



HAL
open science

Ostéogenèse imparfaite : diagnostic, prise en charge et spécificités en orthopédie dento-faciale

Nemrod Shamri

► **To cite this version:**

Nemrod Shamri. Ostéogenèse imparfaite : diagnostic, prise en charge et spécificités en orthopédie dento-faciale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03275885

HAL Id: dumas-03275885

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03275885v1>

Submitted on 1 Jul 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ DE PARIS
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTRouGE

Année 2020

N° M094

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement le : 1^{er} décembre 2020

Par

Nemrod SHAMRI

**Ostéogénèse imparfaite : diagnostic, prise en charge et spécificités
en orthopédie dento-faciale**

Dirigée par Mme le Professeur Elvire Le Norcy

JURY

Mme le Professeur Elvire Le Norcy
M. le Docteur Martin Biosse Duplan
M. le Docteur Pascal Garrec
M. le Docteur Justin Oosthoek

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur



Tableau des enseignants de l'UFR

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DURSUN Mme VITAL	Mme BONNET M. COURSON Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme LE NORCY	Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	M. PIRNAY	Mme GERMA
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. BRUN (MCU associé) M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOÏ	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN Mme TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	Mme ANDRIQUE (MCU associée) M. ARRETO Mme BARDET (MCF) M. BOUCHET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	Mme WULFMAN	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. DUPAGNE (MCU associé) M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAÏD Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION Mme FOLLIGUET M. LASFARGUES M. LAUTROU	M. LEVY M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Liste mise à jour le 06 octobre 2020

Remerciements

À Mme le Professeur Elvire Le Norcy

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Orthopédie dento-faciale

Docteur de l'Université Sorbonne Paris Cité

Habilitée à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse d'exercice et de présider ce jury. Je vous remercie de votre disponibilité, de votre patience, de votre rigueur et du partage de votre expérience clinique dont vous avez fait preuve à mon égard durant mon internat. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon respect le plus profond.

À M. le Docteur Martin Biosse Duplan

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Pour les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mon cursus. Pour vos conseils au cours de mes années cliniques à Bretonneau. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

À M. le Docteur Pascal Garrec

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Orthopédie dento-faciale

Docteur de l'Université Paris Diderot

Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Garancière

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Merci pour votre investissement dans la réalisation de mon mémoire. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

À M. le Docteur Justin Oosthoek

Docteur en Chirurgie dentaire

Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie - Montrouge

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Un grand merci pour tes conseils, ta gentillesse et ta bienveillance. Trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Table des matières

INTRODUCTION	4
1 : ÉPIDEMIOLOGIE	5
2 : CLASSIFICATIONS	6
2.1 CLASSIFICATION DE SILLENCE (1979).....	6
2.1.1 <i>OI de type I</i>	6
2.1.2 <i>OI de type II</i>	7
2.1.3 <i>OI de type III</i>	7
2.1.4 <i>OI de type IV</i>	7
2.2 CLASSIFICATION MODIFIEE PAR GLORIEUX ET RAUCH (2004).....	8
2.2.1 <i>OI de type V</i>	8
2.2.2 <i>OI de type VI</i>	8
2.2.3 <i>OI de type VII</i>	9
2.3 CLASSIFICATION GENETIQUE (2011).....	9
2.4 CLASSIFICATION DE VAN DIJK ET SILLENCE (2014).....	10
2.5 CLASSIFICATION SELON LA NOSOLOGIE INTERNATIONALE DES MALADIES OSSEUSES (2015).....	11
2.6 CLASSIFICATION COMPLETEE PAR LE GROUPE DE TRAVAIL DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) DE L'OSTEOGENESE IMPARFAITE (2017).....	12
3 : DIAGNOSTIC	14
3.1 EXAMEN CLINIQUE.....	14
3.1.1 <i>Manifestations squelettiques</i>	14
3.1.2 <i>Manifestations extra-squelettiques</i>	21
3.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	29
3.2.1 <i>Bilan radiologique</i>	29
3.2.2 <i>Densitométrie osseuse</i>	30
3.2.3 <i>Bilan phosphocalcique</i>	30
3.2.4 <i>Consultation de génétique et études moléculaires</i>	31
3.3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	32
3.3.1 <i>Fractures multiples sans ostéoporose (syndrome de Silverman)</i>	32
3.3.2 <i>Ostéoporose liée à l'X</i>	32
3.3.3 <i>Ostéoporose idiopathique juvénile</i>	32
3.3.4 <i>Syndrome de Bruck</i>	33
3.3.5 <i>Syndrome ostéoporose-pseudogliome</i>	33

3.3.6 Syndrome de Cole-Carpenter.....	33
3.3.7 Dysplasie fibreuse panostotique.....	33
3.3.8 Syndrome spondylo-oculaire	34
3.3.9 Syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde	34
3.3.10 Gérodermie ostéodysplasique	34
3.3.11 Hyperphosphatasie.....	34
3.3.12 Hypophosphatasie.....	34
3.3.13 Mucoïlipidose de type II.....	34
3.3.14 Mucoïlipidose de type III.....	35
3.3.15 Autres ostéoporoses primaires	35
3.3.16 Ostéoporoses secondaires	35
3.4 DESCRIPTION DES DIFFERENTS TYPES D'OSTEOGENESE IMPARFAITE (SELON LA CLASSIFICATION DU PNDS, 2017).....	35
3.4.1 OI de type 1.....	35
3.4.2 OI de type 2.....	36
3.4.3 OI de type 3.....	36
3.4.4 OI de type 4.....	37
3.4.5 OI de type 5.....	37
4 : PHYSIOPATHOLOGIE.....	38
4.1 ÉCHELON MOLECULAIRE	38
4.2 ÉCHELON TISSULAIRE	41
5 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	43
5.1 PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE	43
5.1.1 Traitement médicamenteux	43
5.1.2 Prise en charge orthopédique.....	50
5.1.3 Prise en charge respiratoire.....	51
5.1.4 Prise en charge neurologique	51
5.1.5 Prise en charge ORL.....	51
5.1.6 Prise en charge cardio-vasculaire.....	52
5.1.7 Prise en charge du risque hémorragique.....	52
5.1.8 Rééducation et réadaptation.....	52
5.1.9 Prise en charge en odontologie	52
5.2 PRISE EN CHARGE EN ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE	54
5.2.1 Rappel sur la croissance du maxillaire.....	54
5.2.2 Traitement orthodontique.....	58
5.2.3 Traitements orthodontico-chirurgicaux.....	63
6 : PRONOSTIC.....	68

CONCLUSION.....	69
BIBLIOGRAPHIE	70
TABLE DES FIGURES.....	79
TABLE DES TABLEAUX.....	80

Introduction

L'ostéogenèse imparfaite (OI), également appelée « maladie des os de verre », est une affection rare d'origine génétique. Elle est caractérisée par une faible masse osseuse et une fragilité osseuse augmentée¹. Elle associe des signes squelettiques et extra-squelettiques de sévérité variable.

La prévalence à la naissance est estimée à 1 pour 10 000 à 20 000 personnes.

Dans environ 90 % des cas, il s'agit d'une affection autosomique dominante due à des mutations monoalléliques des gènes codant pour les chaînes $\alpha 1$ ou $\alpha 2$ du collagène de type I (*COL1A1* et *COL1A2*) ou du gène *IFITM5* découvert plus récemment.

Dans 10 % des cas, il s'agit de formes récessives essentiellement autosomiques, associées à des mutations bialléliques des gènes codant pour des protéines impliquées dans la synthèse, la maturation ou le transport du collagène de type I (*P3H1*, *CRTAP*, *PPIB*, *FKBP10*, *SERPINH1*, *SP7*, *SERPINF1*, *BMP1*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *TAPT1*, *PLOD2* et *SPARC*)².

Les formes récessives liées à l'X sont très rares (*PLS3* et *MBTPS2*).

Le diagnostic est clinique et radiologique. Il doit être évoqué devant des fractures répétées survenant dans des contextes de traumatismes modérés. Il peut être conforté par un diagnostic moléculaire.

En cas de suspicion d'ostéogenèse imparfaite, le patient doit être orienté vers un centre de référence ou de compétence pour les maladies osseuses constitutionnelles afin de confirmer le diagnostic et permettre une prise en charge adaptée. La prise en charge sera pluridisciplinaire et coordonnée par le centre de référence/compétence.

¹ Rauch et Glorieux, « Osteogenesis imperfecta ».

² Lindahl et al., « Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta ».

1 : Épidémiologie

L'ostéogenèse imparfaite est présente dans le monde entier. Sa prévalence n'est pas connue avec exactitude.

En France, 3000 à 6000 personnes seraient atteintes, soit une prévalence de 1 sur 10 000 à 20 000 personnes³. La maladie touche indifféremment les deux sexes, sans distribution géographique particulière.

Elle se révèle à un âge variable selon la sévérité mais la majorité est diagnostiquée durant l'enfance.

³ Forin, « Ostéogenèse imparfaite ».

2 : Classifications

Les classifications ont évolué avec les découvertes génétiques. Nous allons les décrire par ordre chronologique.

2.1 Classification de Sillence (1979)

La classification actuelle est basée sur celle publiée en 1979 par Sillence et al. dans une publication intitulée « Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta »⁴. Dans cette étude, 180 patients atteints d'ostéogénèse imparfaite ont été inclus. Ils ont été ensuite classés en quatre groupes sur la base de critères cliniques et évolutifs.

Tableau 1 : Classification de Sillence

Type	General manifestations	Specific manifestations
I- Autosomal dominant inheritance with blue sclera.	Variable bone fragility, blue sclera, early deafness, mild stunting.	I-A: normal teeth. I-B and I-C: dentinogenesis imperfecta.
II- Perinatal lethal form, radiographically characterized by crumpled femora and beaded ribs.	Extreme bone fragility, perinatal death.	II-A: short and widened long bones with fractures, wide ribs with fractures. II-B: short and widened long bones with fractures, ribs with sparse fractures. II-C: thin long bones with fractures, thin ribs.
III- Progressively deforming, with normal sclera.	Moderate to severe bone fragility, blue sclera in infancy.	Early-onset kyphoscoliosis. Dentinogenesis imperfecta may be present.
IV- Autosomal dominant inheritance with normal sclera.	Bone fragility, moderate to severe deformity of the long bones and spinal column, white sclera, moderate to severe stunting.	IV-A: normal teeth. IV-B: dentinogenesis imperfecta.

Source : Sillence, Senn et Danks, « Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta », 1979.

La multiplicité des types décrits dans cette classification et leur fréquente intrication sont dues à la variété des mutations portant sur les gènes codant pour le collagène de type I (*COL1A1* et *COL1A2*).

2.1.1 OI de type I

L'ostéogénèse imparfaite de type I correspond à la maladie de Lobstein. Elle est généralement décelée avant les premiers pas par des déformations des membres. La fragilité osseuse est peu sévère. Des fractures peuvent survenir à l'âge de la marche. La croissance est normale ou légèrement inférieure à

⁴ Sillence, Senn, et Danks, « Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta ».

la normale. On observe des sclères bleues dès la naissance et une surdité qui apparaît à l'âge adulte. Une dentinogenèse imparfaite est présente chez un sujet sur quatre. Sa transmission est autosomique dominante.

2.1.2 OI de type II

Le type II, à début prénatal, est la forme la plus sévère. Les nouveau-nés meurent en général d'insuffisance respiratoire. Le thorax est très petit, les côtes courtes et larges. Les os longs sont déformés et raccourcis. Les os du crâne présentent un défaut d'ossification et sont peu visibles à la radiographie.

Le type II a été subdivisé en trois types en 1984⁵ selon des critères radiologiques :

- Un type II A, léthal, correspondant à la maladie de Porak et Durante et à l'ostéogenèse imparfaite congénitale de Vrölik ;
- Un type II B, sévère ;
- Un type II C, léthal.

Sa transmission est autosomique dominante ou récessive.

2.1.3 OI de type III

Le type III est précoce et sévère. Les patients sont de petite taille et présente un visage triangulaire. Les fractures pré- et postnatales sont fréquentes. On observe des déformations du rachis, des sclérotiques plus ou moins grises, une dentinogenèse imparfaite (inconstante) et une surdité.

Sa transmission est autosomique dominante ou récessive.

2.1.4 OI de type IV

Le type IV est de sévérité intermédiaire. Les déformations squelettiques et l'insuffisance staturale sont modérées. Les sclères sont généralement de couleur normale et une dentinogenèse imparfaite est présente chez 60 % des patients.

Sa transmission est autosomique dominante.

⁵ Sillence et al., « Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity ».

2.2 Classification modifiée par Glorieux et Rauch (2004)

En 1993, dans une étude de Wallis et al.⁶, plusieurs familles atteintes d'ostéogénèse imparfaite ne présentaient pas de mutations sur les gènes *COL1A1* et *COL1A2*, ce qui a amené Glorieux et Rauch en 2004 à établir une nouvelle classification⁷ en ajoutant trois nouveaux types (V, VI et VII) dont les mutations génétiques étaient inconnues :

Tableau 2 : Classification modifiée par Glorieux et Rauch

Type	Clinical severity	Typical features	Typically associated mutations*
I	Mild non-deforming osteogenesis imperfecta	Normal height or mild short stature; blue sclera; no dentinogenesis imperfecta	Premature stop codon in <i>COL1A1</i>
II	Perinatal lethal	Multiple rib and long-bone fractures at birth; pronounced deformities; broad long bones; low density of skull bones on radiographs; dark sclera	Glycine substitutions in <i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
III	Severely deforming	Very short; triangular face; severe scoliosis; greyish sclera; dentinogenesis imperfecta	Glycine substitutions in <i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
IV	Moderately deforming	Moderately short; mild to moderate scoliosis; greyish or white sclera; dentinogenesis imperfecta	Glycine substitutions in <i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
V	Moderately deforming	Mild to moderate short stature; dislocation of radial head; mineralised interosseous membrane; hyperplastic callus; white sclera; no dentinogenesis imperfecta	Unknown
VI	Moderately to severely deforming	Moderately short; scoliosis; accumulation of osteoid in bone tissue, fish-scale pattern of bone lamellation; white sclera; no dentinogenesis imperfecta	Unknown
VII	Moderately deforming	Mild short stature; short humeri and femora; coxa vara; white sclera; no dentinogenesis imperfecta	Unknown

*May or may not be detectable in a given patient.

Source : Glorieux et Rauch, « Osteogenesis imperfecta », 2004.

2.2.1 OI de type V

Le type V est de sévérité variable. Il est caractérisé par une fragilité osseuse modérée à sévère sans signe extra-squelettique⁸. On note une ossification de la membrane inter-osseuse de l'avant-bras conduisant à une luxation de la tête radiale. Après fracture ou chirurgie osseuse, des cals hypertrophiques peuvent se former. Les sclères sont de couleur normale et on ne retrouve pas de dentinogénèse imparfaite.

Sa transmission est autosomique dominante.

2.2.2 OI de type VI

Dans le type VI, la fragilité osseuse est modérée à sévère⁹. L'insuffisance staturale est modérée. Les sclères sont de couleur normale et on ne retrouve pas de dentinogénèse imparfaite.

Il a été défini sur des signes histologiques : accumulation de tissu ostéoïde et minéralisation retardée, contrairement aux autres types d'ostéogénèse imparfaite.

⁶ Wallis et al., « Osteogenesis imperfecta type III : mutations in the type I collagen structural genes, *COL1A1* and *COL1A2*, are not necessarily responsible ».

⁷ Rauch et Glorieux, « Osteogenesis imperfecta ».

⁸ Glorieux et al., « Type V osteogenesis imperfecta : a new form of brittle bone disease ».

⁹ Glorieux et al., « Osteogenesis imperfecta type VI : a form of brittle bone disease with a mineralization defect ».

La transmission est autosomique récessive.

2.2.3 OI de type VII

Le type VII a été décrit dans une communauté consanguine du Québec¹⁰. L'insuffisance staturale est moyenne. On observe chez ces patients une rhizomélie et une *coxa vara*. Les sclères sont de couleur normale et on ne retrouve pas de dentinogénèse imparfaite.

La transmission est autosomique récessive.

2.3 Classification génétique (2011)

Une nouvelle classification a été publiée plus tard en 2011 par Forlino et al.¹¹ intégrant les nouveaux gènes mis en cause : quinze types d'ostéogénèse imparfaite ont été mis en évidence.

Cependant les mutations sur les gènes *COL1A1* et *COL1A2* représentent la majorité des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite en Europe (environ 90 %¹²).

Tableau 3 : Classification génétique de l'ostéogénèse imparfaite

Type of OI	Inheritance	Phenotype	Genetic defect
<i>Classical Silience Types</i>			
I	AD	Mild	<i>COL1A1</i>
	X-linked	Mild	<i>PLS3</i>
II	AD	Létal	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
III	AD	Progressive deformity	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
IV	AD	Moderate	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
V	AD	Moderate, hypertrophic callus and ossification of the interosseous membrane	<i>IFITM5</i>
VI	AR	Moderate to severe	<i>SERPINF1</i>
VII	AR	Severe to létal	<i>CRTAP</i>
VIII	AR	Severe to létal	<i>LEPRE1</i>
IX	AR	Severe to létal	<i>PPIB</i>
X	AR	Severe	<i>SERPINH1</i>
XI	AR	Progressive deformity, contractures	<i>FKBP10</i>
XII	AR	Moderate	<i>SP7</i>
XIII	AR	Severe	<i>BMP1</i>
XIV	AR	Variable severity	<i>TMEM38B</i>
XV	AR	Variable severity	<i>WNT1</i>
	AD	Early-onset osteoporosis	

Source : Forlino et al., « New perspectives on osteogenesis imperfecta », 2011.

La classification génétique se basant uniquement sur les gènes mis en cause et non sur les caractéristiques cliniques et radiologiques, montre finalement peu d'intérêt en clinique.

¹⁰ Ward et al., « Osteogenesis imperfecta type VII : an autosomal recessive form of brittle bone disease ».

¹¹ Forlino et al., « New perspectives on osteogenesis imperfecta ».

¹² van Dijk et al., « Osteogenesis imperfecta : clinical and genetic heterogeneity ».

2.5 Classification selon la nosologie internationale des maladies osseuses (2015)

En 2015, la nosologie internationale des maladies osseuses a publié une nouvelle classification¹⁵ en révisant celle de 2010. L'ostéogénèse imparfaite est toujours incluse dans le groupe des dysplasies squelettiques avec « densité osseuse diminuée ».

On retrouve de nouveaux sous-groupes qui viennent compléter la classification.

Tableau 5 : Classification de l'ostéogénèse imparfaite selon la nosologie internationale des maladies osseuses

25. Osteogenesis imperfecta and decreased bone density group				
<i>For comments the classification of Osteogenesis imperfecta, please refer to the text</i>				
Osteogenesis imperfecta, non-deforming form [OI type 1]	AD		<i>COL1A1</i>	Collagen 1 alpha-1 chain,
Osteogenesis imperfecta, perinatal lethal form [OI type 2]	AD, AR		<i>COL1A2</i>	Collagen 1 alpha-2 chain,
			<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>LEPRE1</i>	Cartilage-associated Protein Leucine proline-enriched proteoglycan (Ileprecan) 1
Osteogenesis imperfecta, progressively deforming type [OI type 3]	AD, AR		<i>PPIB</i>	Peptidylprolyl isomerase B (cyclophilin B)
			<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>LEPRE1</i> <i>PPIB</i> <i>SERPINH1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade H, member 1
			<i>BMP1</i>	Bone morphogenetic protein 1
			<i>FKBP10</i>	FK506 binding protein 10
			<i>PLOD2</i>	Procollagen lysyl hydroxylase 2
			<i>SERPINF1</i>	Serpin peptidase inhibitor, clade F, member 1
			<i>SP7</i>	SP7 transcription factor (Osterix)
			<i>WNT1</i>	Wingless-type MMTV integration site family, member
			<i>TMEM38B</i>	Transmembrane protein 38B
			<i>CREB3L1</i> <i>SEC24D</i>	OASIS SEC24-related gene family, member D
Osteogenesis imperfecta, moderate form [OI type 4]	AD, AR		<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>PPIB</i> <i>FKBP10</i> <i>SERPINF1</i> <i>WNT1</i> <i>SP7</i>	
Osteogenesis imperfecta with calcification of the interosseous membranes and/or hypertrophic callus [OI type 5]	AD	610962	<i>IFITM5</i>	Interferon-Induced Transmembrane Protein 5

Source : Bonafe et al., « Nosology and classification of genetic skeletal disorders : 2015 revision », 2015.

¹⁵ Bonafe et al., « Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision ».

2.6 Classification complétée par le groupe de travail du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de l'ostéogenèse imparfaite (2017)

En 2017, le Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles et la filière OSCAR (filière santé maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage) ont élaboré un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)¹⁶ de l'ostéogenèse imparfaite afin d'optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients.

Le groupe de travail a complété les classifications de van Dijk et Silence (2014) et de la nosologie internationale des maladies osseuses (2015) en y ajoutant les derniers génotypes découverts.

Tableau 6 : Classification complétée par le groupe de travail du PNDS de l'ostéogenèse imparfaite

Type	Sévérité	Phénotype	Génotype potentiellement associé	Mode d'hérédité
1	Modérée (non déformante)	Nombre modéré de fractures ; taille normale ou subnormale ; SB ; présence ou non de DI	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>PLS3</i>	AD AD XLR
2	Létale périnatale	Fractures multiples ; déformations sévères ; déficit statural	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CREB3L1</i> <i>CRTAP</i> <i>P3H1</i> <i>PIIB</i> <i>SERPINF1</i> <i>TAPT1</i>	AD AD AR AR AR AR AR AR
3	Sévère et/ou progressivement déformante	Nombreuses fractures ; insuffisance staturale ; sclérotiques +/- grisées ; DI ; face triangulaire ; déformations ; scoliose	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>BMP1</i> <i>CREB3L1</i> <i>CRTAP</i> <i>FKBP10</i> <i>MBTPS2</i> <i>P3H1</i> <i>PLOD2</i> <i>PIIB</i> <i>SEC24D</i> <i>SERPINF1</i> <i>SERPINH1</i> <i>SP7</i> <i>SPARC</i> <i>TMEM38B</i> <i>WNT1</i>	AD AD AR AR AR AR XLR AR AR AR AR AR AR AR AR AR

¹⁶ Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) "Ostéogenèse imparfaite" ».

4	Intermédiaire avec insuffisance staturale et sclérotiques normales	Fractures variables ; scoliose modérée ; DI ; tassements vertébraux	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>FKBP10</i> <i>MBTPS2</i> <i>PLS3</i> <i>PPIB</i> <i>SERPINF1</i> <i>SERPINH1</i> <i>SP7</i> <i>SPARC</i> <i>WNT1</i>	AD AD AR AR AR XLR XLR AR AR AR AR AR AR et AD
5	Variable, avec cals hypertrophiques	Taille variable ; cals hypertrophiques ; dislocation de la tête radiale et ossification de la membrane interosseuse ; pas de SB ; pas de DI	<i>IFITM5</i>	AD
Phénotypes chevauchants et/ou associés			Génotype potentiellement associé	Hérédité
Ostéoporose liée à l'X			<i>PLS3</i>	XLR
Ostéoporose primitive (+/- familiale)			<i>LRP5</i> <i>WNT1</i>	AD AD
Ostéoporose idiopathique juvénile				Cas sporadiques
Syndrome de Bruck			<i>FKBP10</i> <i>PLOD2</i>	AR AR
Syndrome ostéoporose-pseudogliome			<i>LRP5</i>	AR
Syndrome de Cole-Carpenter			<i>P4HB</i> <i>SEC24D</i>	AD AR
Dysplasie spondylo-oculaire			<i>XYLT2</i>	AR
Syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde			<i>B3GALT6</i> <i>B3GAT3</i>	AR AR
Gérodermie ostéodysplasique			<i>GORAB</i>	AR

AD : autosomique dominante ; AR : autosomique récessive ; DI : dentinogenèse imparfaite ; SB : sclérotiques bleues ; XLR : récessive liée à l'X.

Source : Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles, filière oscar, protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Ostéogenèse imparfaite », 2017.

3 : Diagnostic

3.1 Examen clinique

3.1.1 Manifestations squelettiques

3.1.1.1 Fragilité osseuse

Les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite présentent une fragilité osseuse primaire mais aussi secondaire résultant d'une ostéoporose qui se développe chez la majorité d'entre eux¹⁷.

La prédisposition aux fractures osseuses durant toute la vie est le signe clinique principal des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite. Ces fractures concernent principalement les côtes, les vertèbres et la diaphyse des os longs (surtout les membres inférieurs).

On note chez ces patients une augmentation des marqueurs du remodelage osseux. Cela s'explique par une augmentation de la formation et de la résorption osseuse, la résorption prédominant sur la formation. C'est pourquoi les bisphosphonates, traitement inhibant les ostéoclastes responsables de la résorption, sont souvent indiqués chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite modérée à sévère.

3.1.1.2 Déformations squelettiques

Les déformations squelettiques peuvent apparaître spontanément ou être secondaires à une consolidation de fractures en mauvaise position avec apparition de cals vicieux.

Déformations spontanées

Les déformations spontanées sont liées à la malléabilité de l'os. En effet, lorsque l'os grandit, il n'arrive pas à étirer les muscles et les tissus adjacents. Ces déformations peuvent atteindre les membres supérieurs et inférieurs, la colonne vertébrale, le bassin, le thorax et le crâne (l'atteinte du thorax pouvant entraîner une insuffisance respiratoire¹⁸).

¹⁷ van Dijk et al., « Osteogenesis imperfecta : clinical and genetic heterogeneity ».

¹⁸ Falvo et al., « Pulmonary function studies in osteogenesis imperfecta ».

Figure 1 : Déformation de l'ulna et du radius chez un enfant atteint d'OI



Source : Renaud et al., « Radiographic features of osteogenesis imperfecta », 2013.

Déformations squelettiques suite à des fractures

Il peut exister également des courbures des os longs qui correspondent à des angulations résiduelles de fractures cicatrisées.

Figure 2 : Déformation de l'ulna et du radius suite à une fracture chez un enfant atteint d'OI



Source : Bonafé et al., « Ostéogenèse imparfaite : manifestations cliniques, diagnostic et prise en charge de l'enfance à l'âge adulte », 2013.

Déformations de la colonne vertébrale

Les déformations de la colonne vertébrale avec cyphose et/ou scoliose sont des déformations secondaires liées à des tassements vertébraux et associés à un défaut de croissance des vertèbres. Ces déformations sont très fréquentes chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite.

Déformations crânio-faciales

Ces patients peuvent présenter une déformation du visage avec un faciès triangulaire, notamment dans le type III de la classification de Glorieux et Rauch.

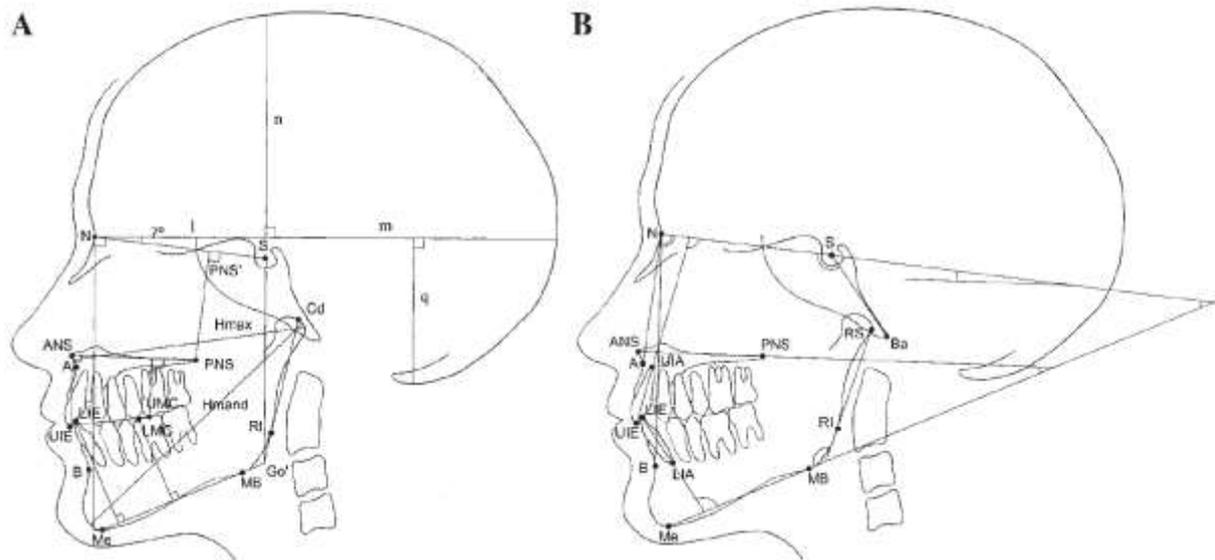
On peut noter une augmentation du périmètre crânien (macrocéphalie) associée à un aplatissement du dos du crâne (brachycéphalie).

Dans l'étude Waltimo-Sirén et al.¹⁹ portant sur des analyses céphalométriques de patients atteints d'ostéogenèse imparfaite, les auteurs ont pu mettre en évidence une incurvation vers le bas de la base

¹⁹ Waltimo-Sirén et al., « Craniofacial features in osteogenesis imperfecta : a cephalometric study ».

du crâne chez ces patients par rapport au groupe contrôle. Cette déformation correspond à une dépression dans la région de la selle turcique accompagnée d'une migration vers le haut du nasion et du clivus. L'hypothèse est que la base du crâne se déformerait sous le poids du cerveau du fait de la densité osseuse diminuée. **L'angle de la base du crâne** (N-S-Ba sur le schéma B) est donc augmenté chez ces patients.

Figure 3 : Points et lignes de référence pour l'analyse céphalométrique



Source : Waltimo-Sirén et al., « Craniofacial features in osteogenesis imperfecta : a cephalometric study », 2005.

On note aussi dans cette étude que **la longueur de la région antérieure de la base du crâne** (« l » sur le schéma A) est plus petite chez les patients atteints d'OI comparée au groupe contrôle, diminution compensée par une augmentation de la longueur de la région postérieure (« m »).

L'angle facial (entre la ligne SN et le plan mandibulaire) chez les patients atteints d'OI est similaire au groupe contrôle. Du fait de la dépression de la région de la selle turcique, l'angle facial devrait être augmenté mais on note chez les patients atteints d'OI une rotation antérieure de la mandibule qui vient fermer l'angle facial. On a en effet une diminution de **l'angle entre le plan palatin et le plan mandibulaire** chez ces patients.

L'angle entre la ligne SN et le plan palatin est augmenté chez les patients atteints d'OI, du fait de la dépression de la région de la selle turcique.

Les patients atteints d'OI présentent une rétrognathie maxillaire (diminution de l'angle **SNA**). Ceci serait également dû à la dépression de la région de la selle turcique car le défaut de croissance du maxillaire équivaut normalement à celui de la base crânienne antérieure (l'angle SNA devrait donc rester le même). On note en effet chez ces patients une hypoplasie de l'étage moyen de la face caractérisée par une insuffisance de croissance sagittale du maxillaire et de la partie antérieure de la base du crâne. Le déplacement en bas et avant du maxillaire est donc limité pendant la croissance du complexe naso-maxillaire.

L'angle **SNB** chez les patients atteints d'OI est similaire au groupe contrôle ou légèrement augmenté. Cependant, la position plus basse de la selle turcique chez ces patients pourrait masquer une position plus antérieure du point B en diminuant l'angle SNB.

On note que les longueurs du corps et de la branche mandibulaire des patients atteints d'OI sont inférieures au groupe contrôle. De plus, le défaut de croissance est plus important au niveau de la branche qu'au niveau du corps mandibulaire, ce qui signale un défaut de croissance notamment au niveau du condyle. Les auteurs expliquent que le prognathisme mandibulaire chez ces patients n'est pas dû à une augmentation de taille de la mandibule mais plutôt à une rotation antérieure de celle-ci.

L'angle **ANB** est plus petit chez les patients atteints d'OI, ce qui indique une classe III squelettique. La classe III squelettique est confirmée par une diminution de l'**AoBo** (projection perpendiculaire du point A et B sur le plan occlusal).

La partie supérieure de la **hauteur faciale antérieure** est normale chez les patients atteints d'OI. Cependant, on note une diminution de la partie inférieure de la hauteur faciale antérieure et de la hauteur faciale postérieure totale. Les auteurs expliquent qu'il existe un hypodéveloppement vertical des procès alvéolaires maxillaires et mandibulaires à l'origine de la diminution de la hauteur faciale antérieure.

La rotation antérieure mandibulaire chez les patients atteints d'OI en présence d'un condyle court et d'un hypodéveloppement vertical des procès alvéolaires amène donc la mandibule très en avant.

La classe III squelettique chez ces patients serait due à la fois à une hypoplasie maxillaire, une rotation antérieure mandibulaire et un hypodéveloppement vertical de la face.

Nguyen et al.²⁰ expliquent que la rotation antérieure mandibulaire pourrait être causée par une pression externe de la poitrine contre la mandibule lorsque ces patients présentent une courbure marquée de la colonne vertébrale avec une hauteur cervicale réduite.

Chang et al.²¹, dans leur étude basée sur des analyses céphalométriques de patients atteints d'OI, montrent également que l'angle ANB est plus petit chez ces patients, avec une diminution des longueurs du maxillaire, de la mandibule et de la base du crâne, comparées au groupe contrôle.

Cependant, dans les études plus anciennes les données sont variables. La classe III squelettique est parfois attribuée à une hypoplasie maxillaire seule, une hyperplasie mandibulaire seule, ou une association des deux²².

Figure 4 : Téléradiographie de profil d'un patient atteint d'OI présentant une classe III squelettique



Source : Auteur, 2020.

²⁰ Nguyen et al., « Occlusal features and need for orthodontic treatment in persons with osteogenesis imperfecta ».

²¹ Chang, Lin, et Hsu, « The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients ».

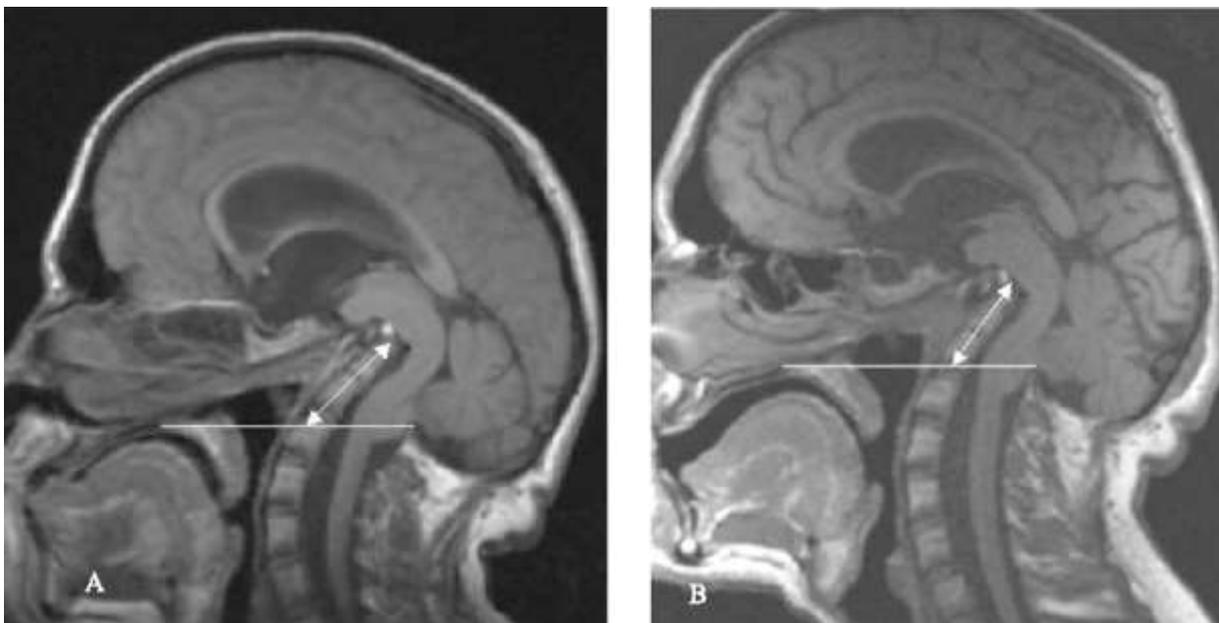
²² O'Connell et Marini, « Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population ».

Par ailleurs, la malléabilité de l'os crânien chez les patients atteints d'OI rend le crâne sensible aux pressions externes (durant le sommeil par exemple) et pourrait être à l'origine d'asymétrie crânio-faciale²³.

Rarement, les patients atteints de formes sévères peuvent présenter un déplacement vers le haut du processus odontoïde qui va se situer au-dessus d'une ligne reliant le bord postérieur du palais osseux au bord postérieur du trou occipital. Cette déformation, appelée impression basilaire, peut avoir des conséquences neurologiques.

L'impression basilaire pourrait être due à l'os cervical ostéoporotique qui constitue un mauvais support pour le crâne macrocéphale de ces patients.

Figure 5 : IRM cérébrale d'un patient atteint d'OI présentant une impression basilaire



Source : Noske et al., « Basilar impression in osteogenesis imperfecta », 2006.

3.1.1.3 Insuffisance staturale

L'insuffisance staturale est variable chez les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite, elle peut être absente à sévère selon le degré de fragilité osseuse. L'étiologie n'est pas encore élucidée.

Les adultes atteints d'ostéogénèse imparfaite de type 3 (classification du PNDS) représentent les formes les plus sévères, avec une taille généralement comprise entre 90 et 120 cm.

²³ Waltimo-Sirén et al., « Craniofacial features in osteogenesis imperfecta : a cephalometric study ».

3.1.2 Manifestations extra-squelettiques

3.1.2.1 Laxité ligamentaire

Une hyperlaxité ligamentaire est présente chez environ 70 % des patients²⁴. Elle peut être responsable de pieds plats ou de recurvatum des genoux, entraînant des répercussions sur la statique et la marche.

3.1.2.2 Coloration bleutée des sclérotiques

La coloration bleutée ou grisâtre des sclérotiques est présente chez environ 80 % des patients²⁵.

Elle est due à une transparence excessive de la sclérotique. Elle est d'intensité variable et peut évoluer au cours du temps. La vision n'est pas altérée.

Elle ne constitue pas un critère clinique de l'ostéogenèse imparfaite car elle peut être présente dans d'autres pathologies.

Figure 6 : Sclérotiques bleues chez un patient atteint d'OI



Source : Kamoun-Goldrat et Le Merrer, « Ostéogenèse imparfaite et dentinogenèse imparfaite : frontières diagnostiques et intérêt en orthopédie dento-faciale », 2007.

3.1.2.3 Perte auditive

Les patients peuvent présenter une perte auditive à l'âge adulte, notamment dans les types I et III de la classification de Sillence. Elle est exceptionnelle chez l'enfant.

²⁴ Ogilvie-Harris et Khazim, « Tendon and ligament injuries in adults with osteogenesis imperfecta ».

²⁵ Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) "Ostéogenèse imparfaite" ».

Selon les études, elle concerne 22 à 58 % des adultes atteints d'ostéogenèse imparfaite²⁶. Elle est progressive, uni- ou bilatérale.

Elle peut être de transmission (ankylose de l'étrier), neurosensorielle (atteinte de l'oreille interne ou des voies nerveuses auditives vers le cerveau) ou mixte (ankylose de l'étrier puis atteinte progressive de l'oreille interne associée).

3.1.2.4 Anomalies cardiovasculaires

L'atteinte du système cardiovasculaire est moins fréquente²⁷ et souvent de découverte fortuite à l'âge adulte. On la retrouve dans tous les types d'ostéogenèse imparfaite et il n'existe pas de corrélation entre la sévérité de l'ostéogenèse imparfaite et la survenue de ces anomalies.

Les atteintes possibles sont des dysfonctionnements valvulaires, des anévrismes de l'aorte ou des autres vaisseaux sanguins, et exceptionnellement une rupture de cavité cardiaque.

Ces atteintes sont dues à la fragilité tissulaire liée à l'anomalie du collagène de type I.

3.1.2.5 Trouble de l'hémostase

Ces patients peuvent présenter un trouble de l'hémostase²⁸ avec une fragilité capillaire, une thrombopénie, une diminution de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes, ainsi qu'une baisse de la libération du facteur III.

Ils ont un risque hémorragique plus élevé notamment en cas de chirurgie ou de traumatismes.

3.1.2.6 Atteintes neurologiques

Les conséquences neurologiques liées à l'impression basilaire peuvent être des céphalées, une atteinte des derniers nerfs crâniens et une hyperréflexie.

3.1.2.7 Anomalies dentaires

Anomalie de la dentine

Une anomalie de la dentine peut être associée à l'ostéogenèse imparfaite. Selon l'ancienne classification de Shields²⁹, cette anomalie correspondait à la dentinogenèse imparfaite de type I. Mais

²⁶ Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR.

²⁷ Wong et al., « Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases ».

²⁸ Evensen, Myhre, et Stormorken, « Haemostatic studies in osteogenesis imperfecta ».

²⁹ Shields, Bixler, et el-Kafrawy, « A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity ».

la nouvelle classification OMIM³⁰ distingue l'anomalie dentinaire associée à l'ostéogénèse imparfaite de la dentinogénèse imparfaite qui correspond à une anomalie isolée.

La prévalence est de 29 % chez ces patients selon l'étude de Lund et al.³¹ et l'étude d'Andersson et al.³².

Cette anomalie peut atteindre la denture temporaire et la denture permanente. Elle est cliniquement, radiographiquement et histologiquement similaire à la dentinogénèse imparfaite. Elle est plus décelable cliniquement en denture temporaire :

En denture temporaire, l'émail est d'épaisseur normale mais se détache de la dentine. La dentine exposée est usée avec un aspect jaune ambré, translucide et opalescente. À la radiographie, on note des couronnes globuleuses, un rétrécissement des collets, des racines courtes et grêles, ainsi qu'une oblitération pulpaire.

En denture permanente, l'émail est le plus souvent présent et les dents ont un aspect gris bleuté au collet. Les signes radiographiques sont similaires à la denture temporaire.

Figure 7 : Anomalie dentinaire associée à l'OI en denture permanente



Source : Andersson et al., « Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta », 2017.

³⁰ Amberger et al., « OMIM.org : online mendelian inheritance in man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders ».

³¹ Lund et al., « Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism ».

³² Andersson et al., « Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta : a retrospective cohort study ».

Des auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle tous les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite seraient porteurs d'une anomalie dentinaire, les formes légères pouvant passer inaperçues cliniquement³³.

Plus l'ostéogénèse imparfaite est sévère, plus le phénotype dentaire est sévère³⁴. L'anomalie dentinaire est plus fréquente dans l'ostéogénèse imparfaite de type III (de la classification de Sillence). Dans les formes sévères, l'usure des dents atteintes et les éventuelles extractions peuvent participer à la diminution de la hauteur faciale antérieure et ainsi augmenter la rotation antérieure mandibulaire.

Taurodontisme

Chez les patients sains, la prévalence du taurodontisme est de 0,3 à 2,5 %³⁵.

Dans l'étude de Malmgren et Norgren incluant 68 patients atteints d'ostéogénèse imparfaite, les auteurs ont rapporté une prévalence de 42 %³⁶.

Figure 8 : Radiographie panoramique montrant un taurodontisme au niveau des premières molaires chez un patient atteint d'OI



Source : Andersson et al., « Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta », 2017.

³³ Lindau et al., « Discrimination of morphological findings in dentine from osteogenesis imperfecta patients using combinations of polarized light microscopy, microradiography and scanning electron microscopy ».

³⁴ Malmgren et Norgren, « Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta ».

³⁵ Bäckman et Wahlin, « Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children ».

³⁶ Malmgren et Norgren, « Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta ».

Agénésies

On note une plus forte prévalence d'agénésies chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite comparée à la population générale³⁷. Selon les études, 10 à 22 % de ces patients présentent une ou plusieurs agénésies de dents permanentes^{38,39}.

Les agénésies peuvent participer à la diminution de la hauteur faciale antérieure.

Inclusion des secondes molaires permanentes

L'inclusion des secondes molaires permanentes est estimée entre 0 et 2,3 %⁴⁰ dans la population générale.

Dans l'étude d'Andersson⁴¹, la prévalence était de 31 % chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite avec une majorité d'inclusion située au maxillaire.

Ils ont remarqué que chez les patients présentant des inclusions, les caractéristiques crânio-faciales différaient des autres patients. Concernant le maxillaire, les auteurs expliquent que cela pourrait être dû à un manque d'espace lié à une rotation postérieure du maxillaire. Cela pourrait être dû aussi à la forme globuleuse des couronnes des dents atteintes d'anomalie dentinaire⁴².

Il est important de diagnostiquer précocément ces inclusions car elles peuvent conduire à une résorption radiculaire de la première molaire permanente.

³⁷ Malmgren et al., « Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes ».

³⁸ O'Connell et Marini, « Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population ».

³⁹ Malmgren et Norgren, « Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta ».

⁴⁰ Bondemark et Tsiopa, « Prevalence of ectopic eruption, impaction, retention and agenesis of the permanent second molar ».

⁴¹ Andersson et al., « Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta : a retrospective cohort study ».

⁴² O'Connell et Marini, « Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population ».

Figure 9 : Radiographie panoramique montrant une seconde molaire maxillaire permanente retenue chez un patient atteint d'OI



Source : Andersson et al., « Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta », 2017.

Éruption ectopique des premières et secondes molaires permanentes

Dans l'étude de O'Connell et Marini, les auteurs ont montré une plus grande prévalence d'éruption ectopique des premières et secondes molaires permanentes comparée à la population générale. De même que pour l'inclusion des secondes molaires permanentes, cela pourrait être dû à un manque d'espace lié à une rotation postérieure du maxillaire ou à la forme globuleuse des couronnes des dents atteintes d'anomalie dentinaire.

Perte prématurée des dents temporaires et âge dentaire avancé

Vuorimies et al.⁴³ ont montré qu'il existait une résorption plus rapide des dents temporaires chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite comparé à la population générale finlandaise. Ils ont montré également une accélération de l'éruption des dents permanentes. Les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite présentent donc en moyenne un âge dentaire avancé.

En denture mixte lors de l'éruption de la première molaire maxillaire permanente, on peut noter dans certains cas une perte prématurée de la seconde molaire maxillaire temporaire à l'origine d'une perte d'espace pour l'éruption de la seconde prémolaire maxillaire.

⁴³ Vuorimies et al., « Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment ».

Figure 10 : Radiographie panoramique d'un patient atteint d'OI âgé de 8 ans



Source : Auteur, 2020.

Béances antérieures et postérieures

Dans l'étude de O'Connell et Marini, les auteurs ont rapporté une prévalence de béances postérieures de 27 % pour le type III et 33 % pour le type IV (de la classification de Sillence). Ces béances postérieures étaient le plus souvent bilatérales et plus fréquentes après l'âge de 9 ans.

Dans l'étude de Nguyen et al.⁴⁴, les auteurs ont rapporté une prévalence de béance antérieure de 19,8 %.

Les béances seraient dues à un hypodéveloppement vertical des procès alvéolaires⁴⁵ qui pourrait être associé, chez certains patients, aux racines courtes accompagnant l'anomalie dentinaire.

⁴⁴ Nguyen et al., « Occlusal features and need for orthodontic treatment in persons with osteogenesis imperfecta ».

⁴⁵ Waltimo-Sirén et al., « Craniofacial features in osteogenesis imperfecta : a cephalometric study ».

Figure 11 : Béances postérieures chez un patient atteint d'OI



Source : Auteur, 2020.

Occlusions inversées antérieure et postérieure

On note une augmentation de la prévalence d'occlusions inversées antérieure et postérieure chez ces patients, en lien avec l'hypoplasie maxillaire⁴⁶.

Pour l'occlusion inversée postérieure, O'Connell et Marini ont rapporté une prévalence de 33 % pour l'ostéogenèse imparfaite de type III et 47 % pour le type IV (de la classification de Sillence).

Pour l'occlusion inversée antérieure, ils ont rapporté une prévalence de 27,3 % pour le type III et 29,4 % pour le type IV.

Classe III dentaire

Il existe une forte prévalence de classe III dentaire chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite, souvent associée à la classe III squelettique.

O'Connell et Marini ont rapporté dans leur étude portant sur 40 patients atteints d'ostéogenèse imparfaite de type III et IV (classification de Sillence) une prévalence de plus de 70 % de classe III dentaire comparée au 3 à 8 % dans la population générale.

Dans l'étude de Rizkallah et al.⁴⁷ portant sur 49 patients atteints d'ostéogenèse imparfaite de type I, III, IV et V (classification de Glorieux et Rauch), les auteurs ont rapporté une prévalence de 57 % de classe III dentaire.

⁴⁶ Rizkallah et al., « Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes ».

⁴⁷ Rizkallah et al.

Waltimo-Sirén et al.⁴⁸ ont montré dans leur étude une augmentation de l'angle entre l'axe de l'incisive supérieure et le plan palatin comparé au groupe contrôle. Cette vestibuloversion de l'incisive supérieure est un signe de compensation de la classe III squelettique.

Ils ont montré également que l'incisive inférieure pouvait être aussi bien linguoversée (compensation de la classe III squelettique) que vestibuloversée. La vestibuloversion est notamment présente chez les patients avec des mâchoires de petite taille, et est causée par la pression de la langue qui pourrait être aussi à l'origine des béances antérieures et postérieures.

3.2 Examens complémentaires

3.2.1 Bilan radiologique

En anténatal, les formes sévères d'ostéogenèse imparfaite (principalement le type II et III de la classification de Rauch et Glorieux) peuvent être diagnostiquées durant le second trimestre de grossesse à l'aide de l'échographie de routine⁴⁹. Elle peut révéler un crâne mou déprimé par la sonde d'échographie, des déformations du crâne, de la cage thoracique, des membres supérieurs et inférieurs, des fractures et une micromélie notamment des fémurs. En cas de doute sur le diagnostic, une radiographie en 3D (computed tomography) low-dose de tout le squelette fœtal peut être indiquée après 26 semaines de gestation⁵⁰.

En postnatal, l'examen clinique à partir des signes squelettiques et extra-squelettiques associé à l'histoire familiale de la maladie suffit en général au diagnostic des formes sévères.

Le bilan radiologique va permettre d'apporter des arguments diagnostiques supplémentaires. Il comporte des radiographies du crâne de face et de profil, ainsi que du rachis dorsolombaire de profil. Des radiographies complémentaires des os longs et du gril costal peuvent être nécessaires notamment chez le nourrisson.

On recherchera :

- des signes d'ostéoporose ou d'ostéopénie (corticales amincies, transparence osseuse trabéculaire) ;
- des fractures osseuses ou des séquelles de fractures ;
- des déformations osseuses :
 - o crâne court de profil (brachycéphalie) et élargi transversalement ;

⁴⁸ Waltimo-Sirén et al., « Craniofacial features in osteogenesis imperfecta : a cephalometric study ».

⁴⁹ Bulas et al., « Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta ».

⁵⁰ Renaud et al., « Radiographic features of osteogenesis imperfecta ».

- courbures des os longs ;
- impression basilaire ;
- platybasie (souvent associée à l'impression basilaire) ;
- pectus excavatum ;
- protrusion acétabulaire ;
- des pseudarthroses ;
- des cals hypertrophiques (OI de type 5, classification de van Dijk) ;
- des calcifications intra-osseuses (OI de type 3) ;
- une ossification de la membrane inter-osseuse (OI de type 5) ;
- des os wormiens multiples (OI de type 3).

3.2.2 Densitométrie osseuse

En l'absence de signes radiologiques spécifiques, une densitométrie osseuse peut être réalisée afin de rechercher une fragilité osseuse pouvant expliquer les fractures.

Il existe plusieurs techniques de mesure de la densité osseuse, tel que le DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) pour l'ensemble du squelette ou le pQCT (peripheral Quantitative Computerized Tomography) pour l'avant-bras et la jambe.

Chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite, ces techniques permettent de mettre en évidence une densité osseuse diminuée dans au moins une région du squelette. Chez l'enfant, l'interprétation peut être délicate car il faut prendre en compte les biais liés à l'âge, le sexe, la puberté et le stade de maturation osseuse. De plus, une densité osseuse diminuée n'est pas spécifique de l'ostéogenèse imparfaite et peut être retrouvée dans d'autres pathologies qui seront à écarter.

Cependant, les résultats de la densitométrie peuvent parfois être normaux dans les formes légères d'ostéogenèse imparfaite car la concentration élevée de minéraux dans la matrice osseuse va compenser le faible volume osseux⁵¹.

3.2.3 Bilan phosphocalcique

Le bilan phosphocalcique comprend différents dosages : la calcémie, la phosphorémie, la calciurie, la phosphaturie et la créatinurie. On lui associe également un dosage de la vitamine D et de la parathormone (PTH).

⁵¹ Fratzi-Zelman et al., « Bone mass and mineralization in osteogenesis imperfecta ».

Ce bilan est normal en cas d'ostéogenèse imparfaite, ce qui permet d'éliminer d'autres causes d'ostéopathies telles que l'hypophosphatasie, le rachitisme métabolique et la maladie de Paget⁵².

3.2.4 Consultation de génétique et études moléculaires

L'étude moléculaire ne peut être effectuée qu'après une consultation de génétique, au cours de laquelle une enquête génétique est réalisée afin de connaître l'histoire familiale de la maladie. Des explications sont ensuite données sur les études moléculaires possibles (analyses biochimique et génétique).

Elle est de plus en plus proposée aux familles afin de connaître leur statut, le gène impliqué et de répondre aux questions sur l'hérédité. Elle est particulièrement recommandée aux couples envisageant un diagnostic prénatal si l'un des membres est atteint d'une forme sévère, ou s'ils ont déjà un enfant atteint et envisagent une future grossesse.

Il est possible de réaliser une analyse biochimique des molécules de procollagène de type I provenant d'une culture de fibroblastes (après biopsie cutanée)⁵³. Elle permet de dépister les formes modérées à sévères d'ostéogenèse imparfaite associées à des mutations des gènes *COL1A1* ou *COL1A2*. Elle va mettre en évidence un défaut dans la structure du collagène (anomalie qualitative). L'analyse biochimique peut être aussi utilisée dans le diagnostic prénatal.

Concernant les formes d'ostéogenèse imparfaite liées à une haplo-insuffisance (anomalie quantitative du collagène de type I), cette analyse est peu efficace. Pour les formes autosomiques récessives, la détection dépendra de l'effet de la mutation.

Les analyses génétiques proposées concernent tous les gènes connus impliqués dans l'ostéogenèse imparfaite à transmission autosomique dominante ou récessive. Il est possible de réaliser une analyse isolée des différents gènes ou une analyse globale par séquençage nouvelle génération (SNG). Le SNG est moins onéreux et plus rapide que l'analyse isolée.

L'analyse peut être complétée si besoin d'une recherche de délétion intragénique par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

En plus d'être utile pour le diagnostic pré- et postnatal, l'analyse génétique possède une valeur pronostique.

⁵² Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) "Ostéogenèse imparfaite" ».

⁵³ Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR.

Pour le diagnostic prénatal, une mutation sera recherchée soit sur l'ADN fœtal à partir de la 12^e semaine d'aménorrhée, soit sur le collagène de type I produit par les villosités choriales à partir de la 12-14^e semaine d'aménorrhée⁵⁴.

3.3 Diagnostic différentiel

Chez l'enfant, les ostéoporoses sont divisées en deux groupes : les ostéoporoses primaires et secondaires. Les ostéoporoses primaires sont causées par un défaut squelettique intrinsèque d'origine génétique ou idiopathique, tel que l'ostéogénèse imparfaite. Les ostéoporoses secondaires quant à elles sont la conséquence de certaines maladies chroniques ou traitements médicamenteux.

3.3.1 Fractures multiples sans ostéoporose (syndrome de Silverman)

La maltraitance est une cause fréquente de fractures, surtout durant la première année de vie. Le diagnostic différentiel avec l'ostéogénèse imparfaite peut être difficile surtout en l'absence d'antécédents familiaux de fragilité osseuse.

Une densitométrie osseuse ou une analyse moléculaire ont été proposées pour aider au diagnostic⁵⁵. Cependant la densitométrie osseuse fournira peu d'informations en cas d'ostéogénèse imparfaite légère, et l'analyse moléculaire qui est relativement longue risque de retarder la prise en charge de ces patients.

L'évaluation clinique reste donc primordiale dans l'établissement du diagnostic.

3.3.2 Ostéoporose liée à l'X

L'ostéoporose liée à l'X est une dysplasie osseuse primaire rare caractérisée par une ostéoporose infantile, des fractures osseuses récurrentes et une petite taille. Elle est due à une mutation du gène *PLS3*⁵⁶.

3.3.3 Ostéoporose idiopathique juvénile

L'ostéoporose idiopathique juvénile est une forme transitoire non héréditaire d'ostéoporose sans signe extra-squelettique. Elle se développe dans les deux sexes entre 7 et 12 ans. La guérison spontanée a lieu 3 à 5 ans plus tard, cependant des déformations du rachis et une incapacité fonctionnelle sévère peuvent persister.

⁵⁴ Raghunath et al., « Prenatal diagnosis of collagen disorders by direct biochemical analysis of chorionic villus biopsies ».

⁵⁵ Rauch et Glorieux, « Osteogenesis imperfecta ».

⁵⁶ van Dijk et al., « PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures ».

3.3.4 Syndrome de Bruck

Le syndrome de Bruck était appelé auparavant « ostéogenèse imparfaite avec contractures articulaires congénitales »⁵⁷. Il est caractérisé par une ostéoporose variable, une fragilité osseuse, une arthrogrypose, une petite taille et parfois des pterygia au niveau des membres (ponts cutanés limitant la mobilité des articulations). Ce syndrome est à transmission autosomique récessive.

3.3.5 Syndrome ostéoporose-pseudogliome

Le syndrome ostéoporose-pseudogliome était appelé auparavant « forme oculaire d'ostéogenèse imparfaite »⁵⁸. Il s'agit d'une maladie rare caractérisée par une ostéoporose juvénile sévère, une cécité congénitale et des fractures spontanées. Elle est due à une mutation du gène *LRP5* et la transmission est autosomique récessive.

3.3.6 Syndrome de Cole-Carpenter

Le syndrome de Cole-Carpenter est une maladie très rare dont le mode de transmission est inconnu et qui présente des signes d'ostéogenèse imparfaite. Elle est caractérisée par une ostéoporose, une fragilité osseuse sévère associée à des fractures multiples, des déformations osseuses, des sclérotiques bleutées, un retard de croissance, une craniosynostose, une hydrocéphalie, une proptose oculaire et une dysmorphie faciale.

3.3.7 Dysplasie fibreuse panostotique

La dysplasie fibreuse panostotique est la forme extrême de la dysplasie fibreuse polyostotique, dans laquelle tous les os sont atteints⁵⁹. Elle présente des signes d'ostéogenèse imparfaite de type III (de la classification de Glorieux et Rauch) tels que la fragilité osseuse sévère, les déformations osseuses et la petite taille.

La phosphorémie est basse en cas de dysplasie fibreuse panostotique, alors qu'elle est normale chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite.

⁵⁷ McPherson et Clemens, « Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures) : review and report on the first North American case ».

⁵⁸ Beighton, Winship, et Behari, « The ocular form of osteogenesis imperfecta : a new autosomal recessive syndrome ».

⁵⁹ Rauch et Glorieux, « Osteogenesis imperfecta ».

3.3.8 Syndrome spondylo-oculaire

Le syndrome spondylo-oculaire est une maladie très rare caractérisée par une ostéoporose généralisée, une platyspondylie, une cataracte dense et un décollement de la rétine.

3.3.9 Syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde

Le syndrome d'Ehlers-Danlos de type progéroïde est une forme rare du syndrome d'Ehlers-Danlos caractérisée par un vieillissement prématuré, une macrocéphalie, une hyperlaxité cutanée et articulaire, et une hypotonie. La transmission est autosomique récessive.

3.3.10 Gérodermie ostéodysplasique

La gérodermie ostéodysplasique est une maladie rare, caractérisée par une peau flasque et ridée, des signes progéroïdes, une hyperlaxité ligamentaire, une petite taille, une ostéoporose sévère avec fractures spontanées, et des anomalies vertébrales. La transmission est autosomique récessive.

3.3.11 Hyperphosphatasie

L'hyperphosphatasie, aussi connue sous le nom de « maladie de Paget juvénile », est caractérisée par un turn-over osseux extrêmement élevé⁶⁰. Le taux sérique de phosphatases alcalines est très élevé, ce qui permet de la distinguer de l'ostéogenèse imparfaite. La fragilité osseuse est sévère et les diaphyses osseuses sont larges. La transmission est autosomique récessive.

3.3.12 Hypophosphatasie

L'hypophosphatasie est caractérisée par un déficit de la minéralisation osseuse et dentaire. Elle a une expression clinique très variable, allant de la forme létale à la naissance sans minéralisation osseuse aux fractures pathologiques chez l'adulte. Le taux sérique de phosphatases alcalines est très bas. Elle est due à une mutation du gène *ALPL* et la transmission est autosomique dominante ou récessive.

3.3.13 Mucopolidose de type II

La mucopolidose de type II (ou I-cell disease) est une maladie due à un trouble du stockage lysosomal. Elle est caractérisée par un retard de croissance et de développement, des anomalies osseuses, une dysmorphie faciale, une peau indurée et une hypertrophie gingivale. La transmission est autosomique récessive.

⁶⁰ Whyte et al., « Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease ».

3.3.14 Mucopolidose de type III

La mucopolidose de type III est due également à un trouble du stockage lysosomal. Elle représente la forme modérée de la mucopolidose de type II. Elle est caractérisée par un retard de croissance, une raideur articulaire, un épaissement progressif des traits du visage et un retard de développement. La transmission est autosomique récessive.

3.3.15 Autres ostéoporoses primaires

Récemment, d'autres types d'ostéoporose primaire anciennement classés dans les « ostéoporoses idiopathiques » ont pu être mis en évidence. Ces ostéoporoses peuvent se manifester chez l'enfant ou chez l'adulte. Elles sont dues à des mutations des gènes *LRP5* ou *WNT1*⁶¹.

3.3.16 Ostéoporoses secondaires

Les ostéoporoses secondaires peuvent être liées à des maladies chroniques d'origine endocrinienne ou digestive, des hémopathies, des carences, une inactivité physique, ou être induites par des médicaments tels que les corticoïdes.

3.4 Description des différents types d'ostéogénèse imparfaite (selon la classification du PNDIS, 2017)

3.4.1 OI de type 1

L'ostéogénèse imparfaite de type 1 correspond à la forme la plus légère de la maladie. Il s'agit du type d'ostéogénèse imparfaite le plus fréquent dans la population européenne avec une prévalence de 1/25000 naissances⁶².

Elle est caractérisée par une fragilité osseuse modérée associée à une densité osseuse diminuée, des sclérotiques bleutées ou grisâtres, et une surdité commençant à l'adolescence. Les déformations des os longs ou du rachis sont rares.

Le type 1 est divisé en deux sous-groupes en fonction de la présence (1A) ou non (1B) de dentinogénèse imparfaite (terme encore conservé de nos jours pour désigner l'anomalie dentinaire associée à l'ostéogénèse imparfaite). La dentinogénèse imparfaite est présente chez un sujet sur quatre.

⁶¹ Korvala et al., « Mutations in LRP5 cause primary osteoporosis without features of OI by reducing Wnt signaling activity ».

⁶² Steiner, Adsit, et Basel, « COL1A1/2-related osteogenesis imperfecta ».

En cas de dentinogenèse imparfaite, les patients ont une fréquence plus élevée de fractures, de déformations squelettiques et d'insuffisance staturale.

Les deux sous-groupes ont la même fréquence d'hyperlaxité articulaire, surdité, ecchymoses et luxations articulaires.

La d ficiency auditive est détectable chez plus de 50 % des patients atteints d'ost gen se imparfaite de type I passé l'âge de 40 ans⁶³.

Les sclérotiques bleutées ou grisâtres sont présentes chez presque 100 % des patients⁶⁴.

La transmission est autosomique dominante pour la majorité des cas (mutation des gènes *COL1A1* ou *COL1A2*) ou récessive liée à l'X (mutation du gène *PLS3*).

3.4.2 OI de type 2

L'ost gen se imparfaite de type 2 est la forme la plus sévère. Le diagnostic est anténatal (par échographie ou analyse génétique).   18-20 semaines de gestation, les fœtus présentent des os longs déformés et raccourcis, un défaut d'ossification des os du crâne et de la face, un thorax très petit et des fractures au niveau des côtes qui se multiplieront au cours de la grossesse.

Dans les pays développés, le diagnostic anténatal amène le plus souvent à une interruption de grossesse.

Les nouveau-nés présentent un faciès caractéristique, des sclérotiques foncées et un crâne très mou. Ils meurent en général d'insuffisance respiratoire (90 % à 4 semaines postnatales⁶⁵).

La transmission est autosomique dominante ou récessive.

3.4.3 OI de type 3

Le type 3 correspond à la forme la plus sévère d'ost gen se imparfaite compatible avec la survie.

Les fractures pré- et postnatales sont nombreuses et entraînent une déformation progressive du squelette.

  la naissance, le poids et la taille sont souvent normaux et les sclérotiques souvent bleutées. Avec l'âge, une insuffisance staturale sévère s'installe et les sclérotiques s' claircissent⁶⁶.

Le faciès est triangulaire. Une cyphoscoliose se développe durant l'enfance et progresse pendant l'adolescence. Les déformations thoraciques peuvent entraîner une insuffisance respiratoire sévère.

Une d ficiency auditive n'est pas rapportée durant l'enfance mais peut apparaître à l'âge adulte.

⁶³ Swinnen et al., « Osteogenesis Imperfecta : the audiological phenotype lacks correlation with the genotype ».

⁶⁴ Sillence, Senn, et Danks, « Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta ».

⁶⁵ Sillence et al., « Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity ».

⁶⁶ Sillence et al., « Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity ».

La dentinogenèse imparfaite est un signe variable chez ces patients.

L'examen radiographique révèle souvent de multiples os wormiens au niveau du crâne (>10), des calcifications intra-osseuses dans les régions métaphysaires et épiphysaires du genou, et plus rarement une impression basilaire.

La transmission est autosomique dominante ou récessive.

3.4.4 OI de type 4

L'ostéogenèse imparfaite de type 4 est de sévérité intermédiaire et constitue un groupe très hétérogène. Elle est caractérisée par des fractures récurrentes, des déformations variables des os longs et du rachis, des sclérotiques normales et une insuffisance staturale variable. La déficience auditive est peu fréquente.

Une dentinogenèse imparfaite est présente chez 60 % des patients. En cas de dentinogenèse imparfaite, les patients ont cinq fois plus de risque de présenter une impression basilaire, dont la prévalence est estimée à 30 %⁶⁷.

La transmission est soit autosomique récessive, soit récessive liée à l'X⁶⁸, soit pour la plupart autosomique dominante.

3.4.5 OI de type 5

L'ostéogenèse imparfaite de type 5 est modérée à sévère. Elle représente environ 5 % des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite⁶⁹.

Les sclérotiques sont blanches et on note une absence de dentinogenèse imparfaite et d'os wormiens. L'insuffisance staturale est variable.

Une calcification de la membrane inter-osseuse de l'avant-bras est observée précocement sur les radiographies, conduisant à une réduction de la pronation et de la supination, et parfois à une luxation de la tête radiale. Cette calcification peut être également observée au niveau des jambes.

Des cals osseux hypertrophiques peuvent se développer après fracture ou chirurgie osseuse.

Le type 5 est causé par une mutation du gène *IFITM5*⁷⁰ et la transmission est autosomique dominante.

⁶⁷ Silience, « Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta : genetic and molecular correlation ».

⁶⁸ van Dijk et al., « PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures ».

⁶⁹ Rauch et Glorieux, « Osteogenesis imperfecta ».

⁷⁰ Cho et al., « A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V ».

4 : Physiopathologie

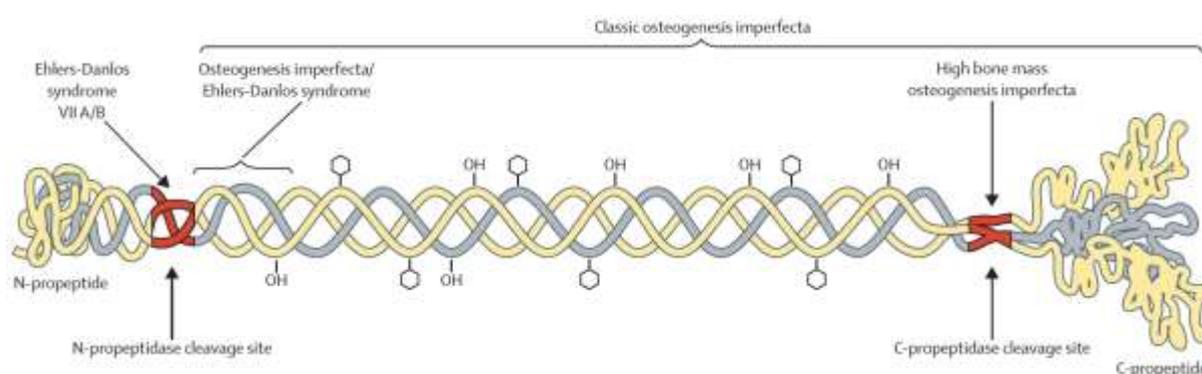
4.1 Échelon moléculaire

Dans la majorité des cas, les quatre premiers types d'ostéogenèse imparfaite sont dus à des mutations hétérozygotes des gènes codant pour le collagène de type I (*COL1A1* ou *COL1A2*).

Le collagène de type I est sécrété par les fibroblastes et les ostéoblastes. Il s'agit du collagène le plus abondant dans l'organisme : on le retrouve dans la matrice osseuse, la peau, les tendons, les ligaments et les parois vasculaires.

Le collagène de type I est un hétérotrimère constitué de trois chaînes polypeptidiques : deux chaînes α_1 et une chaîne α_2 , codées respectivement par les gènes *COL1A1* et *COL1A2* présents sur des chromosomes différents (chromosome 17 pour *COL1A1* et chromosome 7 pour *COL1A2*)⁷¹. Ces trois chaînes s'associent pour former une triple hélice.

Figure 12 : Molécule de procollagène de type I



Source : Forlino and Marini, « Osteogenesis imperfecta », 2016.

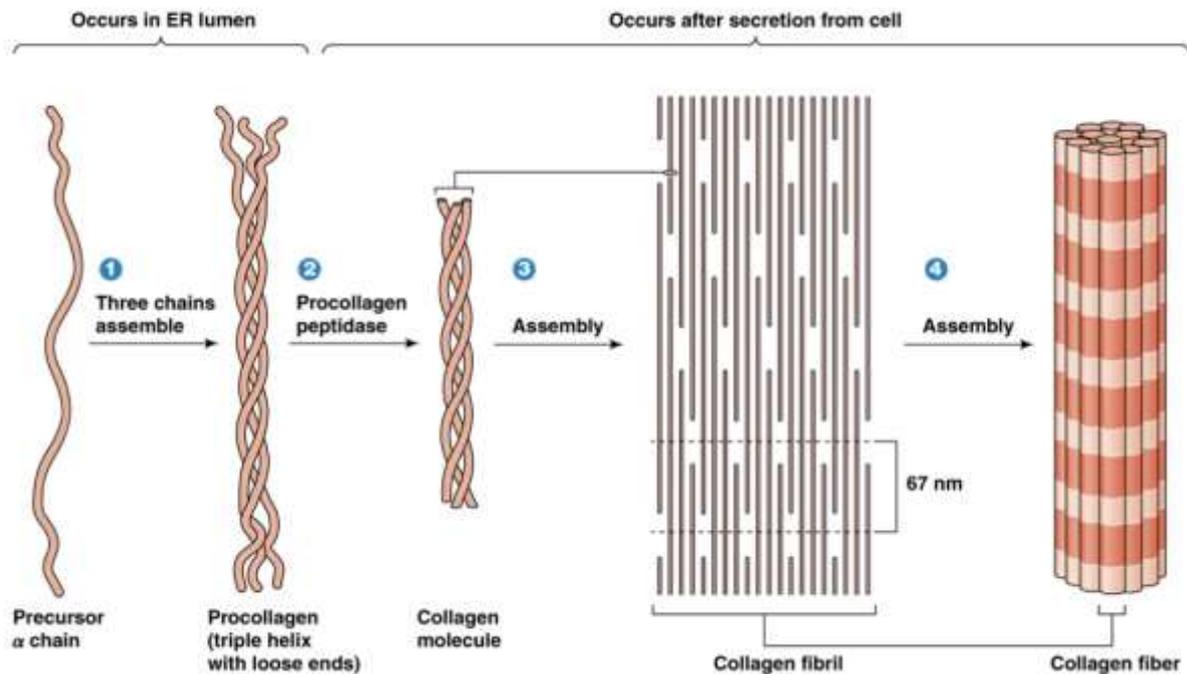
Les chaînes α_1 et α_2 sont composées d'une répétition de triplets d'acides aminés : Glycine-Xaa-Yaa, Xaa étant très souvent une proline et Yaa une hydroxyproline pour des raisons de stabilité structurale. La glycine occupe une place centrale dans la structure de l'hélice.

Le collagène de type I est d'abord synthétisé en une molécule de procollagène constituée de propeptides N-terminal et C-terminal bordant le domaine hélicoïdal. C'est à partir de l'extrémité C-terminale qu'est initiée la trimérisation.

⁷¹ Forlino et Marini, « Osteogenesis imperfecta ».

Le procollagène subit ensuite des modifications post-traductionnelles : élimination des propeptides terminaux par des protéases, hydroxylation et glycosylation de certains résidus. Les molécules de collagène s'agrègent ensuite en fibrille de structure périodique. Puis ces fibrilles s'assemblent pour former les fibres de collagène, sur lesquelles viennent se fixer les cristaux d'hydroxyapatite dans le tissu osseux.

Figure 13 : Structure des fibres de collagène



Source : Portier, « Biomatériaux collagène / gélatine : des phases cristal-liquides aux matériaux hybrides », 2016.

Chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite de type 1 et parfois dans le type 4 (classification du PNDS), on note une anomalie quantitative du collagène de type I due à des mutations hétérozygotes localisées sur un des allèles du gène *COL1A1* dans la plupart des cas. Ces mutations correspondent majoritairement à l'insertion de codons stops prématurés. Dans d'autres cas, il peut s'agir d'une délétion de l'allèle *COL1A1* en entier ou d'une substitution d'une glycine à proximité du propeptide N-terminal par un acide aminé plus petit due à une mutation sur l'allèle *COL1A1* ou *COL1A2*.

L'ARNm présentant la mutation est détruit et seul le collagène de type I normal est produit par les fibroblastes et les ostéoblastes. On a alors une production normale mais en faible quantité (réduction de 50 % environ) de collagène de type I (anomalie quantitative ou haplo-insuffisance).

Chez la majorité des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite de type 2, 3 et 4, on note une anomalie qualitative du collagène de type I due à des mutations hétérozygotes des gènes *COL1A1* ou *COL1A2*. Les mutations les plus courantes correspondent à une substitution d'une glycine dans le domaine hélicoïdal. Les conséquences phénotypiques vont dépendre de la localisation de la mutation (la sévérité augmente avec la position C-terminale de la mutation), de la nature de l'acide aminé remplaçant la glycine (une substitution par un acide aminé large et chargé a des effets plus délétères) et du type de chaîne concerné (les mutations sur la chaîne $\alpha 1$ sont en général plus sévères que celles sur la chaîne $\alpha 2$). Ces mutations sont dites « dominantes négatives » car le collagène étant une protéine multimérique, la présence d'une chaîne anormale va fragiliser l'ensemble de la protéine. Parfois les mutations ont lieu dans le propeptide C-terminal (moins de 5 % des cas⁷²) et leurs conséquences dépendent des altérations qu'elles produisent dans la maturation du procollagène.

Le collagène avec un défaut primaire de structure a des conséquences plus sévères qu'une quantité diminuée de collagène avec une structure normale.

Cependant, tous les types d'ostéogenèse imparfaite ne sont pas dues à des mutations des gènes codant pour le collagène de type I. D'autres formes sont dues à des mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans la formation, la maturation (protéases), le transport ou la sécrétion du procollagène de type I.

Les anomalies du collagène de type I vont altérer le fonctionnement des cellules osseuses ainsi que les mécanismes de modelage et remodelage osseux. On aura un défaut dans la structure de la matrice extracellulaire associée à une augmentation de la minéralisation, ainsi qu'une perturbation des interactions cellulaires (augmentation du recrutement d'ostéoblastes et d'ostéoclastes, altération de la différenciation ostéoblastique).

Mode de transmission

Dans la majorité des cas, le mode de transmission est autosomique dominant. Cela concerne notamment les mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2*. Le risque de transmission pour la descendance d'un patient atteint est alors de 50 %.

Plus rarement, la transmission est autosomique récessive. Dans ce cas, le risque de récurrence est de 25 % pour des parents ayant déjà un enfant atteint.

⁷² Pace et al., « Defective C-propeptides of the pro $\alpha 2$ (I) chain of type I procollagen impede molecular assembly and result in osteogenesis imperfecta ».

Il existe également des formes exceptionnelles liées à l’X qui sont en général symptomatiques chez les garçons (ostéoporose sans signes extra-squelettiques)⁷³ et symptomatiques ou non chez les filles.

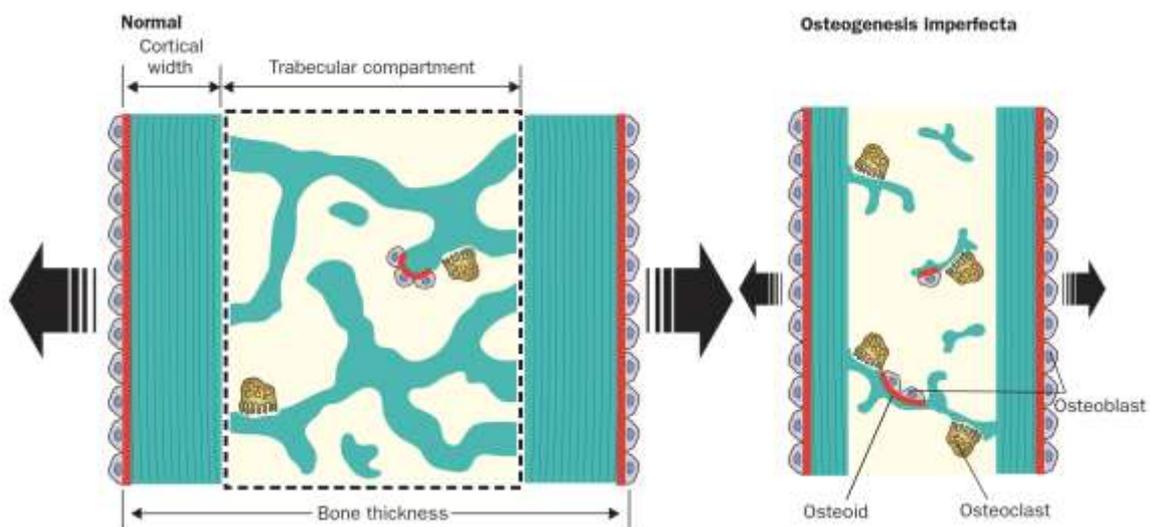
Il existe enfin des cas sporadiques de néomutation ou de mosaïcisme germinal de la mutation chez le père ou la mère. En cas de mosaïcisme germinal, un des deux parents cliniquement sain porte la mutation dans certains de ses gamètes, le risque de récurrence chez des parents ayant un premier enfant atteint est alors de 5 à 10 %. En cas de néomutation, le risque de récurrence est nul ou très faible.

4.2 Échelon tissulaire

Les patients atteints d’ostéogénèse imparfaite présentent une faible masse osseuse et une fragilité squelettique augmentée. On note au niveau histologique que :

- le nombre de cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques est augmenté ;
- le remodelage osseux est accru avec une résorption osseuse qui prédomine sur la formation ;
- la quantité de minéraux est augmentée au sein de la matrice osseuse (mais le volume osseux est diminué) ;
- l’épaisseur des corticales osseuses est mince (du fait d’une apposition périostée ralentie car, individuellement, les ostéoblastes produisent moins d’os) ;
- les trabécules osseuses sont peu nombreuses et anormalement fines (du fait d’une résorption osseuse augmentée).

Figure 14 : Anomalies histologiques de l’os dans l’ostéogénèse imparfaite



Source : Rauch and Glorieux, « Osteogenesis imperfecta », 2004.

⁷³ van Dijk et al., « PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures ».

L'augmentation de la minéralisation de la matrice osseuse chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite va rendre l'os plus dur mais également diminuer sa ductilité, contribuant ainsi à la fragilité osseuse.

5 : Prise en charge thérapeutique

5.1 Prise en charge pluridisciplinaire

L'ostéogenèse imparfaite, maladie à atteinte multisystémique, va nécessiter une prise en charge pluridisciplinaire. Le traitement sera médical, chirurgical et rééducatif.

5.1.1 Traitement médicamenteux

5.1.1.1 Antalgiques

Les antalgiques sont prescrits en raison des douleurs liées aux fractures et sont administrés par voie orale.

Selon l'intensité de la douleur, les molécules données sont du paracétamol associé ou non à de l'ibuprofène, du tramadol si la douleur persiste, ou de la morphine en cas de douleur intense et non soulagée par le tramadol.

Le membre fracturé doit être immobilisé, ce qui permet de diminuer la douleur.

5.1.1.2 Calcium et vitamine D

Une supplémentation en calcium et en vitamine D peut être indiquée en cas de régime déséquilibré ou d'hypocalcémie due aux bisphosphonates.

La calcitonine a été abandonnée, les bénéfices étant controversés.

5.1.1.3 Hormone de croissance

L'hormone de croissance a été proposée en raison de l'insuffisance staturale liée à cette pathologie. Cependant, la réponse était modérée et inconstante. De plus, l'hormone de croissance augmente le turn-over osseux déjà anormalement élevé chez ces patients⁷⁴. Ce traitement n'est donc pas indiqué de façon régulière.

Des traitements combinant hormones de croissance et bisphosphonates sont en cours d'étude.

⁷⁴ Marini et al., « Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta : high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen ».

5.1.1.4 Bisphosphonates

Les bisphosphonates constituent le traitement de référence actuel chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite modérée à sévère. Cependant, aucun bisphosphonate n'a d'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite.

La décision d'un traitement par bisphosphonates se fait après une concertation pluridisciplinaire.

L'indication est posée à partir d'arguments cliniques et/ou radiologiques⁷⁵ :

- Au moins trois fractures (vertèbres comprises) survenues lors de traumatismes bénins dans les deux dernières années ;
- Tassements vertébraux avec ou sans scoliose/cyphose ;
- Formes sévères avec impression basilaire et protrusion acétabulaire marquée ;
- Formes sévères chez les nouveau-nés avec fractures anté- et périnatales.

Effets des bisphosphonates

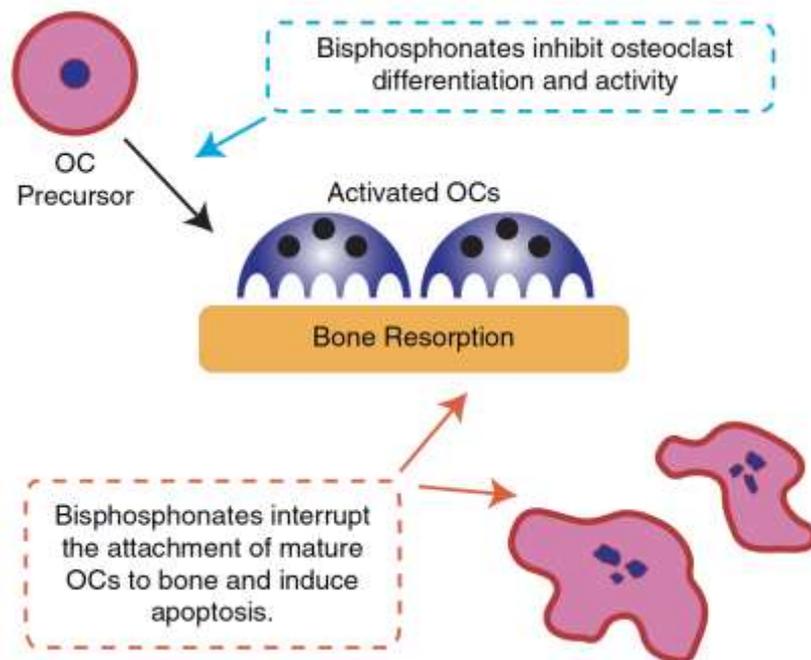
Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate. Ils se lient aux ions calcium de la surface des os au niveau des sites actifs de remodelage (notamment au niveau de l'os alvéolaire qui possède un remodelage important). Ils sont ensuite libérés lors de la résorption osseuse, où ils subissent une endocytose par les précurseurs ostéoclastiques et les ostéoclastes matures. Ils inhibent la voie métabolique du mévalonate, entraînant une réduction de l'activité ostéoclastique et une apoptose accrue. Ils semblent également inhiber la différenciation ostéoclastique en agissant sur les précurseurs ostéoclastiques.

Des études ont montré que les bisphosphonates avaient également des propriétés anti-angiogéniques en inhibant la prolifération endothéliale⁷⁶.

⁷⁵ Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) "Ostéogenèse imparfaite" ».

⁷⁶ Fournier et al., « Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats ».

Figure 15 : Mécanismes d'inhibition de la résorption osseuse par les bisphosphonates



Source : Ghoneima et al., « Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations », 2010.

Effets des bisphosphonates chez les patients atteints d'OI

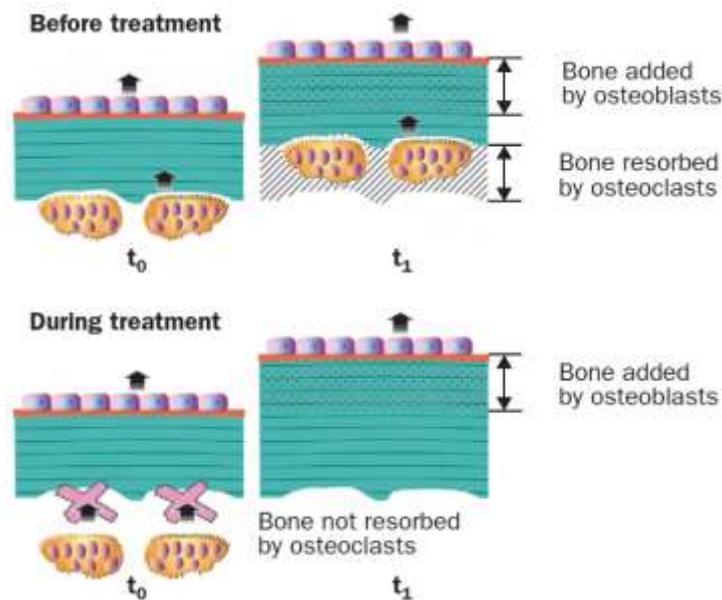
Les bisphosphonates permettent un ralentissement de la résorption osseuse normalement accélérée chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite.

Le but du traitement est d'augmenter le volume osseux. Cependant, l'os néoformé contiendra toujours un collagène défectueux (dans les cas classiques d'ostéogenèse imparfaite). L'hypothèse est que l'augmentation du volume osseux, même s'il est de mauvaise qualité, permettra un renforcement du squelette.

Les résultats histomorphométriques après administration de bisphosphonates chez les patients en cours de croissance montrent une diminution du remodelage osseux, un épaissement des corticales (sans modification de l'épaisseur des trabécules) et une augmentation du nombre de travées osseuses⁷⁷.

⁷⁷ Rauch et Glorieux, « Osteogenesis imperfecta ».

Figure 16 : Épaissement des corticales osseuses après traitement par bisphosphonates



Source : Rauch and Glorieux, « Osteogenesis imperfecta », 2004.

D'après Rauch et Glorieux, lors de l'ossification endochondrale, les bisphosphonates vont empêcher la résorption du cartilage calcifié dans l'os spongieux secondaire. Cela pourrait rendre l'os moins résistant aux fractures, comparé à un os normal.

De plus, la diminution du remodelage osseux pourrait entraîner une absence de réparation des micro-fractures ou un retard de cicatrisation du tissu osseux.

Les effets à long terme sur le remodelage osseux chez ces patients n'ont pas encore été étudié.

De nombreuses autres études ont cherché à confirmer l'intérêt des bisphosphonates chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite :

Chez les enfants, deux études ont montré une réduction de 65 % de l'incidence des fractures des os longs après un traitement par bisphosphonates (pamidronate en intraveineux)^{78,79}. Cette réduction est associée à une augmentation de la densité osseuse, une diminution des marqueurs de résorption, et un effet bénéfique sur la douleur osseuse et la mobilité.

Cependant, deux méta-analyses de 2008 (403 patients)⁸⁰ et 2014 (819 patients)⁸¹ ont montré qu'il n'existait pas de réduction significative de l'incidence des fractures. Cela pourrait être dû à la qualité

⁷⁸ Rauch et Glorieux, « Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta : which drug, for whom, for how long ? »

⁷⁹ Forin et al., « Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta : an open prospective study ».

⁸⁰ Phillipi, Remington, et Steiner, « Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta ».

⁸¹ Dwan et al., « Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta ».

de l'os qui est réduite chez ces patients du fait de leur pathologie mais également des bisphosphonates administrés.

Dans une étude, l'utilisation du risédronate par voie orale a montré une réduction modérée de l'incidence des fractures chez l'enfant mais pas de réduction significative chez l'adulte⁸².

Chez l'adulte, les études ont montré une augmentation de la densité osseuse et une diminution des marqueurs de résorption, mais aucune n'a pu mettre en évidence une baisse significative de l'incidence des fractures. Cependant, ces études présentaient un faible nombre de patients traités. De plus, le nombre de fractures chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite diminue naturellement après la puberté, ce qui remet en cause la pertinence de ce paramètre comme indicateur d'efficacité du traitement.

Les bisphosphonates administrés aux doses habituelles n'ont pas montré d'effets délétères sur la croissance des enfants traités⁸³.

Aucune ostéonécrose des mâchoires n'a été rapportée chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite traités par bisphosphonates⁸⁴.

Nous ne savons pas actuellement si les bisphosphonates permettent de prévenir les déformations des os longs ou de ralentir la progression de la scoliose⁸⁵.

Dans les formes légères d'ostéogenèse imparfaite, les bisphosphonates ne sont pas indiqués compte-tenu des effets indésirables qu'ils peuvent produire.

Effets des bisphosphonates sur l'éruption dentaire

Les ostéoclastes étant responsables de la résorption de l'os alvéolaire et des racines des dents temporaires, on pourrait en déduire que les bisphosphonates pourraient entraîner un ralentissement de l'éruption dentaire chez les patients traités. Plusieurs études ont montré ce phénomène chez le rat⁸⁶.

Dans l'étude de Vuorimies et al.⁸⁷, les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite traités par bisphosphonates présentaient un âge dentaire normal comparable à la population générale. Les

⁸² Bishop et al., « Risedronate in children with osteogenesis imperfecta : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ».

⁸³ Zeitlin et al., « Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV ».

⁸⁴ Malmgren, Aström, et Söderhäll, « No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates ».

⁸⁵ Bonafe et al., « Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision ».

⁸⁶ Hiraga et al., « Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats ».

⁸⁷ Vuorimies et al., « Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment ».

auteurs expliquent que l'administration de bisphosphonates a retardé le développement dentaire normalement accéléré chez ces patients. Ils ont montré que les bisphosphonates diminuaient la résorption osseuse nécessaire à l'éruption dentaire, ainsi que la résorption radiculaire des dents temporaires.

Posologie (chez les patients atteints d'OI)

Chez l'enfant, les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse (pamidronate, nérédronate, zolédronate) semblent être plus efficaces que la voie orale (risédronate, olpadronate).

Le pamidronate est la molécule la plus utilisée, à la dose moyenne de 9 mg/kg/an. Les cures ont lieu tous les 2 à 4 mois selon l'âge de l'enfant.

Chez l'adulte, à ce jour il n'y a pas de consensus sur le traitement par bisphosphonates. Les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse semblent être aussi bénéfiques que chez l'enfant, contrairement aux bisphosphonates oraux qui semblent être moins efficaces⁸⁸.

Suivi (chez les patients atteints d'OI)

Un suivi clinique (douleurs, fractures, déformations, mobilité, taille, poids, examen bucco-dentaire) et des examens biologiques sont réalisés à chaque cure. Des radiographies du rachis dorso-lombaire et une densitométrie lombaire sont réalisées une fois par an.

Chez les enfants, chaque cure de bisphosphonates administrés par voie intraveineuse est marquée au niveau radiologique par une ligne métaphysaire dense⁸⁹. Au niveau des os longs, ces lignes sont parallèles au cartilage de croissance et se déplacent au fur et à mesure vers la diaphyse pendant la croissance osseuse. Quand la croissance ralentie, ces lignes se rapprochent et donnent un aspect de bande métaphysaire dense.

⁸⁸ Chevrel et al., « Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta : a 3-year randomized placebo-controlled trial ».

⁸⁹ Renaud et al., « Radiographic features of osteogenesis imperfecta ».

Figure 17 : Lignes métaphysaires denses sur le fémur et le tibia d'un enfant atteint d'OI traité par bisphosphonates



Source : Renaud et al., « Radiographic features of osteogenesis imperfecta », 2013.

De manière générale, les bisphosphonates sont bien tolérés mais peuvent s'accompagner d'effets indésirables. On peut observer comme réaction immédiate une hypocalcémie qui sera corrigée par une supplémentation en calcium et en vitamine D.

Une réaction pseudo-grippale peut survenir lors de la première dose de bisphosphonate par voie intraveineuse et sera traitée par des antipyrétiques.

Arrêt du traitement (chez les patients atteints d'OI)

À ce jour, il n'y a pas de recommandation concernant l'arrêt du traitement. Certains ont proposé une durée de 2 à 4 ans selon l'évolution de l'incidence des fractures, de la hauteur vertébrale en cas de tassements vertébraux, de la mobilité, des marqueurs de remodelage osseux et de la densitométrie osseuse.

Dans les formes sévères, le traitement est poursuivi tout au long de la croissance en diminuant les doses cumulées annuelles.

5.1.2 Prise en charge orthopédique

La conduite à tenir en cas de fracture est apprise précocément aux parents d'un enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite. Les familles disposent de matériel pour permettre d'immobiliser le membre fracturé.

En milieu hospitalier, le matériel utilisé pour l'immobilisation doit être léger (résine plutôt que plâtre). La durée d'immobilisation doit être plus courte que chez les patients sans fragilité osseuse afin de limiter le risque d'ostéopénie.

Ostéosynthèse palliative des membres

L'enclouage centromédullaire des os longs constitue la méthode de référence d'ostéosynthèse palliative. Elle est indiquée en cas de difficultés fonctionnelles liées aux déformations et en cas de fractures répétées.

Plusieurs techniques existent, utilisant des broches ou des clous⁹⁰. Le placement d'un tuteur interne va servir de support pour la cicatrisation osseuse après correction d'une déformation et va augmenter la résistance de l'os. Le matériel est souvent laissé en place toute la vie, en dehors de complications. L'immobilisation post-opératoire par plâtre ou résine n'est pas systématique.

Traitement des déviations rachidiennes

Les patients peuvent présenter des déformations du rachis dues à des tassements vertébraux. Ces déformations entraînent un handicap important avec insuffisance staturale et altération de la fonction respiratoire.

Le traitement par corset est indiqué pour les formes modérées.

La chirurgie est de plus en plus utilisée et constitue un traitement efficace de ces déformations. Elle est réalisée de manière précoce lorsque les courbures sont modérées. Il s'agit d'une arthrodèse vertébrale postérieure qui permet de corriger modérément la déformation et de prévenir l'aggravation de la courbure. La traction pré-opératoire par un halo péricrânien permet une correction progressive de la déformation⁹¹.

⁹⁰ Bailey et Dubow, « Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth : clinical considerations and implications ».

⁹¹ Janus et al., « Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta : results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation ».

En cas de traitement par bisphosphonate (par voie orale ou intraveineuse), celui-ci doit être arrêté au moins une semaine avant la chirurgie. Aucun bisphosphonate ne doit être prescrit dans les trois mois suivant la chirurgie afin d'éviter un retard de consolidation osseuse.

5.1.3 Prise en charge respiratoire

Chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite, les déformations thoraciques et la cyphoscoliose⁹² peuvent entraîner des infections pulmonaires et des insuffisances respiratoires.

Des explorations fonctionnelles respiratoires seront effectuées chez les enfants atteints de formes modérées à sévères d'ostéogenèse imparfaite et avant éventuelle chirurgie du rachis.

Une polysomnographie pourra être réalisée en cas de forme sévère d'ostéogenèse imparfaite et en cas de suspicion de syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS).

5.1.4 Prise en charge neurologique

Le traitement par bisphosphonates n'a pas d'effet sur l'incidence des impressions basilaires⁹³.

Une IRM de la charnière cervicale est recommandée dès la première année de vie chez les enfants atteints de forme sévère.

Une IRM doit être également réalisée en cas de survenue de symptômes liés à l'impression basilaire⁹⁴.

Le traitement peut consister en une immobilisation par minerve ou une chirurgie de réduction de l'impression basilaire avec greffe osseuse.

5.1.5 Prise en charge ORL

Un dépistage auditif est recommandé avant l'âge de 5 ans et est répété tous les trois ans⁹⁵.

En cas de surdité neurosensorielle (atteinte de l'oreille interne ou des voies nerveuses auditives), l'amélioration ne pourra être apportée que par le port de prothèses auditives.

En cas de surdité de transmission (ankylose de l'étrier), une intervention chirurgicale permet d'améliorer considérablement l'audition en remplaçant l'étrier par une prothèse. En l'absence d'intervention, la surdité de transmission devient progressivement une atteinte de l'oreille interne qui ne sera pas récupérable.

⁹² Widmann et al., « Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta ».

⁹³ Cheung et al., « Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta : phenotypic and genotypic determinants ».

⁹⁴ Sawin et Menezes, « Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias : medical and surgical management ».

⁹⁵ Kuurila et Grénman, « Response to "Is it necessary to screen for hearing loss in the pediatric population with osteogenesis imperfecta ?" »

5.1.6 Prise en charge cardio-vasculaire

Les anomalies cardio-vasculaires sont rares chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite. Une échographie cardiaque est recommandée chez tous les patients dès l'âge de 10 ans et pourra être répétée tous les deux à trois ans en cas de symptômes⁹⁶.

5.1.7 Prise en charge du risque hémorragique

Les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite peuvent présenter un risque hémorragique plus élevé. Un bilan d'hémostase est prescrit en pré-opératoire chez ces patients. Un protocole d'hémostase est utilisé lors d'actes chirurgicaux et une surveillance post-opératoire prolongée est mise en place.

5.1.8 Rééducation et réadaptation

La rééducation est essentielle chez ces patients car le développement musculaire contribue au développement osseux. Elle est indiquée dans toutes les formes d'ostéogenèse imparfaite et peut suffire dans les formes légères.

Les objectifs de la rééducation sont :

- Prévenir la perte osseuse induite par l'immobilité ;
- Renforcer les muscles ;
- Optimiser l'indépendance fonctionnelle et assurer autonomie, socialisation et qualité de vie.

La rééducation se fera dans des services de médecine physique et de réadaptation (MPR) spécialisés.

La réadaptation a pour but d'assurer une autonomie personnelle dans les différents lieux de vie du patient (aménagement du domicile, intégration scolaire pour les enfants).

5.1.9 Prise en charge en odontologie

La prise en charge de l'anomalie dentinaire se fera en fonction de l'âge du patient et de la sévérité de l'atteinte. Ses objectifs sont :

- Prévenir l'usure des dents ;
- Gérer le risque carieux ;
- Restaurer la fonction et l'esthétique ;
- Maintenir la dimension verticale d'occlusion.

⁹⁶ Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR, « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) "Ostéogenèse imparfaite" ».

Elle respectera le principe du gradient thérapeutique⁹⁷.

La prévention comprend :

- un enseignement de l'hygiène orale (il faudra prendre en compte les déformations squelettiques du patient qui peuvent compliquer le maintien d'une bonne hygiène orale) ;
- des conseils diététiques ;
- une application semestrielle de vernis fluoré.

Plusieurs moyens de restauration sont à disposition du chirurgien-dentiste et seront adaptés à la sévérité de l'atteinte :

- Restaurations directes (ciment verres ionomères, composites) ;
- Restaurations indirectes (inlays, onlays, facettes, coiffes pédodontiques préformées chez les enfants, couronnes à l'âge adulte...).

Le collage est possible chez ces patients même en cas d'anomalie dentinaire⁹⁸.

En cas de dents absentes, des prothèses amovibles pourront être posées.

Selon plusieurs rapports de cas, la pose d'implants semble possible chez ces patients mais il existe peu de données dans la littérature⁹⁹.

Les traitements endodontiques peuvent s'avérer complexes en raison de l'oblitération canalaire fréquemment associée à l'anomalie dentinaire.

Les extractions dentaires peuvent également être difficiles en raison des risques de fractures dentaires et osseuses, et être compliquées par la prise de bisphosphonates.

Ces patients pouvant présenter un trouble de l'hémostase, il faudra donc évaluer le risque hémorragique et prendre les précautions nécessaires en fonction de l'acte à effectuer.

Si le patient doit bénéficier d'un traitement par bisphosphonates, il faudra réaliser un bilan bucco-dentaire et éliminer les foyers infectieux avant le début du traitement.

Pendant et après le traitement, les soins conservateurs et les traitements endodontiques seront possibles mais il faudra limiter les extractions afin d'éviter une ostéochimionécrose. Si des extractions sont nécessaires, une antibioprofylaxie pourra être mise en place.

⁹⁷ Tirllet et Attal, « Le gradient thérapeutique : un concept médical pour les traitements esthétiques ».

⁹⁸ O'Connell et Marini, « Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population ».

⁹⁹ Daugaard-Jensen, « Osteogenesis imperfecta : restorative dental and surgical treatment procedures ».

Concernant la pose d'implant, celle-ci est contre-indiquée chez les patients traités par bisphosphonates par voie intraveineuse, mais n'est pas contre indiquée en cas de traitement par voie orale pour une pathologie bénigne¹⁰⁰.

Dans tous les cas, un suivi régulier devra être réalisé par le chirurgien-dentiste avec des contrôles au moins annuels.

5.2 Prise en charge en orthopédie dento-faciale

5.2.1 Rappel sur la croissance du maxillaire

Rappel anatomique

Le maxillaire fait partie du complexe naso-maxillaire (ou massif facial supérieur) qui est composé de treize os paires et symétriques (le maxillaire, l'os lacrymal, l'os nasal, l'os palatin, l'os zygomatique, le cornet inférieur), sauf le vomer qui est impair et médian.

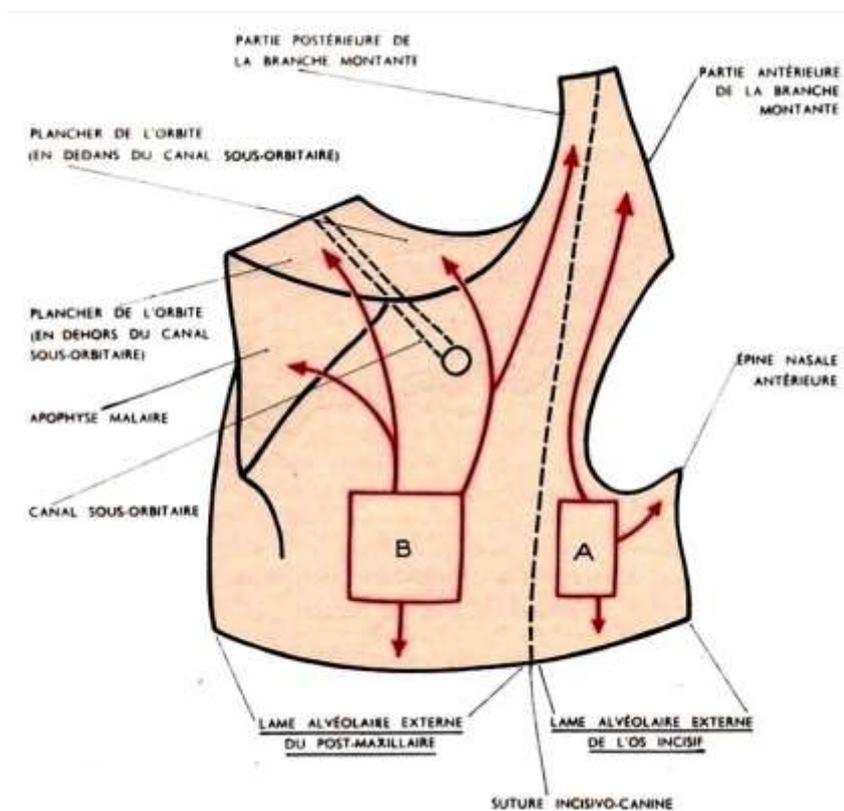
Embryologie

Le maxillaire est un os d'origine membraneuse. Chaque hémi-maxillaire présente deux points d'ossification : le point antérieur (ou prémaxillaire) et le point postérieur (ou post-maxillaire)¹⁰¹.

¹⁰⁰ Schwartz, « American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update and CTX ».

¹⁰¹ Mugnier, *Embryologie et développement bucco-facial*.

Figure 18 : Points d'ossification du maxillaire



Source : Mugnier, *Embryologie et développement bucco-facial*, 1964.

Le point antérieur (« A » sur le schéma) apparaît lors de la 6^e semaine intra-utérine au-dessus des bourgeons incisifs, et le point postérieur (« B ») lors de la 12^e semaine sous l'orbite. Ces deux points se rejoignent pour constituer la lame osseuse externe, située en dehors des follicules dentaires. Puis des travées osseuses vont se former.

Le point antérieur va former la lame alvéolaire externe de la région incisive, l'épine nasale antérieure et la partie antérieure de la branche montante maxillaire.

Le point postérieur va former la lame alvéolaire externe de la région canine, pré-molaire et molaire, la partie postérieure de la branche montante, le plancher de l'orbite et le processus zygomatique.

Croissance du complexe naso-maxillaire

La croissance du complexe naso-maxillaire va se faire selon deux façons : par apposition osseuse au niveau des sutures et par remodelage osseux des surfaces.

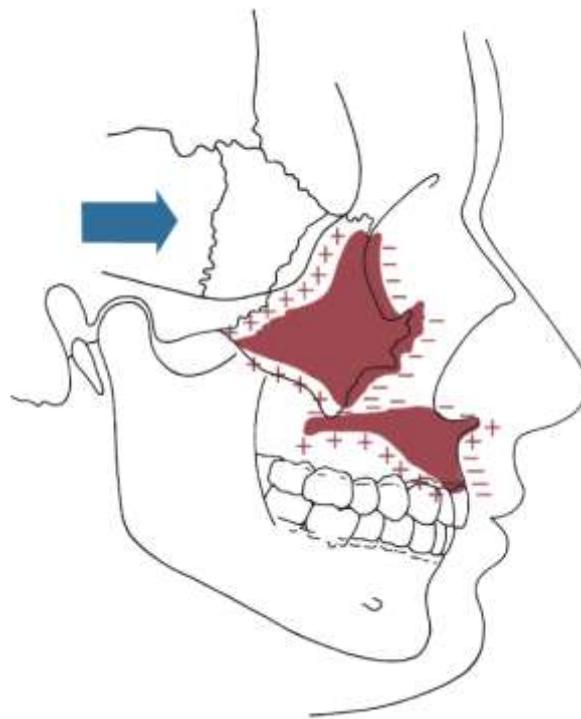
Pendant sa croissance, le maxillaire va se déplacer en bas et en avant :

Cela est dû à la croissance au niveau des sutures, et à celle de la base du crâne qui va « pousser » le maxillaire vers l'avant.

Vers l'âge de 7 ans, la croissance de la base du crâne s'arrête et ce sera la croissance suturale uniquement qui va amener le maxillaire en bas et en avant.

Pendant le déplacement du maxillaire, il y a également un remodelage osseux des surfaces. On note une apposition osseuse au niveau des tubérosités et une résorption de la surface antérieure du maxillaire. Cette résorption va diminuer le déplacement vers l'avant de la surface antérieure par rapport au reste du maxillaire.

Figure 19 : Schéma du déplacement en bas et en avant du maxillaire

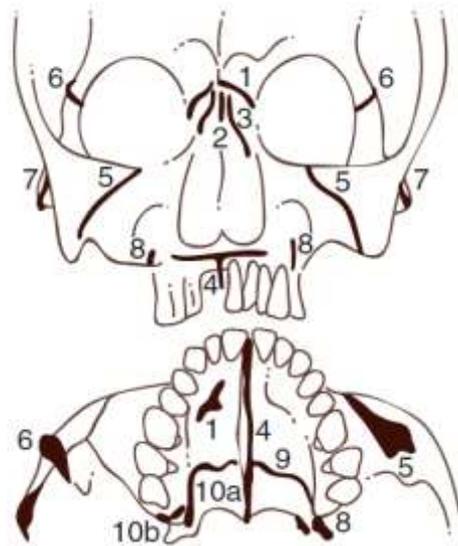


Source : Enlow and Hans, *Essentials of facial growth*, 1996.

La croissance en largeur du complexe naso-maxillaire se produit au niveau des sutures sagittales (schéma ci-après) :

- Suture inter-nasale (2)
- Suture inter-maxillaire (partie médiane 4)
- Suture inter-palatine (partie postérieure 4)
- Suture maxillo-zygomatique (5)
- Suture temporo-zygomatique (7)

Figure 20 : Systèmes suturaux péri-maxillaire et crânio-facial



Source : Akinin, *La croissance crânio-faciale*, 2007.

Selon Scott, l'accroissement transversal du complexe naso-maxillaire est dû au rôle adaptatif des sutures sagittales qui sont des centres de croissance secondaires¹⁰². Il faut y ajouter le rôle des fonctions (respiration nasale, phonation, mastication, déglutition) dans le développement du complexe naso-maxillaire.

La plupart de ces sutures se synostosent vers l'âge de 5 ans, mais d'après Björk¹⁰³ la suture palatine médiane reste active jusqu'à la fin de la puberté et présente une croissance différentielle plus importante en postérieur qu'en antérieur.

Les procès alvéolaires participent également à un élargissement du complexe naso-maxillaire.

La croissance en hauteur et en longueur du complexe naso-maxillaire se fait au niveau :

- des sutures crânio-faciales : fronto-nasale (1), fronto-maxillaire (1), fronto-zygomatique (6), temporo-zygomatique (7), maxillo-zygomatique (5), ptérygo-palatine (8) ;
- des tubérosités maxillaires : apposition osseuse sur le versant postérieur, vertical et externe ;
- de la voûte palatine qui se déplace vers le bas par résorption du côté des fosses nasales et apposition du côté buccal ;
- des procès alvéolaires maxillaires qui s'accroissent verticalement.

¹⁰² Scott, « Growth at facial sutures ».

¹⁰³ Björk et Skieller, « Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method ».

L'apposition sur la face postérieure des tubérosités maxillaires participe à l'allongement de l'arcade dentaire.

Au niveau du prémaxillaire, l'épine nasale antérieure se déplace en bas et en arrière. On note une apposition sur la surface supérieure au-dessus du point A et une résorption sur la surface inférieure au-dessous du point A.

La croissance des procès alvéolaires est à l'origine des compensations dento-alvéolaires qui vont diminuer le décalage des bases osseuses sur le plan occlusal.

Chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite, on peut retrouver un défaut de croissance du maxillaire, associé à une hypoplasie de l'étage moyen de la face. Le maxillaire va présenter une insuffisance de développement transversal et sagittal à l'origine de malocclusions dentaires.

5.2.2 Traitement orthodontique

Une prise en charge orthodontique s'avère souvent nécessaire chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite du fait des dysmorphoses dento-maxillaires associées.

Les traitements orthodontiques sont possibles chez ces patients mais sont plus difficiles à cause de la mauvaise qualité de l'os et parfois de l'anomalie dentinaire associée ou de la prise de bisphosphonates. Très peu d'études ont été publiées sur le traitement orthodontique chez ces patients. Il s'agit seulement de rapports de cas.

Traitement orthopédique chez les patients atteints d'OI

Les traitements orthopédiques vont avoir pour objectifs de corriger l'insuffisance transversale maxillaire et la classe III squelettique, signes souvent associés à cette pathologie.

Une étude portant sur deux patients présentant une promandibulie relative traités par un appareil de Fränkel de type III en denture mixte a montré des résultats prometteurs¹⁰⁴.

Une étude portant sur trois patients présentant une endognathie maxillaire traités par expansion maxillaire rapide selon un protocole standard a montré des résultats satisfaisants¹⁰⁵.

La distraction ostéogénique semble être difficilement applicable chez ces patients à cause de la mauvaise qualité de l'os¹⁰⁶.

¹⁰⁴ Waltimo et Kleemola-Kujala, « Orthodontic treatment of young osteogenesis imperfecta patients with the functional Fränkel appliance ».

¹⁰⁵ Ierardo et al., « Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients ».

¹⁰⁶ Waltimo-Sirén et al., « Craniofacial features in osteogenesis imperfecta : a cephalometric study ».

Traitement orthodontique chez les patients atteints d'OI

O'Connell et Marini¹⁰⁷ expliquent que le collage de brackets est possible chez ces patients même en cas d'anomalie dentinaire associée.

Cependant, le praticien doit évaluer le risque de fracture amélaire lié à la présence de brackets (contraintes exercées sur les dents pendant le traitement ou lors du débaguage). Certains auteurs recommandent les bagues scellées pour les dents postérieures¹⁰⁸.

L'utilisation d'ancrages osseux semble possible selon plusieurs rapports de cas¹⁰⁹.

Dans l'étude de Rizkallah¹¹⁰ sur le déplacement dentaire orthodontique dans un modèle animal atteint d'ostéogène imparfaite, les auteurs ont noté une accélération des déplacements dentaires chez des souris atteintes d'ostéogénèse imparfaite comparées au groupe contrôle. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le turn-over osseux est plus important en cas d'ostéogénèse imparfaite.

Ils ont observé également plus d'effets parasites de version coronaire lors du déplacement dentaire chez les souris atteintes comparées au groupe contrôle. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le centre de résistance de la dent se situerait plus apicalement en raison de la faible densité osseuse.

Waltimo-Sirén et al. expliquent qu'il est important de profiter du traitement orthodontique pour augmenter la dimension verticale de la face de ces patients. Cette augmentation verticale permettrait une rotation secondaire de la mandibule en bas et en arrière, et diminuerait le prognathisme mandibulaire relatif. Cependant, il faudra prendre en compte le volume des voies respiratoires supérieures de ces patients.

Patients traités par bisphosphonates

Très peu d'études ont été publiées sur les traitements orthodontiques chez les patients traités par bisphosphonates (atteints ou non d'OI).

Chez ces patients, il faudra se renseigner sur la pathologie associée, la voie d'administration du médicament (orale ou intraveineuse), la posologie et la durée du traitement.

Lors d'un traitement orthodontique chez les patients traités par bisphosphonates (non atteints d'ostéogénèse imparfaite), les études ont montré un ralentissement des déplacements dentaires ainsi qu'une mauvaise cicatrisation osseuse pouvant entraîner une mobilité accrue des dents¹¹¹.

¹⁰⁷ O'Connell et Marini, « Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population ».

¹⁰⁸ Hartsfield, Hohlt, et Roberts, « Orthodontic treatment and orthognathic surgery for patients with osteogenesis imperfecta ».

¹⁰⁹ Daugaard-Jensen, « Osteogenesis imperfecta : restorative dental and surgical treatment procedures ».

¹¹⁰ Rizkallah, « Effect of osteogenesis imperfecta on orthodontic tooth movement in a mouse model ».

¹¹¹ Zahrowski, « Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis ».

La fermeture des espaces d'extraction est particulièrement difficile chez ces patients car il s'agit de zones à fort remodelage osseux (et donc à fortes incorporation et libération de bisphosphonates). Ces patients présentent également un risque d'ostéochimionécrose des mâchoires due à une diminution de la microcirculation, notamment en cas d'administration de bisphosphonates par voie intraveineuse. Ces ostéonécroses prédominent à la mandibule¹¹².

Des études ont montré des modifications radiographiques de l'os alvéolaire suite à la prise prolongée de bisphosphonates. Ces modifications correspondent à un épaississement ligamentaire (due à une diminution de la néoformation osseuse) associé à une mobilité accrue des dents, et à une sclérose de la lamina dura (due à une activité ostéoclastique réduite).

L'épaississement desmodontal associé à une sclérose peut être considéré comme un stade précurseur de l'ostéonécrose¹¹³. Ces signes devront donc faire l'objet d'un examen minutieux sur les radiographies initiales et de réévaluation.

Figure 21 : Radiographie rétro-alvéolaire de fin de traitement montrant un épaississement desmodontal et une sclérose



Source : Zahrowski, « Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis », 2009.

Plusieurs études ont montré un effet dose-dépendant des bisphosphonates¹¹⁴.

¹¹² Ruggiero et al., « Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates : a review of 63 cases ».

¹¹³ Marx, *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws*.

¹¹⁴ Kaipatur et al., « Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model : a pilot study ».

De plus, une longue demi-vie a été mise en évidence pour certains d'entre eux (10 ans pour l'alendronate par exemple)¹¹⁵. Le médicament est d'abord incorporé dans l'os sous forme inactive puis est lentement libéré sous forme active lors du processus normal de remodelage osseux.

Les déplacements dentaires, mettant en jeu un remodelage osseux, vont donc augmenter la libération de bisphosphonates au niveau de l'os alvéolaire.

En cas de traitement orthodontique différé, il faudra prendre en compte les effets secondaires des bisphosphonates même plusieurs années après l'arrêt du traitement.

Concernant les bisphosphonates administrés par voie orale, certains auteurs préconisent une fenêtre thérapeutique débutée 3 mois avant puis prolongée durant le traitement orthodontique, en accord avec le médecin prescripteur, afin de permettre une baisse de concentration sanguine de bisphosphonates actifs¹¹⁶.

Concernant les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, certains auteurs préconisent de réaliser un traitement orthodontique de courte durée, à débiter 3 à 6 mois après la première injection et à terminer avant la deuxième injection qui pourra être différée si besoin après concertation avec le médecin prescripteur.

Cependant, les déplacements dentaires risquent d'être ralentis même en présence d'une fenêtre thérapeutique en cas de prise prolongée de bisphosphonates car le médicament aura été accumulé dans l'os pendant des années. De plus, la fenêtre thérapeutique peut ne pas être appropriée pour tous, notamment ceux qui présentent un risque de fracture élevé. Chez ces patients, le traitement orthodontique pourra être différé et débuté après l'arrêt du traitement par bisphosphonates.

En outre, les traitements orthodontiques sont contre-indiqués chez les patients porteurs d'une pathologie maligne traitée par bisphosphonates par voie intraveineuse, compte tenu de la forte dose administrée.

Chez les patients traités par bisphosphonates, on évaluera donc le rapport bénéfice/risque d'un traitement orthodontique.

Si ce dernier s'avère nécessaire, il faudra privilégier un traitement de compromis de courte durée, en évitant les extractions et les ancrages osseux. À la fin du traitement, il faudra s'assurer que la contention est passive.

Si l'abstention thérapeutique est retenue, une solution prothétique sera privilégiée.

¹¹⁵ Papapoulos et Cremers, « Prolonged bisphosphonate release after treatment in children ».

¹¹⁶ Zahrowski, « Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis ».

Un consentement éclairé devra être demandé à ces patients, les informant sur le ralentissement des déplacements dentaires orthodontiques et le risque d'ostéochimionécrose des mâchoires.

Patients atteints d'OI traités par bisphosphonates

Très peu d'études ont été publiées sur les traitements orthodontiques chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite traités par bisphosphonates.

Une étude de Ierardo et al.¹¹⁷ a cherché à analyser l'effet d'un traitement orthopédique par expansion maxillaire rapide chez des patients en cours de croissance et traités par bisphosphonates par voie intraveineuse :

Ces auteurs ont exposé trois cas où l'expansion maxillaire rapide a été réalisée avec succès selon un protocole standard. Une fenêtre thérapeutique de 6 mois avait été mise en place dès le début de la phase d'expansion afin de faciliter l'ouverture de la suture palatine, et prolongée pendant la phase de contention (l'injection à 3 mois avait été différée).

Dans l'étude de Rizkallah¹¹⁸ montrant une accélération des déplacements dentaires orthodontiques chez les souris atteintes d'ostéogenèse imparfaite, les auteurs ont également cherché à étudier l'effet des bisphosphonates chez ces souris : du zolédronate à faible dose a été administré par voie intraveineuse.

Les résultats ont révélé que les bisphosphonates n'avaient pas d'effet inhibiteur sur les déplacements dentaires orthodontiques chez les souris atteintes d'ostéogenèse imparfaite. Cependant les doses administrées étaient faibles, or plusieurs études avaient montré l'effet dose-dépendant des bisphosphonates¹¹⁹.

Une revue systématique de 2014 rapporte qu'il n'existe pas de preuve d'un lien entre les bisphosphonates et l'ostéonécrose des mâchoires survenant soit spontanément, soit après un acte de chirurgie orale chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite¹²⁰. Aucune information n'est donnée concernant les traitements orthodontiques.

¹¹⁷ Ierardo et al., « Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients ».

¹¹⁸ Rizkallah, « Effect of osteogenesis imperfecta on orthodontic tooth movement in a mouse model ».

¹¹⁹ Kaipatur et al., « Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model : a pilot study ».

¹²⁰ Hennedige et al., « Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta ».

5.2.3 Traitements orthodontico-chirurgicaux

Les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite peuvent présenter des dysmorphoses dento-maxillaires sévères avec un impact esthétique et fonctionnel important. Il s'agit en général de classe III squelettique par rétrognathie maxillaire et/ou prognathie mandibulaire.

Chez les adultes présentant ces formes sévères, la chirurgie orthognathique peut être indiquée afin de corriger le décalage squelettique et améliorer l'esthétique faciale.

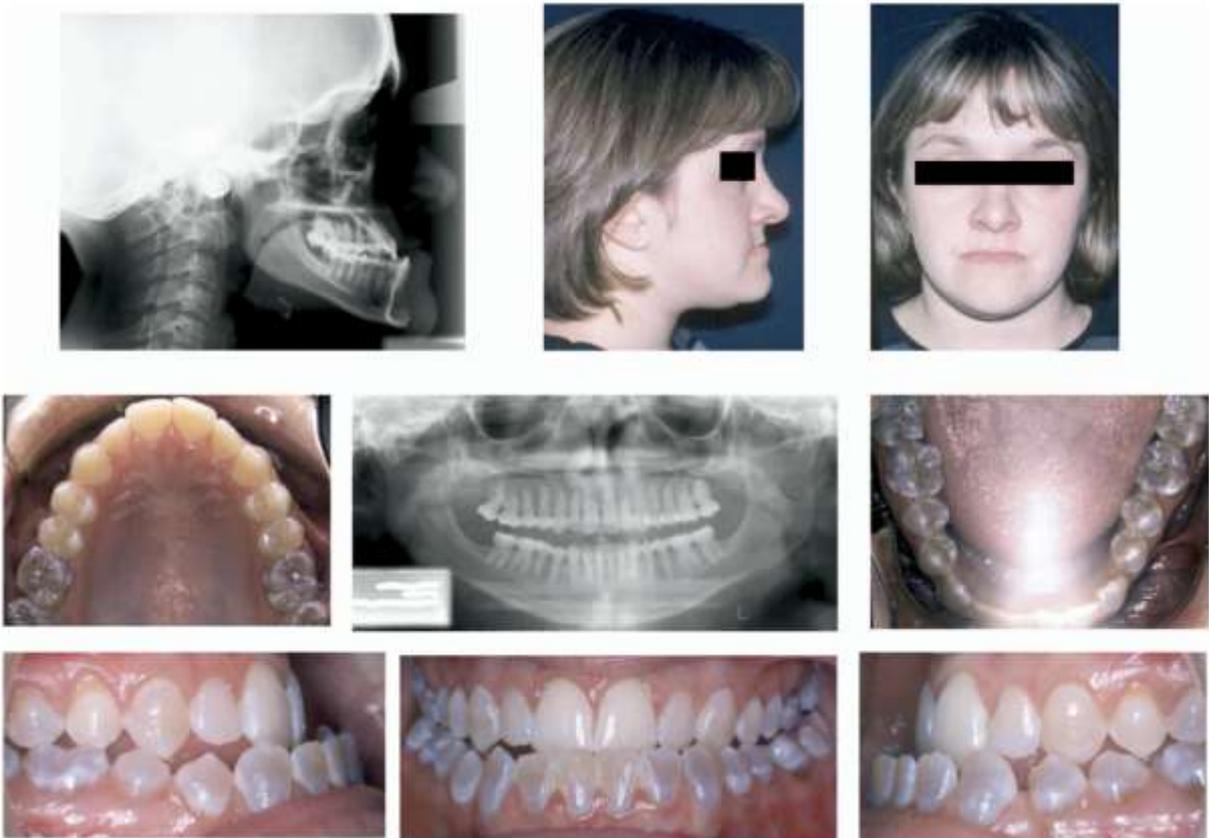
Plusieurs études ont été publiées sur les traitements orthodontico-chirurgicaux chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite mais il s'agit seulement de rapports de cas.

Dans ces études, la correction de la classe III squelettique a été réalisée :

- soit par une avancée maxillaire (Le Fort I) ;
- soit par un recul mandibulaire (ostéotomie sagittale des branches, ostéotomie verticale des branches, ou ostéotomie du corps mandibulaire) ;
- soit par une association des deux.
- Un seul cas de distraction ostéogénique d'avancée maxillaire a été rapporté chez une patiente avec une hypoplasie maxillaire sévère et réalisé avec succès¹²¹.

¹²¹ Binger, Rücker, et Spitzer, « Dentofacial rehabilitation by osteodistraction, augmentation and implantation despite osteogenesis imperfecta ».

Figure 22 : Bilan orthodontique initial d'une patiente atteinte d'OI présentant une classe III squelettique



Source : Hartsfield et al., « Orthodontic treatment and orthognathic surgery for patients with osteogenesis imperfecta », 2006.

Figure 23 : Bilan orthodontique de fin de traitement après chirurgie orthognathique chez une patiente atteinte d'OI présentant une classe III squelettique



Source : Hartsfield et al., « Orthodontic treatment and orthognathic surgery for patients with osteogenesis imperfecta », 2006.

Rosén et al.¹²² ont publié en 2011 une revue de la littérature sur les chirurgies orthognathiques chez des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite :

Au total onze cas sont présentés, la plupart montrant de bons résultats avec une occlusion stable à long terme.

Les auteurs concluent qu'il est possible de réaliser un traitement orthodontico-chirurgical chez ces patients malgré un plus grand risque de complications.

¹²² Rosén, Modig, et Larson, « Orthognathic bimaxillary surgery in two patients with osteogenesis imperfecta and a review of the literature ».

Friedrich et al.¹²³ ont publié en 2019 une revue de la littérature avec vingt-sept cas rapportés, dont treize de chirurgie unimaxillaire et quatorze de chirurgie bimaxillaire. Au moins une avancée maxillaire a été réalisée chez tous les patients.

Les auteurs concluent que la grande majorité des cas publiés montrent des résultats fonctionnels et esthétiques satisfaisants et se sont déroulés sans complications per- ou post-opératoires. Ils ne rapportent pas de problème de fixation des vis d'ostéosynthèse.

Risques chirurgicaux chez les patients atteints d'OI

Des précautions doivent être prises lors des procédures d'anesthésie générale chez ces patients dont les os et les dents peuvent être facilement fracturés.

L'intubation peut être difficile en cas d'impression basilaire (associée à un raccourcissement du cou) et de déformations thoraciques, pouvant conduire à une dysfonction respiratoire.

De plus, ces patients présentent une plus grande incidence d'hyperthermie en cas d'anesthésie générale pouvant évoluer vers une hyperthermie maligne¹²⁴.

Il existe également un risque hémorragique per- et post-opératoire dû à la fragilité tissulaire des vaisseaux sanguins et aux désordres plaquettaires¹²⁵. Un bilan d'hémostase pré-opératoire devra être prescrit. Les chirurgies bimaxillaires pourront être planifiées en deux temps en cas de risque hémorragique important.

Bell et White¹²⁶ rapportent qu'il existe un risque de non-union des segments osseux après ostéotomie dû à une microvascularisation altérée du périoste. Il faut veiller à ce que les segments soient bien alignés lors de la correction afin qu'il y ait un contact entre eux. Des greffes osseuses peuvent être réalisées afin de remplir les espaces. Les auteurs rapportent également le risque de re-fracture de la mandibule après ostéotomie sagittale car la corticale osseuse est fine.

Cependant, dans la grande majorité des cas publiés, les traitements orthodontico-chirurgicaux se sont déroulés sans complications per ou post-opératoires.

¹²³ Friedrich, Scheuer, et Höltje, « The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta ».

¹²⁴ Brownell, « Malignant hyperthermia : relationship to other diseases ».

¹²⁵ Evensen, Myhre, et Stormorken, « Haemostatic studies in osteogenesis imperfecta ».

¹²⁶ Bell et White, « Osteogenesis imperfecta and orthognathic surgery : case report with long-term follow-up ».

Patients atteints d'OI traités par bisphosphonates

Très peu de cas de chirurgie orthognathique ont été publiés chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite traités par bisphosphonates.

En effet, les risques liés aux bisphosphonates sont :

- un retard de consolidation des segments osseux après ostéotomie¹²⁷ ;
- une ostéochimionécrose liée à l'acte chirurgical (mais aucun cas n'a été rapporté chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite¹²⁸)

Cependant, le peu de cas publiés de chirurgie orthognathique chez ces patients traités par bisphosphonates se sont déroulés sans complications¹²⁹.

En cas de chirurgie, certains auteurs recommandent l'arrêt des bisphosphonates (administrés par voie orale ou intraveineuse) au moins une semaine avant l'opération après concertation avec le médecin prescripteur. Puis aucun bisphosphonate ne doit être prescrit dans les trois mois suivant la chirurgie afin d'éviter un retard de consolidation osseuse.

Concernant les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, certains auteurs recommandent d'attendre trois mois après la première injection avant d'effectuer tout acte chirurgical. La seconde injection pourra être réalisée trois mois après. Si besoin, on pourra se concerter avec le médecin prescripteur sur la possibilité de différer cette deuxième injection¹³⁰.

Concernant les bisphosphonates administrés par voie orale, dans certaines études le traitement a été arrêté seulement à la fin de la phase de préparation orthodontique, juste avant la chirurgie. Une fois la chirurgie réalisée, les bisphosphonates n'ont été repris qu'après cicatrisation osseuse.

¹²⁷ Munns et al., « Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate ».

¹²⁸ Henedige et al., « Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta ».

¹²⁹ Friedrich, Scheuer, et Höltje, « The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta ».

¹³⁰ Bhatt, Hibbert, et Munns, « The use of bisphosphonates in children : review of the literature and guidelines for dental management ».

6 : Pronostic

Le pronostic dépendra du type d'ostéogenèse imparfaite ainsi que de la sévérité de l'atteinte.

Il est difficile à établir précocément car il existe une grande variabilité inter-individuelle au sein d'un même type.

Il dépendra également de la qualité de la prise en charge qui nécessite une équipe pluridisciplinaire spécialisée.

Il sera relativement bon pour les formes légères (type 1 de la classification du PNDS) qui ont généralement une espérance de vie similaire à la population générale¹³¹.

Il sera moins bon pour les formes modérées (types 4 et 5) qui ont une espérance de vie légèrement réduite.

Il sera mauvais pour les formes sévères (type 3) qui présentent une déformation progressive inéluctable du squelette. L'espérance de vie est alors réduite par rapport aux types 1, 4 et 5. Le pronostic vital pourra être engagé en cas d'atteinte respiratoire sévère due aux déformations thoraciques et rachidiennes.

Les formes les plus sévères (type 2) sont létales. Ces patients meurent en général dans la période périnatale d'une insuffisance respiratoire.

Les bisphosphonates et les traitements chirurgicaux actuels ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de formes modérées à sévères.

¹³¹ Paterson, Ogston, et Henry, « Life expectancy in osteogenesis imperfecta. »

Conclusion

L'ostéogenèse imparfaite est une affection rare d'origine génétique et de sévérité variable. Les nombreuses découvertes scientifiques de ces dernières années nous ont permis de mieux en comprendre les mécanismes et d'identifier de nouveaux gènes responsables, facilitant l'établissement d'un diagnostic plus précis.

Pour l'orthodontiste, cette pathologie constitue un défi car les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite ont été identifiés comme un groupe à haut risque de développement de malocclusions²², associées ou non à une anomalie dentinaire et à des inclusions dentaires en compliquant ainsi le traitement.

Le praticien devra également prendre en compte pour la thérapeutique les effets secondaires des bisphosphonates, traitement médical de référence à ce jour.

Les différentes découvertes scientifiques et les avancées thérapeutiques de ces dernières années permettent aujourd'hui de proposer une prise en charge efficace améliorant la qualité de vie de ces patients.

De nouveaux traitements utilisant des cellules souches et des anticorps diminuant le risque fracturaire sont en cours d'étude et montrent des résultats encourageants.

Bibliographie

- Aknin, J.-J. « La croissance cranio-faciale ». In *EMC Orthopédie dentofaciale*. 23-455-C-10. Elsevier Masson, 2008. <https://www.em-consulte.com/article/186464/croissance-craniofaciale>.
- Amberger, J., C. Bocchini, F. Schiettecatte, A. F Scott, et A. Hamosh. « OMIM.org : online mendelian inheritance in man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders ». *Nucleic acids research* 43 (2014). <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>.
- Andersson, K., G. Dahllöf, K. Lindahl, A. Kindmark, G. Grigelioniene, E. Åström, et B. Malmgren. « Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta : a retrospective cohort study ». *PLoS ONE* 12, n° 5 (2017). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176466>.
- Bäckman, B., et Y. B. Wahlin. « Variations in number and morphology of permanent teeth in 7-year-old Swedish children ». *International journal of paediatric dentistry* 11, n° 1 (2001): 11-17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-263x.2001.00205.x>.
- Bailey, R. W., et H. I. Dubow. « Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth : clinical considerations and implications ». *Clinical orthopaedics and related research*, n° 159 (1981): 157-70.
- Beighton, P., I. Winship, et D. Behari. « The ocular form of osteogenesis imperfecta : a new autosomal recessive syndrome ». *Clinical genetics* 28, n° 1 (1985): 69-75. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1985.tb01220.x>.
- Bell, R. B., et R. P. White. « Osteogenesis imperfecta and orthognathic surgery : case report with long-term follow-up ». *The international journal of adult orthodontics and orthognathic surgery* 15, n° 3 (2000): 171-78.
- Bhatt, R. N., S. A. Hibbert, et C. F. Munns. « The use of bisphosphonates in children : review of the literature and guidelines for dental management ». *Australian dental journal* 59, n° 1 (2014): 9-19. <https://doi.org/10.1111/adj.12140>.
- Binger, T., M. Rücker, et W. J. Spitzer. « Dentofacial rehabilitation by osteodistraction, augmentation and implantation despite osteogenesis imperfecta ». *International journal of oral and maxillofacial surgery* 35, n° 6 (2006): 559-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.01.014>.
- Bishop, N., S. Adami, S. F. Ahmed, J. Antón, P. Arundel, C. P. Burren, J.-P. Devogelaer, et al. « Risedronate in children with osteogenesis imperfecta : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ». *The Lancet* 382, n° 9902 (2013): 1424-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61091-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61091-0).

- Björk, A., et V. Skieller. « Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method ». *British journal of orthodontics* 4, n° 2 (1977): 53-64. <https://doi.org/10.1179/bjo.4.2.53>.
- Bonafe, L., V. Cormier-Daire, C. Hall, R. Lachman, G. Mortier, S. Mundlos, G. Nishimura, et al. « Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision ». *American journal of medical genetics* 167, n° 12 (2015): 2869-92. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37365>.
- Bonafé, L., C. Giunta, C. C. Hasler, M. Janner, M. Kränzlin, B. Link, C. Meier, L. E. Ramseier, M. Rohrbach, et S. Unger. « Ostéogenèse imparfaite : manifestations cliniques, diagnostic et prise en charge de l'enfance à l'âge adulte » 13 (2013). <https://doi.org/10.4414/fms.2013.01670>.
- Bondemark, L., et J. Tsiopa. « Prevalence of ectopic eruption, impaction, retention and agenesis of the permanent second molar ». *The Angle orthodontist* 77, n° 5 (2007): 773-78. <https://doi.org/10.2319/072506-306.1>.
- Brownell, A. K. « Malignant hyperthermia : relationship to other diseases ». *British journal of anaesthesia* 60, n° 3 (1988): 303-8. <https://doi.org/10.1093/bja/60.3.303>.
- Bulas, D. I., H. J. Stern, K. N. Rosenbaum, J. A. Fonda, R. B. Glass, et C. Tiff. « Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta ». *Journal of ultrasound in medicine* 13, n° 6 (1994): 419-27. <https://doi.org/10.7863/jum.1994.13.6.419>.
- Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Filière OSCAR. « Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) "Ostéogenèse imparfaite" », 2017.
- Chang, P.-C., S.-Y. Lin, et K.-H. Hsu. « The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients ». *The European journal of orthodontics* 29, n° 3 (2007): 232-37. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjl035>.
- Cheung, M. S., H. Arponen, P. Roughley, M. E. Azouz, F. H. Glorieux, J. Waltimo-Sirén, et F. Rauch. « Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta : phenotypic and genotypic determinants ». *Journal of bone and mineral research* 26, n° 2 (2011): 405-13. <https://doi.org/10.1002/jbmr.220>.
- Chevrel, G., A.-M. Schott, E. Fontanges, Jeanne E. Charrin, G. Lina-Granade, F. Duboeuf, P. Garnerio, M. Arlot, C. Raynal, et P. J. Meunier. « Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta : a 3-year randomized placebo-controlled trial ». *Journal of bone and mineral research* 21, n° 2 (2006): 300-306. <https://doi.org/10.1359/JBMR.051015>.
- Cho, T.-J., K.-E. Lee, S.-K. Lee, S. J. Song, K. J. Kim, D. Jeon, G. Lee, et al. « A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V ». *American journal of human genetics* 91, n° 2 (2012): 343-48. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.005>.
- Daugaard-Jensen, J. « Osteogenesis imperfecta : restorative dental and surgical treatment procedures ». *4th Nordic conference on rare diseases. Copenhagen, 2016, 7*.

- http://www.rarelink.net/download/ncrd_2016/approach_and_treatment_in_the_field_of_rare_diseases/C6-Jette-Daugaard-Jensen-Osteogenesis-Imperfecta.pdf.
- Dijk, F. S. van, J. M. Cobben, A. Maugeri, P. G. J. Nikkels, R. R. van Rijn, et G. Pals. « Osteogenesis imperfecta : clinical and genetic heterogeneity ». *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 156, n° 21 (2012): A4585.
- Dijk, F. S. van, M. C. Zillikens, D. Micha, M. Riessland, C. L. M. Marcelis, C. de Die-Smulders, J. Milbradt, et al. « PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures ». *New england journal of medicine* 369, n° 16 (2013): 1529-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308223>.
- Dwan, K., C. A. Phillipi, R. D. Steiner, et D. Basel. « Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta ». *The Cochrane database of systematic reviews*, n° 7 (2014): CD005088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub3>.
- Enlow, D. H., et M. G. Hans. *Essentials of facial growth*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1996.
- Evensen, S. A., L. Myhre, et H. Stormorken. « Haemostatic studies in osteogenesis imperfecta ». *Scandinavian journal of haematology* 33, n° 2 (1984): 177-79. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1984.tb02393.x>.
- Falvo, K. A., D. B. Klain, A. N. Krauss, L. Root, et P. A. Auld. « Pulmonary function studies in osteogenesis imperfecta ». *The American review of respiratory disease* 108, n° 5 (1973): 1258-60. <https://doi.org/10.1164/arrd.1973.108.5.1258>.
- Forin, V. « Ostéogénèse imparfaite ». *La presse médicale* 36, n° 12 (2008): 1787-93.
- Forin, V., A. Arabi, V. Guigonis, G. Filipe, A. Bensman, et C. Roux. « Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta : an open prospective study ». *Joint bone spine* 72, n° 4 (2005): 313-18. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.08.011>.
- Forlino, A., W. A. Cabral, A. M. Barnes, et J. C. Marini. « New perspectives on osteogenesis imperfecta ». *Nature reviews endocrinology* 7, n° 9 (2011): 540-57. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.81>.
- Forlino, A., et J. C. Marini. « Osteogenesis imperfecta ». *The Lancet* 387, n° 10028 (2016): 1657-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X).
- Fournier, P., S. Boissier, S. Filleur, J. Guglielmi, F. Cabon, M. Colombel, et P. Clézardin. « Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats ». *Cancer research* 62, n° 22 (2002): 6538-44.
- Fratzl-Zelman, N., B. M. Misof, K. Klaushofer, et P. Roschger. « Bone mass and mineralization in osteogenesis imperfecta ». *Wiener medizinische wochenschrift* 165, n° 13-14 (2015): 271-77. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0369-2>.

- Friedrich, R. E., H. A. Scheuer, et W. Hölzje. « The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta ». *GMS Interdisciplinary plastic and reconstructive surgery* 8 (2019). <https://doi.org/10.3205/iprs000132>.
- Ghoneima, A. A., E. S. Allam, S. L. Zunt, et L. J. Windsor. « Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations ». *Orthodontics & craniofacial research* 13, n° 1 (2010): 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2009.01472.x>.
- Glorieux, F. H., F. Rauch, H. Plotkin, L. Ward, R. Travers, P. Roughley, L. Lalic, D. F. Glorieux, F. Fassier, et N. J. Bishop. « Type V osteogenesis imperfecta : a new form of brittle bone disease ». *Journal of bone and mineral research* 15, n° 9 (2000): 1650-58. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.9.1650>.
- Glorieux, F. H., L. M. Ward, F. Rauch, L. Lalic, P. J. Roughley, et R. Travers. « Osteogenesis imperfecta type VI : a form of brittle bone disease with a mineralization defect ». *Journal of bone and mineral research* 17, n° 1 (2002): 30-38. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.1.30>.
- Hartsfield, J. K., W. F. Hohlt, et W. E. Roberts. « Orthodontic treatment and orthognathic surgery for patients with osteogenesis imperfecta ». *Seminars in orthodontics* 12, n° 4 (2006): 254-71. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2006.08.004>.
- Hennedige, A. A., J. Jayasinghe, J. Khajeh, et T. V. Macfarlane. « Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta ». *Journal of oral & maxillofacial research* 4, n° 4 (2013): e1. <https://doi.org/10.5037/jomr.2013.4401>.
- Hiraga, T., T. Ninomiya, A. Hosoya, et H. Nakamura. « Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats ». *Calcified tissue International* 86, n° 6 (2010): 502-10. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9366-z>.
- Ierardo, G., F. Calcagnile, V. Luzzi, B. Ladniak, M. Bossu, M. Celli, A. Zambrano, L. Franchi, et A. Polimeni. « Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients ». *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* 148, n° 1 (2015): 130-37. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.01.029>.
- Janus, G. J. M., G. Finidori, R. H. H. Engelbert, M. Pouliquen, et J. E. H. Pruijs. « Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta : results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation ». *European spine journal* 9, n° 6 (2000): 486-91. <https://doi.org/10.1007/s005860000165>.

- Kaipatur, N. R., Y. Wu, S. Adeb, T. R. Stevenson, P. W. Major, et M. R. Doschak. « Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model : a pilot study ». *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* 144, n° 4 (2013): 557-67. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.06.015>.
- Kamoun-Goldrat, A., et M. Le Merrer. « Ostéogénèse imparfaite et dentinogénèse imparfaite : frontières diagnostiques et intérêt en orthopédie dento-faciale ». *L'orthodontie française* 78, n° 2 (2007): 89-99. <https://doi.org/10.1051/orthodfr:2007010>.
- Korvala, J., H. Jüppner, O. Mäkitie, E. Sochett, D. Schnabel, S. Mora, C. F. Bartels, et al. « Mutations in LRP5 cause primary osteoporosis without features of OI by reducing Wnt signaling activity ». *BMC medical genetics* 13, n° 1 (2012): 26. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-13-26>.
- Kuurila, K., et R. Grénman. « Response to “Is it necessary to screen for hearing loss in the pediatric population with osteogenesis imperfecta ?” » *Clinical otolaryngology and allied sciences* 29, n° 3 (2004): 287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00848.x>.
- Lindahl, K., E. Åström, C.-J. Rubin, G. Grigelioniene, B. Malmgren, Ö. Ljunggren, et A. Kindmark. « Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta ». *European journal of human genetics* 23, n° 8 (2015): 1042-50. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.81>.
- Lindau, B., W. Dietz, T. Lundgren, K. Storhaug, et J. G. Norén. « Discrimination of morphological findings in dentine from osteogenesis imperfecta patients using combinations of polarized light microscopy, microradiography and scanning electron microscopy ». *International journal of paediatric dentistry* 9, n° 4 (1999): 253-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263x.1999.00143.x>.
- Lund, A. M., B. L. Jensen, L. A. Nielsen, et F. Skovby. « Dental manifestations of osteogenesis imperfecta and abnormalities of collagen I metabolism ». *Journal of craniofacial genetics and developmental biology* 18, n° 1 (1998): 30-37.
- Malmgren, B., K. Andersson, K. Lindahl, A. Kindmark, G. Grigelioniene, V. Zachariadis, G. Dahllöf, et E. Åström. « Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes ». *Oral diseases* 23, n° 1 (2017): 42-49. <https://doi.org/10.1111/odi.12568>.
- Malmgren, B., E. Aström, et S. Söderhäll. « No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates ». *Journal of oral pathology & medicine* 37, n° 4 (2008): 196-200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00607.x>.
- Malmgren, B., et S. Norgren. « Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta ». *Acta odontologica scandinavica* 60, n° 2 (2002): 65-71. <https://doi.org/10.1080/000163502753509446>.
- Marini, J. C., E. Hopkins, F. H. Glorieux, G. P. Chrousos, J. C. Reynolds, C. M. Gundberg, et C. M. Reing. « Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with

- types III and IV osteogenesis imperfecta : high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen ». *Journal of bone and mineral research* 18, n° 2 (2003): 237-43. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.2.237>.
- Marx, R. E. *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws*. 2nd ed. London: Quintessence Publishing, 2011.
- McPherson, E., et M. Clemens. « Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures) : review and report on the first North American case ». *American journal of medical genetics* 70, n° 1 (1997): 28-31.
- Mugnier, A. *Embryologie et développement bucco-facial*. Paris: Masson, 1964.
- Munns, C. F., F. Rauch, L. Zeitlin, F. Fassier, et F. H. Glorieux. « Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate ». *Journal of bone and mineral research* 19, n° 11 (2004): 1779-86. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040814>.
- Nguyen, M. S., H. D. Binh, K. M. Nguyen, K. Maasalu, S. Kõks, A. Märtson, M. Saag, et T. Jagomägi. « Occlusal features and need for orthodontic treatment in persons with osteogenesis imperfecta ». *Clinical and experimental dental research* 3, n° 1 (2017): 19-24. <https://doi.org/10.1002/cre2.53>.
- Noske, D. P., B. J. van Royen, J. L. Bron, et W. P. Vandertop. « Basilar impression in osteogenesis imperfecta : can it be treated with halo traction and posterior fusion ? » *Acta neurochirurgica*, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00701-006-0870-x>.
- O'Connell, A. C., et J. C. Marini. « Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 87, n° 2 (1999): 189-96.
- Ogilvie-Harris, D. J., et R. Khazim. « Tendon and ligament injuries in adults with osteogenesis imperfecta ». *The journal of bone and joint surgery* 77, n° 1 (1995): 155-56.
- Pace, J. M., M. Wiese, A. S. Drenguis, N. Kuznetsova, S. Leikin, U. Schwarze, D. Chen, S. H. Mooney, S. Unger, et P. H. Byers. « Defective C-propeptides of the pro α 2(I) chain of type I procollagen impede molecular assembly and result in osteogenesis imperfecta ». *The journal of biological chemistry* 283, n° 23 (2008): 16061-67. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801982200>.
- Papapoulos, S. E., et S. C. L. M. Cremers. « Prolonged bisphosphonate release after treatment in children ». *The new england journal of medicine* 356, n° 10 (2007): 1075-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMc062792>.
- Paterson, C. R., S. A. Ogston, et R. M. Henry. « Life expectancy in osteogenesis imperfecta. » *British medical journal* 312, n° 7027 (1996): 351.

- Phillipi, C. A., T. Remington, et R. D. Steiner. « Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta ». *The Cochrane database of systematic reviews*, n° 4 (2008): CD005088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub2>.
- Portier, F. « Biomateriaux collagène / gélatine : des phases cristal-liquides aux matériaux hybrides ». Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, 2016.
- Raghunath, M., B. Steinmann, C. Delozier-Blanchet, P. Extermann, et A. Superti-Furga. « Prenatal diagnosis of collagen disorders by direct biochemical analysis of chorionic villus biopsies ». *Pediatric research* 36, n° 4 (1994): 441-48. <https://doi.org/10.1203/00006450-199410000-00005>.
- Rauch, F., et F. H. Glorieux. « Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta : which drug, for whom, for how long ? » *Annals of medicine* 37, n° 4 (2005): 295-302. <https://doi.org/10.1080/07853890510007386>.
- . « Osteogenesis imperfecta ». *The Lancet* 363, n° 9418 (2004): 1377-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16051-0).
- Renaud, A., J. Aucourt, J. Weill, J. Bigot, A. Dieux, L. Devisme, A. Moraux, et N. Boutry. « Radiographic features of osteogenesis imperfecta ». *Insights into imaging* 4, n° 4 (2013): 417-29. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0258-4>.
- Rizkallah, J. « Effect of osteogenesis imperfecta on orthodontic tooth movement in a mouse model ». Mémoire, Université de Montréal, 2014. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/11732>.
- Rizkallah, J., S. Schwartz, F. Rauch, F. Glorieux, D.-D. Vu, K. Muller, et J.-M. Retrouvey. « Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes ». *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* 143, n° 3 (2013): 336-41. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.10.016>.
- Rosén, A., M. Modig, et O. Larson. « Orthognathic bimaxillary surgery in two patients with osteogenesis imperfecta and a review of the literature ». *International journal of oral and maxillofacial surgery* 40, n° 8 (2011): 866-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.02.028>.
- Ruggiero, S. L., B. Mehrotra, T. J. Rosenberg, et S. L. Engroff. « Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates : a review of 63 cases ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 62, n° 5 (2004): 527-34. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>.
- Sawin, P. D., et A. H. Menezes. « Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias : medical and surgical management ». *Journal of neurosurgery* 86, n° 6 (1997): 950-60. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.6.0950>.

- Schwartz, H. C. « American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update and CTX ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 73, n° 3 (2015): 377. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.10.035>.
- Scott, J. H. « Growth at facial sutures ». *American journal of orthodontics* 42, n° 5 (1956): 381-87. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(56\)90165-8](https://doi.org/10.1016/0002-9416(56)90165-8).
- Shields, E. D., D. Bixler, et A. M. el-Kafrawy. « A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity ». *Archives of oral biology* 18, n° 4 (1973): 543-53. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(73\)90075-7](https://doi.org/10.1016/0003-9969(73)90075-7).
- Sillence, D. O. « Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta : genetic and molecular correlation ». *Pediatric radiology* 24, n° 6 (1994): 427-30. <https://doi.org/10.1007/BF02011910>.
- Sillence, D. O., K. K. Barlow, W. G. Cole, S. Dietrich, A. P. Garber, et D. L. Rimoin. « Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity ». *American journal of medical genetics* 23, n° 3 (1986): 821-32. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320230309>.
- Sillence, D. O., K. K. Barlow, A. P. Garber, J. G. Hall, et D. L. Rimoin. « Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity ». *American journal of medical genetics* 17, n° 2 (1984): 407-23. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320170204>.
- Sillence, D. O., A. Senn, et D. M. Danks. « Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta ». *Journal of medical genetics* 16, n° 2 (1979): 101-16. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>.
- Steiner, R. D., J. Adsit, et D. Basel. « COL1A1/2-related osteogenesis imperfecta ». In *GeneReviews*[®], édité par M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, et A. Amemiya. Seattle: University of Washington, 1993.
- Swinnen, F. K. R., P. J. Coucke, A. M. De Paepe, S. Symoens, F. Malfait, F. V. Gentile, L. Sangiorgi, et al. « Osteogenesis Imperfecta : the audiological phenotype lacks correlation with the genotype ». *Orphanet journal of rare diseases* 6 (2011): 88. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-88>.
- Tirlet, G., et J.-P. Attal. « Le gradient thérapeutique : un concept médical pour les traitements esthétiques ». *I.D. L'information dentaire* 91, n° 41-42 (2009): 2561-68.
- Van Dijk, F. S., et D. O. Sillence. « Osteogenesis imperfecta : clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment ». *American journal of medical genetics* 164, n° 6 (2014): 1470-81. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36545>.
- Vuorimies, I., H. Arponen, H. Valta, O. Tiesalo, M. Ekholm, H. Ranta, M. Evälahti, O. Mäkitie, et J. Waltimo-Sirén. « Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment ». *Bone* 94 (2017): 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.004>.

- Wallis, G. A., B. Sykes, P. H. Byers, C. G. Mathew, D. Viljoen, et P. Beighton. « Osteogenesis imperfecta type III : mutations in the type I collagen structural genes, COL1A1 and COL1A2, are not necessarily responsible ». *Journal of medical genetics* 30, n° 6 (juin 1993): 492-96. <https://doi.org/10.1136/jmg.30.6.492>.
- Waltimo, J., et E. Kleemola-Kujala. « Orthodontic treatment of young osteogenesis imperfecta patients with the functional Fränkel appliance ». *7th International conference on osteogenesis imperfecta. Montréal*, 1999. <http://biblioteca.osteogenesis.info/dentinog/oral13.pdf>.
- Waltimo-Sirén, J., M. Kolkka, S. Pynnönen, K. Kuurila, I. Kaitila, et O. Kovero. « Craniofacial features in osteogenesis imperfecta : a cephalometric study ». *American journal of medical genetics* 133A, n° 2 (2005): 142-50. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30523>.
- Ward, L. M., F. Rauch, R. Travers, G. Chabot, E. M. Azouz, L. Lalic, P. J. Roughley, et F. H. Glorieux. « Osteogenesis imperfecta type VII : an autosomal recessive form of brittle bone disease ». *Bone* 31, n° 1 (2002): 12-18. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00790-1](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00790-1).
- Warman, M. L., V. Cormier-Daire, C. Hall, D. Krakow, R. Lachman, M. LeMerrer, G. Mortier, et al. « Nosology and classification of genetic skeletal disorders : 2010 revision ». *American journal of medical genetics* 155A, n° 5 (2011): 943-68. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33909>.
- Whyte, M. P., S. E. Obrecht, P. M. Finnegan, J. L. Jones, M. N. Podgornik, W. H. McAlister, et S. Mumm. « Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease ». *The New England journal of medicine* 347, n° 3 (2002): 175-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013096>.
- Widmann, R. F., F. D. Bitan, F. J. Laplaza, S. W. Burke, M. F. DiMaio, et R. Schneider. « Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta ». *Spine* 24, n° 16 (1999): 1673-78. <https://doi.org/10.1097/00007632-199908150-00008>.
- Wong, R. S., F. M. Follis, B. K. Shively, et J. A. Wernly. « Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases ». *The annals of thoracic surgery* 60, n° 5 (1995): 1439-43. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00706-Q](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00706-Q).
- Zahrowski, J. J. « Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis ». *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* 135, n° 3 (2009): 361-74. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.08.017>.
- Zeitlin, L., F. Rauch, H. Plotkin, et F. H. Glorieux. « Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV ». *Pediatrics* 111, n° 5 Pt 1 (2003): 1030-36. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.1030>.

Table des figures

Figure 1 : Déformation de l'ulna et du radius chez un enfant atteint d'OI	15
Figure 2 : Déformation de l'ulna et du radius suite à une fracture chez un enfant atteint d'OI	16
Figure 3 : Points et lignes de référence pour l'analyse céphalométrique.....	17
Figure 4 : Téléradiographie de profil d'un patient atteint d'OI présentant une classe III squelettique	19
Figure 5 : IRM cérébrale d'un patient atteint d'OI présentant une impression basilaire	20
Figure 6 : Sclérotiques bleues chez un patient atteint d'OI	21
Figure 7 : Anomalie dentinaire associée à l'OI en denture permanente	23
Figure 8 : Radiographie panoramique montrant un taurodontisme au niveau des premières molaires chez un patient atteint d'OI	24
Figure 9 : Radiographie panoramique montrant une seconde molaire maxillaire permanente retenue chez un patient atteint d'OI	26
Figure 10 : Radiographie panoramique d'un patient atteint d'OI âgé de 8 ans.....	27
Figure 11 : Béances postérieures chez un patient atteint d'OI	28
Figure 12 : Molécule de procollagène de type I	38
Figure 13 : Structure des fibres de collagène	39
Figure 14 : Anomalies histologiques de l'os dans l'ostéogenèse imparfaite	41
Figure 15 : Mécanismes d'inhibition de la résorption osseuse par les bisphosphonates.....	45
Figure 16 : Épaississement des corticales osseuses après traitement par bisphosphonates	46
Figure 17 : Lignes métaphysaires denses sur le fémur et le tibia d'un enfant atteint d'OI traité par bisphosphonates	49
Figure 18 : Points d'ossification du maxillaire.....	55
Figure 19 : Schéma du déplacement en bas et en avant du maxillaire.....	56
Figure 20 : Systèmes suturaux péri-maxillaire et crânio-facial	57
Figure 21 : Radiographie rétro-alvéolaire de fin de traitement montrant un épaississement desmodontal et une sclérose	60
Figure 22 : Bilan orthodontique initial d'une patiente atteinte d'OI présentant une classe III squelettique	64
Figure 23 : Bilan orthodontique de fin de traitement après chirurgie orthognathique chez une patiente atteinte d'OI présentant une classe III squelettique.....	65

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de Sillence.....	6
Tableau 2 : Classification modifiée par Glorieux et Rauch.....	8
Tableau 3 : Classification génétique de l'ostéogenèse imparfaite.....	9
Tableau 4 : Classification de van Dijk et Sillence.....	10
Tableau 5 : Classification de l'ostéogenèse imparfaite selon la nosologie internationale des maladies osseuses.....	11
Tableau 6 : Classification complétée par le groupe de travail du PNDS de l'ostéogenèse imparfaite .	12

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie - Montrouge

Professeur Elvire LE NORCY

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Ostéogénèse imparfaite : diagnostic, prise en charge et spécificités en orthopédie dento-faciale

Résumé :

L'ostéogénèse imparfaite (OI), également appelée « maladie des os de verre », est une affection rare d'origine génétique. Elle est caractérisée par une faible masse osseuse et une fragilité osseuse augmentée. La prévalence à la naissance est estimée à 1 pour 10 000 à 20 000 personnes. Dans la plupart des cas, l'OI est due à une anomalie du collagène de type I mais d'autres molécules ont été mises en cause. Il existe plusieurs phénotypes reflétant différents niveaux de sévérité, associant des signes squelettiques (fragilité osseuse, insuffisance staturale, déformations squelettiques) et extra-squelettiques (laxité ligamentaire, sclérotiques bleutées, surdité, anomalies dentaires...). Le diagnostic est clinique et radiologique. Il doit être évoqué devant des fractures répétées survenant dans des contextes de traumatismes modérés. Le diagnostic peut être conforté par une analyse moléculaire. La prise en charge sera pluridisciplinaire (rhumatologique, orthopédique, respiratoire, neurologique, ORL, cardio-vasculaire, odontologique) et coordonnée par le généticien clinicien ou le médecin spécialiste de la maladie. Cette pathologie constitue un défi pour l'orthodontiste qui pourra être confronté selon les cas à une insuffisance de développement du maxillaire, une classe III squelettique et dentaire, des occlusions inversées, des béances ou encore des inclusions dentaires. Il faudra également prendre en compte pour la thérapeutique les effets secondaires des bisphosphonates, traitement médical de référence à ce jour.

Discipline :

Orthopédie dento-faciale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

Maladies osseuses -- Dissertation universitaire ; Prise en charge personnalisée du patient -- Dissertation universitaire ; Ostéogénèse imparfaite -- Thèses et écrits académiques ; Orthodontie -- Thèses et écrits académiques

English keywords (MeSH) :

Bone Diseases -- Academic Dissertation ; Case Management -- Academic Dissertation

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge