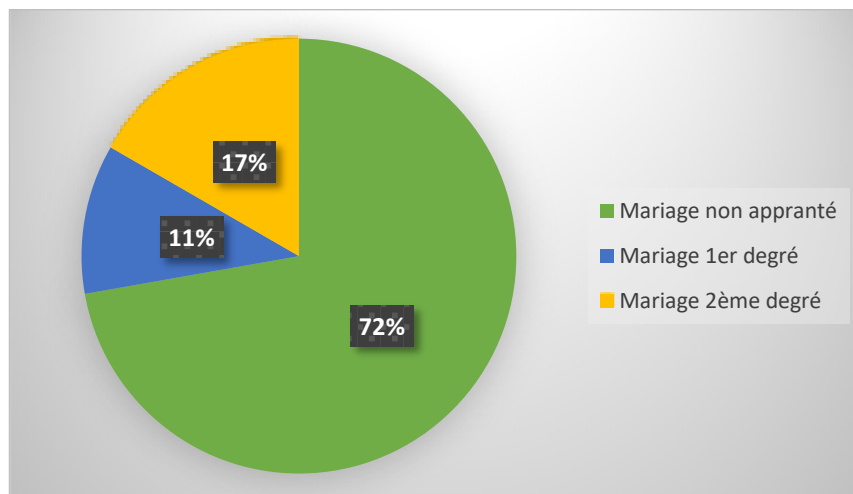
**Figure 2 : Sexe des enfants**

## 2. L'âge

La moyenne d'âge de nos malades était de 4 ans avec des extrêmes de 8 mois à 13 ans et demi.

## 3. La consanguinité

Dans notre série, nous distinguons 11% des malades issu d'un mariage apparenté 1<sup>er</sup> degré, 17% des malades issus d'un mariage apparenté 2<sup>ème</sup> degré, et 72% des malades d'un mariage non apparenté.



**Figure 3 : Pourcentage de consanguinité**

## II. Diagnostic Clinique

Sur le plan clinique, différentes manifestations ont été soulevées, elles sont résumées dans les deux tableaux suivants :

**Tableau II : Caractéristiques cliniques de nos malades**

Patients N°	Circonstances de Découverte	Age de survenue des fractures (mois)	Nombres	Siège	Mécanisme	Douleur osseuse
1	Fractures	12	X	SI	M	0
2	Fractures	10	1	I	M	0
3	Fractures	8	X	I	M	0
4	Fractures	84	3	I	H	0
5	Fractures	48	5	SI	M	1
6	Anténatale	Naissance	3	I	M	0
7	Fractures	Naissance	3	SI	M	0
8	Fractures	3	6	SI	M	0
9	Anténatale	Naissance	30	SI	M	0
10	Fractures	8	3	I	M	0
11	Fractures	Naissance	20	SI	M	0
12	Fractures	0,3	6	I	M	0
13	Fractures	X	3	SI	M	0
14	Fractures	12	6	SI	M	0
15	Fractures	6	5	SI	M	0
16	Fractures	1	4	SI	M	0
17	Fractures	2	2	SI	M	0
18	Fractures	X	X	SI	M	0

S : Membre supérieur

I : Membre inférieur

0 : Absent

1 : Présent

M : force minimale

H : haute vitesse

X : Inconnu

**Tableau III : Caractéristiques cliniques de nos malades**

Patients N°	Retard statural	Déformations des membres	Cypho-Scoliose	Dentinogénèse imparfaite	Dysmorphie Faciale	Sclère	Hyperlaxité ligamentaire
1	1	1	0	1	0	Bleue	1
2	0	0	0	0	0	Bleue	1
3	1	1	0	0	0	Bleue	0
4	1	1	0	0	0	Bleue	1
5	0	0	0	1	0	Bleue	0
6	0	1	0	1	0	Bleue	0
7	1	1	0	0	0	Bleue	1
8	1	1	1	0	0	Bleue	1
9	1	1	1	1	1	Bleue	1
10	1	1	0	1	0	Bleue	1
11	1	1	0	0	0	Bleue	0
12	0	1	0	1	0	Bleue	1
13	1	1	0	1	0	Grise	0
14	1	1	0	0	0	Blanche	1
15	1	0	0	1	0	Bleue	0
16	1	0	1	0	0	Bleue	0
17	1	1	0	1	0	Bleue	0
18	1	0	0	1	0	Bleue	1

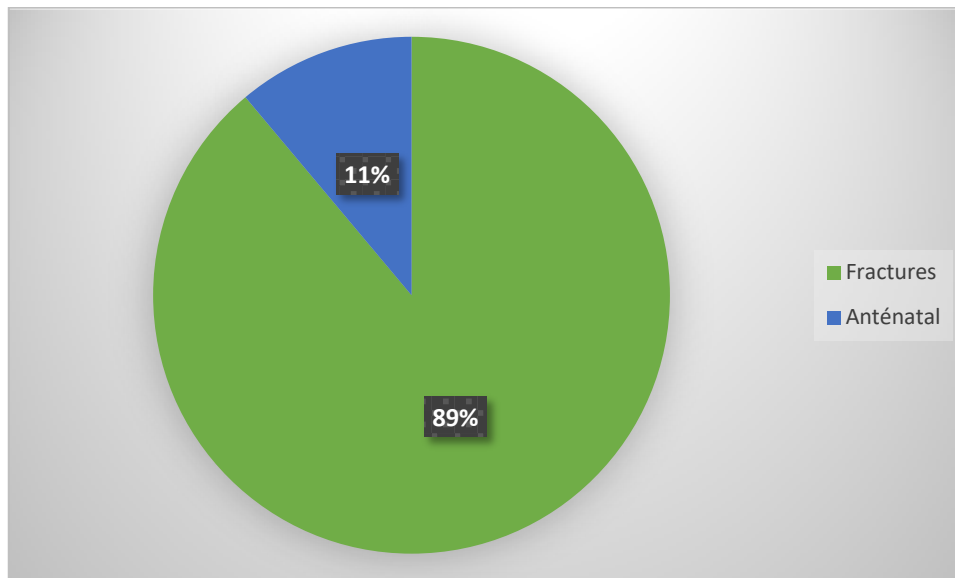
0 : Absent

1 : Présent

## A. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte étaient dans 89% sous formes de fractures associées dans 72% des cas à des déformations des membres, 11% des cas étaient un diagnostic anténatal.

L'âge moyen de survenue des fractures était de 12 mois.



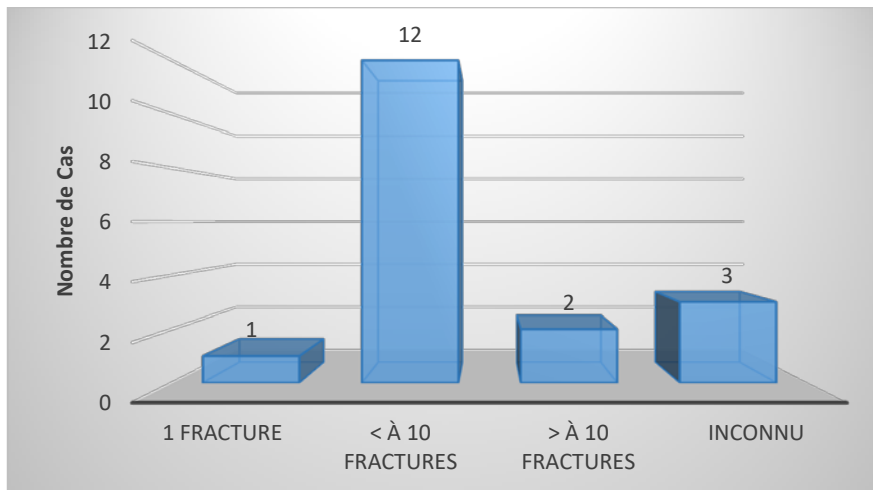
**Figure 4 : Circonstances de découverte**

## B. Signes squelettiques

### 1. Le nombre des fractures

A l'admission, tous nos patients avaient déjà présenté des fractures traitées orthopédiquement ou par matériel d'ostéosynthèse.

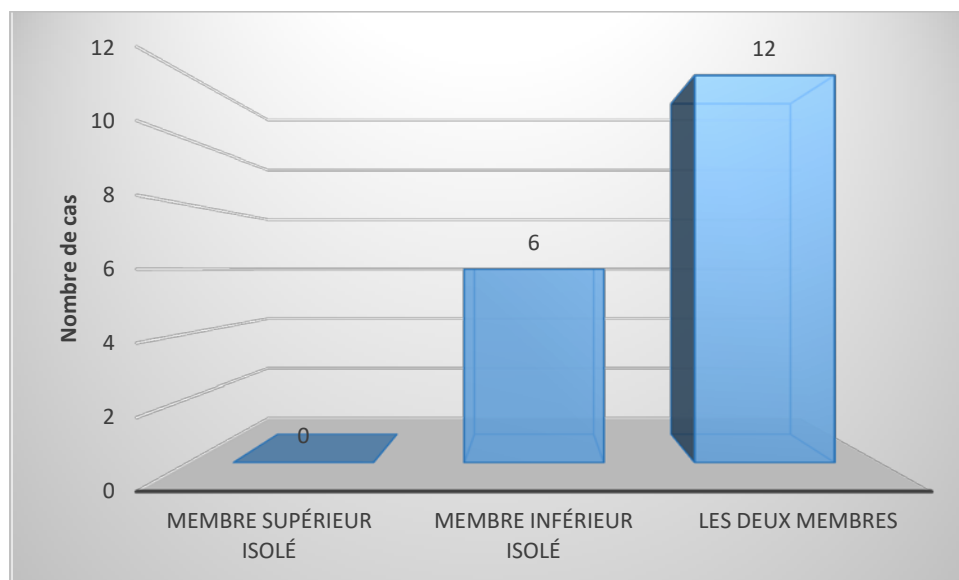
On a retrouvé une moyenne de 6.6 fractures avant l'admission, avec un maximum de 30 fractures (Patient N°9) et un minimum d'une fracture (Patient N°2) ; chez 17% des cas le nombre de fracture était difficile à chiffrer.



**Figure 5 : Nombre de Fractures**

**2. La localisation**

Les localisations de ces fractures restaient très variables. 100% de fractures dans notre série intéressaient les membres. 33% au niveau du membre inférieur isolé et 66% au niveau du membre supérieur et inférieur. Les fractures du fémur représentaient 55.5% des taux de fractures.



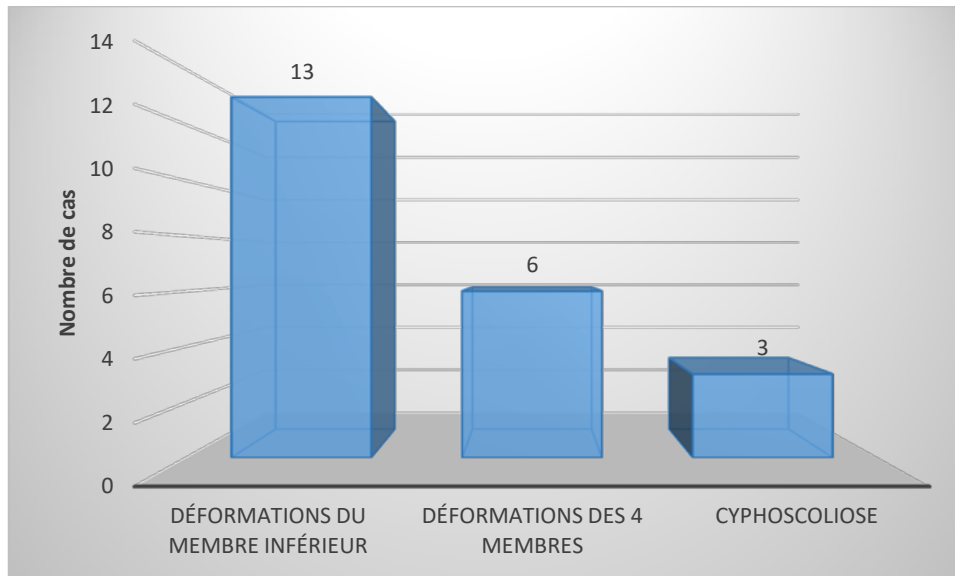
**Figure 6 : Siège de fractures**

### 3. Les déformations osseuses

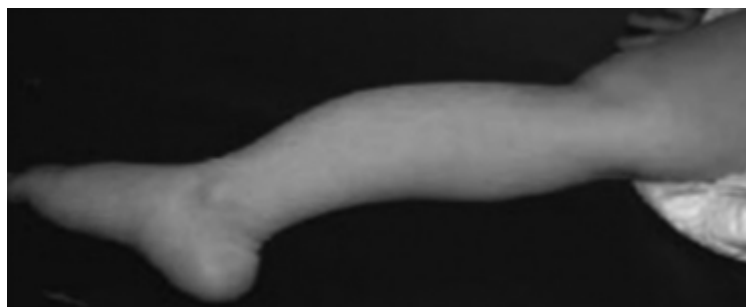
Les déformations des membres étaient décrites chez 72.3% des enfants. Avec un nombre allant de 1 à 4 déformations.

6 patients soit 33.3% ont présenté des déformations des quatre membres.

La cyphoscoliose était présente chez 16.6% des malades.



**Figure 7 : Déformation osseuse**



**Figure 8 : déformation de la jambe droite**



**Figure 9 : incurvations des 2 membres inférieurs**



**Figure 10 : cyphoscoliose**



**Figure 11 : incurvation de l'avant-bras droit**

4. La douleur

Elle était présente chez un enfant soit 5.5% des cas.

5. Le retard statural

14 enfants ont présenté un retard statural soit 78% des malades, avec une moyenne de - 3.2 Déviations standard.

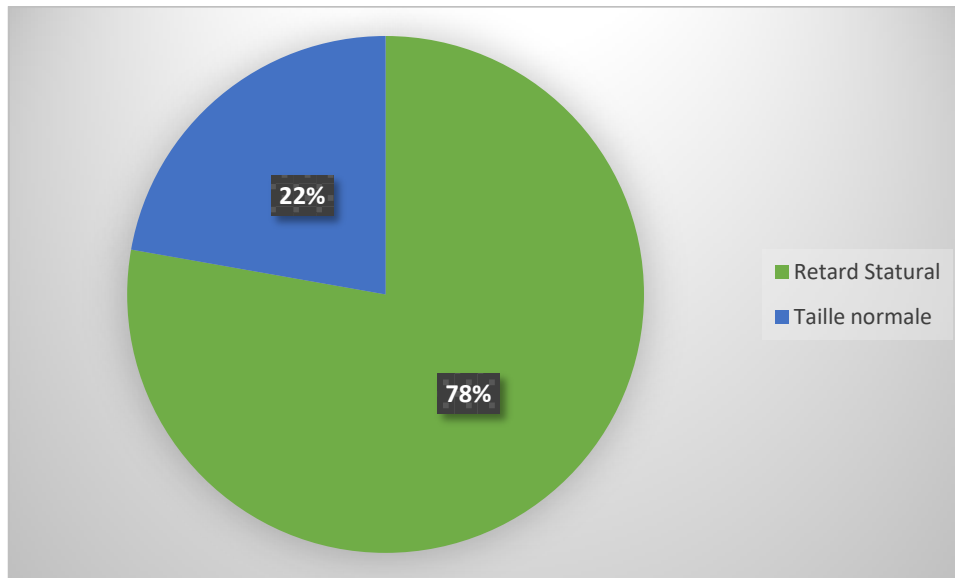
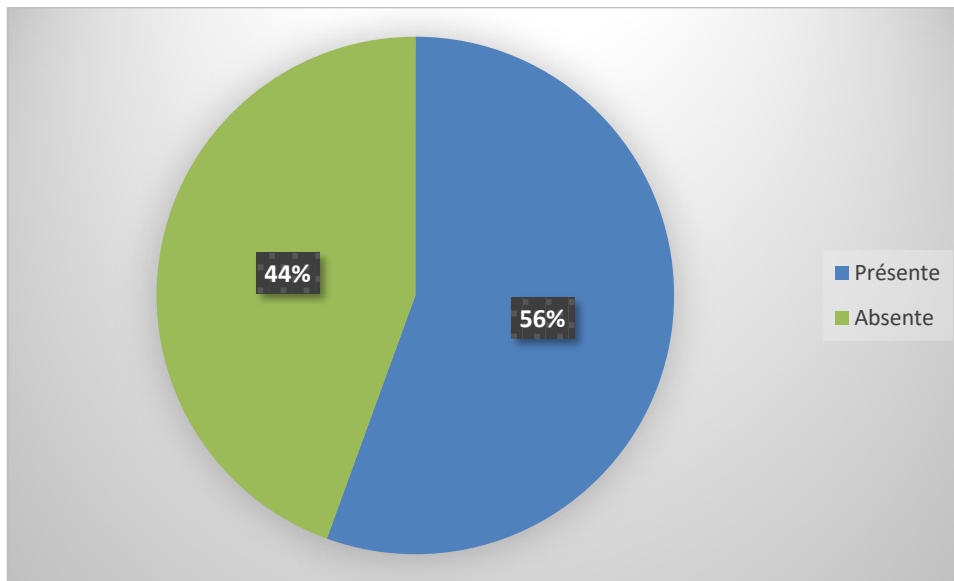


Figure 12 : Anthropométrie

C. Signes extra-squelettiques

1. L'hyperlaxité ligamentaire :

Cette donnée était présente chez 10 enfants, soit 55.5% des malades.

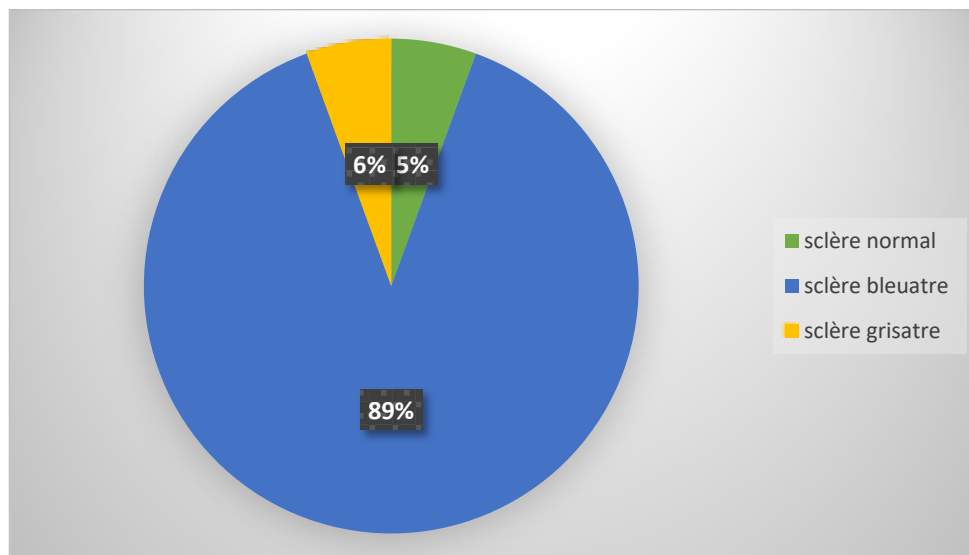


**Figure 13 : hyperlaxité ligamentaire**

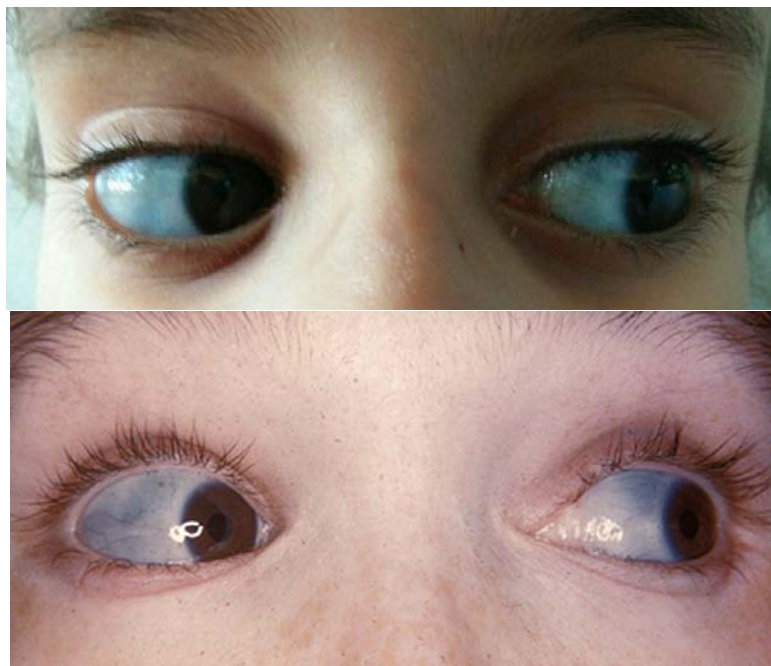
## 2. Les sclérotiques

Les anomalies de la sclère étaient présentes chez 94.5% des cas.

Les sclérotiques bleutées étaient présentes chez 16 enfants soit 89%, grisâtres chez un malade soit (5.5%), et normales chez un autre malade soit 5.5%.



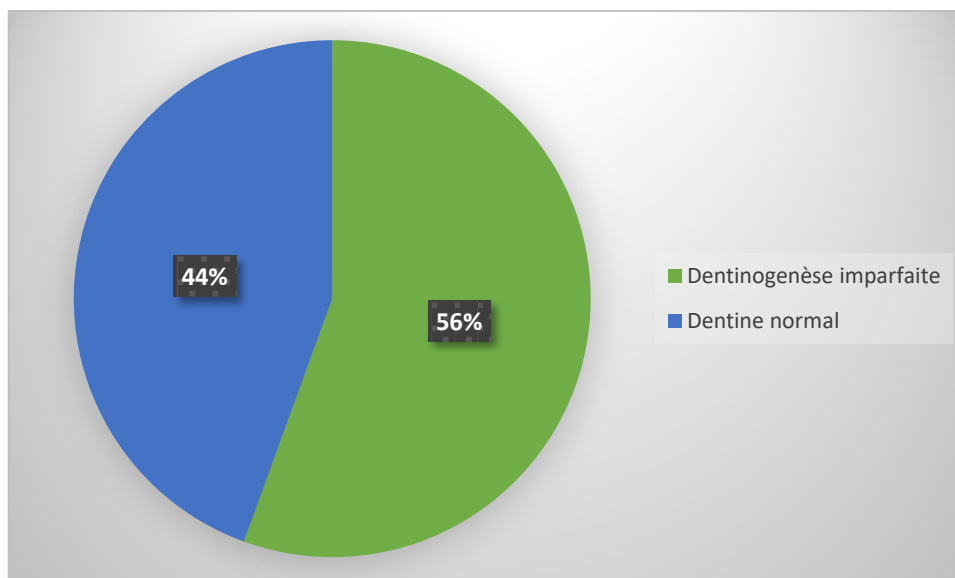
**Figure 14 : Anomalie de la sclère**



**Figure 15 : Sclère bleue**

### 3. La dentinogénèse imparfaite

Les anomalies de la dentine étaient observées chez 10 malades soit 56%



**Figure 16 : dentinogénèse**



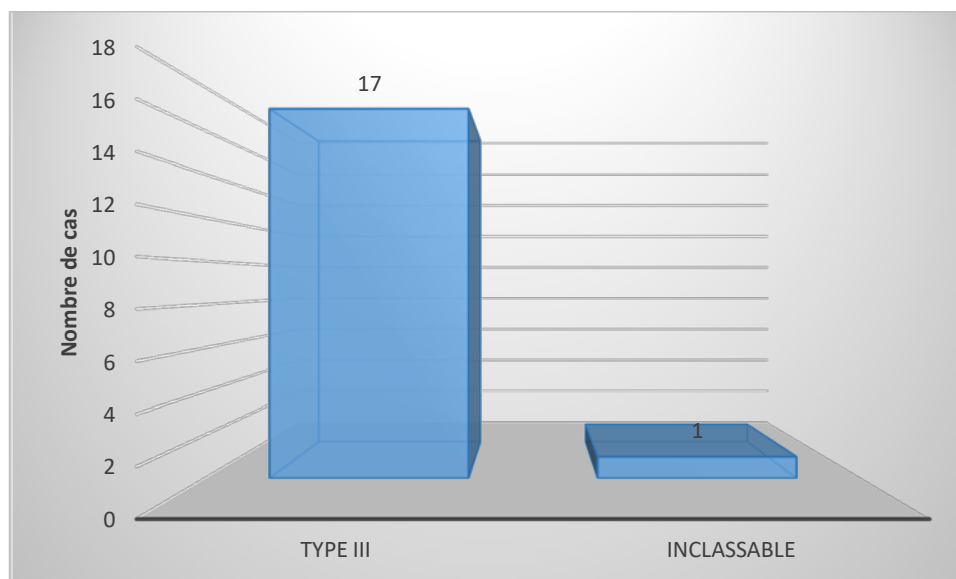
**Figure 17 : anomalie de la dentine**

#### 4. La surdité

Un dépistage a été réalisé par un examen clinique adapté à la population pédiatrique. Cette donnée était absente mais restait difficile à affirmer chez nos enfants.

### III. Classification de Sillence

Selon la classification clinique de Sillence complétée par glorieux, sur les 18 malades, 17 malades soit 94.5% des cas étaient de type III et un seul malade soit 5.5% des enfants était inclassable.



**Figure 18 : Classification de Sillence**

## IV. Diagnostic paraclinique

Sur le plan paraclinique, un bilan standard était réalisé chez nos malades, le tableau suivant résume les résultats trouvés.

**Tableau IV : caractéristiques radio-biologiques de nos malades**

Patients N°	Os wormien	ICD	ODM	CA <sup>2+</sup>	Phos	PAL	Vit D	PTH
1	0	0,4	-	86,5	60,3	160	-	-
2	0	0,22	-	96	42	250	-	-
3	0	0,34	-	99	57	250	-	-
4	0	0,3	-3,8	98	49	237	-	-
5	0	0,43	-2,3	90	54	801	28	38
6	0	0,31	-	101	61	192	17	24
7	0	0,4	-	104	48	316	30	28
8	0	0,12	-	94	42	356	-	-
9	0	0,22	-	104	59,2	158	-	-
10	0	0,2	-3,4	94	50	224	-	21,2
11	1	0,12	-	104	52	274	-	3012
12	0	0,31	-	111	20	222	-	-
13	0	0,3	-5,5	104	51	165	-	-
14	0	0,3	-	98	49	416	-	-
15	0	0,4	-	96	55,8	506	-	-
16	0	0,35	-	92	50,3	266	-	-
17	0	0,2	-	98	59	268	-	-
18	0	0,2	-	99	53	196	-	-

0 : Absent

1 : Présent

- : Non fait

## 1. Explorations radiologiques

100% de nos malades ont bénéficié d'une radiographie standard : crane profil, membre supérieur et inférieur, ainsi qu'un calcul de l'index cortico-diaphysaire.

- Les **os wormiens** sont présents chez un seul enfant soit 5.5%.



Figure 19 : Os wormiens

- Index corticodiaphysaire (ICD) :

$$R = \frac{\text{Largeur des corticales}(d+d')}{\text{Largeur totale diaphysaire}(C) \text{ (au milieu de la diaphyse)}}$$

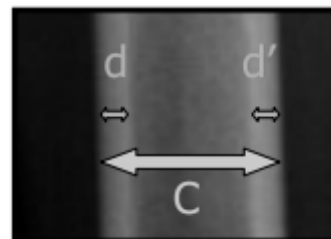


Figure 20 : Calcul de l'ICD

La moyenne de l'index corticodiaphysaire était 0.28 avec un maximum de 0.43 et un minimum de 0.12

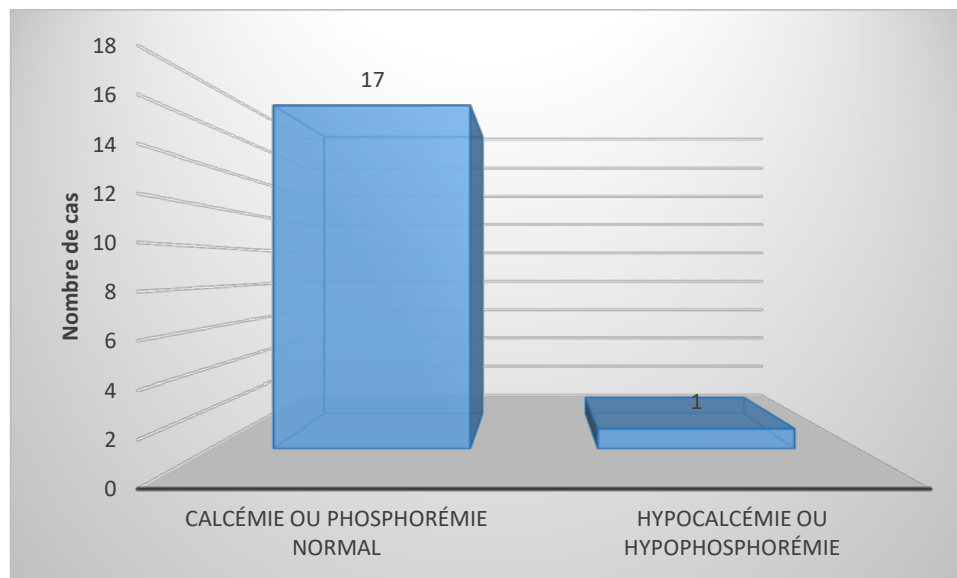
100% de nos malades ont une ostéopénie.

## 2. Densitométrie

ODM initiale a été réalisée chez seulement 4 malades, avec un Z-score de -3,8 chez le patient N°4, -2,3 chez le patient N°5, -3,4 chez le patient N°10 et de -5,5 chez le patient N°13.

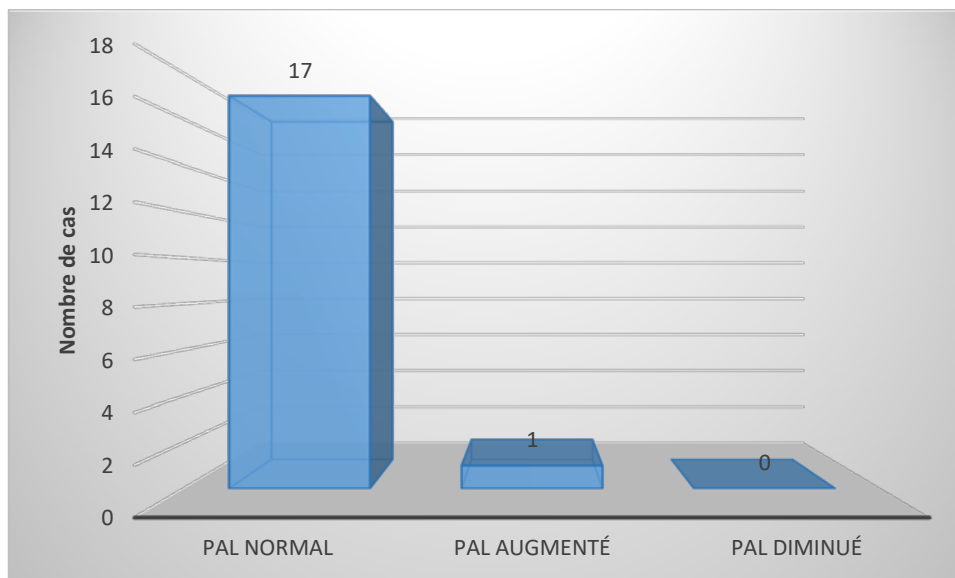
## 3. Explorations Biologiques

Sur le plan biologique un bilan standard a été réalisé chez tous les malades. On a noté une hypocalcémie à 86 mg/L chez un seul malade soit 5.5%, avec un cas d'hypophosphorémie. (Taux normal de référence :  $\text{Ca}^{2+}$  :90-105 mg/L, Phosphore : 25-60 mg/L)



**Figure 21 : Calcium et phosphore**

- Un seul cas de taux de phosphatase alcaline (PAL) élevé a été observé à 801 (116–500 UI/L) soit 5.5%.



**Figure 22 : Phosphatase Alcaline**

- Le dosage de la vitamine D et la parathormone a été pratiqué chez 5 malades, soit 27.7 %, il est revenu normal.
- Le dosage urinaire du  $\text{Ca}^{2+}$  n'a été pratiqué chez aucun de nos malades.
- Les facteurs de remodelage osseux et l'étude génétique est un projet en cours en collaboration avec le CHU de Rabat.

## V. Les modalités thérapeutiques

Le tableau suivant résume les modalités thérapeutiques pour chaque malade.

**Tableau V : modalités thérapeutiques**

Patients N°	Nombre de cures	Age de la 1ère cure (mois)	Délai (mois)	Effets secondaires
1	12	113	4	0
2	3	10	4	0
3	5	108	3	1
4	3	84	4	0
5	5	81	3	0
6	3	23	3	0
7	3	4	2	0
8	11	72	4	0
9	16	7	3	0
10	3	144	4	1
11	3	2	3	0
12	7	18	3	0
13	11	84	3	0
14	3	26	3	0
15	8	47	3	0
16	4	84	4	0
17	6	57	3	0
18	10	30	4	0

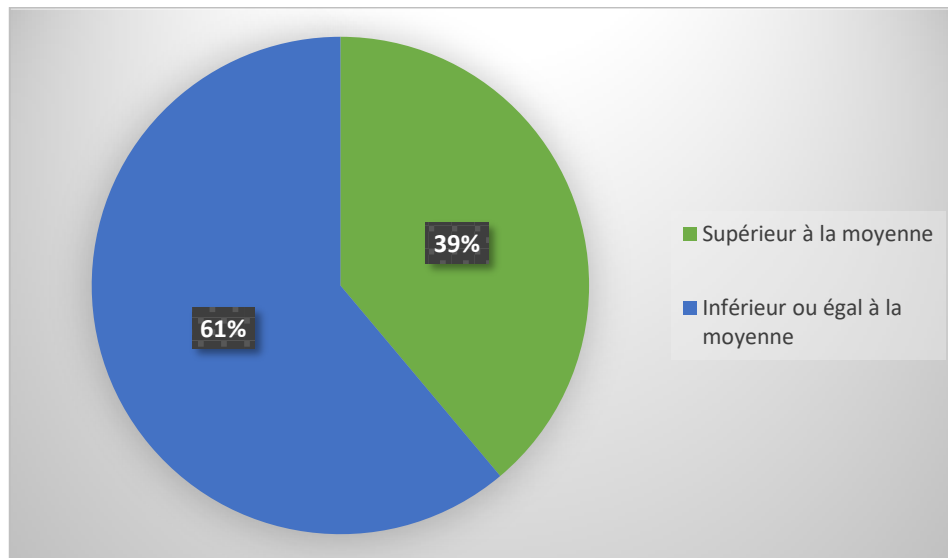
0 : Absent

1 : Présent

## 1. Nombre de Cures

115 perfusions de Pamidronate ont été administrées soit une moyenne de 6 perfusions par patient avec un maximum de 16 cures et un minimum de 3 cures.

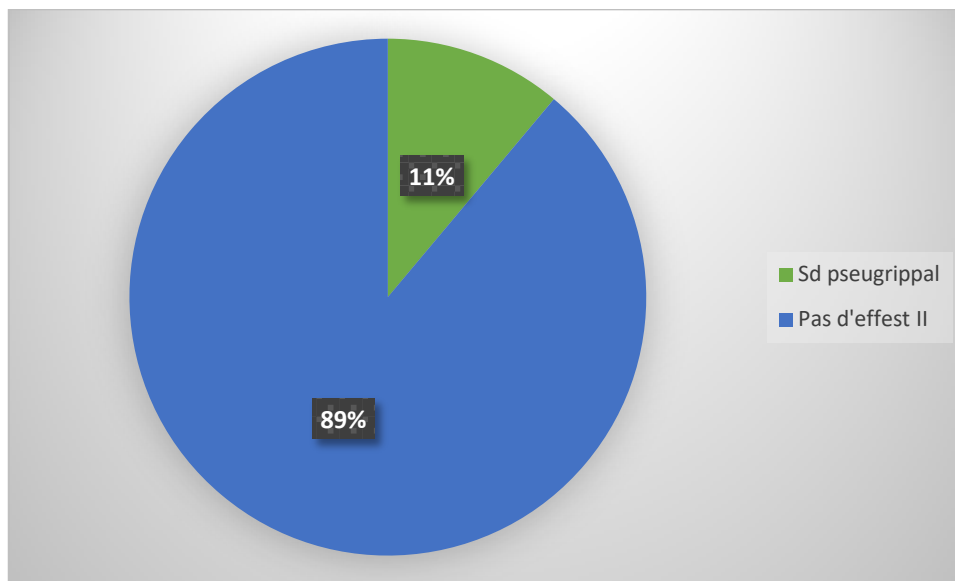
11 enfants (61%) ont reçu 6 cures ou moins, et 39% enfants ont reçu plus que la moyenne.



**Figure 23 : Cures de Biphosphonates**

## 2. Effets secondaires

11% de nos enfants ont présenté un syndrome pseudo grippal au cours de la première perfusion, traité par Paracétamol 15 mg/kg/j avec une bonne évolution.



**Figure 24 : Effets secondaires**

## VI. Evolution

Après l'instauration du traitement par le pamidronate, une évaluation clinique et paraclinique a été pratiquée, le tableau suivant résume les résultats.

**Tableau VI : évolution des malades**

Patients N°	Gain statural	Nouvelles Déformations	Fractures	Autonomie	ICD	ODM
1	1	1	0	0	0,5	0
2	1	0	0	1	0,45	0
3	1	0	0	1	0,66	0
4	0	0	0	1	0,5	-2,2
5	1	0	0	1	0,55	-1,3
6	1	0	1	0	0,46	0
7	0	0	0	0	0,4	0
8	1	1	0	1	0,2	0
9	0	1	1	0	0,3	0
10	0	1	0	1	0,40	-2,4
11	0	0	0	0	0,52	0
12	1	0	1	1	0,42	0
13	0	0	0	0	0,6	-3,2
14	0	0	1	0	0,4	0
15	1	1	0	1	0,44	0
16	0	0	0	0	0,44	0
17	1	0	0	1	0,44	0
18	1	1	1	0	0,48	0

0 : Absent

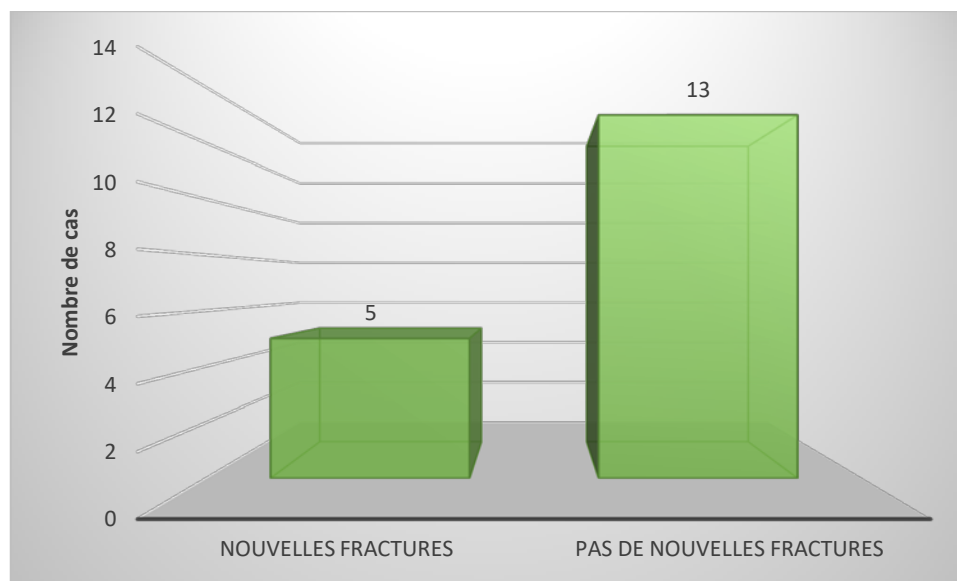
1 : Présent

### 1. L'autonomie

Après traitement minimal de 3 cures, 9 enfants soit 50% des malades ont gagné une autonomie partielle surtout des membres supérieurs. (Mobilité totale des segments du membre supérieur)

## 2. Les fractures

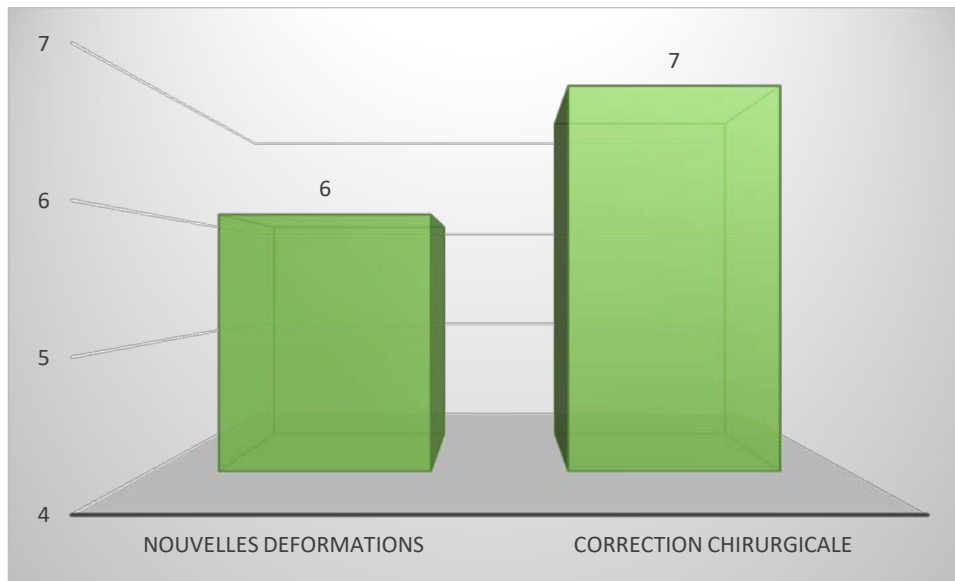
On a noté l'absence de nouvelles fractures chez 13 malades soit 72.3% des cas. De nouvelles fractures ont été notées chez 27.7 % des enfants mais cette fois ci, espacées d'intervalle ou survenant à des mécanismes de haute vélocité : 11% de chutes da sa hauteur, 26.7% des cas par un choc direct sur le membre concerné. On a noté aussi l'attitude hyperprotectrice des parents.



**Figure 25 : Taux de fractures**

## 3. Les déformations

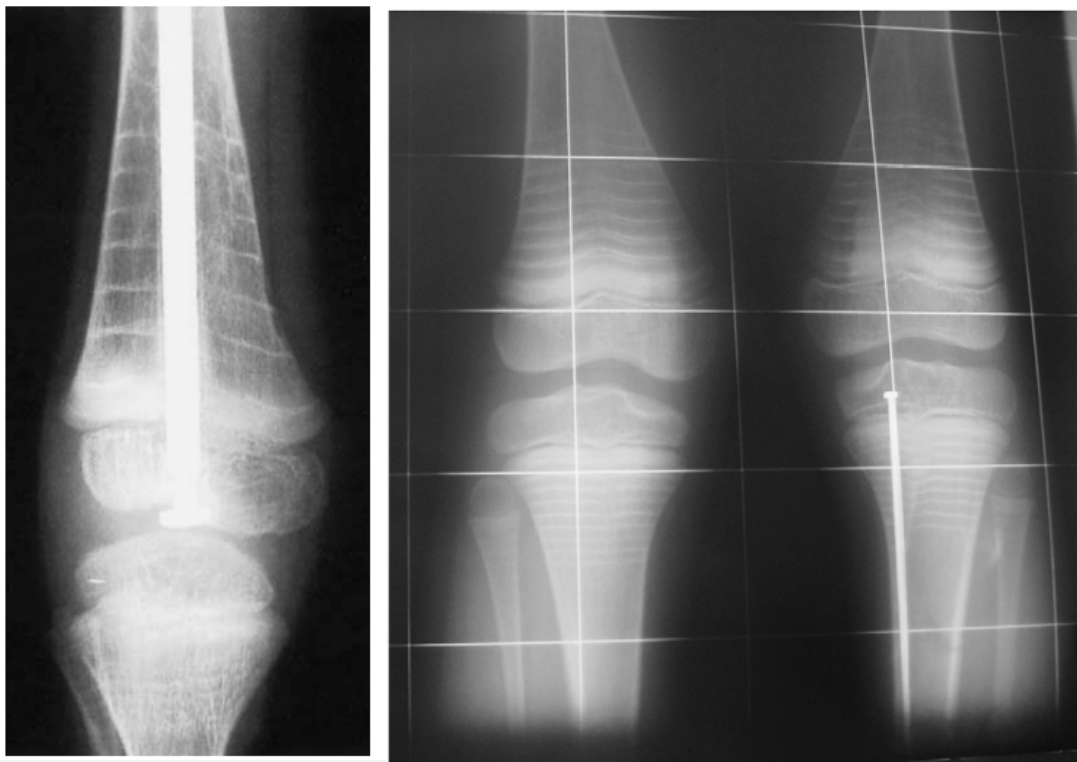
Chez nos malades, 33.3% des cas ont présenté de nouvelles déformations, 7 de nos enfants soit 38.3 % ont bénéficié d'une correction chirurgicale soit par embrochage centromédullaire ou clou télescopique, avec bonne évolution chez 27.7%, débricolage du matériel d'ostéosynthèse chez 5.5% et fracture sur matériel chez 5.5%.



**Figure 26 : Déformations**

#### 4. Stries métaphysaires

Apparition des stries métaphysaires chez tous les enfants.



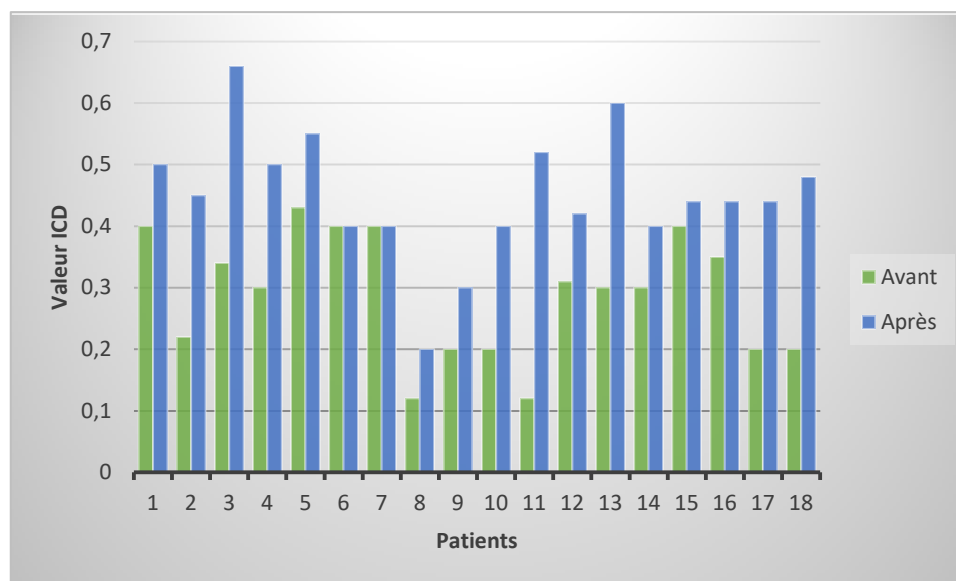
**Figure 27 : bandes métaphysaires**

## 5. Index corticodiaphysaire

Sur le plan radiologique : la moyenne de l'index corticodiaphysaire après traitement était de 0.45 avec un maximum de 0.66 et un minimum de 0.20.

La moyenne a augmenté par 60% après les cures.

66% des enfants ont gardé une ostéopénie.



**Figure 28 : Evolution de l'ICD**

## 6. Ostéodensitométrie

Sur le plan ostéodensitométrique la moyenne du Z-score chez les 4 malades qui ont réalisé le contrôle après traitement a évolué par 64% (chiffre non significatif vu le nombre des malades)

Pour l'évaluation après traitement, nous n'avons pas pu faire l'ODM pour tous les malades vu un problème technique au niveau de l'appareil disponible au CHU, et la non faisabilité à titre privé vu le niveau socioéconomique des patients.

# *DISCUSSION*

## I. Historique :

Le cas le plus célèbre dans l'histoire est sans doute celui du prince danois Ivar Benlos porté à la bataille sur un bouclier en raison de sa fragilité osseuse [14].



**Figure 29 : Ivar Benlos, le personnage le plus célèbre d'OI dans l'histoire**

En revanche, le cas le plus ancien est celui d'une momie égyptienne datant de 1000 ans avant Jésus christ, trouvée avec des os wormiens et des jambes déformées.

La fragilité osseuse est mentionnée pour la première fois par Malebranche en 1674, et la première publication de cas familiaux revient à Eckman en 1788 [15].

En 1833, Lobstein décrit une fragilité osseuse qu'il nomme ostéopsathyrose, et c'est Vrolik qui, en 1849, introduit le nom d'ostéogénèse imparfaite.

Vers la fin du XIXe siècle, des cas similaires entre les deux maladies sont reconnus et Looser, en 1906, établit qu'il s'agit bien d'une seule et même maladie.

Bauer et Knaggs ont été les premiers à émettre l'hypothèse que les changements osseux de l'OI étaient dus à une dysfonction des ostéoblastes.

Avant que l'anomalie en collagène ne soit reconnue comme la cause la plus fréquente de la maladie, de nombreux auteurs ont donné un nom à cette mystérieuse maladie [16] :

- Dystrophie périostale
- Fragilis ou fragilitas ossium
- Osteopsathyrosis idiopathica
- Maladie des os de verre
- Maladie de Lobstein
- Maladie de Vrolik
- Maladie de Porak et Durante
- Rachitisme fœtal
- Ostéodysplasie fibreuse héréditaire
- Osteomalacia congenita
- Osteoporosis foetalis
- Syndrome d'Eddowes
- Syndrome de Van der Hoefer

## **II. Physiopathologie de l'O.I :**

Afin de mieux cerner les mécanismes aboutissant à l'O.I, il est nécessaire de revenir sur la structure osseuse, celle du collagène de type I, ainsi que la corrélation entre la mutation affectant les gènes du collagène de type I et son expression phénotypique.

### **A. Composition du tissu osseux :**

L'os est constitué de deux parties. Une partie organique composée principalement d'un seul type de macromolécules de nature protéique, le collagène de type I, forme une trame fibreuse dans laquelle vient se déposer une 2<sup>ème</sup> partie inorganique ou minérale, constituée de cristaux de calcium et de phosphates, l'apatite. C'est l'association étroite de ces deux composantes qui confère à l'os ses propriétés biomécaniques remarquables.

**1. Trame protéique :**

**a) Collagène osseux :**

Les fibres de collagène représentent près de 90 % de la totalité de la matrice protéique de l'os. Ces fibres sont constituées par l'accolement de microfibrilles, elles-mêmes résultant de l'alignement de molécules de procollagène. La molécule de procollagène est un hétéro-polymère agencé en triple hélice : 2 chaînes  $\alpha 1$  et 1 chaîne  $\alpha 2$  [17,18].

**b) Protéines non collagéniques**

De nombreuses protéines non collagéniques, présentes dans la matrice osseuse, ont été purifiées et séquencées, mais leur rôle physiologique est encore mal connu. Elles représentent 10 à 15 % des protéines totales de l'os [17].

**2. Substance minérale :**

La phase inorganique de la matrice osseuse confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique et représente aussi une importante réserve minérale. En effet, environ 99% du calcium de l'organisme, 85% du phosphore, entre 40% et 60% du sodium et du magnésium sont incorporés dans les cristaux qui constituent la substance minérale osseuse.

La quantité de minéral qui peut se déposer dans les os est en fait limitée par la quantité de collagène présente dans le tissu. Dans l'OI, la trame organique peut être altérée qualitativement et/ou quantitativement entraînant des défauts de minéralisation et donc une fragilité osseuse plus ou moins prononcée [17].

**B. Cellules osseuses principales :**

Elles assurent les différentes phases au cours du remodelage osseux [17].

**1. Ostéoclastes :**

L'ostéoclaste est la cellule osseuse chargée de la résorption. Contrairement à l'ostéoblaste, il dérive d'un précurseur hématopoïétique.

## 2. Ostéoblastes :

Au niveau de la surface endostale, l'ostéoblaste est la cellule responsable de la synthèse et de l'apposition de la matrice osseuse, puis de sa minéralisation, c'est-à-dire du processus de formation osseuse, son origine est mésenchymateuse.

## C. Anatomopathologie de l'os :

### 1. Macroscopie :

Les études de BULLOGH, effectuées sur des autopsies de jeunes enfants montrent que les os sont fragiles et friables et que les épiphyses apparaissent nettement élargies par rapport au reste de l'os. Les centres d'ossification secondaire sont déformés et contiennent des petits nodules cartilagineux de 1 à 4 mm de diamètre et les surfaces articulaires sont irrégulières.

Les cartilages de conjugaison peuvent être normaux ou présenter des anomalies effaçant tout ou partie de leur contour [20].

Une coupe transversale de la diaphyse montre :

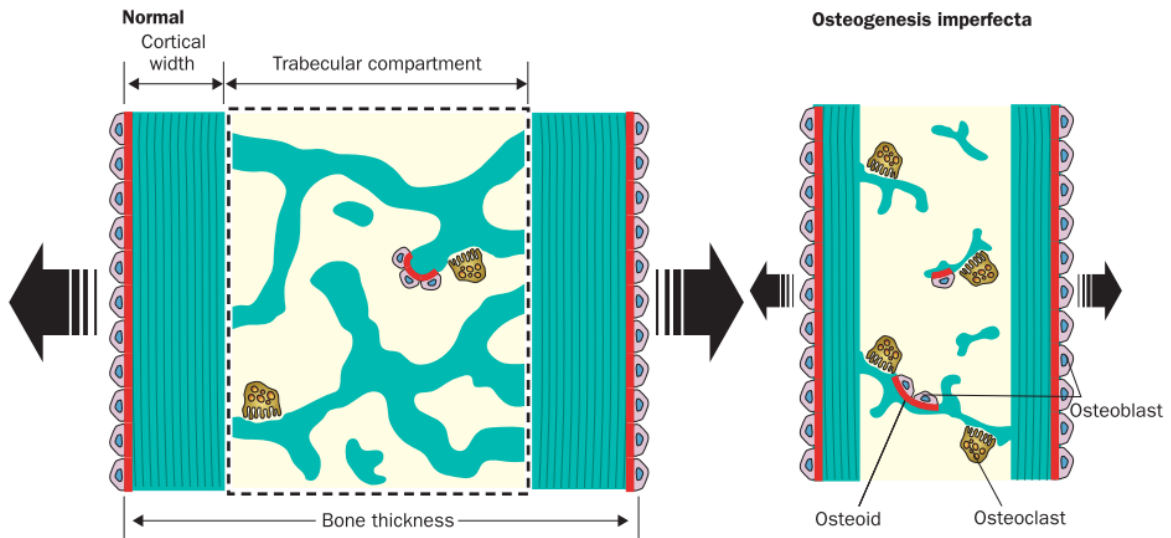
- Un périoste d'épaisseur normale
- Une corticale très mince, pouvant manquer à certains endroits
- Un canal médullaire élargi
- Une spongieuse très vascularisée.

### 2. Microscopie :

Chez les enfants présentant une ostéogenèse imparfaite, L'épaisseur de l'os est réduite, du fait du ralentissement de la formation osseuse. Les travées osseuses sont moins nombreuses et sont anormalement fines [21].

Les ostéoblastes produisent moins de structure osseuse. Le taux global de la 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 [3].



**Figure 30 : Histologie de l'os normal et celui atteint d'OI [3]**

**D. Anomalies moléculaires dans l'ostéogenèse imparfaite :**

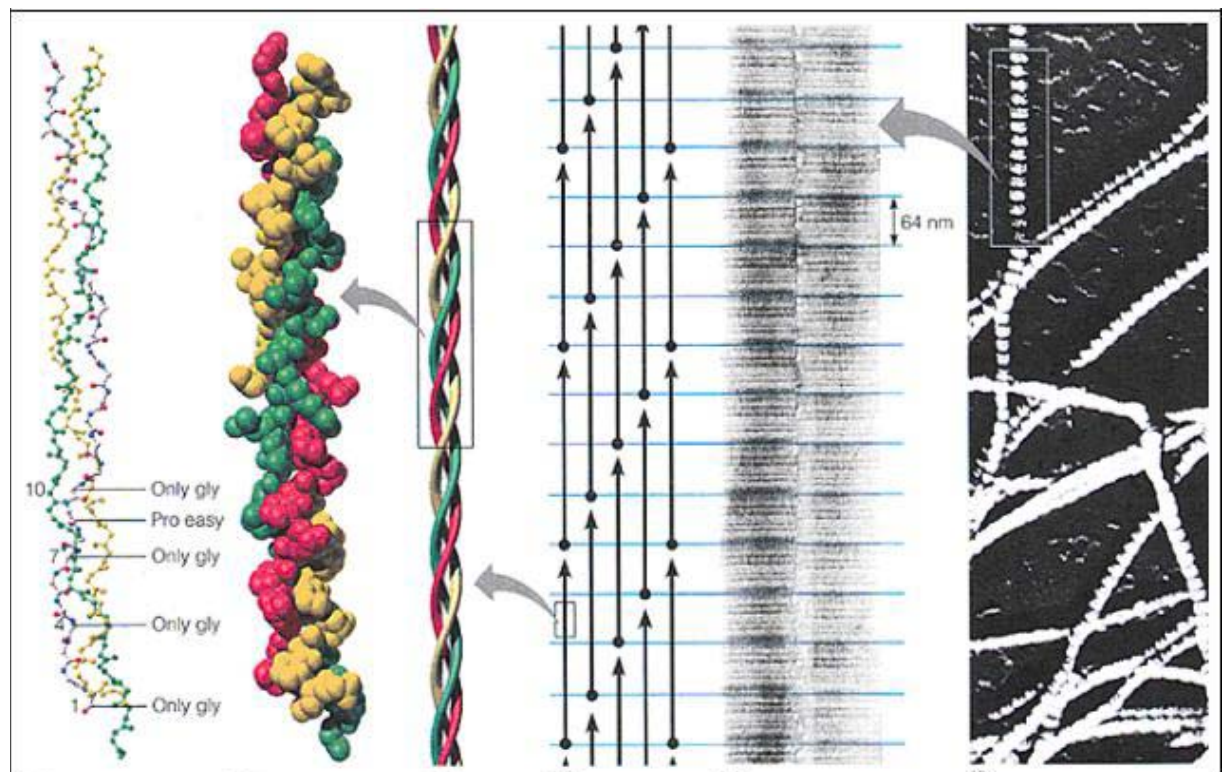
Par quels mécanismes les mutations affectant les gènes du collagène de type I peuvent aboutir à l'OI ?

Pour répondre à la question, il est nécessaire de revenir brièvement sur l'organisation des fibres et des molécules qui la composent.

Les molécules de collagène sont formées de trois chaînes polypeptidiques distinctes s'enroulant l'une autour de l'autre en triple hélice.

Deux des trois chaînes sont identiques et dérivées du même gène. Elles sont appelées  $\alpha 1$  et sont codées par le gène COL1A1, situé sur le chromosome 17. La troisième chaîne,  $\alpha 2$ , a une séquence d'acides aminés différente et est codée par le gène COL1A2, situé sur le chromosome 7 [22,23].

La glycine, le plus petit acide aminé dont la chaîne latérale se résume à un atome d'hydrogène ; occupe une position centrale au cœur de la triple hélice. Tout autre acide aminé plus volumineux entraînerait une déformation importante de l'hélice, et en ralentirait la formation.



La majorité des cas d'ostéogénèse imparfaite est associée à une mutation d'un des gènes codant pour le collagène de type I, soit pour la chaîne alpha1 (COL1A1) soit pour la chaîne alpha 2 (COL1A2) [24].

Les mutations les plus fréquentes de l'OI affectent précisément un codon d'une des 337 glycines occupant le centre de l'hélice, soit pour la chaîne  $\alpha$ 1, soit pour la chaîne  $\alpha$ 2. Les conséquences sont doubles.

D'une part les ostéoblastes, possédant un mécanisme de contrôle sur les molécules qu'ils synthétisent, ils vont détruire les molécules anormales avant même leur sécrétion, ce qui exprime un défaut quantitatif de la matrice organique. Ce mécanisme est appelé : non-sens mediated decay [22].

Ce mécanisme n'est cependant pas parfait et un certain nombre de molécules anormales vont malgré tout être intégrées dans les fibres de collagène, dont elles vont perturber l'assemblage et entraîner un défaut qualitatif.

Ces conséquences expliquent l'hétérogénéité du tableau clinique de l'OI allant de la forme létale à la naissance aux formes bénignes, compatibles avec la vie.

**1. Modes de transmission :**

**a) Transmission autosomique dominante :**

Dans 90% des cas, le conseil génétique de ces formes estime un risque de 50% pour la descendance d'un patient atteint [25].

**b) Transmission autosomique récessive :**

Elle est secondaire 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 [25].

**c) Transmission due à une nouvelle mutation dominante :**

La fréquence relativement élevée de mosaïque germinale parentale (6 et 7%) [19], rend le conseil génétique prudent pour des parents d'un enfant atteint d'une forme apparemment sporadique. Il explique aussi la possibilité d'aggravation à la seconde génération puisqu'un parent porteur d'une telle mosaïque peut présenter une forme très modérée de la maladie et donner naissance à un enfant sévèrement atteint [26].

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. Et la distinction entre ces deux anomalies n'est pas absolue [6-8].

## **2. Anomalies qualitatives :**

Ce sont les mutations qui altèrent la qualité des fibrilles de collagène I, elles consistent pour la plupart en la substitution d'un résidu GLY par un autre acide aminé, dans la majorité des cas, ces substitutions affectent la chaîne pro alpha 1, plus rarement la chaîne alpha 2 [7].

Ces mutations ne déstabilisent pas aussi fortement la triple hélice qui peut ainsi échapper à la dégradation mais qui présente des anomalies de structure se traduisant dans certains cas par une forme coudée et des fibrilles désorganisées. Cette désorganisation fibrillaire s'observe dans les formes sévères et létales, la gravité étant fonction de la nature et de la localisation de l'anomalie [27].

## **3. Anomalies quantitatives :**

Elles sont marquées par une réduction de la production d'un collagène de structure normale.

Ces mutations se trouvent dans les formes légères type I ou intermédiaires (type IV) de l'OI.

Cette réduction du taux normal de collagène I correspond à un "allèle nul" non fonctionnel, qui pourrait être le résultat d'une mutation affectant la région du promoteur de COL1A1 ou des mutations affectant la synthèse, la stabilité ou le transport de l'ARN m.

Les études progressent pour évaluer la relation génotype/phénotype, mais celle-ci n'est à ce jour pas clairement établie. La mutation codon stop du COL1 A1 est considérée la plus sévère et la plus létale. Par ailleurs, il a été identifié récemment deux gènes dont des mutations homozygotes sont associées à des formes sévères d'OI, dans des familles consanguines.

Le premier de ces deux gènes, Cartilage-Associated Protein (CRTAP, en 3p22), a été identifié en 2006, dans des formes létales et sévères de fragilité osseuse (avec décès précoce). Ce gène code pour une protéine intervenant dans la proly 3-hydroxylation, modification post

transcriptionnelle des collagènes I et II et formation de triple hélicoïdale. Il pourrait être responsable de 2 à 3% des formes létales d'OI. Le phénotype associé aux mutations de CRTAP présente quelques particularités comme un périmètre crânien relativement petit, une proptose oculaire = exophtalmie et des sclérotiques claires. Les radiographies retrouvent des anomalies de remodelage diaphysaire [27,28].

Le second gène associé à des formes récessives et sévères d'OI est le gène LEPRE1 (localisé en 1p34), codant pour la protéine Leprecan, prolyl 3-hydroxylase 1, qui, associée à la cycliphilin B, forme le complexe CRTAP. Ce complexe est responsable de l'hydroxylation de la proline 986 de la chaîne alpha1 du collagène I. Cette forme particulière d'OI a été dénommée OI type VIII et est caractérisée par des sclérotiques blanches, un retard de croissance sévère, une déminéralisation osseuse extrême, des os longs graciles et de volumineuses métaphyses [23].

Dans le même ordre d'idées, des formes récessives ont été observées en Afrique du Sud, ainsi que dans un modèle de souris [29].

Enfin, un dernier point mérite d'être soulevé. Le collagène étant présent dans différents tissus, pourquoi l'os est-il affecté et non les autres tissus ?

En fait les autres tissus contenant du collagène de type I sont aussi affectés, mais sans entraîner des problèmes cliniques aussi sérieux que pour l'os. Dans la peau, les vaisseaux sanguins, le collagène de type I est associé au collagène de type III ce qui pourrait compenser le déficit. La dentine est également affectée dans certaines formes d'OI. Cependant, certaines questions demeurent actuellement sans réponses : pourquoi la dentine serait affectée dans certaines mutation et pas d'autres [30] ?

Un des objectifs majeurs des recherches poursuivies actuellement dans le domaine est de préciser la relation entre la nature des mutations et le phénotype qui en résulte. Sans cette compréhension, il demeure impossible d'établir un pronostic fiable pour les patients atteints d'OI.

L'étude moléculaire dans l'OI ne peut être actuellement proposée en routine avec une démarche diagnostique. L'absence de mutation n'élimine pas le diagnostic. L'étude moléculaire est donc réservée aux sujets porteurs d'une forme sévère envisageant un diagnostic prénatal et ne peut être effectuée qu'après une consultation génétique spécialisée.

En effet, le problème se pose essentiellement pour les femmes ayant déjà eu un enfant atteint. Actuellement, le diagnostic prénatal peut faire appel dès la 18<sup>ème</sup> semaine de gestation, à l'échographie 3D, au scanner hélicoïdal et à l'IRM. Une anomalie de transparence osseuse au cours des examens de suivi de ces grossesses doit attirer l'attention. Notons aussi, qu'il est possible pour des femmes atteintes d'OI de mener à bien une grossesse, moyennant un suivi rigoureux et un accouchement par césarienne [9,24].

### III. Données épidémiologiques

#### 1. Age :

L'âge est un élément épidémiologique et pronostique important. L'évolution des déformations des os selon l'âge retentissent sur la mobilité et la croissance en longueur du membre.

Nous avons comparé notre étude avec différents auteurs.

**Dans notre série,** Sur nos 18 patients, les âges s'échelonnent entre 8 mois et 13 ans et demi. Avec une moyenne d'âge de 4ans.

Rauch [3] avait une moyenne d'âge de 8.3 ans avec des extrêmes de 0.2 à 15 ans, l'âge moyen dans la série de Glorieux [10] était de 9 ans avec des extrémités de 3 à 16 ans.

Les séries les plus larges dans la littérature retrouvent une prédominance infantile. [31–34].

Selon notre recherche bibliographique, aucune étude pédiatrique nationale n'a été réalisée. On retrouve cependant très peu d'études consacrées à l'adulte [13].

#### 2. Sexe

Toutes les études ont montré que la maladie touche les deux sexes, sans prédominance ethnique ou raciale.

On retrouve aucune prédominance, on ne peut cependant pas conclure le mode de transmission. En effet les études génétiques montrent que l'OI est essentiellement une maladie autosomique dominante liée à des mutations dans les deux gènes COL1A1, COL1A2, codant pour les chaînes alpha du collagène de type I [35,36].

**Dans notre série** nous avons noté 9 garçons et 9 filles

### 3. Consanguinité

Dans notre série, nous avons noté un mariage apparenté dans 14% des cas (11% mariage apparenté 1<sup>er</sup> degré, et 3% 2<sup>ème</sup> degré)

## IV. Diagnostic positif clinique

La présentation clinique de l'ostéogénèse imparfaite est très vaste, allant de formes légères à des déformations osseuses sévères ou des formes létales périnatales.

On distingue des signes squelettiques et des signes extra squelettiques :

### 1. Circonstances de découvertes

Dans notre série, les circonstances de découverte sont dominées par des fractures multiples, ou par des déformations des membres inférieurs. Ainsi, nous avons noté dans notre série 2 cas de diagnostic anténatal mais avec négligence familiale dans un cas et investissement positif dans un autre cas.

Toutes les études ont montré que la maladie se manifeste par des fractures ou des déformations, et dans des rares cas le diagnostic est fait en anténatal pour certaines familles avisées avec antécédents de pathologies similaires [3,10,31,34].

### 2. Manifestations squelettiques :

#### a) Fractures :

L'OI est caractérisée par la fragilité osseuse. De ce fait les fractures osseuses sont la caractéristique commune des différentes formes d'OI [37,38].

La fréquence des fractures dépend de la gravité de la maladie. Présentes dès la naissance dans les formes II et III de Sillence, elles sont une menace constante durant toute la vie.

Dans les formes modérées, le risque de fracture apparaît dès l'âge de la marche, puis diminue après la puberté mais réaugmente chez les femmes après la ménopause surtout au niveau des vertèbres [39].

Les fractures surviennent après des chocs minimes. Souvent le patient ne peut préciser ni le mécanisme, ni les circonstances, ni la date du traumatisme.

Elles sont accompagnées d'un petit œdème et sont rarement associées à des lésions cutanées ou à une ecchymose. Souvent, on retrouve la notion d'une ou plusieurs fractures successives qui surviennent pendant le même mois, suivies d'un épisode sans fracture pouvant aller de 18 mois jusqu'à trois ans.

Les vertèbres sont souvent affectées par la fragilité osseuse et les micro fractures.

La consolidation des fractures se fait généralement sans problème et la guérison est obtenue dans un délai normal.

**Dans notre série**, tous les patients ont présenté des fractures osseuses multiples au niveau des différents segments osseux. Le nombre moyen de ces fractures était de 6.6 avec des extrêmes allant d'une fracture à 30 fractures. Paterson a constaté que le nombre de fractures osseuses observées chez les malades appartenant à une même famille peut varier de 0 à 85 [40].

Le nombre de fractures par an n'a pas été déterminé vu la non traçabilité au niveau des dossiers.

Glorieux [10] rapporte une moyenne de 2.3 fractures par an.

La localisation la plus retrouvée chez nos malades reste le fémur (10/18), entraînant un handicap fonctionnel important à la phase initial.

**b) Déformations des os longs :**

À côté des fractures osseuses, des déformations affectent tout le squelette, mais particulièrement les os longs.

Les patients atteints d'OI de type I ne développe que très rarement des déformations significatives, bien qu'une légère angulation puisse apparaître suite à une fracture. Le plus souvent cette angulation se résorbe graduellement avec le temps [41].

Les patients atteints de formes sévères (type III), vont au contraire, présenter des déformations prononcées des os longs, sources d'importantes limitations fonctionnelles. La qualité du tissu osseux étant défectueuse, de simples forces comme la gravité, des pressions externes ou un déséquilibre du tonus musculaire sont souvent suffisants pour déformer les os. Les muscles postérieurs du mollet et de la cuisse, plus forts que les muscles antérieurs, entraînent fréquemment une courbure antérieure progressive des tibias et des fémurs. Les os sont grêles, en particulier le péroné qui a souvent un aspect filiforme.

Au niveau du bassin, la fragilité osseuse se traduit par des protrusions acétabulaires. Le contenu pelvien est ainsi comprimé. Butani et al. Rapportent un cas d'insuffisance rénale par uropathie obstructive secondaire à la compression urétérale [42].

**Dans notre série**, elles sont retrouvées chez 13 enfants de la série présentant un type III, ce qui cadre avec les données de la littérature.

**c) Déformations rachidiennes [43] :**

La plupart des publications font état de la fréquence des lésions de la colonne vertébrale bien que l'éventail de leur sévérité est très large.

En effet, la force de compression due à la gravité et les forces résultant des mouvements de flexion de la colonne vertébrale, provoquent soit l'affaissement de la structure interne de la vertèbre, soit une fracture par tassement.

Dans les formes légères, seule une diminution de la hauteur individuelle des vertèbres peuvent apparaître vers la fin de la croissance.

Dans les formes plus sévères rapportées dans la littérature, les plateaux vertébraux s'affaissent sous l'effet du poids du corps, conduisant à une déformation biconcave des vertèbres, essentiellement lombaires. (Aspect en « lentilles biconcaves »)

Généralement observées dans la région thoracique. Ces tassements cunéiformes antérieurs peuvent modifier l'alignement de la colonne, entraînant une déformation en flexion antérieure de la colonne ou une cyphose.

Le tassement cunéiforme latéral des vertèbres peut entraîner une déformation scoliothique de la colonne.

La cyphose et la scoliose peuvent provoquer une réduction significative de la taille et nécessiter parfois une intervention chirurgicale.

Dans les formes les plus sévères, les lésions peuvent apparaître dès les premiers mois de la vie avec un effondrement complet de la plupart des vertèbres. Même si aucune courbure n'est présente, la longueur totale de la colonne peut être réduite. Le tronc étant très court, la hauteur de la cavité thoracique est également réduite ce qui peut compromettre la fonction respiratoire. Pour compenser, le diamètre de la paroi thoracique augmente proportionnellement, donnant une déformation « en tonneau » du thorax très caractéristique.

**Dans notre série, 3 enfants de type III présentaient une scoliose.**

**d) Les anomalies crâniennes [3] :**

Les anomalies crâniennes sont fréquemment observées dans les formes sévères d'OI. Les patients sévèrement atteints d'OI présentent parfois une déformation progressive de la base du crâne. (« Crâne en chignon »)

Sous l'effet du poids de la tête, la pression constante sur la colonne cervicale provoque sur le crâne mou une déformation de la base du crâne. Celle-ci peut comprimer le tronc cérébral occasionnant des déficits neurologiques secondaires.

La majorité des radiographies du crâne rapportées dans la littérature retrouvent une augmentation significative du nombre d'os wormiens. Ceux-ci sont des îlots osseux inclus dans les sutures le l'os occipital. Toutefois, ils ne sont pas spécifiques, car ils peuvent être associés à d'autres désordres comme la dysplasie cléido-crânienne.

**Dans notre série** un seul cas d'os wormiens a été objectivé.

**e) Retard statural et/ou statur pondérale**

L'insuffisance staturale est fréquente dans l'ostéogenèse imparfaite. Sa sévérité dépend du type de l'OI, elle peut être normale ou légèrement diminuer dans le type I, et très sévère dans le type III. Soit liée à la maladie elle-même, ou dus à la déformation provoquée [2,3].

Cette insuffisance était d'autant plus marquée que le traitement orthopédique aura été négligé.

**Dans notre série**, 78% des enfants ont une taille inférieure à 3 déviations standards.

Une étude française toujours en cours aux trois centres hospitaliers, utilise chez 40 enfants atteints d'OI confirmée des cures d'hormone de croissance [44].

### **3. Manifestations extra-squelettiques :**

**a) La laxité ligamentaire :**

Il a été suggéré que la structure des ligaments, responsable de la stabilité articulaire, est compromise par l'anomalie de la structure du collagène à l'origine de l'OI [45].

Chez la plupart des enfants, le seul signe est une augmentation, sans déficit fonctionnel, de l'amplitude des mouvements des articulations affectées. Certains patients souffrent d'instabilité dans des articulations majeures, tels que les chevilles ou les genoux.

Elle peut être à l'origine des hernies inguinales, crurales et ombilicales [45].

Dans de rares cas, l'hyperlaxité ligamentaire et l'hyperlaxité de la peau sont au premier plan pour le diagnostic, les autres signes d'OI étant discrets. Ceci peut alors prêter à confusion avec d'autres maladies (Maladie d'Ehlers Danlos)

Cette donnée était présente dans 55.5% des cas **dans notre série**

**b) Les yeux : sclère bleuâtre ou bleu-grisâtre**

C'est un signe important, mais inconstant, due à la transparence excessive de la sclérotique, cette coloration est d'intensité variable et évolutive au cours des années. Elle n'a aucune incidence sur la vision [2].

L'hypothèse de l'association des sclérotiques bleutées aux mutations des gènes codant pour le collagène de type I a été soulevée dans des études canadiennes, vu qu'elles ne sont souvent pas présentes dans les nouveaux types d'OI sans anomalies du collagène ; les types V à VII.

Selon l'expérience de l'équipe canadienne, les sclérotiques bleutées ou normales ne seraient pas associées à un type particulier d'OI et ne devraient donc pas être utilisées pour définir le tableau clinique des différentes formes d'OI [46].

Des sclérotiques bleues peuvent également être observées dans d'autres désordres (syndrome d'Ehlers–Danlos, syndrome de Marfan, syndrome de Menkes, hypophosphatasie) ainsi que dans la population générale.

**Dans notre série**, 16/18 les patients présentent des sclérotiques bleues, 1 malade présente une sclérotique grisâtre et un autre enfant des sclères de couleur normale.

c) **La dentinogenèse**

La dentinogenèse imparfaite est en effet décrite comme signe constant dans les types III, mais variable dans les types I et IV et absente dans les types V. Selon Lund cette anomalie affecte 28% des patients avec OI. Les dents aussi bien en denture temporaire que permanentes, ce sont surtout les dents de lait qui sont altérées et de manière inégale. L'émail est fragile, les dents de lait sont rapidement usées mais relativement peu cariées, l'émail se clive rapidement laissant la dentine à nu. Les épisodes infectieux sont fréquents [47].

Les troubles de la dentition ont été retrouvés chez 10 enfants **de notre série**, présentant des dents cassées, mal implantées et mal colorées.

d) **L'ouïe :**

La perte de l'audition est moins fréquente dans les types I et III et infra clinique dans les premières années même si l'audiogramme est anormal. Elle est progressive dans l'OI, rarement observée avant l'âge de 10 ans.

La surdité dans l'OI souvent décrite dans la littérature comme symptôme important de la maladie, est généralement due à la fixation de l'étrier sur sa base, des microfractures et/ou le remplacement des osselets par le tissu fibreux. Il en résulte une surdité de transmission ou mixte [48].

La surdité neurosensorielle est le résultat de microfractures, d'hémorragies et/ou de fibrose dans et autour du colimaçon membraneux.

La surdité dans l'OI est progressive, commençant généralement à l'enfance et ne devenant symptomatique qu'à la quarantaine [49,50].

Cinquante-huit pour cent des adultes ayant une ostéogenèse imparfaite ont une perte de l'audition, 20 % d'entre eux la méconnaissent

Kuurila et al. préconisent un dépistage auditif dès l'âge de 10 ans répété tous les 3 ans [50].

Le problème cependant soulevé est la nécessité d'examens audiométriques systématiques chez tous les patients atteints d'OI.

Sur des séries très larges, très peu de cas de surdité ont été retrouvés ayant besoin d'être appareillés. En effet sur les 364 enfants et adolescents atteints d'OI explorés à l'hôpital Shriners (Canada), un seul a eu besoin d'une prothèse auditive, et par la suite d'une stapédecotomie.

L'étude en aura conclu de ne pratiquer des examens audiométriques que devant des patients présentant un signe d'appel clinique, à savoir une baisse de l'acuité auditive lors de l'examen clinique [51].

**Dans notre étude**, aucun cas de surdité n'a été rapporté.

e) **Le système cardiovasculaire**

En effet, des anomalies des tissus vasculaires riches en collagène ont été décrites. Bien que moins fréquents que le syndrome de Marfan, des dilatations, anévrismes ou ruptures des cavités du cœur, de l'aorte ou des vaisseaux sanguins cérébraux ont été observés chez des adultes atteints d'OI. Des dysfonctionnements valvulaires ont également été observés.

Sont moins fréquentes et cliniquement plus bénignes que les autres atteintes du tissu conjonctif [52,53].

Aucune exploration cardiovasculaire n'a été faite chez nos patients, seulement un examen clinique complet et détaillé.

f) **Atteinte rénale**

Des calculs rénaux en rapport avec l'hypercalciurie liée à l'hyper-remodelage osseux sont parfois observés, dans d'autres études réalisées l'apparition serait liée à la sévérité de l'atteinte squelettique sous-jacente. [53]

Aucun cas de calcul rénal n'a été rapporté dans **notre série**.

g) **Hémostase :**

Les ecchymoses et les épistaxis sont fréquentes chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite. Des cas d'hémorragies cérébrales ou périopératoires sont rapportée dans la littérature. Une fragilité capillaire et des troubles de la fonction plaquettaire, à toujours explorer en préopératoire, en sont à l'origine [54].

h) **Élévation du métabolisme basal :**

En cas de l'ostéogenèse imparfaite sévère, l'intolérance à la chaleur, la transpiration excessive, l'élévation de la température basale et la tachycardie ont une pathogénie inconnue [55].

## V. Classification

L'O.I est une maladie génétique qui regroupe un ensemble d'affection de gravité variable toutes caractérisées par une fragilité osseuse.

Sillence a proposé en 1979 une classification encore largement adoptée qui identifie quatre types principaux. Elle est basée sur la sévérité des cas cliniques et la présence ou non de signes extra-squelettiques [3,9].

Bien que cette classification ne reflète pas adéquatement l'hétérogénéité de ce syndrome, elle demeure utile pour guider le conseil génétique, le pronostic et les décisions thérapeutiques [2,3].

Les données récentes de la génétique moléculaire sur le collagène confirment cette hétérogénéité clinique.

En effet, la majorité des individus atteints d'un des quatre types classiques d'O.I possèdent une mutation dans un des gènes codant pour le collagène de type I. Toutefois, pour une proportion significative de ces patients, aucune mutation n'a pu être identifiée. C'est ainsi que Rauch et Glorieux en 2004 ont complété la classification proposée par Sillence en introduisant les types V, VI et VII dans lesquelles aucune mutation génétique n'a été identifiée [9,56].

Récemment une nouvelle mutation apparue LEPRE 1 conduisant au 8ème type OI, qui reste en cours d'étude

### A. L'O.I de type I [2,3,9]

L'O.I de type I inclut les individus atteints d'une fragilité osseuse légère. La transmission héréditaire se fait selon un mode autosomique dominant. Les fractures sont peu communes à la naissance, les premières survenant généralement entre l'âge de six mois et deux ans, ce qui correspond au début de la marche et des premières chutes. Généralement, les patients se

fracturent les os moins de deux fois par année et cette fréquence diminue progressivement après la puberté. Des déformations des os longs peuvent apparaître et sont généralement légères et limitées à une courbure des tibias. Des fractures par compression de la colonne vertébrale apparaissent parfois chez les enfants pré-pubères mais causent rarement des scoliozes.

Les radiographies du crâne permettent de visualiser des os wormiens caractéristiques. La croissance se fait généralement à l'intérieur des valeurs normales.

Les manifestations extra-articulaires incluent des sclérotiques bleutées qui peuvent perdurer jusqu'à l'âge adulte, elle est observé chez 80 % des sujets, l'hyperlaxité ligamentaire est habituelle, la dentinogénèse imparfaite est présente chez un sujet sur 4, ainsi que 40% des adultes présentent une surdité.

## **B. L'OI de type II [2,3,9,57]**

L'OI de type II est une forme de fragilité osseuse à transmission autosomique dominante. Il s'agit du type d'OI le plus sévère, souvent diagnostiquée en anténatal, la majorité des nourrissons étant mort-nés et ayant parfois un aspect caractéristique de l'anasarque foeto-placentaire, ou décèdent d'une insuffisance respiratoire dans quelques heures après la naissance. Sauf très rares exceptions, les enfants qui ne meurent pas immédiatement après la naissance, ne survivent pas plus de quelques semaines. Les mutations des gènes de collagène sont des nouvelles mutations chez la grande majorité de ces enfants.

Les bébés atteints d'OI de type II sont petits pour leur stade de développement et très hypotoniques. Les membres sont courts et très déformés avec des courbures sévères. Les os du crâne sont très mous, montrant des signes d'un moulage important et les enfants ont souvent un petit menton et des sclérotiques bleues foncées.

Les observations radiologiques sont très caractéristiques avec de multiples fractures avant et pendant l'accouchement. Le squelette est très peu minéralisé, surtout les os du crâne et

du massif facial. Les os des membres sont très courts, larges et ont une apparence froissée caractéristique avec des cortex très minces.

Le thorax est typiquement petit et les côtes très courtes et larges avec une apparence en chapelet résultant de fractures multiples ce qui cause une insuffisance respiratoire.

### **C. L'OI de type III [2,3,9]**

L'OI de type III est la forme la plus sévère compatible avec la survie du patient. C'est un désordre à transmission dominante caractérisé par une insuffisance staturale sévère, des déformations progressives des membres, et un faciès triangulaire dû à une macrocéphalie et à un petit menton.

Le crâne est mou à la naissance et tend à se déformer pendant les premiers mois de vie. Les sclérotiques, bleues chez le nourrisson, peuvent devenir plus blanches avec l'âge. 80% des patients présentent une dentinogenèse imparfaite. Dans ce groupe d'individus, les anomalies squelettiques sont très sévères.

A la naissance, on observe fréquemment de multiples fractures pré et post-natales et les nombreuses fractures des côtes peuvent causer une détresse respiratoire.

Bien que la fragilité diminue avec l'âge, le risque de fracture restera élevé même à l'âge adulte. Des déformations des membres sont fréquemment observées à la naissance avec une courbure des fémurs et des tibias. Avec le temps, les fractures récurrentes ainsi que la pression exercée par la force de gravité et par la traction des muscles entraîneront une aggravation des déformations. Ceci limite la mobilité et l'autonomie des individus atteints d'OI de type III, les confinant souvent pour la vie à une chaise roulante.

Les examens radiologiques révèlent des anomalies considérables à la naissance et durant la petite enfance. Les os sont souvent courts et larges avec une apparence froissée comme l'OI type II. La sévérité est toutefois moindre. Avec la croissance, les os montrent de multiples

angulations, les diaphyses ont tendance à devenir très étroites et les métaphyses deviennent larges et irrégulièrement minéralisées provoquant une apparence en « pop-corn ». Sur les radiographies du crâne on observe des os wormiens caractéristiques. Les déformations de la colonne vertébrale peuvent être très sévères avec une platyspondylie et des scolioses progressives, provenant de multiples fractures par compression, et des déformations des vertèbres. Les déformations du rachis peuvent à long terme entraîner une insuffisance cardio-respiratoire progressive pouvant provoquer la mort. La croissance est nettement retardée, avec une taille définitive aussi basse que 100cm.

Dans notre série 17 cas soit 94.5% des enfants présentaient ce type d'OI.

#### **D. L'OI de type IV [2,3,9]**

L'OI de type IV représente un groupe hétérogène de patients avec un large éventail de formes cliniques. Les critères d'inclusion, tels que décrits par Silence, sont une anomalie modérée du squelette, des sclérotiques blanches et une transmission en mode autosomique récessif ou dominant.

Les sclérotiques peuvent être gris-bleutées, mais blanchissent le plus souvent avec l'âge. Des fractures sont fréquemment présentes à la naissance et se produisent les premiers mois de vie. Leur fréquence reste très élevée durant l'enfance, mais diminuent de façon significative à l'âge adulte. La courbure des os augmente en intensité avec l'âge et rend souvent nécessaire une correction chirurgicale de la déformation. Les fractures vertébrales par compression sont fréquentes, mais les déformations de la colonne et les scolioses ont tendance à être moins sévères. On peut voir des os wormiens caractéristiques sur les radiographies du crâne. Le retard de croissance est modéré, avec une taille finale moyenne d'environ 120cm, et la dentinogenèse imparfaite est présente dans 60% des patients.

### **E. L'OI de type V [2,3,9,10]**

L'OI de type V est un trouble de fragilité osseuse modéré à sévère, sans signes extra-articulaire, à transmission autosomique dominante et qui est associée à des déformations variables des os longs. Les caractéristiques distinctives de l'OI type V incluent la formation de calcs osseux hypertrophiques suite à une fracture, une pronation et une supination limitées de l'avant-bras due à la calcification de la membrane interosseuse entre le radius et le cubitus et qui peut être associée à une luxation de la tête du radius, et la présence d'une bande métaphysaire dense aux rayons X immédiatement sous les plaques de croissance. La calcification de la membrane interosseuse peut parfois être observée entre le tibia et le péroné, mais celle-là n'a aucune conséquence fonctionnelle. Les déformations de la colonne vertébrale et les os wormiens du crâne sont presque toujours présents. Les sclérotiques bleues et la dentinogénèse imparfaite par contre ne sont pas observées chez les patients atteints d'OI type V.

### **F. L'OI de type VI [2,3,9,11]**

L'OI de type VI est un trouble squelettique de phénotype modéré à sévère avec un mode de transmission héréditaire incertain. Les sclérotiques sont blanches et il n'y a aucun os wormien dans le crâne et aucune dentinogénèse imparfaite.

Ce qui caractérise ce type d'OI est la présence d'ostéomalacie, qui se définit par une augmentation du tissu osseux non minéralisé = ostéoïde, observé sur les biopsies de la crête iliaque, et ce sans rachitisme radiologique et sans anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de l'hormone parathyroïde ou de la vitamine D.

### **G. L'OI de type VII [2,3,9,12,24,58]**

L'OI de type VII est une forme de fragilité osseuse modérée à sévère à transmission autosomique récessive uniquement présente dans une communauté consanguine isolée des Premières Nations au Québec, Canada. Les individus atteints ont des fractures fréquentes jusqu'à la fin de la puberté associées à des déformations progressives du squelette. Le tableau

clinique inclut un raccourcissement des humérus et des fémurs accompagné d'une déformation marquée en coxa vara du col du fémur. Les sclérotiques bleues, la dentinogenèse imparfaite et la dysmorphie faciale sont toutes absentes. Des analyses de liaison ont permis de localiser la mutation sur le bras court du chromosome 3 entre les loci 3p22 et 3p24. Une mutation dans les gènes codant pour le collagène ne peut donc pas être responsable de cette anomalie, mais aucun autre gène candidat n'a encore pu être identifié. A la biopsie osseuse, l'OI de type VII a une apparence similaire à celle de l'OI type I.

La classification des patients de **notre série** est basée sur celle de SILLENCE selon des critères purement cliniques, on retrouve une majorité du type III

Dans notre série, la recherche ces marqueurs génétiques n'a pas pu être réalisés, ce qui rend biaisée la détermination du type d'OI, même si l'absence de marqueurs n'exclut pas le diagnostic.

La majorité des études retrouve la prédominance du type III chez la population pédiatrique, Rauch et al [3] trouve que le type III représente 42 %, 33% chez Glorieux et al [10], ainsi que 36% chez Pressac.

**Tableau VII : Classification de l'OI selon Sillence complétée par Glorieux [2]**

Type	Sévérité clinique	Tableau clinique
I	Légère	Taille normale ou un peu diminuée ; sclérotique bleue ; pas de DI
II	Mort périnatale	Fractures multiples des côtes et des os longs à la naissance ; déformations majeures ; crâne déminéralisé à la radio ; sclérotiques sombres
III	Déformations sévères	Très petite taille ; visage triangulaire ; déformations du rachis ; sclérotiques bleues ou grises ; DI
IV	Déformations modérées	Insuffisance staturale modérée ; déformations modérées du rachis ; sclérotiques grises ou blanches ; DI
V	Déformations modérées	Insuffisance staturale légère ou modérée ; luxation de la tête radiale ; ossification de la membrane interosseuse ; cals hypertrophiques ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VI	Déformations modérées à sévères	Insuffisance staturale modérée ; scoliose ; accumulation d'os ostéoïde ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VII	Déformations modérées	Insuffisance staturale moyenne ; humérus et fémurs courts ; <i>coxa vara</i> ; sclérotique blanche ; pas de DI

## H. Autres types :

Actuellement, la détermination des types d'OI selon la classification de Sillence complétée par Glorieux est remise en cause depuis la mise en évidence de marqueurs génétiques [3].

On compte actuellement plus que 18 types d'OI selon les marqueurs génétiques [59–69].

Le tableau suivant résume les différents types d'OI ainsi que leurs marqueurs génétiques [69].

**Tableau VIII : classification génétique de l'OI [69]**

Mutated gene	Encoded protein	Osteogenesis imperfecta type based on the genetic classification	Inheritance	OMIM	Clinical characteristics
<b>Impairment of collagen synthesis and structure</b>					
COL1A1 or COL1A2	Collagen α1(I) (COL1A1) or α2(I) (COL1A2)	I, II, III or IV*	AD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 166200</li> <li>• 166210</li> <li>• 259420</li> <li>• 166220</li> </ul>	Classic phenotype (see BOX 1)
<b>Compromised bone mineralization</b>					
IFITM5	Bone-restricted interferon-induced transmembrane protein-like protein (BRIL; also known as IFM5)	V	AD	610967	Normal-to-severe skeletal deformity, intraosseous membrane ossifications, radiodense band and radial head dislocation, normal-to-blue sclerae and sometimes hearing loss
SERPINF1	Pigment epithelium-derived factor (PEDF)	VI	AR	613982	Moderate-to-severe skeletal deformity, the presence of osteoid, fish-scale appearance of lamellar bone pattern and childhood onset
<b>Abnormal collagen post-translational modification</b>					
CRTAP	Cartilage-associated protein (CRTAP)	VII	AR	610682	Severe rhizomelia with white sclerae
P3H1 (previously known as LEPRE1)	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	VIII	AR	610915	
PPIB	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B (PPIase B)	IX	AR	259440	Severe bone deformity with grey sclerae
<b>Compromised collagen processing and crosslinking</b>					
SERPINH1	Serpin H1 (also known as HSP47)	X	AR	613848	Severe skeletal deformity, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, skin abnormalities and inguinal hernia
FKBP10	65 kDa FK506-binding protein (FKBP65)	XI	AR	610968	Mild-to-severe skeletal deformity, normal-to-grey sclerae and congenital contractures
PLOD2	Lysyl hydroxylase 2 (LH2)	No type	AR	609220	Moderate-to-severe skeletal deformities and progressive joint contractures
BMP1	Bone morphogenetic protein 1 (BMP1)	XII	AR	614856	Mild-to-severe skeletal deformity and umbilical hernia
<b>Altered osteoblast differentiation and function</b>					
SP7	Transcription factor SP7 (also known as osterix)	XIII	AR	613849	Severe skeletal deformity with delayed tooth eruption and facial hypoplasia
TMEM38B	Trimeric intracellular cation channel type B (TRIC-B; also known as TM38B)	XIV	AR	615066	Severe bone deformity with normal-to-blue sclerae
WNT1	Proto-oncogene Wnt-1 (WNT1)	XV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AR</li> <li>• AD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 615220</li> <li>• Unknown</li> </ul>	Severe skeletal abnormalities, white sclerae and possible neurological defects
CREB3L1	Old astrocyte specifically induced substance (OASIS; also known as CR3L1)	XVI	AR	616229	Severe bone deformities
SPARC	SPARC (also known as osteonectin)	XVII	AR	616507	Progressive severe bone fragility
MBTPS2	Membrane-bound transcription factor site-2 protease (S2P)	XVIII	XR	Unknown	Moderate-to-severe skeletal deformity, light blue sclerae, scoliosis and pectoral deformities

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database (<https://www.omim.org>); XR, X-linked recessive.

## VI. diagnostics différentiels

Sur les données cliniques regroupées, la plupart de nos patients présentent un retard statural, des fractures, des déformations et des sclérotiques bleutées.

Cette présentation clinique peut être présente dans d'autres affections.

**Tableau IX : Diagnostics différentiels de l'ostéogénèse imparfaite [2].**

<b>Raccourcissement et courbure des os</b>	<b>Fragilité osseuse</b>
<b>Chez le nouveau-né :</b>	<b>Chez le nouveau-né et nourrisson</b>
<b><i>Dysplasies osseuses</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Achondroplasie</li><li>• Achondrogénèse</li><li>• Dysplasie thanatophore</li><li>• Dysplasie campomélique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mauvais traitements</li><li>• ostéopénie du prématuré</li><li>• Hyperparathyroïdie néonatale</li><li>• Syndrome de Menkes</li><li>• Carence en cuivre</li><li>• Cutis laxa</li><li>• Geroderma osteodysplastica</li></ul>
<b><i>Troubles métaboliques</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• hypophosphatasie</li><li>• Gangliosidose</li><li>• Maladie de Caffey</li></ul>	<b>Chez l'enfant et l'adolescent</b>
<b>Chez nourrisson et enfant :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• dysplasie métaphysaire de Jansen</li><li>• dysplasie fibreuse des os</li><li>• rachitisme</li></ul>	<b><i>Troubles gastro-intestinaux :</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Maladie coeliaque</li><li>• Maladie de Crohn</li></ul>
	<b><i>Troubles oncologiques</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leucémies aiguës</li></ul>
	<b><i>Troubles endocriniens</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrome de cushing</li><li>• Hyperthyroïdie</li><li>• Hyperparathyroïdie primitive</li></ul>
	<b><i>Troubles métaboliques</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Homocystinurie</li><li>• Cystinose</li><li>• Hypophosphatasie</li></ul>
	<b><i>Troubles ostéo-scléreux et ostéostosiques</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ostéopétrose</li><li>• Pyknodysostose</li><li>• Dysostéosclérose</li></ul>
	<b><i>Autres :</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ostéoporose juvénile idiopathique</li><li>• Immobilisation chronique.</li></ul>

Plusieurs atteintes du squelette peuvent être confondues avec l'OI, surtout en cas de fractures à répétition.

### **A. Fractures multiples sans ostéoporose**

**Syndrome de Silverman ou le syndrome des enfants battus [70]** : Est le principal diagnostic différentiel de fractures à répétitions, et forcément d'âge différent chez ces enfants, soulève l'éventualité de maltraitance avec toute sa dimension médico-légale.

En effet, en 1946, Caffey décrit l'association fréquente chez le nourrisson de fractures multiples avec des hémorragies intracrâniennes et de nombreuses ecchymoses. Il propose que cette association provienne de traumatismes répétés infligés par des personnes qui prennent soin de l'enfant. Silverman et Kempe décrivent plus tard en détail les caractéristiques cliniques et radiologiques du syndrome qu'ils appellent le syndrome de l'enfant battu.[43]

En raison du risque élevé de complications et de décès s'il passe inaperçu, le diagnostic d'enfant battu doit être considéré chez tout enfant qui se présente avec des fractures.

Vu les présentations cliniques très similaires, il est très souvent délicat de faire la part de chose. Les parents, souvent, ne signaleront pas un incident pouvant expliquer une fracture, ou décriront un incident vague et inapproprié. Très souvent, ils attendront un délai avant de demander une aide médicale.

La localisation des foyers des fractures (crâne, os longs, cotes parfois) peuvent prêter également à confusion.

Certains éléments peuvent cependant aider à faire la part des choses, et éviter une très préjudiciable erreur de diagnostic.

La présence d'os wormiens sur le crâne, la teinte bleutée des sclérotiques, le terrain familial, doivent orienter vers une OI.

Cependant, certaines localisations apportent une forte présomption en faveur d'enfants battus : fracture de la clavicule, du bassin, des métacarpiens, des phalanges. Une fracture vertébrale par tassement qui ne peut provenir que d'un traumatisme violent, ne devra pas être confondue avec une réduction de la hauteur, fréquente dans l'OI. La présomption sera d'autant plus forte que des lésions cranio-encéphaliques ou viscérales seront associées. En cas de doute, la densitométrie osseuse peut aider [29].

Toutefois il ne faut pas perdre de vue que même un enfant atteint d'OI peut être victime d'abus.

## **B. Ostéoporoses primitives de l'enfant [71]**

Les ostéoporoses primitives de l'enfant sont un diagnostic différentiel classique de l'ostéogénèse imparfaite.

### **1. Ostéoporose idiopathique juvénile :**

L'ostéoporose idiopathique juvénile est une ostéoporose transitoire non héréditaire de l'enfant, sans signe extra squelettique. Elle touche les garçons et filles âgé de 7 à 12 ans.

La guérison spontanée survient après 3 à 5 ans d'évolution. Des déformations du rachis et une incapacité fonctionnelle sévère peuvent persister.

### **2. Syndrome d'ostéoporose-pseudogliome :**

Le syndrome d'ostéoporose-pseudogliome est caractérisé par une faible masse osseuse, des fractures fréquentes, des déformations des membres, une hyperlaxité ligamentaire et une petite taille. L'atteinte de l'œil (pseudogliome de la rétine, glaucome et hyperplasie du corps vitré) est spécifique et à l'origine d'un handicap visuel important.

### **3. Syndrome de Cole-Carpenter :**

Le syndrome de Cole-Carpenter est une maladie à transmission et défaut génétique inconnus, caractérisée par une ostéoporose et une fragilité osseuse sévère, une petite taille, une hydrocéphalie, une craniosténose entraînant une acrocéphalie et exophtalmie.

**4. Dysplasie fibreuse panostotique :**

La dysplasie fibreuse panostotique est la forme extrême de la dysplasie fibreuse polystotique. La sévérité de la fragilité et des déformations osseuses et la petite taille ressemblent cliniquement à l'ostéogenèse imparfaite type III.

En radiologie, les lésions osseuses sont lacunaires et la trame osseuse est irrégulière. Le taux sanguin bas du phosphore, normal chez les patients ayant une ostéogenèse imparfaite, est typique de la dysplasie panostotique.

**5. Hyperphosphatasie :**

L'hyperphosphatasie ou maladie de Paget juvénile est caractérisée par un turn over osseux extrêmement élevé. Le taux sérique de phosphatases alcalines est très élevé.

La fragilité osseuse est sévère, les diaphyses osseuses sont larges.

**6. Hypophosphatasie :**

L'Hypophosphatasie a une expression clinique très variable, peut se manifester soit par un décès à la période néonatale (par absence de minéralisation osseuse) ou par des fractures pathologiques de l'adulte, témoignant d'une fragilité osseuse modérée à sévère. Le taux sérique de phosphatases alcalines est très bas.

**7. Syndrome de Bruck :**

Le syndrome de Bruck associe une ostéoporose variable, une fragilité osseuse, une arthrogrypose et parfois des pterygia des membres.

**C. Ostéoporose secondaire de l'enfant [71]**

Les ostéoporoses secondaires de l'enfant peuvent être iatrogènes (corticoïdes, héparine), carencielles (carence en cuivre), endocriniennes, d'origine digestive ou en relation avec une hémopathie.

## VII. Paramètres biologiques

Des prélèvements sanguins et urinaires sont nécessaires avant et pendant le traitement et le suivi de l'OI.

Ceux réalisés à l'admission dans notre série, étaient faits d'une numération et formule sanguine, d'un bilan phosphocalcique sanguin, de phosphatases alcalines et d'une fonction rénale.

Malheureusement les marqueurs de remodelage osseux (CTX, ostéocalcine) n'étaient pas faits. On prévoit un dosage pour tous les nouveaux malades avec le service du laboratoire et bioanalyse du CHU de Rabat.

### 1. Bilan phosphocalcique

En effet l'OI n'entraîne aucune perturbation du bilan phosphocalcique sanguin. Au cours de l'évolution de la maladie, certains cas d'hypercalciurie entraînant des calculs rénaux ont été rapportés dans certaines études, d'où l'intérêt du suivi de la fonction rénale et des ionogrammes urinaires [35].

Il est également important de vérifier l'innocuité du traitement. Le taux de calcium doit être dans les limites des valeurs normales à l'admission et le rester à la fin de chaque cycle.

**Dans notre série** un seul cas d'une légère hypocalcémie est noté, ainsi ce taux est corrigé au cours du suivi

Glorieux, Rauch et al [3,10] n'ont pas rapporté de cas d'hypo ou hypercalcémie avant le traitement, aussi même résultats consolidés chez Forin [2] et al 2 à 7% de cas d'hypocalcémie concomitante au traitement est décrite dans différentes études.

La mesure de la concentration urinaire du calcium et surtout le rapport calcium / créatinine urinaire est un excellent moyen de suivi Forin [2] rapporte une dégression de 25 à 75 % avant et à la fin du traitement.

Rauch [3] rapporte une diminution significative du rapport au cours de la première année du suivi

**Dans notre série** aucun patient malheureusement n'a bénéficié de ces mesures.

Le dosage des phosphatases alcalines est un moyen essentiel surtout pour écarter certains diagnostic différentielle, dans toutes les études confondus le taux de phosphatase alcaline était normal durant tout le traitement mais avec une légère diminution par rapport au taux initial tout en restant dans la fourchette normale.

**Dans notre série** un seul cas de PAL élevé est noté, probablement le dosage est fait en période post fracturaire, le dosage au cours du suivi était normal pour tous les enfants avec une labilité temporaire.

Le dosage de la vitamine D et la parathormone est un élément du diagnostic qui n'est pas toujours obligatoire, mais il permet d'écarter certains diagnostics différentiels.

Chez Forin, Rauch et al ces paramètres étaient normaux avant, au cours et après traitement [2,3].

**Dans notre série** le dosage est fait chez 5 enfants et revenu normal

## **2. Les marqueurs de remodelage osseux [72,73]**

Le suivi de l'évolution de la résorption osseuse se fait par 2 marqueurs, N-Télopeptides et le C-Télopeptides. Les marqueurs osseux sont principalement dosés pour évaluer l'intensité du remodelage osseux.

Les télépeptides sont aujourd'hui les marqueurs les plus intéressants pour l'étude de la résorption osseuse. Les valeurs varient en fonction de l'âge, du sexe, de l'heure du prélèvement et de la géographie [72,73] :

- **NTX : N-Télopeptides**

Le NTX est un fragment du télépeptide N-terminal du collagène de type I. C'est un marqueur de la résorption osseuse. Il est dosé par technique Elisa. Les dosages en routine sont réalisés à ce jour uniquement dans les urines.

- **CTX : C-Télopeptides**

Le CTX (ou cross-laps) est un peptide synthétique de 8 acides aminés, sélectionné sur le télépeptide C-terminal du collagène I à la limite de la fraction hélicoïdale. Cette région est impliquée de manière étroite dans les liaisons intermoléculaires qui stabilisent le collagène I ; par ailleurs, comme pour le NTX, la structure compacte des molécules intervenant dans ces liaisons empêche (ou limite) une dégradation hépatique ou rénale ultérieure, permettant l'excrétion du cross-laps dans l'urine.

Le suivi de l'évolution de la résorption par ces deux marqueurs révèle un comportement identique de ces deux marqueurs, le suivi par le NTX est le plus utilisé dans les études publiées [74].

**Dans notre série** aucun dosage n'a été réalisé, chez Rauch, Forin et al montre une régression de l'excrétion urinaire du NTX de 15 à 43 % après 16 mois de traitement

### **3. Numération et formule sanguine**

Chez certains enfants, le Pamidronate peut causer des changements passagers de l'hémogramme. La formule sanguine est donc surveillée pendant la première année de traitement et répétée après 72 heures si une anomalie est détectée.

Dans notre série, aucune anomalie permanente de l'hémogramme n'a été cependant rapportée.

#### **4. Recommandations [1,2,3,10,] :**

Actuellement les prélèvements biologiques préconisés dans le suivi de l'OI dans sont :

##### **a) Evaluation initiale :**

- Sérum : Numération sanguine, Calcium, Phosphore, Phosphatases alcalines, créatinine.
- Urines : calcium, créatinine (échantillon aléatoire à jeun)

##### **b) Suivi :**

- Créatinine sérique avant la perfusion
- calcium ionisé sérique avant la première perfusion et avant de renvoyer le patient.
- Numération sanguine avant la sortie chez tous les patients de moins de 2 ans durant la première année de traitement. A répéter en cas de besoin

### **VIII. Explorations Radiologiques**

#### **1. Radiologie standard**

L'apport de la radiologie reste important autant dans l'évaluation initiale de la sévérité de la maladie, que dans le suivi de la maladie après le début des cures.

Les principales caractéristiques radiographiques de l'ostéogenèse imparfaite sont : l'ostéopénie, les fractures osseuses et les déformations osseuses. Elles résultent de la fragilité osseuse constitutionnelle, mais aussi de la fragilité osseuse acquise en raison de l'atrophie musculaire et l'immobilisation. Aucun d'entre eux n'est assez précis, mais leur association, avec une histoire clinique évocatrice peut suffire pour confirmer le diagnostic d'OI.

a) **Ostéopénie [2,3,5,7] :**

C'est un signe fréquent, mais la densité minérale osseuse peut être normale, notamment chez l'enfant moins de deux ans les images les plus évocateurs sont :

- Amincissement cortical
- Transparence excessive des os longs et des corps vertébraux
- La trame osseuse est anormalement visible.

b) **Fractures osseuses [2,3] :**

La radiographie montre des fractures multiples, à différents stades d'évolution. Ces fractures sont souvent peu ou pas déplacées.

Au niveau des os longs, les fractures osseuses peuvent être transverses, obliques, spiroïdes ou métaphysaires.

Les tassements vertébraux sont évidents avec l'aspect biconcave des vertèbres et le disque intervertébral plus épais que les vertèbres adjacentes.

Les lésions costales sont fréquentes pendant les premières années de la vie, mais deviennent plus rares avec l'âge. Ces fractures sont difficiles à mettre en évidence par la radiographie standard.

Fractures avulsions apophysaires sont moins fréquentes ; elles sont souvent déplacées et parfois bilatérales. Elles impliquent classiquement l'olécrane ou le tubercule tibial, et nécessitent généralement une fixation interne.

c) **Déformations osseuses [75] :**

Elles touchent le plus souvent le squelette appendiculaire, en particulier les membres inférieurs, mais les membres supérieurs et le crâne peuvent être impliqué. Ces malformations sont dues à la malléabilité excessive de l'os et de la plasticité.

Le crâne présente de nombreux os wormiens correspondant à une mosaïque d'îlots d'ossifications primaires au sein de l'os membraneux.

La radiographie peut montrer aussi un aplatissement de la voûte crânienne avec investigation transversale de la base du crâne.

Les déformations des os longs intéressent essentiellement la diaphyse fémorale qui présente une incurvation antérolatérale lui donnant un aspect en crosse.

Le tibia présente une incurvation antérieure en « lame de sabre ». Le péroné apparaît fin, gracile et tortueux.

Les déformations des membres supérieurs sont plus rares : déformation en crosse de l'humérus, incurvation du radius pouvant engendrer une luxation de la tête radiale.

Dans le bassin, la coxa-vara et la protrusion acétabulaire ont été rapportés occasionnellement.

**Dans notre série** tous les patients ont bénéficié de cet examen qui a montré ces trois signes (ostéopénie, fractures osseuses, et déformations osseuses).

**d) Formation de cals hyperplasiques [76]:**

Cela a été signalé parfois dans le type V de l'ostéogenèse imparfaite, en particulier chez les hommes, au niveau du fémur. La formation de cals hyperplasiques peut se produire soit après une fracture ou une chirurgie ou spontanément, et peut imiter un ostéosarcome cliniquement et radiologiquement. Dans ce cas, la TDM et l'IRM sont utiles pour éviter des erreurs de diagnostic.

**e) Ossification de la membrane interosseuse [77]:**

Cette ossification est rencontrée dans le type V de l'ostéogenèse imparfaite, au niveau de l'avant-bras ou dans la jambe, et peut être associée dans certains cas à une luxation congénitale de la tête radiale.

f) **Calcifications "Popcorn" [78]:**

Ils sont plus fréquemment observées dans l'ostéogénèse de type III, dans les régions métaphysaires et épiphysaires du genou.

g) **Bandes métaphysaires denses [10]:**

Elles sont généralement rencontrées chez les enfants atteints d'OI et traités par les biphosphonates, mais ont été signalées dans le type V de l'ostéogénèse imparfaite indépendamment de tout traitement.

Chez nos malades, ces bandes métaphysaires constituaient un signe de l'efficacité du traitement reçu.



**Figure 32 : bandes métaphysaires**

**h) Recommandations :**

Les études préconisent actuellement de réaliser à l'admission [79] :

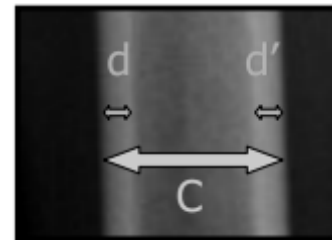
- Radiographies du crâne
- Radiographies de la colonne vertébrale (segments thoraciques et lombaires)
- Membres supérieurs (excluant les mains)
- Membres inférieurs (excluant les pieds)
- âge osseux chez les enfants

**i) Index cortico-diaphysaire [80] :**

Dans le cadre du suivi du traitement, les radiographies ne sont pas systématiques et restent à adapter en fonction des signes d'appel du patient.

- Calcul de l'ICD

$$R = \frac{\text{Largeur des corticales (d+d')}}{\text{Largeur totale diaphysaire (C) (au milieu de la diaphyse)}}$$



\*Normes :

- De 18 mois à 50 ans,  $R=0,48 \pm 0,09$
- < 18 mois, non interprétable :
- 0-6 mois : corticale épaisse (ostéosclérose physiologique)
- 6-18 mois : amincissement cortical, R est diminué (ostéoporose physiologique)

Dans notre CONTEXTE et dans notre série la radiographie standard a joué un rôle important dans le suivi de nos malades, elle est indiquée avant chaque cycle au cours du suivi des enfants, L'**index cortico-diaphysaire** a constitué un élément essentiel, important et crucial dans le suivi de nos malades, nous avons noté une augmentation de la moyenne par 60 %, ainsi qu'une visibilité assez normale de la trame osseuse aux différents segments.

Généralement les études scientifiques n'utilisent pas l'index corticodiaphysaire comme un moyen du suivi, dans notre contexte et par obligation nous avons opté pour cette mesure comme un moyen de suivi des malades sous traitements.

## 2. Échographie [81-88] :

La valeur de l'échographie dans le diagnostic anténatal des ostéogénèses imparfaites est bien établie .Elle peut être réalisée de façon systématique ou être orientée en cas de contexte familial. Les signes échographiques dépendent de la forme de l'OI, dans les formes létales, le diagnostic ultrasonore est souvent possible avant 20SA.

L'aspect échographique des membres est très variable, allant du nanisme sévère avec déformation maximale des os longs à la simple angulation des os des membres inférieurs voire même uniquement des fémurs, avec membres supérieurs normaux.

La déformation du pôle céphalique spontanée ou provoquée par la pression de la sonde ultrasonore est un signe échographique de grande importance, l'aspect anormal du thorax est un facteur de gravité, les signes de déminéralisation se traduisent par des défauts d'échogénicité des os qui sont plus transparents aux ultrasons. Enfin, un hydramnios est habituel dans la forme létale.

Un examen échographique normal doit être répété, les signes sont parfois tardifs. Les progrès ultrasonores et l'expérience grandissante des échographistes permettent souvent, en cas de contexte familial évocateur, le diagnostic anténatal de la maladie, mais l'exploration du

squelette fœtal par l'échographie est parfois limitée et il est difficile d'exclure la maladie par la simple échographie, en particulier dans les formes légères.

## IX. La densitométrie :

Il serait intéressant de revenir sur la définition des différents paramètres rentrant dans le suivi densitométrique de l'OI.

### 1. Densité osseuse :

La densité, terme physique connu de tous, désigne la masse d'un objet divisé par son volume. Elle est donc mesurée en g/cm<sup>3</sup>. Si on veut déterminer la densité d'un objet, il faut donc en connaître la masse (ou poids) et le volume. Avec l'os l'évaluation du volume reste très difficile à estimer, l'appareil réalisant beaucoup plus une image fantôme qu'un véritable volume externe. Ainsi ce qu'on appelle densité minérale osseuse (DMO) ne représente pas la densité selon la physique de base. Il s'agit plutôt de la masse minérale divisée par la superficie de l'image fantôme de l'os, mesurée en g/cm<sup>2</sup>. Pour clarifier la différence entre les divers types de densité, le terme de « densité de surface » (DMO de surface) est de plus en plus utilisé pour parler de cette unité de mesure [89].

### 2. Z scores/ T scores [90,91] :

Les résultats de densitométrie donnent non seulement les mesures brutes de la DMO surface, mais aussi les notes Z et T.

La note Z est une mesure de la déviation du résultat du patient par rapport à la valeur moyenne chez un enfant normal du même âge (et parfois également du même sexe). Elle est obtenue en divisant la différence entre le résultat du patient et la valeur moyenne pour les enfants normaux, par l'écart type d'un groupe normal. Les valeurs de référence pour la note Z vont de -2 à +2. Un résultat de 0 indique une valeur identique à la valeur moyenne pour les enfants normaux.

Il est important de garder à l'esprit que la mesure de la DMO et du Z score restent influencés par la taille.

La note T est obtenue de façon similaire que la note Z, mais avec une différence notoire. Le résultat du patient n'est pas comparé à la valeur moyenne des enfants normaux, mais à la valeur moyenne des adultes normaux. En raison de l'influence de la taille sur la mesure de densité, ces chiffres n'ont aucun intérêt chez les enfants.

### **3. Stratégie de mesure dans l'OI [90,91] :**

Le site standard d'analyse de la densité osseuse est la colonne lombaire, car il est relativement simple de positionner correctement les patients.

Des mesures de densité du corps entiers sont également possibles, tout en gardant en vue que seules les parties ne contenant pas de métal peuvent être utilisées pour l'évaluation de la densité osseuse.

Le col du fémur sera également utilisé comme site de mesure de la densité osseuse, mais la fréquence des fractures du fémur et la mise en place de matériel d'ostéosynthèse en limite souvent l'analyse.

Ces deux localisations permettent d'explorer l'os corticale et trabéculaire.

Chez les enfants, un corps entier est préférable mais avec des limites (matériels d'ostéosynthèse).

#### **4. Indications cliniques de la densitométrie dans l'OI [89.92] :**

La densitométrie osseuse n'est en général pas nécessaire pour établir le diagnostic de l'OI.

Son indication repose sur l'hypothèse bien répandue, que la DMO de surface serait une mesure de « prédiction » des fractures.

Cette hypothèse a été évaluée dans un groupe de 34 enfants atteint d'OI légère. Durant une période de suivi de deux ans, 11 patients ont eu au moins une fracture des os longs. La DMO de surface moyenne dans la colonne lombaire chez ces 11 patients était identique à celle des 23 patients n'ayant aucune fracture durant la période d'observation. Il n'était donc retrouvé aucune valeur de DMO de surface dans la colonne lombaire en tant qu'outil de prédiction des fractures des os longs.

La densitométrie osseuse garde tout son intérêt dans l'évaluation de l'effet thérapeutique. On peut comparer les changements avant et après le traitement. L'augmentation du contenu minéral et de la densité est souvent observée. Cependant il reste encore difficile d'utiliser les paramètres densitométriques pour déterminer la durée du traitement.

Les études actuellement préconisent de la faire à l'admission pour avoir une valeur de référence, et un cycle de traitement sur deux pour en voir l'évolution.

#### **5. Mesures de notre série**

Notre expérience rejoint les données de la littérature, mais le nombre faible des malades qui ont réalisé le contrôle après les cures du pamidronate, ne permet pas de juger avec pertinence et exactitude le résultat final.

Les mesures sont toujours programmées après la résolution du problème technique de l'appareil.

## X. Biopsie osseuse : intérêt dans le suivi ? [93]

L'analyse d'échantillons de biopsies osseuses joue un rôle important dans l'évaluation et le suivi des patients atteints d'OI. Cette analyse est intéressante en vue d'évaluer au niveau osseux l'innocuité et l'efficacité de ces thérapies.

Les études basées sur des biopsies osseuses ont également contribué à améliorer notre connaissance des anomalies associées à l'OI, et ont permis de définir de nouveaux types d'OI.

Aussi les biopsies osseuses peuvent aider à distinguer l'OI des autres troubles osseux, en particulier l'ostéoporose juvénile idiopathique (OJI) et la dysplasie fibreuse panostotique, dont les données cliniques sont très similaires.

Le métabolisme osseux est en effet clairement élevé chez les patients atteints d'OI. Il s'en suit que les patients atteints d'OI ont un taux élevé de formation des os, alors que l'augmentation en masse osseuse reste très faible. Cet apparent paradoxe s'explique par le fait que les ostéoclastes retirent autant d'os que les ostéoblastes peuvent en former. Ainsi, un taux élevé de résorption osseuse neutralise un taux élevé d'apposition.

**Dans notre série**, aucune biopsie osseuse n'a été réalisée vu que le diagnostic clinique était assez parlant pour la quasi- totalité de nos patients.

## **XI. Approche thérapeutique :**

Il s'agit d'une approche multidisciplinaire, associant une prise en charge médicale, chirurgicale, une rééducation fonctionnelle et un suivi psychosocial en vue d'une réinsertion.

### **A. Traitement médical de l'OI : l'avènement des bisphosphonates**

Les enfants atteints d'OI ont souvent des fractures qui entraînent de la douleur, des déformations et une incapacité.

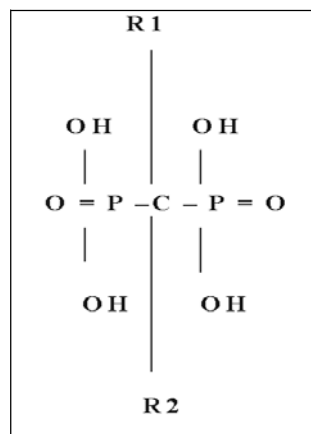
Désespérées les familles et les médecins traitants de ces enfants ont essayé une multitude de traitements pour réduire le taux de fracture et améliorer la qualité de vie de ces derniers. En 1981, Albright a passé en revue la littérature scientifique sur les traitements de l'OI. Il a analysé 96 rapports décrivant 20 approches thérapeutiques différentes, allant des hormones ( calcitonine, cortisol, estrogènes, androgènes, hormone de croissance, hormones parathyroïdiennes, thyroxine et extrait de thymus) aux vitamines A, C, D et minéraux (aluminium, calcium, fluorure, phosphate de magnésium et strontium ), en passant par l'arsenic, l'irradiation, l'acide chlorhydrique dilué, l'extrait de l'os de veau et lait de chèvres ovariectomisées.

Dans 67 rapports portant sur 20 thérapies différentes, on prétendait avoir des résultats positifs. Aucune de ces thérapies n'a toutefois été évaluée par une étude clinique, et avec le temps, aucune ne s'est avérée être un traitement efficace de l'OI [94].

### 1. Les bisphosphonates :

Le progrès médical le plus significatif dans le traitement de l'OI a été l'introduction de la thérapie aux bisphosphonates.

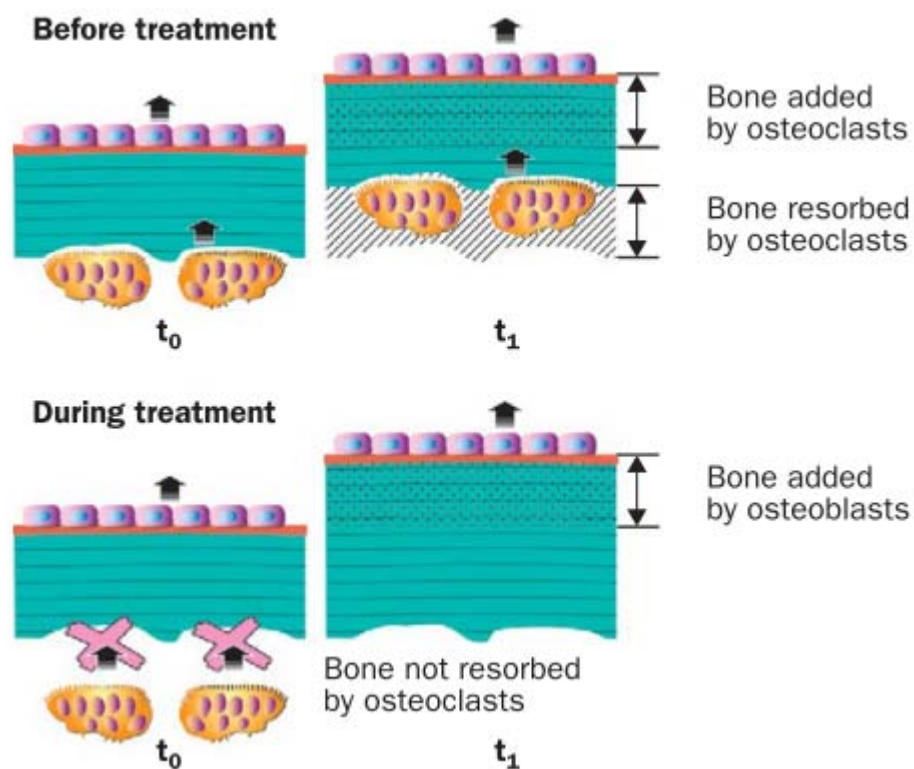
Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate, un régulateur endogène de la minéralisation. Leur structure est basée sur une liaison phosphate-carbone-phosphate (P-C-P) qui rend ce composé chimique très stable.



**Figure 33 : Structure biochimique commune des biphosphonates**

Une fois dans le sérum, les bisphosphonates se lient fortement aux cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium) de l'os, créant à l'intérieur de l'os des concentrations localement actives du produit. L'action anti-résorptive des bisphosphonates résulte d'une perturbation directe de l'activité des ostéoclastes, cellules de la résorption osseuse.

La fraction de bisphosphonates liée à l'hydroxyapatite sert de réservoir du médicament. Au fur et à mesure que la section de tissu osseux contenant les bisphosphonates est résorbée, le médicament est relâché et redevient actif sur les ostéoclastes. Par conséquent, les bisphosphonates ont une demi-vie très longue, et ils restent actifs plusieurs années après l'administration de la dernière dose [95].



**Figure 34 :** mode d'action des biphosphonates [3].

## **2. Résultats cliniques du traitement par Pamidronate :**

Avant d'aborder notre propre expérience su Pamidronate, il serait intéressant de revenir sur les premières études cliniques réalisées sur les effets de ce traitement sur l'OI.

En 1987, Devogelaar et al ont décrit une « amélioration clinique et radiologique remarquable » chez une fillette de 12ans atteinte d'OI et traitée pendant 12 mois avec du Pamidronate par voie orale [79].

Les effets du Pamidronate dans l'OI n'ont toutefois pas été étudiés systématiquement avant 1998, lorsque Glorieux et al décrivent l'administration cyclique de Pamidronate chez des enfants atteints d'OI sévère. Dans cette étude basée sur l'observation, 30 enfants sévèrement atteints, âgés entre 3 à 16ans ont reçu du Pamidronate pendant 1,3 à 5ans [96,97].

Plusieurs paramètres ont été significativement améliorés chez ces enfants. Le nombre de fractures confirmées par radiographie a décru de 1,7 par enfant par année. On a remarqué aussi une augmentation de la DMO de 42%, et une réduction des indices de la résorption et de la formation osseuse. La mobilité des patients a augmenté et tous les enfants ont signalé la disparition des douleurs chroniques et de la fatigue [98].

Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs.

En 2000, Plotkin et al ont rapporté les résultats de l'administration du Pamidronate à des enfants âgés de moins de 3ans à l'hôpital Shriners (Canada) [99].

Le traitement a été administré pour prévenir le retard de croissance et les déformations invalidantes des membres et de la colonne vertébrale.

Neuf enfants atteints d'OI et âgés de moins de 2 ans, ont été traités avec du Pamidronate tous les 1,5 à 3 mois, pendant 12 mois. Le groupe témoin était constitué de patients OI d'âge et de sévérité similaires ne recevant pas de Pamidronate. Le taux de fracture du groupe traité (2,6/an) était plus bas que celui du témoin (6,3/an). Une diminution de la douleur osseuse et une nette amélioration à la DMO a également été notée [92].

**Au service de Pédiatrie B**, Hôpital mère et enfant du CHU de Mohamed VI de Marrakech, le Pamidronate a été administré par voie intraveineuse.

Nos indications pour la mise en route du traitement étaient les formes sévères d'OI, et les formes de type I présentant des douleurs osseuses chroniques et des fractures à répétitions.

Tous les paramètres cliniques et radiologiques sont améliorés après traitement par pamidronate intra veineux ; reste à confirmer les paramètres ostéodensitométriques.

### 3. Effets indésirables liés au traitement :

Plusieurs effets secondaires du Pamidronate ont été observés, la plupart durant le premier cycle d'infusion du médicament.

#### a) Syndrome pseudo grippal

Cette réaction a été retrouvée environ 24 à 48h après la première dose de Pamidronate, chez 85% des enfants d'une série nord-américaine : une réaction pseudo- grippale aigue avec fièvre, myalgies, douleurs osseuses parfois même vomissements, répondant bien aux traitements symptomatiques. Il est cependant rare que ces réactions se produisent lors des injections suivantes [99].

**Dans notre série** 2 cas de syndrome pseudo-grippal rapidement réversible sous paracétamol ont été notés.

#### b) Hypocalcémie

La première injection du médicament peut également produire une hypocalcémie, qui peut réapparaître lors des injections suivantes, si l'apport en calcium est insuffisant [99].

**Dans notre série**, aucun patient n'a présenté une hypocalcémie symptomatique nécessitant des injections intraveineuses de calcium. Ils ont tous été supplémentés en calcium durant leur cycle de traitement, et aucune hypocalcémie biologique n'a été retrouvée.

#### c) Détresse respiratoire

Dans des observations récemment publiées, on note que les enfants de moins de 12 ans ont développé une détresse respiratoire, nécessitant une intervention spécifique lors la première perfusion de Pamidronate. Cette détresse respiratoire n'est cependant pas réapparue lors des cycles de traitement subséquents. Les très jeunes enfants, surtout ceux qui ont une fonction respiratoire déjà compromise, doivent donc être surveillés très étroitement. Des bronchospasmes induits par les bisphosphonates ont été rapportés chez les adultes ayant des antécédents de réactivité bronchique [100].

**d) Insuffisance rénale [101,102] :**

L'insuffisance rénale a également été décrite comme étant associée à des doses élevées de bisphosphonates administrés par voie veineuse. Les bisphosphonates ne devraient donc être administrés que par perfusion lente, à concentration maximale de 0,1mg/ml et ils sont contre-indiqués dans les cas d'insuffisance rénale.

En effet, les bisphosphonates ont été associés à une néphrotoxicité se manifestant par une détérioration de la fonction rénale et potentiellement une insuffisance rénale. On dispose de données limitées sur les effets de l'AREDIA ou OSTEPAM chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 440 umol/L chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale ; > 180umol/L chez les patients souffrant d'un myélome multiple). Toutefois, si l'on pense que les avantages du traitement l'emportent sur les risques, il reste recommander d'administrer le traitement avec prudence et de surveiller la fonction rénale de ces patients, et de l'interrompre en cas de détérioration de la fonction rénale.

**Notre expérience** n'a relevé aucune anomalie de la fonction rénale chez nos différents patients lors des contrôles biologiques à chaque perfusion.

**e) Autres effets secondaires :**

Dans des rares cas rapportés dans la littérature, le Pamidronate peut provoquer une sclérite passagère, avec ou sans uvéite antérieure.

Des cas de nécrose de la mâchoire ont aussi été rapportés en 2003 par deux équipes de chirurgie maxillo-faciale, l'une de San Francisco [76], l'autre de Miami chez des adultes traités par bisphosphonates. Aucun cas similaire dans la littérature n'est cependant rapporté chez l'enfant [103,104].

Les patients de notre série n'ont pas présenté cette complication, et les examens cliniques stomatologique réalisés sont restés normaux.

#### 4. Les indications du Pamidronate :

Le Pamidronate est un traitement dont l'efficacité a été prouvée dans plusieurs études. Ses indications restent cependant très controversées [100]

**Faut-il traiter systématiquement tout patient atteint d'OI ? A quel âge démarrer le traitement ? Pour quelle durée ? Quand l'arrêter ?**

**Toutes ces questions suscitent encore des débats. +++++**

##### **a) Quels patients à traiter ?**

De récentes études remettent en cause le traitement systématique de tous les patients atteints d'OI [105].

Il a été en effet prouvé que les enfants présentant des formes modérées avec peu ou pas de symptômes n'avait aucun bénéfice à recevoir un traitement aux bisphosphonates.

La méconnaissance actuelle de tous les effets indésirables engendrés par un traitement de longue durée, rend ces indications d'autant plus importantes à reconsidérer.

**Dans notre série**, les indications rejoignent les indications de la littérature chez Rauch, Glorieux et al, les formes qui bénéficient du traitement sont les formes sévères type III et IV et le type I qui présente des douleurs chroniques ou des déformations sévères.

##### **b) A quel âge démarrer le traitement ?**

La plupart des études réalisées portent sur des enfants dont le traitement a été démarré à partir de 2 ans.

La maladie étant congénitale, il semblait logique d'essayer de démarrer le traitement le plus tôt possible [3, 99,105].

En effet, certaines séries dans lesquelles le traitement a été administré à des âges précoces ont donné des résultats très encourageants sur le plan algique, mais également pour la croissance et le taux de fracture.

Les études portant sur l'adulte sont également unanimes quand au bénéfice qu'apporterait les bisphosphonates.

**Dans notre série**, le traitement est administré dès le diagnostic de la maladie à n'importe que âge.

**c) L'arrêt du traitement par Pamidronate :**

Les indications et les bénéfices du traitement au Pamidronate restent relativement bien documentés.

Cependant, on sait peu de choses sur l'arrêt du traitement et sur le suivi subséquent de ces patients, et un protocole reste à établir.

La durée du traitement reste en effet très controversée. Il semblerait que le gain après 4-5ans ne serait pas important, et la plupart des études conseillent une approche thérapeutique au cas par cas en absence de consensus [105].

Selon certaines études, il peut être en effet bénéfique pour les enfants atteints d'OI de suspendre le traitement au Pamidronate après quelques années d'administration, car l'effet de l'utilisation prolongée de bisphosphonates sur le squelette en croissance reste incertain.

Il n'existe à ce jour aucune preuve étayant la poursuite à long terme ou l'arrêt de traitement par Pamidronate.

Pour cette raison une étude est actuellement en cours aux hôpitaux Shriners (canada) avec deux groupes d'enfants atteints d'OI, appariés selon l'âge et la sévérité de la maladie, qui ont reçu du Pamidronate pendant au moins 5ans. Un des groupes continue de recevoir le traitement habituel tous les quatre mois, et l'autre a vu son traitement suspendu, avec un suivi

tous les six mois comportant analyses cliniques, radiologiques et biochimiques comme pour les patients traités.

**Dans notre série**, tous les enfants reçoivent le traitement jusqu'à ce jour-là.

## **B. OI et hormone de croissance [106,107] :**

L'étude anthropométrique des enfants atteints d'OI a montré une nette réduction de leur taille = retard statural.

Un projet dans les services d'endocrinologie pédiatrique de 4 centres français : CHU de Toulouse, et 3 hôpitaux parisiens : Trousseau, Necker et St Vincent de Paul dans ce sens.

Il s'agira d'une étude multicentrique, proposée par les spécialistes du traitement par hormone de croissance.

40 enfants atteints d'OI et ayant une confirmation du diagnostic seront inclus. Ces enfants devront avoir plus de 4ans : non pas que cela n'est pas utile avant, mais pour pouvoir faire l'étude et prouver que cette hormone de croissance fait réellement grandir, il faut une situation stable. La croissance évolue beaucoup avec l'âge. Entre 4 ans et 10 ans (avant la période pubertaire), cette croissance, de l'ordre de 5 à 6 cm/an, est assez stable. Il est donc plus facile de faire des comparaisons de cette hormone de croissance pendant cette tranche d'âge.

L'objectif n'est pas de gagner 1cm de taille adulte mais un peu plus.

Les études préalables réalisées dans ce sens en 2003 par des équipes américaines, retrouvaient une nette amélioration de la qualité de l'os se reflétant sur le taux fracturaire, et les données densitométriques dès la première année de traitement. Il a été démontré qu'après un traitement à base d'hormone de croissance (dose : 0,1 à 0,2u/kg/j 6 jours/semaine) les enfants augmentent de 50% leur vitesse de croissance. Un gain de DMO est aussi noté.

Cependant aucun protocole n'est encore établi quand au moment optimal de l'introduction de l'hormone de croissance, et la durée du traitement.

L'association GH et bisphosphonates dans le traitement de l'OI semble très prometteuse mais pour le moment les essais sont disparates et ne concernent que de petites cohortes.

### **C. Perspectives d'avenir :**

Le traitement au Pamidronate est ardu, tant pour l'enfant atteint d'OI que pour sa famille. Il nécessite des visites répétées à l'hôpital, tous les centres hospitaliers n'en disposant pas forcément, d'une canule intraveineuse, le traitement lui-même (Le traitement n'est pas disponible au niveau du CHU et il est procuré par l'association marocaines des enfants atteints d'ostéoporose) et le protocole jusque-là suivi demande de fréquentes analyses de sang et d'urines durant le traitement.

Bien que la collaboration des patients reste souvent excellente, la peur de l'aiguille chez les enfants et la possibilité d'effets indésirables liés au mode d'administration.

Tous les bisphosphonates ayant le même mécanisme d'action, lequel reste le plus adéquat pour l'OI ?

**Tableau X : Publications décrivant les effets des différents bisphosphonates utilisés [3]**

Reference	N	Age at start (years)	Follow-up (years)	Data provided	Bisphosphonate used
Brumsen et al <sup>74</sup>	4	12-17	5.1-8.1	Clinical summary	Olpadronate oral, pamidronate oral
Glorieux et al <sup>82</sup>	30	3-16	1.3-5.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Plotkin et al <sup>77</sup>	9	0.2-1.8	1.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Lee et al <sup>95</sup>	6	4-13	1.0-1.9	Clinical summary	Pamidronate iv
Astrom and Soderhall <sup>83</sup>	28	0.6-18	2.9	Clinical summary	Pamidronate iv
Zacharin et al <sup>84</sup>	14	1-14	1.8-2.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Banerjee et al <sup>87</sup>	10	1-12	0.9-3.0	Clinical summary	Pamidronate iv
Giraud et al <sup>88</sup>	7	1-15	1.7	Clinical summary	Pamidronate iv
Rauch et al <sup>80</sup>	45	1-17	1.0-4.0	Histomorphometry	Pamidronate iv
Shapiro et al <sup>89</sup>	8	34-63	1.8-2.5	Clinical summary	Pamidronate iv
Adami et al <sup>90</sup>	46	22-48	1.0-2.0	Clinical summary	Neridronate iv
Rauch et al <sup>81</sup>	165	0.04-17	0.3-4.0	Biochemistry	Pamidronate iv
Rauch et al <sup>78</sup>	56	0.2-15	4.0	Densitometry	Pamidronate iv
Zeitlin et al <sup>79</sup>	116	0.04-15	1.0-4.0	Anthropometry	Pamidronate iv
Montpetit et al <sup>85</sup>	42	7-15	2.0	Grip force	Pamidronate iv
Grissom and Harcke <sup>81</sup>	19	1-17	NA	Radiography	Pamidronate iv
Falk et al <sup>92</sup>	6	1-14	2.3-3.3	Clinical summary	Pamidronate iv
Maasalu et al <sup>93</sup>	15	0.8-13	1-5	Clinical summary	Alendronate oral

Only reports containing more than three patients are listed. N=number of patients with osteogenesis imperfecta included in the report. NA=not available. iv=intravenously.

Aucune étude comparative n'a encore permis de conclure que le pamidronate serait meilleur que l'administration cyclique d'un autre bisphosphonates.

Le Neridronate, de structure très similaire au Pamidronate, a été utilisé comme traitement chez des adultes présentant une OI. Les résultats étaient une nette amélioration de la densitométrie [105,108].

Le grand débat du choix entre le traitement par voie orale ou parentérale a été posé, et des études ont été réalisées dans ce sens.

A ce jour, aucune étude n'a comparé de façon efficace les deux approches thérapeutiques. Il paraîtrait cependant que le traitement parentéral aurait plus d'effet sur la structure osseuse que les bisphosphonates par voie orale.

Le traitement oral présente plusieurs avantages pour les patients capables d'adhérer aux modalités des prises, nécessitant de prendre les pilules et rester en position assise 30min après. Cependant l'absorption digestive en limiterait l'efficacité [105,109].

En effet, Maasalu et al ont réalisé une étude sur 15 enfants, ayant reçu des pilules d'alendronate à 1mg/kg/semaine et supplémentation calcique, aura noté une baisse de l'incidence fracturaire et une amélioration de la densitométrie après 2 ans de traitement. Aucune modification sur la mobilité n'a été reportée [110].

Des études sont encore en cours, et on ne connaît pas encore les autres effets différant ces deux modes d'administration [111].

Un nouveau bisphosphonate plus puissant, le zoledronate, pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patients qui nécessitent des bisphosphonates sous forme intraveineuse.

Le zoledronate, utilisé initialement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, peut être administré en une seule perfusion et il semble qu'il ne soit pas nécessaire de l'administrer aussi souvent que le Pamidronate.

Une importante étude multicentrique portant sur ce médicament est actuellement en cours chez les enfants et adolescents atteints de formes modérées et sévères d'OI [112].

**Actuellement dans notre série**, les patients commencent à bénéficier du traitement par zoledronate.

a) **Parathormone recombinante humaine** [113]

On a démontré également que, par son effet anabolisant sur l'os, la parathormone recombinante humaine (rhPTH), utilisée de façon intermittente par injections sous-cutanées permettrait d'augmenter la DMO et de réduire les fractures des vertèbres chez les sujets atteints d'ostéoporose post ménopausique et d'ostéoporose induite par glucocorticoïdes.

On espérait que la rhPTH serait une approche thérapeutique efficace dans l'OI. Cependant des études animales de Lilly sur la rhPTH ont été décevantes, car elles ont démontré que les rats traités développaient des ostéosarcomes. Comme les enfants doivent potentiellement être traités

pendant une longue période, le risque de développer une tumeur est trop élevé pour qu'on recommande l'usage de la rhPTH.

**b) Greffe et thérapie génique [114,116]**

La thérapie aux bisphosphonates ne permet pas de guérir l'OI jusqu'ici, il n'y a pas été démontré que la greffe de moelle osseuse était efficace pour traiter l'OI. [60][61] L'espoir de guérison est donc dans la thérapie génique, et plusieurs stratégies de recherche sont mises en place. Une de ces approches vise à extraire du patient des ostéoblastes mutants, pour ensuite les réintroduire après modification génétique.

L'utilisation de ribozymes pouvant distinguer une cible avec une seule base différente pourrait permettre d'inactiver spécifiquement un gène mutant du collagène. Une autre approche consisterait à utiliser l'épissage de l'ARN en trans ou des oligonucléotides ARN-ADN chimériques.

Les essais biologiques et cliniques en matière de thérapie cellulaire, essaient de supprimer l'allèle mutant par antigène, et délivrer du collagène aux cellules osseuses.

Une recherche génétique est également en cours (équipe de recherche de Saint Vincent-de Paul) dont le but est de rechercher, sur des gènes qui sont connus pour activer les cellules osseuses (formation ou destruction osseuse), les divers polymorphismes pour savoir s'il est possible de définir au sein d'une même famille si quelqu'un va grandir plus ou moins que son frère, sa sœur ou ses parents, avec la même mutation du collagène. On peut concevoir que quelqu'un qui a la même mutation de collagène peut éventuellement être un peu moins malade en fonction de la variabilité des gènes présents.

Bien que la thérapie génique soit très étudiée dans l'OI, l'utilisation d'une telle thérapie dans un contexte clinique reste encore lointaine.

## **D. Traitement chirurgical de l'OI :**

Une combinaison de l'approche médicale et chirurgicale a permis une amélioration fonctionnelle considérable.

La majorité des fractures dans les cas d'OI sont non déplacées et peuvent être traitées par immobilisation, comme on l'aura retrouvé dans nos observations.

Cependant les os atteints d'OI sont à manipuler avec beaucoup de précaution, à cause du risque de fracture iatrogène. En effet le plâtre peut facilement provoquer une fracture sous l'effet de son poids sur un os déjà fragilisé. La guérison se fait généralement dans des délais normaux avec une fréquence accrue de pseudarthrose. Il est donc important d'immobiliser le membre fracturé avec un matériau léger et le moins longtemps possible [117,119].

Concernant l'approche chirurgicale, le risque d'anesthésie n'est pas négligeable (fractures, intubations difficile, détresse respiratoire...) d'où la nécessité d'une équipe entraînée.

➤ Os longs :

Les plaques vissées sont contre-indiquées en cas d'OI (risque de fractures...). Les clous télescopiques sont les plus utilisés chez l'enfant. Leur petite taille (de 3,2 mm à 6,4mm) permet une adaptation pour chaque os. Ils peuvent être introduits par voie transcutanée avec respect du cartilage de conjugaison. Leur propriété d'allongement n'altère pas la croissance [120].



**Figure 35 : clou télescopique mis en place**

Une fois celle-ci achevée, ils peuvent être remplacés par des clous classiques. L'enclouage permet une nette diminution du nombre de fractures, une correction des déformations, et une reprise de l'autonomie. Pour les type III et IV, les études conseillent l'intervention dès l'âge de la marche.

➤ Rachis :

Le corset est de maniement difficile en cas d'OI (moulage difficile sur un thorax mou, complications respiratoires...). La chirurgie, notamment l'arthrodèse vertébrale postérieure reste le traitement de choix, elle stabilise et permet la position assise chez le patient en fauteuil roulant [121].

- Quand intervenir ?

Si l'angle de Cobb est moins de 20° on se contente d'une expectative. Pour le type I et IV l'arthrodèse est indiquée pour un angle supérieur ou égale à 45°. Pour le type III très déformant, l'arthrodèse est indiquée pour un angle supérieur ou égal à 30°.

## **E. La réadaptation chez le patient atteint d'OI [122] :**

Suite à l'introduction des bisphosphonates et à l'utilisation de techniques de chirurgie plus efficaces (qui ont réduit les périodes d'immobilisation), le rôle du physiothérapeute et de l'ergothérapeute dans le traitement de cette maladie est devenu plus important. Dans les années 80 et au début des années 90, les enfants atteints d'OI sévère suivaient rarement un programme de réadaptation. Les thérapeutes tout comme les parents hésitaient à manipuler les patients.

Les nouveaux traitements médicaux et les nouvelles techniques chirurgicales ont permis de réduire la fragilité de ces enfants et, par la même occasion, l'anxiété des personnes prodiguant les soins.

La prise en charge rééducative a 3 buts principaux :

- Favoriser l'acquisition des niveaux d'évolution motrice.
- Faciliter toute activité motrice spontanée ou aidée.
- Optimiser l'indépendance fonctionnelle pour assurer l'autonomie, la socialisation et la qualité de vie.

La rééducation est modifiée mais non interrompue par les fractures itératives et les interventions chirurgicales.

### **1. Renforcement et conditionnement musculaire [123] :**

La fonte musculaire due à l'immobilisation suite à une fracture peut entraîner d'autres fractures. Il est donc nécessaire de maintenir une force musculaire adéquate afin d'améliorer l'activité physique, et réduire le risque de fracture.

Après un échauffement, les patients sont amenés à commencer par des mouvements actifs doux de flexibilité et d'amplitude articulaire.

Durant une période de convalescence, les enfants doivent continuer à renforcer les membres non fracturés. Comme pour les cas de faiblesse musculaire avec courbure et fragilité

osseuse, on commence par des exercices dans un plan sans force de gravité. On passe ensuite à des mouvements contre la gravité, et finalement à des mouvements avec un poids léger.

## **2. Hydrothérapie :**

Bien qu'aucune étude n'ait été publiée sur les effets de l'exercice en piscine chez les patients atteints d'OI, il semblerait que les mouvements dans l'eau améliorent le bien-être, la flexibilité et l'endurance des enfants atteints d'OI.

## **3. Utilisation des orthèses [124] :**

Des orthèses longues avec ou sans bande pelvienne, des orthèses tibiales peuvent être prescrites en fonction des besoins.

Des orthèses plantaires ou sus-malléolaires sont prescrites dans les cas de déformations marquées des pieds en valgus ou d'affaissement douloureux de la voûte plantaire dû à la laxité ligamentaire associée à l'OI. Ces orthèses peuvent alors être portées lors de la pratique de l'endurance. L'enfant peut renforcer ses muscles, augmenter son endurance et faciliter son intégration.

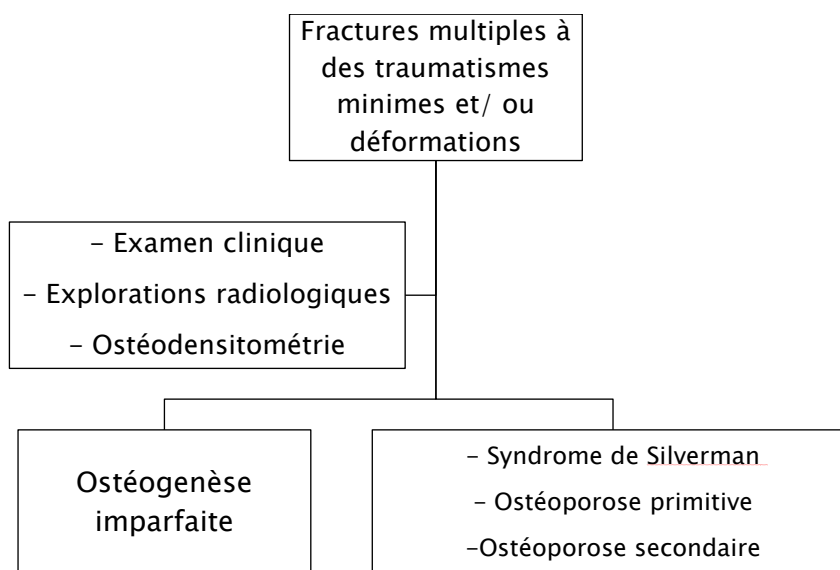
## **4. L'intégration en milieu scolaire :**

L'OI est rarement accompagnée de déficits intellectuels et de problèmes neurologiques. Les enfants et les adultes sont donc encouragés à aller à l'école et à développer le plus possible leur potentiel intellectuel. Toutefois, le handicap physique a un impact sur l'intégration en milieu scolaire. Il reste cependant important d'éviter l'isolement social pour des raisons de sécurité.

## **F. Carnet de suivi des patients atteints d'OI**

A la lumière de la littérature et à partir de notre modeste expérience de prise en charge des enfants atteints d'OI, nous avons établi un carnet de suivi des enfants atteints d'OI pour une meilleure prise en charge (annexe 2).

## Conduite à tenir



Evaluation clinique initiale	Evaluation paraclinique initiale :	Traitement médical :	Suivi et évaluation :															
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taille :</li> <li>• Poids</li> <li>• FC : FR : T° :</li> <li>• Douleur : (Les échelles à utiliser en fonction de l'âge)</li> <li>• Faciès :</li> <li>• Sclère : Blanche Bleue Grise</li> <li>• Dentine :</li> <li>• Hyperlaxité ligamentaire :</li> <li>• Ecchymose ou purpura :</li> <li>• L'ouïe :</li> <li>• Déformations :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sérum : Ca, phosphore, PAL, créatinine, NFS</li> <li>• Urine : Ca, créatinine.</li> <li>• Radiographie : crâne, colonne vertébrale (face en station debout, profil segment thoracique et lombaire), membres supérieurs (face et profil, excluant les mains), membres inférieurs (face et profil excluant les pieds), âge osseux.</li> <li>• Densitométrie (DMO) : Corps entier, L1-L4 pour les grands enfants.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indiqué pour les formes sévères type III et IV et le type I qui présente des douleurs chronique ou des déformations sévères.</li> <li>• Molécule : Pamidronate selon les doses suivantes: [3]</li> </ul> <table border="1" data-bbox="900 1559 1189 1733"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dosage</th> <th>Frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt;2.0</td> <td>0.5 mg/kg per day for 3 days</td> <td>Every 2 months</td> </tr> <tr> <td>2.0-3.0</td> <td>0.75 mg/kg per day for 3 days</td> <td>Every 3 months</td> </tr> <tr> <td>&gt;3.0</td> <td>1.0 mg/kg per day for 3 days; maximum dose 60 mg/day</td> <td>Every 4 months</td> </tr> </tbody> </table>		Dosage	Frequency	Age (years)			<2.0	0.5 mg/kg per day for 3 days	Every 2 months	2.0-3.0	0.75 mg/kg per day for 3 days	Every 3 months	>3.0	1.0 mg/kg per day for 3 days; maximum dose 60 mg/day	Every 4 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lors de chaque cycle :</li> <li>• <b>**Evaluation clinique :</b></li> <li>• Anthropométrie : P, T.</li> <li>• Activité et autonomie.</li> <li>• Douleur.</li> <li>• Nombre de fractures.</li> <li>• <b>**Bilan biologique :</b></li> <li>• Créatinine sérique avant la perfusion</li> <li>• Calcium ionisé sérique avant la première perfusion et avant la sortie</li> <li>• Calcium urinaire</li> <li>• NFS chez les patients de moins de 2ans durant la première année de traitement.</li> <li>• <b>** Radiologie standard</b></li> <li>• Selon les signes d'appel, ou du segment initial pour la comparaison</li> <li>• <b>**Un cycle sur deux :</b></li> <li>• Mesure de la DMO pour tous les âges.</li> </ul>
	Dosage	Frequency																
Age (years)																		
<2.0	0.5 mg/kg per day for 3 days	Every 2 months																
2.0-3.0	0.75 mg/kg per day for 3 days	Every 3 months																
>3.0	1.0 mg/kg per day for 3 days; maximum dose 60 mg/day	Every 4 months																

# *CONCLUSION*

L'ostéogénèse imparfaite (OI) est une ostéoporose congénitale caractérisée par une fragilité osseuse, une petite taille et des déformations squelettiques. C'est une maladie orpheline héréditaire, liée dans 90% des cas à une mutation sur le gène du collagène de type I.

Le phénotype est très hétérogène allant de formes peu sévères à des formes létales.

L'OI est aujourd'hui une maladie pour laquelle une prise en charge et un traitement sont possibles.

Le traitement médical par les bisphosphonates (pamidronate) reste absolument indispensable. Il s'intègre dans une prise en charge médicochirurgicale faite au mieux au sein d'équipes spécialisées. Les biphosphonates ont une activité anti-résorptive par action directe sur l'activité des ostéoclastes, ils donnent une forte stabilité des cristaux d'hydroxyapatite. Dans notre série le traitement par pamidronate a permis une amélioration notable des différents paramètres cliniques et radiologiques.

Le grand débat entre les différentes molécules des biphosphonates est toujours en cours : quelle molécule ? Quelle voie d'administration ? Quelle durée ?

Ces dernières années, les études génétiques sont en perpétuels avancements, dont le but d'aboutir à des avancées thérapeutiques et probablement des traitements personnalisés.

Le traitement chirurgical repose sur l'enclouage centromédullaire pour le traitement des fractures, ainsi que pour la correction des déformations. Il est couplé à la rééducation essentiellement en période post-fracturaire.

Les jeunes patients atteints d'ostéogénèse imparfaite ont des capacités intellectuelles normales, les difficultés physiques auxquelles ils sont confrontés les engagent souvent vers des compensations intellectuelles avec souvent de belles réussites personnelles et professionnelles qui sont aussi pour leur famille et pour les équipes soignantes une source de satisfaction et un encouragement à persister dans des efforts de soins et d'une prise en charge bien adaptée.

# *ANNEXES*

**FICHE D'EXPLOITATION**

**EFFICACITE DES BIPHOSPHONATES DANS L'OSTEOGENESE IMPARFAITE**

**Identité :**

Nom et prénom IP : num de tél :

Age : date naissance : Sexe :

Consanguinité : Origine : Niveau SE :

**Motif de consultation :**

Fortuite	Fracture	Déformations osseuses	Dentonogénese imparfaite	Dysmorphie faciale	Sclérotique	Autres
clinique	Nombre :					
radiologique	Mécanisme					

**Date de 1ere hospitalisation :**

**Familiaux :**

Cas similaires dans la fratrie : Cas similaire dans la famille :

Autre maladie constitutionnelle : Si oui préciser

**Antécédents :**

**Personnels :**

Grossesse suivie : Accouchement : Fracture :

Age de survenue 1fra	fréquence	Nombre total	Siège	Mécanisme	Prise en charge

**Clinique :**

Poids taille	Fracture	Douleur Osseuse	Déformation	Vertèbres	Hyperlaxité ligamentaire	Dentinogénèse imparfaite	Autre
			Siège :	Cyphose  Scoliose			

**Examens complémentaires :**

**Radiologie :**

Rachis	Membres	hanche	Crane	jambe
Scoliose  Cyphose	Fracture hypertrophique  Cals vicieux	protusion acétabulaire	os Wormiens	Ostéoporose ICD :

**Densitomètre osseuse :**

Date de réalisation / cures de biph	résultat

**Biologie :**

Marqueurs formation	Marqueurs résorption	Etude génétique
-PAL -Ostéocalcine :	-calcémie : -vit D : -calciurie : -PTH :	

**Traitement :**

**Traitement orthopédique**

Traitement physique non chirurgical (attelle plâtré)	Traitement chirurgical :	
	Pec du rachis :	Pec des membres
	<u>Immobilisation corset bivalve</u>	<u>Clou télescopique</u>
	<u>Arthrodèse</u>	<u>Enclouage centromédullaire</u>

**Traitement médical :**

**Biphosphonates en IV :**

Protocole	Nombres de cures	Intervalle entre séance	Dose	Durée de ttt	Date de la 1 <sup>ere</sup> et dernière cure

Effets secondaires	
--------------------	--

calcium	Vit D	Antalgiques	Rééducation	Autres

**Evolution :**

**Clinique :**

Fractures sous biphosphonate/an	Gain statural	Déformations sous biphsph	Douleurs Osseuses

**PARACLINIQUE**

INDEX CORTICO DIAPHYSAIRE	Ostéodensitométrie
Au début	Résultats
La dernière cure (nbre : )	Intervalle entre les 2 :

**EVOLUTION**

Favorable :

Défavorable :

**COMPLICATIONS :**

Complications : respiratoires  / Cardio-vasculaires  / Neurologiques

Décès: Si oui : l'âge de survenue : Cause :

Nombres de séances de traitement médical :

## Annexe 2

Service de Pédiatrie B, Hôpital mère et enfant  
CHU Mohamed VI de Marrakech

Carnet de suivi des enfants atteints d'ostéogenèse  
imparfaite

ملف تتبع الأطفال المصابين بمرض تخلق العظم الناقص

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Couverture sociale :

Adresse :

Numéro de téléphone :



## Examen clinique initial

Médecin : .....

Date : / /

Taille :

Poids

FC :

FR :

T° :

Douleur : (Les échelles à utiliser en fonction de l'âge)

Faciès :

Sclère :       Blanche

Bleue

Grise

Dentine :

Hyperlaxité ligamentaire :

Ecchymose ou purpura :

L'ouïe :

Déformations : (description)

Siège :

Nombre :

Latéralité :

Rachis :

.....  
.....  
.....

Autres constatations : .....  
.....

## Bilan paraclinique

- Radiographie standard :

Crane profil : Os wormien    oui                    non

Membre face et profil, Rachis : (à décrire en détails et à numéroter et classier au dossier médical selon la date de réalisation)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

- Index cortico diaphysaire : (il faut choisir un segment pour une évaluation et comparaison postérieure ; exemple la jambe) Valeur :

- Ostéodensitométrie :

Masse osseuse :

Score :                    g/cm<sup>2</sup>

.....  
.....

- Biologie :

- Calcium
- Phosphore
- Phosphatase alcaline
- Calcium urinaire
- Vitamine D
- PTHus
- Urée
- Créatinine

## Cures de biphosphonates

Date	Numéro de la cure	Molécule	Dose	Effets secondaires

(Si effets secondaires : il faut préciser quelle symptomatologie ainsi que le traitement administrer et l'évolution)

- Sd pseudo grippal :
- Vomissement :

.....  
.....  
.....

## Traitement chirurgical ou orthopédique

Date :

Indication : .....

.....

Intervention : (description).....

.....

.....

.....

.....

---

Date :

Indication : .....

.....

Intervention : (description).....

.....

.....

.....

.....

---

## Évolution

Après la ..... cure de biphosphonates

Date : / /

Taille :

Poids

FC :

FR :

T° :

Douleur : (Les échelles à utiliser en fonction de l'âge)

Faciès :

Sclère : Blanche

Bleue

Grise

Dentine :

Hyperlaxité ligamentaire :

Ecchymose ou purpura :

L'ouïe :

Nouvelle fractures : (à détailler le maximum possible)

- Date :

- Siège :

- Mécanisme :

- Traitement reçu :

.....  
.....  
.....

Déformations Nouvellement apparues : (à détailler)

.....  
.....  
.....

Autres constatations : .....

.....  
.....  
.....

## Bilan paraclinique

- Radiographie standard : (à faire selon l'orientation clinique)

Crane profil : Os wormien    oui                    non

Membre face et profil et Rachis : (à décrire en détails et à numéroter et classier au dossier médical selon la date de réalisation)

.....  
.....  
.....  
.....

- Index cortico diaphysaire : (il faut choisir un segment pour une évaluation et comparaison ultérieure ; exemple la jambe) ; Valeur :

- Ostéodensitométrie :

Masse osseuse :

Score :                    g/cm<sup>2</sup>

- Biologie :
- Calcium
  - Phosphore
  - Phosphatase alcaline
  - Calcium urinaire
  - Urée
  - Créatinine

## نبذة عن مرض تخلق العظم الناقص

### مقدمة

- مرض تخلق العظم الناقص هو مرض وراثي في أغلب الحالات، يتميز بهشاشة حادة في العظم، ينتج عنه كسور متكررة وتشوهات في الهيكل العظمي.
- ناتج عن طفرة جينية تنتج خلايا في الكولاجين من النوع الأول
- التردد في الساكنة العامة 20000/1 (لا توجد إحصائيات في المغرب)
- ينقسم إلى عدة أنواع
- من الناحية العلاجية هناك تدخل لعدة تخصصات

### الوراثة

- طفرة نوعية أو كمية في الصبغي رقم 7 أو 17
- في بعض الحالات يتميز بتنقل عن طريق حليل سائد أو متنحي
- ينتج عنه خلل كمي أو كفي في الكولاجين من النوع الأول الذي يساهم في تركيبية العظم وأعضاء أخرى
- في بعض الحالات هناك خلل جيني ناتج من جديد

### الأعراض

- تختلف الأعراض في مرض تكون العظم الناقص من شخص إلى آخر، وكذلك بحسب نوع المرض، وتتراوح شدة المرض من الخفيف إلى المتوسط والشديد. فقد يعاني المريض من بضعة كسور فقط أو من عدد كبير من الكسور التي قد تشكل خطر على حياته. ومن الأعراض العامة:
- ليونة في المفاصل.
  - قصر في القامة.
  - لون الصلبة يكون مائل للزرقة أو الرصاصي.
  - مشاكل الأسنان
  - إنحاء وتقوس العمود الفقري.
  - ضعف في العضلات في بعض الأنواع.
  - زيادة في التعرق وعدم تحمل الحرارة.

- تقوس وإنحاء الساقين.

- رقة الجلد وسهولة ازرقاقه من الكدمات والضربات الصغيرة.

### الأنواع المرضية

إلى حد الآن هناك دراسات في الأطوار الإنجاز لإكتشاف بعض الطفرات الجينية، التي تلعب دوراً مهماً في التصنيفات الحالية للمرض، إلا أن هاته التصنيفات لها دور علمي محض، إلى حد الآن لا تلعب دوراً مهماً في الجانب العلاجي.

### التشخيص

يعتمد على مجموعة من الأعراض التي يشخصها الطبيب المعالج، وهناك بعض التحاليل ونتائج الأشعة السينية التي تساعد في التشخيص ومتابعة المريض.

### العلاج

وتجنب حدوث الكسور وزيادة لا يوجد علاج شافي لهذا المرض تماماً ولكن الهدف من العلاج هو زيادة قوة العظام الإعتماد على النفس في أمور ومتطلبات الحياة اليومية، فعند التعامل مع الشخص المصاب بتكون العظم الناقص يجب التركيز على قدرته الشخصية في إنجاز مهامه اليومية ومتطلباته وعلى نقاط الضعف والقوة التي يتميز بها بدلاً من التركيز على نوع تكون العظم الناقص المصاب به.

تتنوع طرق المعالجة إلى أنواع مختلفة مثل العلاج الجراحي، العلاج الدوائي والعلاج الوظيفي.

#### 1-العلاج الجراحي

- العناية بالكسور وتجبيرها.

- التدخل الجراحي عن طريق إدخال قضبان معدنية (أسياخ) في العظام الطويلة لتقليل التشوهات، العظام والتحكم في وقد ثبتت الفعالية العالية لهذا الإجراء في تقوية. وكذلك في إعادة التأهيل والوقاية من الكسور وتحسين قوة العظم الكسور؛ وبعدها اعتمدت تجربته هذه في جميع أنحاء العالم.

كما أن إجراء الانصهار في العمود الفقري يمكن تصحيحه في الجنف، على الرغم من أن هشاشة العظام الكامنة تكون أكثر تعقيداً من هذه العملية. كما يمكن إجراء جراحة للظهر القاعدي ما إذا كانت الضغوط التي تمارس على الحبل الشوكي وجذع الدماغ هي التي تسبب المشاكل العصبية.

#### 2-العلاج الدوائي

لا تزال هناك دراسات قائمة على أدوية يتم أخذها بعد سن اليأس في التقليل من هشاشة العظام، لاستخدامه في حالات تكون العظم الناقص حيث أظهرت بعض الدراسات أن هذه الأدوية تزيد من كثافة فقرة العمود الفقري وتقلل من الأم العظام وبعض الدراسات أظهرت أنها تقلل من عدد الكسور وتزيد من نسبة الحركة.

في السنوات القليلة الماضية تم اكتشاف أدوية تسمى البايفوسفونيت تساعد على التقليل من مضاعفات العظم الناقص. حيث أظهرت الدراسات أن هذا العلاج مفيد في التقليل من نسبة حدوث الكسور، وأظهرت التجارب السريرية فعالية عقار باميدروننت في تقوية العظام وتقليل الإصابة بالكسور، والذي يُعطى في الوريد.

### 3-العلاج الوظيفي

- العلاج الوظيفي يستخدم لتقوية العضلات وتحسين القدرة على الحركة بطريقة لطيفة، مع التقليل من خطر الإصابة بكسور. هذا غالباً ما ينطوي العلاج المائي واستخدام وسائل الدعم لتحسين الموقف. ويتم تشجيع الأفراد على تغيير المواقف بانتظام على مدار اليوم من أجل تحقيق التوازن بين العضلات التي تستخدم والعظام التي تتعرض لضغوط.

يستهدف هذا العلاج:

- الأطفال الذين لديهم تأخر في أداء المهارات الحركية.
- البرنامج التأهيلي بعد العملية الجراحية أو كسر.
- الأشخاص الذين لديهم خوف من الحركة (بسبب تكرار الكسور).
- الأشخاص الذين بحاجة لتعلم مهارة جديدة أو تعلم طريقه جديدة في إنجاز مهارة قد أنجزوها.

### خاتمة

مرض تخلق العظم الناقص هو مرض وراثي، ينقسم إلى عدة أنواع

التشخيص يعتمد على مجموعة من الأدوات

الهدف من العلاج هو تقليل الكسور وتحسين جودة الحياة وينقسم إلى:

علاج دوائي

علاج جراحي

علاج وظيفي



# *RÉSUMÉS*

## Résumé

**Introduction** : L'ostéogénèse imparfaite (OI) est une maladie rare qui recouvre un ensemble d'affections génétiques, caractérisées par une grande fragilité osseuse, une masse osseuse anormalement faible et une tendance aux fractures de sévérité variable.

Cette affection est très variable dans son expression clinique, elle associe des signes squelettiques de sévérité variable et des signes extra squelettiques inconstants.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite est multidisciplinaire et complexe.

**Objectifs** : Analyser les aspects cliniques et radiologiques ainsi qu'évaluer l'utilisation du pamidronate chez les enfants atteints d'OI.

**Matériels et Méthodes**: Ce travail est une étude rétrospective avec un suivi prospectif portant sur 18 malades, colligés au service de Pédiatrie B, Hôpital mère et enfant, CHU Mohamed VI Marrakech, durant une période s'étalant 4 ans et demi, allant du janvier 2013 au juin 2017,

**Résultats** : L'analyse globale de nos résultats nous permet de déduire que : Les circonstances de découverte étaient dominées par des fractures multiples et les déformations dans 89% avec 11% des cas de diagnostic anténatal. Dentinogénèse imparfaite était présente dans 56% des cas et les sclérotiques bleutées ou grisâtres était présente dans 94.5% des enfants.

Tous nos malades ont bénéficié du pamidronate selon des posologies bien adaptés à leur âge. Après le traitement, on a noté une amélioration sur le plan clinique et radiologique avec une baisse du taux fracturaire chez la totalité de nos patients.

**Conclusion** : Les biphosphonates constituent actuellement une pierre angulaire dans la prise en charge des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite.

## ABSTRACT

**Introduction** : Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare disease that encompasses a group of genetic disorders, characterized by high bone fragility, abnormally low bone mass, and a tendency to fracture of varying severity.

This condition is very variable in its clinical expression; it associates skeletal signs of variable severity and inconsistent extra skeletal signs.

The therapeutic management of patients with osteogenesis imperfecta is multidisciplinary and complex.

**Objectives** : To analyze the clinical and radiological aspects as well as to evaluate the use of pamidronate in children with IB.

**Materials and Methods**: This work is a retrospective study with a prospective follow-up of 18 patients, collected at the Pediatrics B department, Mother and Child Hospital, CHU Mohammed VI Marrakech, during a period spanning 4 ½ years, from January 2013 to June 2017.

**Results** : The overall analysis of our results allows us to deduce that: The circumstances of discovery were dominated by multiple fractures and deformities in 89% with 11% of cases of antenatal diagnosis. Dentinogenesis imperfecta was present in 56% and blue or gray sclerotia was present in 94.5%.

All our patients benefited from pamidronate in dosages well adapted to their age. After treatment, there was clinical and radiological improvement with a decrease in the fracture rate in all of our patients.

**Conclusion** : Bisphosphonate are currently a cornerstone in the management of patients with osteogenesis imperfecta.

## ملخص

**مقدمة:** تخلق العظم الناقص هو مرض نادر، يشمل مجموعة من الاضطرابات الوراثية، التي تتميز بهشاشة العظام العالية، كتلة العظام منخفضة بشكل غير طبيعي، وميل إلى كسور متفاوتة الخطورة.

تختلف الأعراض في مرض تكون العظم الناقص من شخص إلى آخر، وكذلك بحسب نوع المرض، وتتراوح شدة المرض من الخفيف إلى المتوسط والشديد. تتداخل عدة تخصصات في علاج هذا المرض

**الأهداف:** تحليل الجوانب السريرية للمرض وكذلك لتقييم استخدام باميدرونات عند الأطفال الذين يعانون من مرض تخلق العظم الناقص.

**المواد والطرق:** هذا العمل هو دراسة رجعية مع متابعة ل 18 مريضا، التي تم جمعها في قسم طب الأطفال - ب، مستشفى الأم والطفل، المركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس مراكش ، خلال فترة تمتد على أربع سنوات و نصف، من يناير 2013 إلى يونيو 2017

**النتائج:** التحليل الشامل لنتائجنا يسمح لنا أن نستنتج أن: ظروف إكتشاف المرض هيمنت عليها الكسور والتشوهات المتعددة في 89%، مع 11% من حالات التشخيص قبل الولادة. كما أن مشاكل الأسنان كانت موجودة عند 56% من الحالات وتلون الصلبة عند 94.5% من الحالات.

استفاد جميع مرضانا من باميدرونات في جرعات تتكيف بشكل جيد مع أعمارهم. بعد العلاج، لاحظنا أن هناك تحسن سريري وإشعاعي مع انخفاض في معدل الكسر عند جميع مرضانا.

**الاستنتاج:** تعتبر البايوسفونوات حاليا حجر الزاوية في علاج المرضى الذين يعانون من مرض تخلق العظم الناقص.

# *BIBLIOGRAPHIE*

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. **Erin M.–Quist, Ryan–Doan, Roy R.–Pool, Brian F.–Porter, Danika L.–Bannasch, and Scott V.–Dindot**  
Identification of a Candidate Mutation in the COL1A2 Gene of a Chow Chow With Osteogenesis Imperfecta 2017 September; 3 (1)
6. **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.
7. **Cundy T.**  
Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2012 Jun;90(6):439–49.
8. **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.
9. **Sillence 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. **Chevrel G, Meunier PJ.**  
Osteogenesis imperfecta: lifelong management is imperative and feasible. *Joint Bone Spine*. 2001 Mar;68(2):125–9.
14. **Fassier.F, Glorieux F.H,**  
Osteogenesis imperfecta in children 1999, 235–252
15. **Peltier LF – The classic.**  
Congenital osteogenesis Olaus Jacob Ekman *clin orthop* 1981: 159: 3–5
16. **Weil UH–**  
Osteogenesis imperfecta: historical background *clin orthop*, 1981, 159, 6–10
17. **P meunier et P chavassieux**  
Histologie et cytologie de l'os normale ; *Encyclopédie Médico–Chirurgicale* 14– 002–A–10
18. **Rossert J, De Gromburgghe B.**  
Type I collagen : structure,synthesis and regulation. *Principales of bone biology*. San Diego: Academic Press, 1996: 127–142
19. **Prockop DJ and Kivirikko KI,**  
Collagen Molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Rev. Biochem* 1995,64,403–434
20. **BULLOUGH P.G.,DAVDSON D.D., LORENZO J.C.**  
The morbid anatomy of the skeleton in osteogenesis imperfect. *Clin. Orthop.*, 1981, 159, 42–57.
21. **FALVO K.A., BULLOUGH P.G.**  
Osteogenesis imperfecta : a histometric analysis. *J. med. Joint. Surg. (AM)*, 1973, 55–A, 1415–1425.
22. **Kuivaniemi H, Tromp G and Prockop DJ,**  
Mutations in collagen genes: causes of rare and some commom diseases in humans. *FASEB J*, 1991, 5, 2052–2060.
23. **Gabral WA,Chang W, Barnes AM, et al.**  
Proly 3–hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal in severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007;39:359–65.

24. **Baujat G., Lebre A-S., Cormier-Daire V., Le Merrer M.,**  
Osteogenesis imperfecta clinical and genetic classification, arch ped 2008,15,p789-791
25. **Blumsohn A,Mc Allion SJ,Paterson CR.**  
Excess paternal age in apparently sporadic osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 2001;100:280-6.
26. **Lund AM, Schwartz M, Raghunath M, et al.**  
Gly802Asp substitution in the pro alpha 2(I)collagen chaine in family with recurrent osteogenesis imperfecta due to paternal mosaicism. Eur J Hum Genet 1996;4:39-45.
27. **De Paepe A, Nuytinck L.**  
Heritable collagen disorders: from genotype to phenotype. Acta Clin Belg 2001;56:10-6.
28. **Barnes AM, Chang W, Morello R, et al.**  
Deficiency of cartilage associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 006;355:2757-64.
29. **Maroteaux P., Le Merrer M.,**  
Maladies osseuses de l'enfant, 4<sup>e</sup> édition 2002, 192-93
30. **Prockop DJ and Kivirikko KI,**  
Collagen Molecular biology, diseases, and potentials for therapy. Rev. Biochem 1995,64,403-434
31. **Zeitlin L, Rauch F, Ploktin H, Glorieux FH.**  
Height and weight development during four years of therapy cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents OI, ped 2003 May;111 :1030-6
32. **Tourniaire B., Fiez N., Forin V.**  
L'ostéogénèse imparfaite, étude auprès de 35enfants »Journ unesco 2001
33. **Cisse R., Tapsoba T.L, Lankouande J., Bamouni A.Y., Sakande B.**  
OI au centre hospitalier national Yalgado ouédraogo , Med Afrique, 1998, 45(5)
34. **Fassier F.**  
Ostéogénèse imparfaite de l'enfant. Cahiers d'enseignement de SOFTCOT 1999 : 235-52
35. **Rauch F, Glorieux FH.**  
Osteogenesis imperfecta.Lancet 2004 ; 363 :1377-85
36. **FM, Nicholis AC, McPheat J et al**  
Collagen genes and proteins in OI. J Med Genet 1985 :22 :466-78

37. **Strait RT, Siegel RM, Shapiro RA.**  
Fractures in children with OI less than 3 years of age, *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt1): 667–71
38. **Galble JG, Rinsky LA, Strudwick J, Bleck EE.**  
Non-union of fractures in children who have OI. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 441–5
39. **S. Azrak , R. Ksyar, N. Ben Raïs**  
Complications orthopediques de l'osteogenese imarfate, /236704/ *Médecine Nucléaire* 33 (2009) 749–753
40. **Paterson CR.**  
Osteogenesis imperfecta in the differential diagnosis of child abuse. *Child Abuse Negl* 1977;1:449–52.
41. **Beighton PH, Spranger J, Versveld G. Skeletal**  
Complications in OI. A review of 153 south African patients. *South Afr Med J* 1983; 64:565–8
42. **Butani L, Rosekrans JA, Morgenstern BZ, Milliner DS.**  
An unusual renal complication in a patient with osteogenesis imperfecta. *Am J Kidney Dis* 1995;25:489–91.
43. **Papin P, Fassier F, Hamdy R, Glorieux FH, Duhaime M**  
Can DEXA and Sillence classification predict the development of scoliosis in patients with osteogenesis imperfecta? SICOT, Poster n°0138. Sidney, Australia, 1999.
44. **<http://www.aoi.asso.fr> (Liste des projets de recherche retenus)**
45. **Ogilvie-Harris DJ, Khazim R.**  
Tendon and ligament injuries in adults with OI. *J Bone Surg* 1995; 77B:155–6
46. **Nicholls Ac, Osse G, School HG, et al.**  
The clinical features of homozygous alpha 25 (I) collagen deficient OI. *J Med Genet* 1984, 21: 257–62 *Nat genet* 2007; 39; 359–65
47. **Lund AM, Muller J, Skovby F.**  
Anthropometry of patients with OI. *Arch Dis Child* 1999; 80(6):524–8
48. **Imani P, Vijayasekaran S, Lannigan F.**  
Is it necessary to screen for hearing loss in the pediatric population with OI. *Clin otolaryngol* 2003; 28:199–202
49. **Pedersen U. Hearing loss in patients with OI.**  
A clinical and audiological study of 201 patients. *Scand A Udiol* 1984: 13(2): 67–74

50. **Kuurila K, Grenman R, Johansson R, Kaitila I.**  
Hearing loss in children with OI. *Eur J Pediatr* 2000; 159(7):515–9
51. **Ferekidis E, Stavroulaki P, Vossinakris I, Yiotakis J, Manolopoulos L, Adamopoulos**  
Stapedotomy in OI patients. *J Laryngo Otol* 2000; 114(6): 424–8
52. **Wong RS, Follis FM, Shively BK, Wernly JA.**  
Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(5): 1439–43
53. **Vetter U, Maierhofer B, Muller M, Lang D, Teller WM, Brener R et al.**  
Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *Eur J Pediatr* 1989; 149(3):184–7
54. **Favier R, Bronstein C, Forin V.**  
Coagulation screening tests in 35 children with osteogenesis imperfecta. 8th international conference on osteogenesis imperfecta. Annecy 1–3 Septembre 2002.
55. **Boraschi–Diaz I, Josephine T. Tauer, Omar El–Rifai, Delphine Guillemette**  
Metabolic phenotype in the mouse model of osteogenesis imperfecta, 2017, july ; (5) : 52–5
56. **Rogers MJ.**  
New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9:2643–58
57. **Sillence DO, Barlow KK, Garber AP, Hall JG, Rimoin DL.**  
Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet* 1984; 17(2) 407–23
58. **Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM.**  
Clinical variability in OI–variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15(5B):113–29
59. **Tongkobpetch S et Al.**  
A novel de novo COL1A1 mutation in a Thai boy with osteogenesis imperfecta born to consanguineous parents *Genetics and Molecular Biology*, 40, 4, 763–767 (2017)
60. **T. Rolvien U. Kornak J. Stürznickel T. Schinke M. Amling S. Mundlos and R. Oheim.**  
A novel COL1A2 C–propeptide cleavage site mutation causing high bone mass osteogenesis imperfecta with a regional distribution pattern septembre 2017

61. **Usta A. et al.**  
Osteogenesis imperfecta Type IV: a newly identified variant at position c.560 (G > T; p.Gly187Val) in the COL1A2 gene ; July 2017
62. **Lindsey C. McVey , Mason A , Pollitt R , Syed FA and Kinning E.**  
A novel COL1A1 mutation causing a variant of osteogenesis imperfecta ; july 2017
63. **Yang et al:**  
A novel variant of oi and low serum phosphorus level caused by col1a1 mutation  
November 2017
64. **Tanner et al.**  
Novel COL1A1 Mutation c.3290G>T Associated With Severe Form of Osteogenesis Imperfecta in a Fetus ; Pediatric and Developmental Pathology 2017, Vol. 20(5) 455–459
65. **Keller et al.**  
Monoallelic and biallelic CREB3L1 variant causes mild and severe osteogenesis imperfecta, respectively august 2017
66. **Jia et al .**  
Confirmation of the pathogenicity of a mutation p.G337C in the COL1A2 gene associated with osteogenesis imperfecta ; Medicine (2017) 96:39
67. **Erin Quist, Ryan Doan, Roy R.Pool, Brian F.Porter, Danika Bannasch, and Scott Dindot ;**  
Identification of a Candidate Mutation in the COL1A2 Gene of a Chow Chow With Osteogenesis Imperfect ; Journal of Heredity, 2017, Vol. 00, No. 00
68. **Velasco and Morales,**  
Novel mutation of FKBP10 in a pediatric patient with osteogenesis imperfecta type XI identified by clinical exome sequencing ; Clinical Genetics 2017:10 75–83
69. **Marini et al.**  
Osteogenesis imperfecta ; Nature reviews disease primers August 2017 ; volume 3, article number 17052 ; p4
70. **Kempe CH, Silverman FN, Steele BF, Droegemuller W, Silver HK.**  
The battered-child syndrome. JAMA. 1984; 251: 3288–94.
71. **Glorieux FH, Pettifor JM, Jüpnér H,**  
Editors. Pediatric Bone : Biology and Diseases. San Diego: Academic Press; 2012. p. 401–63.

72. **Prieur Quartier ;**  
Maladies systémiques et articulaires en rhumatologie pédiatrique – 2<sup>e</sup> édition 2009 ; p 486–450
73. **BONTOUX D, DEBIAIS F, AZAÏS I ;**  
Rhumatologie 2<sup>e</sup> Édition, Collection Le livre de l'interne, Lavoisier 2014 ; p49–50
74. **M. Pressac et al.**  
Immuno-analyse & Biologie spécialisée 17 (2002) 160–164
75. **Renaud et al.**  
Radiographic features of osteogenesis imperfect / Insights Imaging (2013) 4:417– 429
76. **Cheung MS, Azouz EM, Glorieux FH, Rauch F**  
Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V : followup of three generations over ten years. Skeletal Radiol 37:465–467 (2008).
77. **Hui PK, Tung JY, Lam WW, Chau MT**  
Osteogenesis imperfecta type V. Skeletal Radiol 40:1633 (2011)
78. **Snoeckx A, Vanhoenacker FM, Parizel PM**  
Popcorn calcifications in osteogenesis imperfecta. JBR–BTR 91:176. (2008)
79. **Devogelaere JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C**  
Radiological manifestations in a children suffering from OI. Skeletal Radiol 1987; 16: 360–3
80. **Czarnecki E., Mestdagh P., Khorgami B., Chaffiotte C.**  
Principaux repères biométriques et angulaires chez l'enfant 2007 ; p1–95
81. **Thompson EM.**  
Non-invasive prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. Am J MedGenetics 1993; 45 :201–6.
82. **Bulas DI, Stern HJ, Rosenbaum KN, Fonda JA, Glass RB, Tift C.**  
Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta. J Ultrasound Med 1994; 13 :419–27
83. **Collet M, Le Guern H, Boog G.**  
Diagnostic des malformations des membre anomalies des membres. Echographie des malformations foetales. Paris, Vigot 1990:263–301.
84. **D'ottavio G, Tamaro LF, Mandruzzato G**  
Prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta : A case report. Am J Obstet Gynecol 1993; 169 :384–5.

85. **Pal A, Boleman A, Kovacs D.**  
Significance of the length of the fetal femur(abstract). Orv Hetil 1995; 29 , 136 : 2399-400.
86. **Barhmi R, Jacquemot C, El Rabiet G, Lasfargues P.**  
Un diagnostic antenatal d'ostéogénèse imparfaite. Rev Fr Gynécol Obstét 1994; 89 :613-16.
87. **Redon JY, Gloaguen D, Collet M, Parent P, Le Grevellec JY.**  
L'ostéogénèse imparfaite, Réflexions sur le diagnostic prénatal (à propos de deux cas). J. GynecolObstet Biol Reprod 1993; 22 :173-8.
88. **Collet M, Le Guern H, Boog G.**  
Diagnostic des malformations des membres : anomalies des membres.Echographie des malformations foetales. Gillet JY, Boog G, DumezY, Nisand I, Valette C. Paris, Vigot 1990:263-301.
89. **Rauch F, Schoenau E.**  
Changes in bone density during the childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization J.Bone Miner Res 2001; 16: 597-604
90. **OMS**  
Évaluation du risque fracturaire et son application au dépistage de l'ostéoporose. Sér Rapp Techn OMS 1994;843:1-139.
91. **P. Dargent-Molina et al.**  
Revue du Rhumatisme 74 (2007) 455-460
92. **Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux Fh**  
Bone mass, size and density in children with OI J bone Miner Res. 2003 Apr; 18(4): 610-4
93. **Rauch F Bone histomorphometry.In: Glorieux FH, Pettifor J, Jueppner H,**  
Pediatric Bone, Biology and diseases. San Diego, Academic Press, 2003 p359-374.
94. **Albright Ja,**  
Systemic treatment in osteogenesis imperfecta. Clin Orthop 1981: 88-96
95. **Glorieux FH.**  
The use od bisphosphonates in children with OI. J Pediatr Endocrinol Metab 2001: 14 Suppl 6: 1491-5
96. **Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R.**  
Cyclic administration of pamidronate in children with severe OI. N Engl J Med 1998; 339: 947-52

97. **Astrom E, Soderhall S**  
Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of OI. Arch Dis Child 2002; 86:356-64
98. **Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH.**  
The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children with OI. J clin Invest 2002; 110: 1293-9
99. **Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ et al**  
treatment of severe OI in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1846-50
100. **Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH.**  
Respiratory Distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. Bone 2004: 231-4
101. **Vidal version 2017 ; monographie ; nom ; effets secondaires : Aredia**
102. **Vidal version 2017 ; monographie ; nom ; effets secondaires : Ostepam**
103. **Sackers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, et al.**  
Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with OI: a 2-year randomised placebo-controlled study. Lancet. 2004; 363: 1427-31
104. **Wang J, Goodger NM, Pogrel MA.**  
Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1104-7.
105. **Rauch F, Glorieux ,**  
Bisphosphonate treatment in OI: which drug, for whom, for how long? Annals of Medicine 2005; 37: 295-3027
106. **Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH,**  
Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with OI, J bone Miner Res 2003 Feb, 18(2): 237-43
107. **Antoniazzi F., Bertoldo F.**  
Growth hormone treatment in OI with quantitative defect of type I collagen synthesis, May 1996
108. **Adami S., Gatti D, Colpietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al.**  
Intravenous neridronate in adults with OI. J. Bone Miner Res. 2003 ;18 : 126-30

109. **Dimeglio LA, Ford L, Mc Clintock,**  
A comparaison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with OI *Ped Endocr Metab*, 2005 Jan, 18(1):43–53
110. **Maasalu et al.**  
Treatment of children with Osteogenesis imperfecta in Estonia, *ACTA PEDIATR* 92 (2003)
111. **Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Puijs H, et al.**  
Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with OI: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2004; 363: 1427–31
112. **Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z., Richardson P, Trechsel U et al,**  
Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002; 346: 653–61
113. **Crandall C.**  
Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2297–309
114. **Niyibizi C, Wallach CJ, Mi Z, Robbins PD,**  
Approaches for skeletal gene therapy. *Crit rev eukaryot Gene Exp* 2002; 12(3):163–73
115. **Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, et al.**  
Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe OI. *Blood* 2001; 97: 1227–31.
116. **Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, et al**  
Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with OI. *Nat Med* 1999; 5: 309–13
117. **Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH.**  
Modern approach to children with OI. *J Pediatr Orthop B* 2003: 12(2):77–87
118. **Bailey RW HI**  
Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications. *Clin Orthop* 1981; (159): 157–70
119. **Fassier F, Glorieux FH.**  
Osteogenesis Imperfecta in the child. In: *Conférences d'enseignement 1999. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT*, Paris, Expansion scientifique française 1999. 70 :235–52
120. **Ruck-Gibis J, Plotkin H, Hanley J, Wood-Dauphinee S.**  
Reliability of the gross Motor Function Measure for children with OI. *Pediatr Phys Ther* 2001; 13:10–17

121. **Sharps C. Safe exercise for persons with OI. In: Wacaster P. Managing OI:**  
A medical diagnosis. Gaithersburg, Maryland, OIF 1996, p55-60
122. **Dollar EP.**  
Therapeutic Strategies for OI Gaithersburg (MD), OIF, 2002.

# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعائتي للطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 026

سنة 2018

# مساهمة البايفسفونات في مرض تخلق العظم الناقص

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 28 / 02 / 2018

من طرف

**السيد. لخناتي مهدي**

المزداد في 14 ماي 1992 بمراكش

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

تخلق العظم الناقص – هشاشة العظم – الطفل – البايفسفونات

## اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

م. الصيحي

أستاذ في طب الأطفال

إ. أيت الصاب

أستاذة في طب الأطفال

ر. الفيزازي

أستاذ في جراحة الأطفال

ع. بورهوات

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

إ. البوشتي

أستاذة مبرزة في طب المفاصل والعظام

السيد

السيدة

السيد

السيدة

السيدة