

Osteogénèses imparfaites

Alice Goldenberg

Génétique médicale CHU de Rouen

Centre de compétence Maladies osseuses constitutionnelles



Journée du centre de Référence des maladies rares du Calcium et du phosphore


17-11-2020

Quelques généralités

- Pathologie **nettement moins rare** que les autres Maladies Osseuses Constitutionnelles
- prévalence 1/10 000 à 1/20 000

- Pathologie du **Collagène de type 1**
- Grande **hétérogénéité clinique**
 - Formes cliniques différentes
 - Tout un spectre de sévérité
- **Hétérogénéité génétique** : plusieurs gènes impliqués

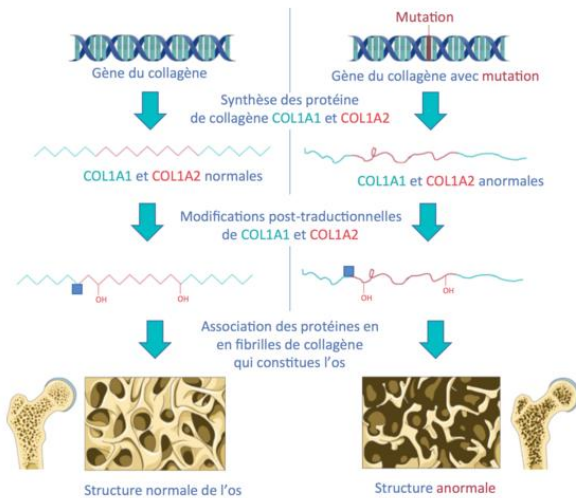
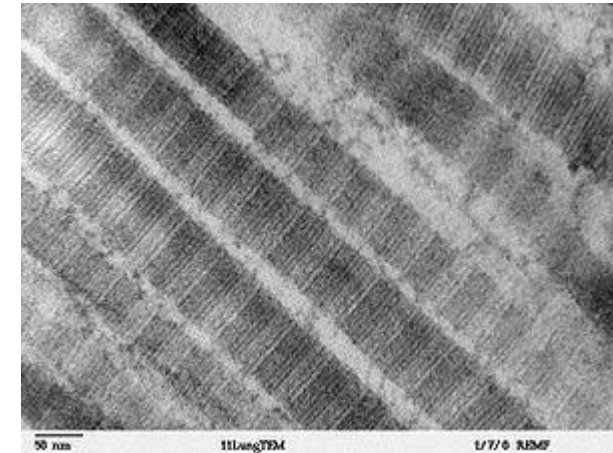
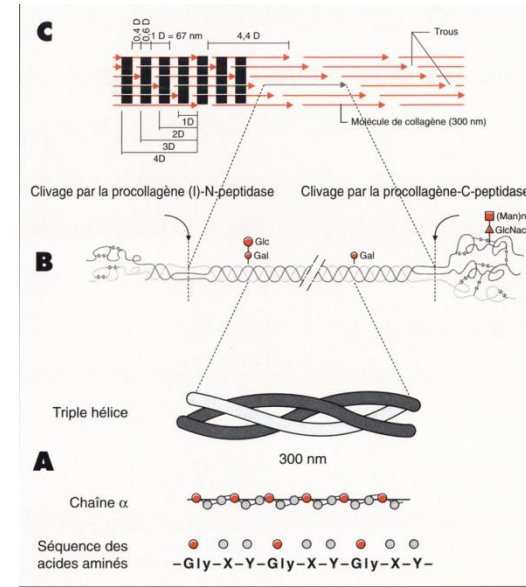
Gènes impliqués

- *COL1A1*
 - *COL1A2*
- 
- environ 75 % des mutations identifiées

- Nombreux gènes plus récemment découverts
- Actuellement une vingtaine de gènes

(*IFITM5, PH4B, CRTAP, LEPRE1, PPIB, FKBP10, SERPINH1, SP7/OSX, SERPINF1, BMP1, FAMM46A.....*) responsables de différentes formes cliniques entrant dans le cadre de l'OI

- Structure même du collagène
- Modification post – transcriptionnelles
- Minéralisation
- Développement des ostéoblastes



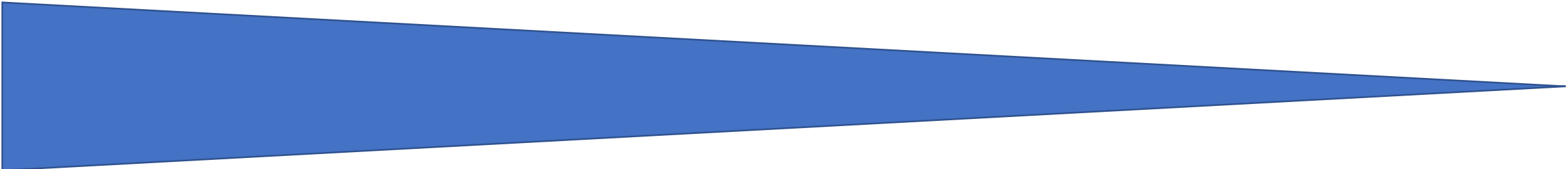
M. post-traductionnelles du COL1

- CRTAP (CRTAP)
- LEPRE1 (Leprecan)
- PPIB (Cyclophilin B)
- FKPB10 (FKPB65)
- SERPINH1 (HSP47)
- BMP1
- PLOD2
- SEC24D
- TMEM38B

Minéralisation & dvp des ostéoblastes

- BMP1
- WNT1
- SP7
- CREB3L1
- TAPT1
- SPARC
- PLS3 (XL)
- MBTPS2 (XL)
-

Spectre clinique



Formes létales

formes sévères

formes modérées

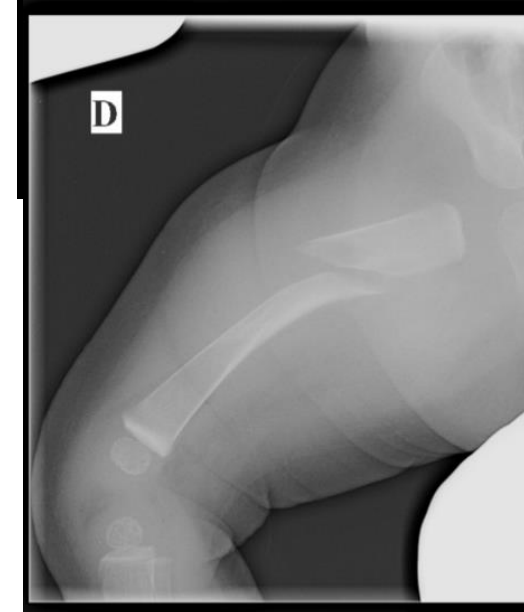
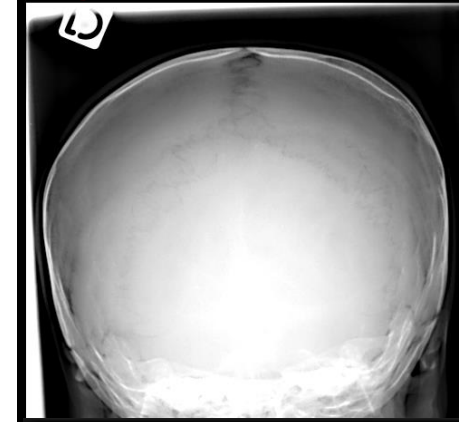
formes légères



Le diagnostic est clinico radiologique



- Le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite repose sur un **faisceau d'arguments** : c'est l'association de
 - fractures
 - sclérotiques bleutées/grisâtres
 - hyperlaxité ligamentaire
 - Déformations squelettiques
 - insuffisance **staturale** relative
 - **surdité** plus ou moins sévère de l'adulte habituellement
 - peau transparente et **hématomes faciles**;
 - **dentinogénèse imparfaite**,
 - anomalies cardiaques valvulaires (rares).
 - Diagnostic posé chez un apparenté au **1^{er} degré**



Documents de référence



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

OSTEOGENESE IMPARFAITE

Texte du PNDS

Centre de Référence
Maladies Osseuses Constitutionnelles

Filière OSCAR

février 2017

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_osteogenese_imparfaite.pdf

Ostéogenèse imparfaite



Incontournables à surveiller

- Douleur
- Éducation / fractures
- Activité physique
- Intégration socio-éducative / Projet d'Accueil Individualisé (PAI)
- Statique du rachis et des membres
- Vitamine D
- Audition
- Fonction respiratoire

Classification

La sévérité d'une Ostéogenèse imparfaite est évaluée cliniquement, en prenant en compte plusieurs facteurs :

- Nombre annuel de fractures
- Fractures / tassements vertébraux
- Déficit statural
- Déformations (tronc et membres)
- Protrusion acétabulaire
- Impression basilaire
- Aspect radiologique

Centres de référence



cr.moc@nck.aphp.fr

Le diagnostic d'Ostéogenèse imparfaite est un diagnostic principalement clinico-radiologique, pouvant être conforté par un diagnostic moléculaire. La première consultation de génétique aborde les grandes lignes du diagnostic, du suivi, la conduite à tenir en cas de fracture et explique le conseil génétique. Elle doit être réalisée dans un centre expert de référence ou de compétence Maladies Osseuses Constitutionnelles. Les consultations médicales sont adaptées à l'âge et au degré de sévérité. La prise en charge multidisciplinaire doit être coordonnée par un généticien clinicien ou un pédiatre spécialiste de la pathologie. L'accueil en collectivité (crèche, école, lieux professionnels) doit être préparé et éventuellement adapté. Les informations sur l'association ADI, sur les protocoles thérapeutiques et sur la recherche sont disponibles sur le site OSCAR.

Consultations	Examens cliniques et complémentaires	Prise en charge
De 0 à 6 mois		
Pédiatre / Généticien clinicien	Examen clinique (confort, mensurations, examen neurologique) Évaluation du grade clinique Lien avec le médecin traitant Conseil génétique à la famille	• Vitamine D • Conduite à tenir (manipulations, habillage, signes de fracture, antalgie) • Présentation de l'équipe multidisciplinaire
Orthopédiste	Mobilité, statique du dos et des membres Évaluation des fractures Tonus axial et périphérique Radiographies initiales (membres, rachis, crâne, bassin)	• Explication des étapes du suivi personnalisé • Conseils en cas de fracture
Selon besoin ORL Psychologue Endocrinologue Médecin de la douleur	Biologie : Phosphatases alcalines, 25-OH-VITD, parathormone Étude moléculaire Socio-éducatif : Rédaction d'un PAI* si crèche Dossiers MDPH* demande ALD* Imagerie : IRM de la charnière	• Antalgiques • Bisphosphonates

De 6 mois à 3 ans		
Pédiatre / Généticien clinicien (tous les ans, plus fréquent si besoin)	Examen clinique (confort, mensurations, examen neurologique) Rédaction d'un PAI* pour l'école	
Orthopédiste (tous les ans, plus fréquent si besoin)	Mobilité, statique du dos et des membres Évaluation des fractures Évaluation de la nécessité d'encouage télescopique des os longs Radiographies du rachis cervical à 12 mois Radiographies du rachis dorso-lombaire à 24 mois	• Vitamine D • Laitages
ORL (à 24 mois avant si besoin)	Recherche d'otite séro-muqueuse Audiométrie	
Pédodontiste (à 24 mois)	Apprécier la présence ou non d'une dentinogenèse imparfaite	

Iles Bases de l'os, du calcium et du cartilage, Avril 2017

https://filiere-oscar.fr/fileadmin/user_upload/fiche-osteogenese-imparfaite.pdf

Classifications

- De **nombreuses classifications différentes** dans la bibliographie
- Classification de **SILLENCE** est celle qui est la plus utilisée

Plus de 9 entités cliniques différentes décrites

on retient pour la pratique

- des formes **d'ostéogénèses imparfaites classiques** pour la +part dominantes
- mais des **formes sévères ou létales liées** à des gènes récessifs
- **des formes rares particulières** dites syndromiques (Bruck, pseudogliomes, Cole Carpenter)

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>PPIB</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>PPIB</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 AR XLR AR AR AR AR AR AR AR AR AR

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

Type	Sévérité	Phénotype	Génotype potentiellement associé	Mode d'hérédité
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 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

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

Formes rares particulières à reconnaître

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.

1 | Genetic classification of osteogenesis imperfecta

Mutated gene	Encoded protein	Osteogenesis imperfecta type based on the genetic classification	Inheritance	OMIM	Clinical characteristics
<i>Impairment of collagen synthesis and structure</i>					
COL1A1 or COL1A2	Collagen α1(I) (COL1A1) or α2(I) (COL1A2)	I, II, III or IV*	AD	• 166200 • 166210 • 259420 • 166220	Classic phenotype (see BOX 1)
<i>Compromised bone mineralization</i>					
IFITM5	Bone-restricted interferon-induced transmembrane protein-like protein (BRIL; also known as IFM5)	V	AD	610967	Normal-to-severe skeletal deformity, intraosseous membrane ossifications, radiodense band and radial head dislocation, normal-to-blue sclerae and sometimes hearing loss
SERPINF1	Pigment epithelium-derived factor (PEDF)	VI	AR	613982	Moderate-to-severe skeletal deformity, the presence of osteoid, fish-scale appearance of lamellar bone pattern and childhood onset
<i>Abnormal collagen post-translational modification</i>					
CRTAP	Cartilage-associated protein (CRTAP)	VII	AR	610682	Severe rhizomelia with white sclerae
P3H1 (previously known as LEPRE1)	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	VIII	AR	610915	
PIIB	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B (PPIase B)	IX	AR	259440	Severe bone deformity with grey sclerae
<i>Compromised collagen processing and crosslinking</i>					
SERPINH1	Serpin H1 (also known as HSP47)	X	AR	613848	Severe skeletal deformity, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, skin abnormalities and inguinal hernia
FKBP10	65 kDa FK506-binding protein (FKBP65)	XI	AR	610968	Mild-to-severe skeletal deformity, normal-to-grey sclerae and congenital contractures
PLOD2	Lysyl hydroxylase 2 (LH2)	No type	AR	609220	Moderate-to-severe skeletal deformities and progressive joint contractures
BMP1	Bone morphogenetic protein 1 (BMP1)	XII	AR	614856	Mild-to-severe skeletal deformity and umbilical hernia
<i>Altered osteoblast differentiation and function</i>					
SP7	Transcription factor SP7 (also known as osterix)	XIII	AR	613849	Severe skeletal deformity with delayed tooth eruption and facial hypoplasia
TMEM38B	Trimeric intracellular cation channel type B (TRIC-B; also known as TM38B)	XIV	AR	615066	Severe bone deformity with normal-to-blue sclerae
WNT1	Proto-oncogene Wnt-1 (WNT1)	XV	• AR • AD	• 615220 • Unknown	Severe skeletal abnormalities, white sclerae and possible neurological defects
CREB3L1	Old astrocyte specifically induced substance (OASIS; also known as CR3L1)	XVI	AR	616229	Severe bone deformities
SPARC	SPARC (also known as osteonectin)	XVII	AR	616507	Progressive severe bone fragility
MBTPS2	Membrane-bound transcription factor site-2 protease (S2P)	XVIII	XR	Unknown	Moderate-to-severe skeletal deformity, light blue sclerae, scoliosis and pectoral deformities

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

*Classic types of osteogenesis imperfecta, as outlined in BOX 2.

Diagnostic moléculaire

- Séquençage haut débit dans des panels de gènes
 - Dr Mornet Versailles
 - Dr Collet Trousseau
 - Dr Guiochon-Mantel

 - Dr Rondeau Necker

- Exomes Formes exceptionnelles / panel neg

Diagnostic moléculaire

- Séquençage haut débit dans des panels de gènes
 - Dr Mornet Versailles / hypophosphatasie
 - Dr Collet Trousseau / ostéoporoses juvéniles
 - Dr Guiochon-Mantel Le Kremlin Bicêtre / métab phosphocalcique
 - Dr Rondeau Necker Formes graves projets DPN ou DPI formes récessives

- Exomes Formes exceptionnelles / panel neg

Intérêt du diagnostic moléculaire

- Classer la pathologie
- Adapter les traitements en fonction
- Établir le conseil génétique

Conseil génétique

- **Formes dominantes autosomiques** 85 % (*COL1A1 COL1A2 IFITM P4HB*)

Héritées

- Risque de transmission de 1 sur 2

De novo

- Risque de récurrence de l'ordre de 3 à 6 % pour un autre enfant

Mosaïque constitutionnelle chez un parent

- **Formes récessives autosomiques** (nombreux gènes)

- Risque de 1 sur 4

- **Formes liées à l'X** (gènes *PLS3 MBTPS2*)

- Risque de 1 sur 2 à chaque garçon

Diagnostic prénatal – situation 1

Quand il y a un premier cas dans la famille

Parcours en cs de génétique

- **Évaluation multidisciplinaire de la sévérité chez le cas index**
 - qualité de vie
 - réponse au traitement
 - handicap sur le long terme
- **Anticiper** : avant grossesse si possible
- Souvent **plusieurs cs de génétique sont demandées**
- Cs **psychologue** de génétique

- Préparation de la naissance
- **ou Présentation au CPDP** avant grossesse ou en début de grossesse

Diagnostic prénatal – situation 1

Quand il y a un premier cas dans la famille

Le couple n'avait pas encore réfléchi et la **grossesse est en cours**

- **Parcours en cs de génétique**

- Évaluation multidisciplinaire de la sévérité chez le cas index

- qualité de vie
- réponse au traitement
- handicap sur le long terme

- Souvent plusieurs cs de génétique sont demandées

- Cs psychologue de génétique

- Préparation de la naissance

- Un DPN est fait (biopsie de trophoblaste 12 SA ou amniocentèse 16 SA)

- **si une IMG est souhaitée** si fœtus atteint et **si le CPDP est d'accord**

Diagnostic prénatal – situation 2

Quand il n'y a pas de cas dans la famille : découverte sur signe d'appel

- Le couple est **sous le choc** de l'hypothèse
- Chercher les **signes de gravité** : deux situations
 - signes de **léthalité**
 - Pas de **signes de léthalité**
- **En l'absence de signes de léthalité** : il existe **des incertitudes** diagnostiques et pronostiques
- **Prendre le temps** de l'information complète multidisciplinaire
- Parcours en cs de génétique
 - Évaluation multidisciplinaire de la sévérité
 - qualité de vie
 - réponse au traitement
 - handicap sur le long terme
 - Souvent plusieurs cs de génétique sont demandées
 - Cs psychologue de la maternité ou du service de génétique

Contrôles écho référente

Confirmation voute très peu minéralisée

Os longs très incurvés, probable fracture

DDG selon Écho au 1er trim: 30.06.2017

Soit un AG corrigé de: 24 SA + 4 Js

BILAN BIOMETRIQUE

Diamètre bipariétal (BIP)	62,7	mm	58 ème percentile
Périmètre crânien (PC)	220,9	mm	43 ème percentile
Périmètre abdominal (PA)	194,4	mm	34 ème percentile
Longueur fémorale (LF)	39,7	mm	< 5 ème percentile
Cervelet transversal	29,2	mm	92 ème percentile
Humerus g.	38,6	mm	20 ème percentile
Pied	45,1	mm	
Radius g.	33,3	mm	31 ème percentile
Cubitus g.	37,7	mm	32 ème percentile
Tibia g.	37,0	mm	31 ème percentile
Péroné g.	32,3	mm	6 ème percentile
Poids foetal estimé (Hadlock (BIP-PC-PA-FL))	620	g (+/-15%)	
Percentile de croissance	12 ème percentile		

Croissance satisfaisante.

Bonne vitalité foetale.

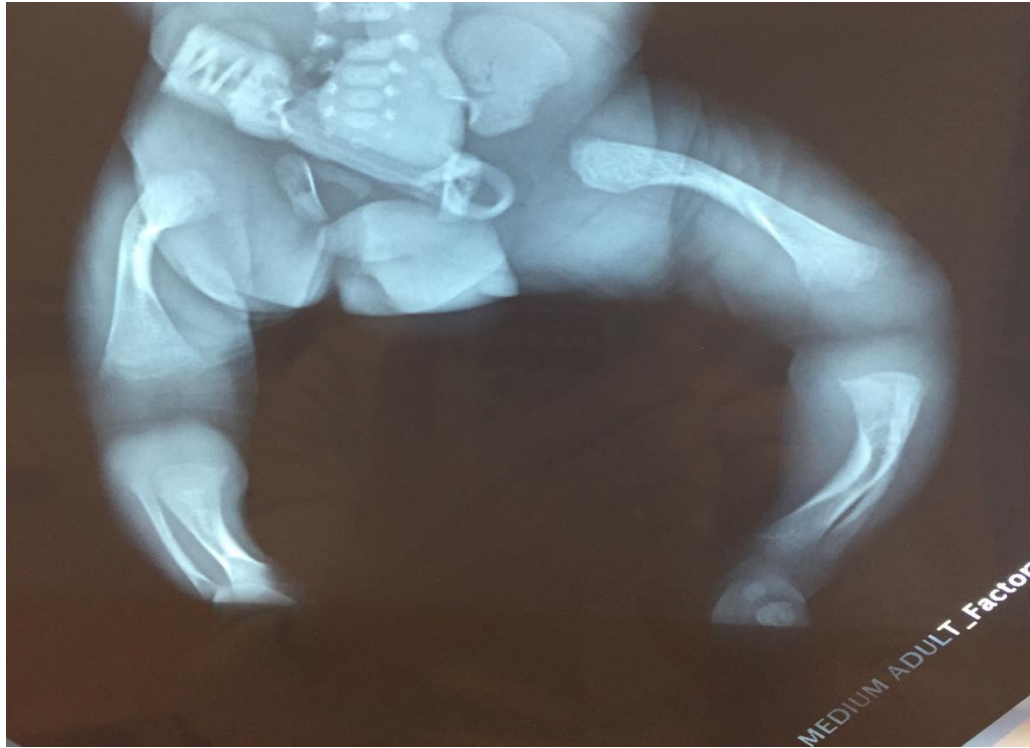
Les deux fémurs sont incurvés avec doute sur un trait de fracture à droite.

La fibula gauche a également une incurvation marquée. Ces os longs sont mesurés au 3ème percentile. Les autres os longs sont de taille normale.

Les côtes et le rachis sont d'aspect habituel. Les contours de la boîte crânienne sont d'aspect habituel.

L'hémisphère proximale cérébrale est bien visible. Pas de thorax étroit. Pas de polydactylie ni d'épiphyse ponctué.

Discussion du dossier au CPDPN



IMG 28 SA +5j

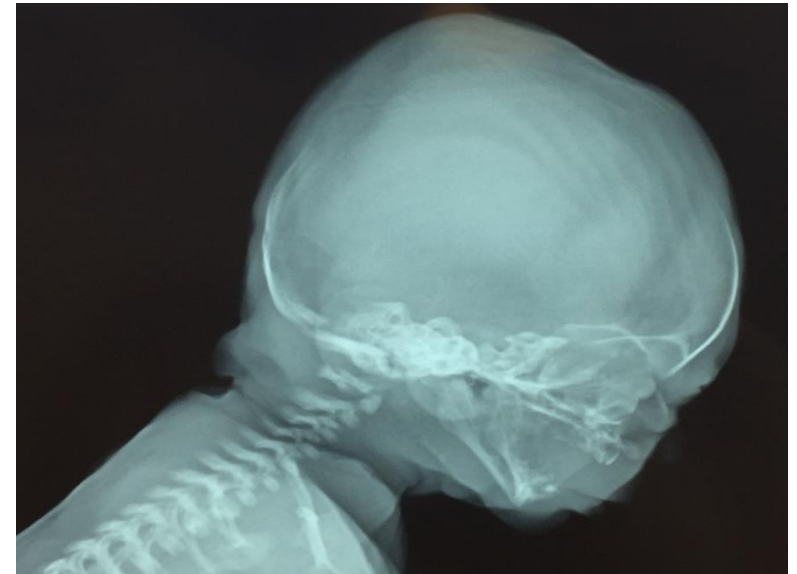
Radios : faible minéralisation osseuse

Rachis côtes normales

Incurvation fémorale possible fracture fémur

Fœtus eutrophe pour 28SA+5 j

Mis à part longueur fémoral (correspdt à 25SA)



Diagnostic d'ostéogenèse imparfaite dans une **forme sévère (non létale) confirmé par la mise en évidence d'une mutation *de novo* sur le gène COL1A1**

Grossesse suivante

Risque de récurrence de l'ordre de 5 à 10 %, lié au risque de mosaïque germinale

Discussion avec le couple de :

Faire un DPN par amniocentèse après 16 SA avec un diagnostic de certitude vers 17 SA

Ou de faire une surveillance échographique sans geste invasif et s'il y avait des signes d'appel , faire un DPN avec un diagnostic de certitude vers 24-25 SA mais possibilité de signes osseux assez tardifs.

Diagnostic présymptomatique chez l'enfant après la naissance

Quand il existe une OI chez un des deux parents

- Parcours en **cs de génétique**
 - plusieurs cs de génétique sont utiles
 - Cs psychologue du service de génétique - Préparation psychologique
 - Adaptation du suivi médical si enfant atteint (pédiatre spécialisé)

 - Intérêt ou non du diagnostic, souvent avant l'âge de la marche

Conclusion

- Pathologie relativement fréquente dans les maladies rares
- **Variabilité** des formes cliniques
- Intérêt de la **multidisciplinarité**

- **Prudence** dans le conseil génétique
- Intérêt de l'analyse moléculaire
- Intérêt de bien avoir **intégré l'expression clinique** dans chaque famille pour rendre un **conseil génétique pertinent**.