

Ostéogénèse imparfaite

Transition et suivi adulte

Dr SENS Nicolas

Généralités : différents type d'OI

• Classification de Sillence

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 AR AR

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>PIIB</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 AR et AD
5	Variable, avec calcs hypertrophiques	Taille variable ; calcs 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.

- 90% : mutations monoalléliques gènes du COL1, 10% : récessives, autosomiques /bi-alléliques protéines métabolisme du COL1. gravité intermédiaire à sévère


Motifs de CS à l'âge adulte

- OI connue :
 - Douleurs > 80% de dlrs chroniques EVA 2,9 ALOIA
 - Désir de parentalité : Cs génétique
 - Désir de grossesse : évaluation risque respiratoire, obstétrical, rôle BPs...
- Découverte :
 - Fracture
 - Densité osseuse supposée basse (hyperclarté radio)
 - Diagnostic OI chez 1 enfant / membre famille

épidémiologie

- Expérience Parisienne Centre de référence des maladies rares (CRMR), des maladies osseuses constitutionnelles
- en 2016 : file active de 7 000 patients :
 - 82 % d'enfants
 - 18 % d'adultes (Cochin et Lariboisière)
 - Arrêt des suivis
 - Mauvaise perception, pense que PEC spécifique accomplie

Consultation de transition

- Changement d'équipe, de référent, parfois d'hôpital  anxiogène +++
- Préparation aux changements :
 - Devenir responsable de leur suivi
 - Acceptation nouvelle équipe, nouvelles modalités
 - Connaissance de maladie
 - Connaissance enjeux différents de ceux de l'enfance

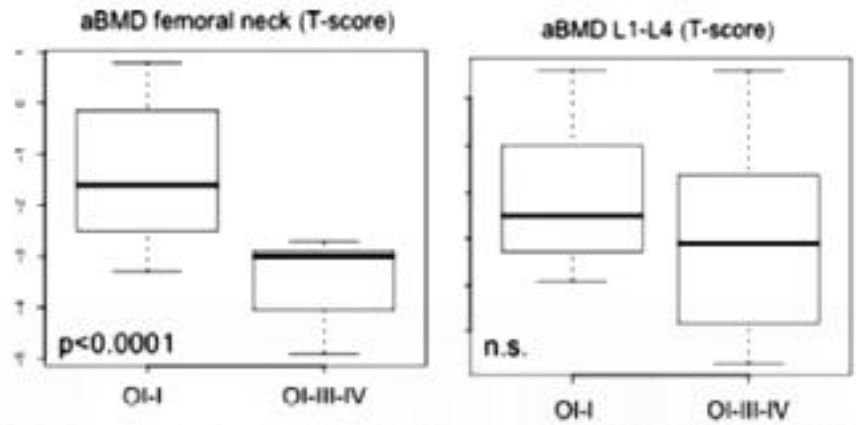
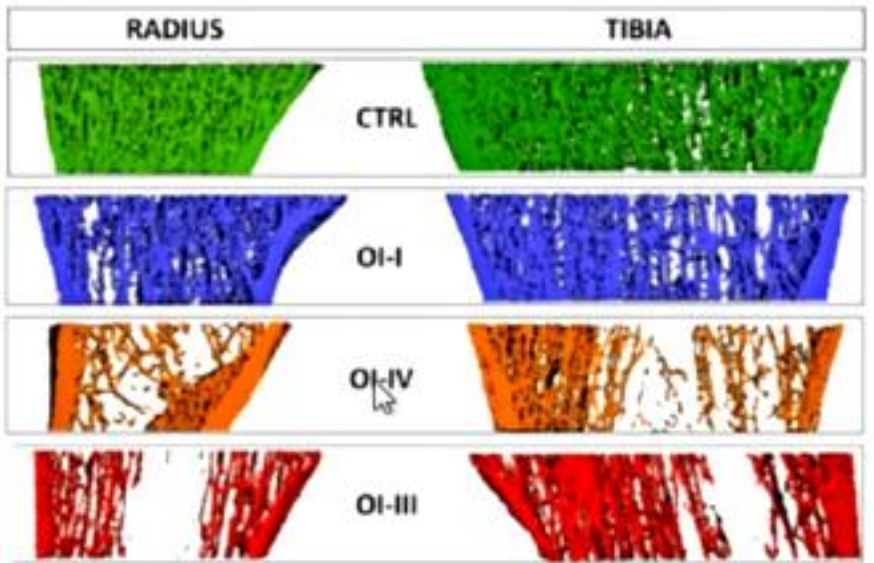
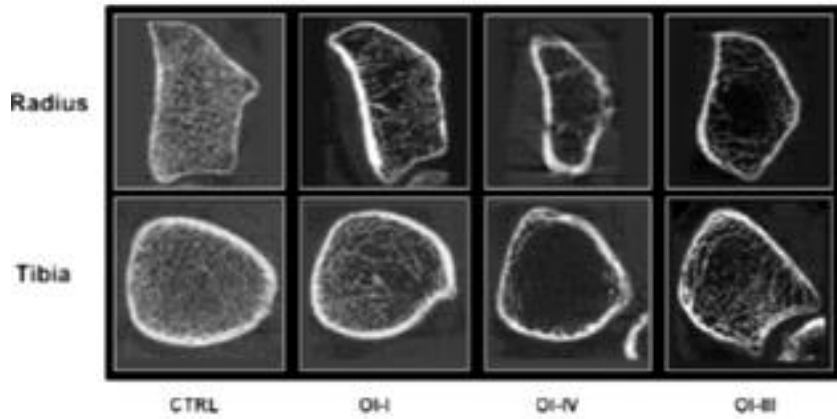
Consultation de transition

- Expliquer enjeux de la prise en charge adulte :
 - Maintenir l'état de santé
 - Préserver l'autonomie fonctionnelle
 - Assurer la continuité du suivi médical et chirurgical, coordination.
 - Adapter PEC psycho-sociale et accompagnement professionnel
 - PEC spécifiques : conseil génétique, grossesse

Consultation de transition

- Période :
 - Théorie 16 à 18 ans
 - Retardée : vulnérabilité, degré d'invalidité
- Pluridisciplinaire :
 - Médecin coordonnateur rhumatologue
 - Pneumologue, rééducateur, O.R.L, dentistes +/- CETD

Atteinte osseuse : corrélation génotype / phénotype?



Kocijan et al, *Osteoporosis International*, 2015, 26: 2431

Atteinte osseuse : incidence fracturaire

687 patients vs
3360 contrôlés
entre 1977 et 2012

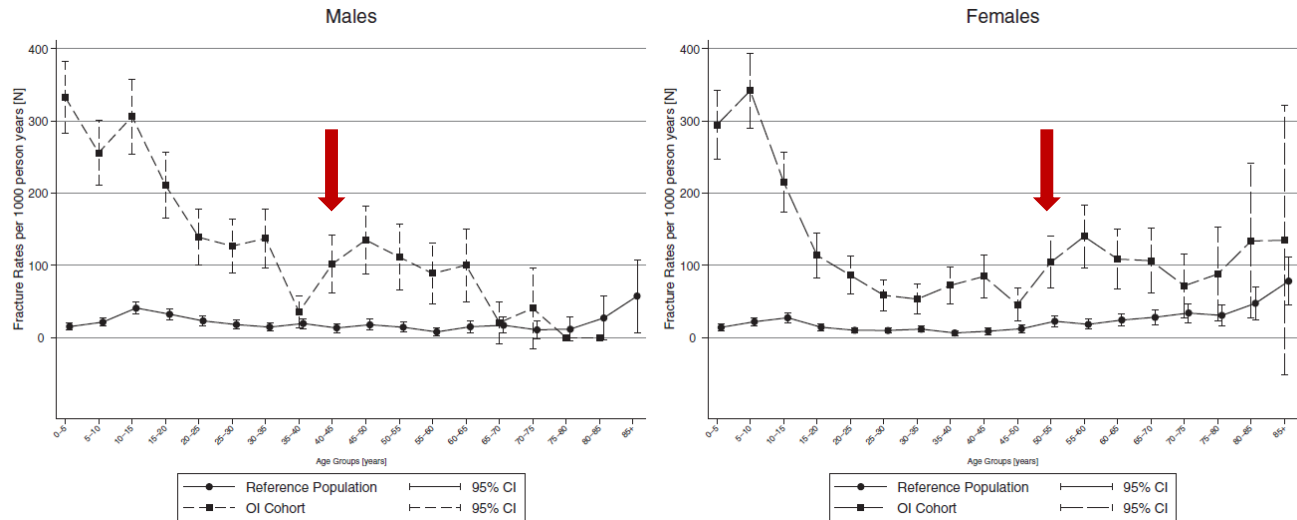


Table 3. Comparison of Fracture Rates by Age Group in the OI cohort and the reference population

	OI cohort			Reference population			IRR (95% CI)
	Fractures (n)	Person-years at risk	IR per 1000 person years (95% CI)	Fractures (n)	Person years at risk	IR per 1000 person years (95% CI)	
All							
0–19 years	1078	4610	233.9 (219.9–247.8)	531	24265	21.9 (20.0–23.7)	10.7 (9.6–11.9)
20–54 years	338	3988	84.8 (75.7–93.8)	277	20329	13.6 (12.0–15.2)	6.2 (5.3–7.3)
55+ years	150	1540	97.4 (81.8–113.0)	210	8735	24.0 (20.8–27.3)	4.1 (3.3–5.0)
Females							
0–19 years	515	2421	212.7 (194.3–231.1)	219	12403	17.7 (15.3–20.0)	12.1 (10.3–14.1)
20–54 years	160	2351	68.1 (57.5–78.6)	134	11617	11.5 (9.6–13.5)	5.9 (4.7–7.4)
55+ years	114	1019	111.9 (91.3–132.4)	168	5745	29.2 (24.8–33.7)	8.0 (5.6–11.4)
Males							
0–19 years	563	2188	257.3 (236.0–278.5)	312	11862	26.3 (23.4–29.2)	9.8 (8.5–11.2)
20–54 years	178	1637	108.7 (92.8–124.7)	143	8712	16.4 (13.7–19.1)	6.6 (5.3–8.2)
55+ years	35	521	69.1 (46.6–91.7)	42	2988	14.1 (9.8–18.3)	4.9 (3.2–7.7)

Sévérité des
fractures non
corrélée à sévérité
de l’OI

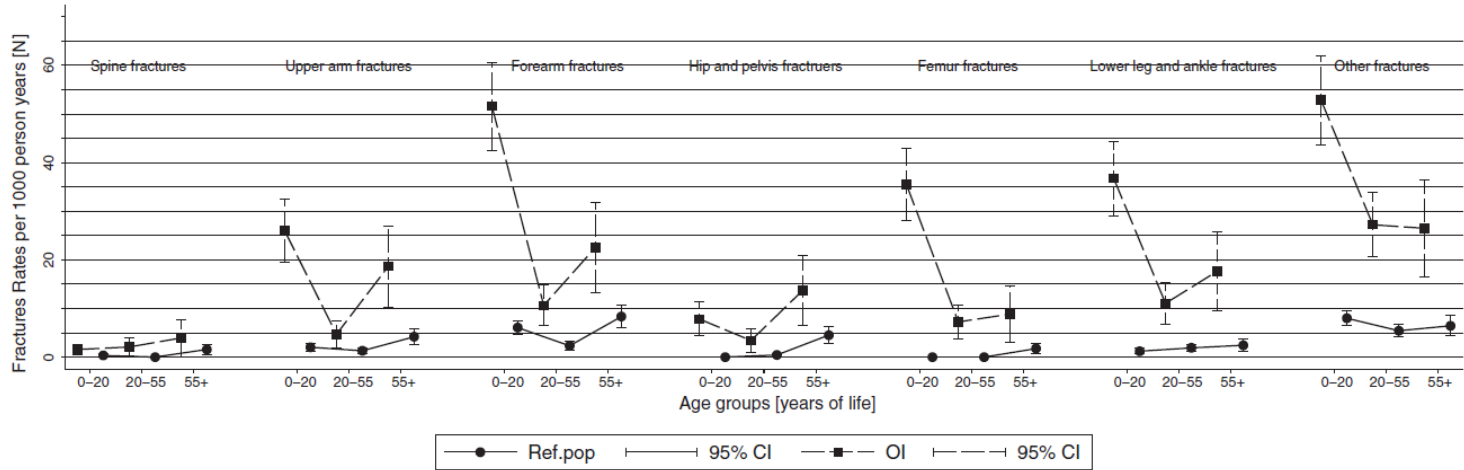
x4

x5

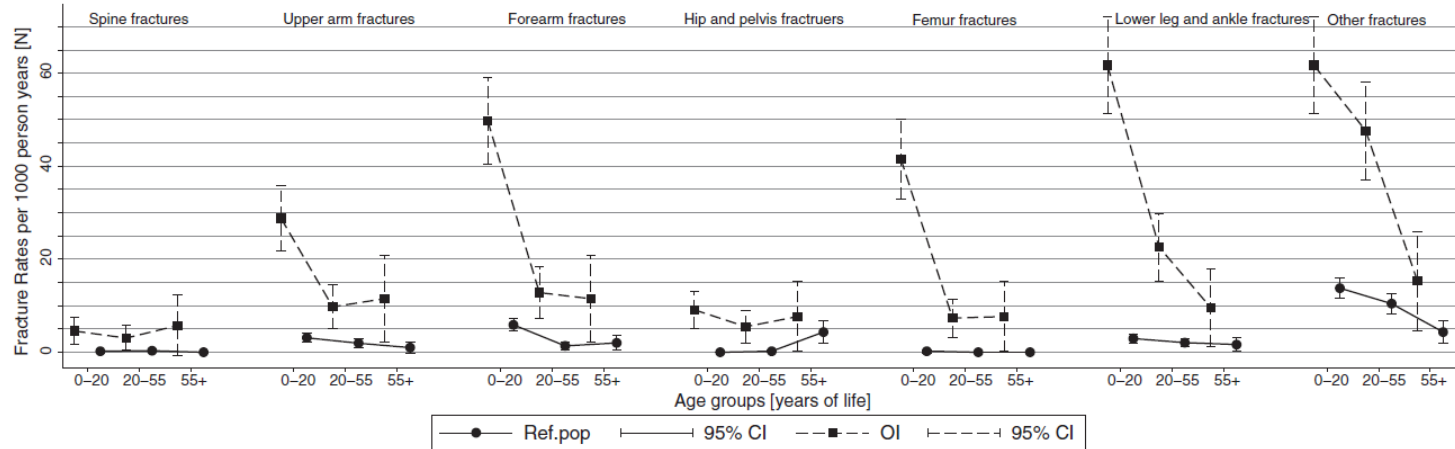
Because some of the participants could feature in more than one age strata, the numbers do not add to the total number of participants.
OI = osteogenesis imperfecta; IR = incidence rate; IRR = incidence rate ratio (calculated using a Poisson regression model).

Incidence fracturaire : répartition par site

Females
Fractures types over time



Males
Fractures types over time



Préserver l'autonomie fonctionnelle

- Faiblesse musculaire 37,7%
- Crampes 28%
- Hyperlaxité ligamentaire : ruptures tendineuses, récurvatum genoux, pied plat valgus
- Algodystrophies plus fréquentes

- *Rééducation, entretien musculaire*

Shapiro JR, Germain-Lee EL. Osteogenesis imperfecta: effecting the transition from adolescent to adult medical care. J Musculoskelet Neuronal Interact 2012;12:24-7.

Ogilvie-Harris DJ, Khazim R. Tendon and ligament injuries in adults with osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Br 1995;77:155-6.

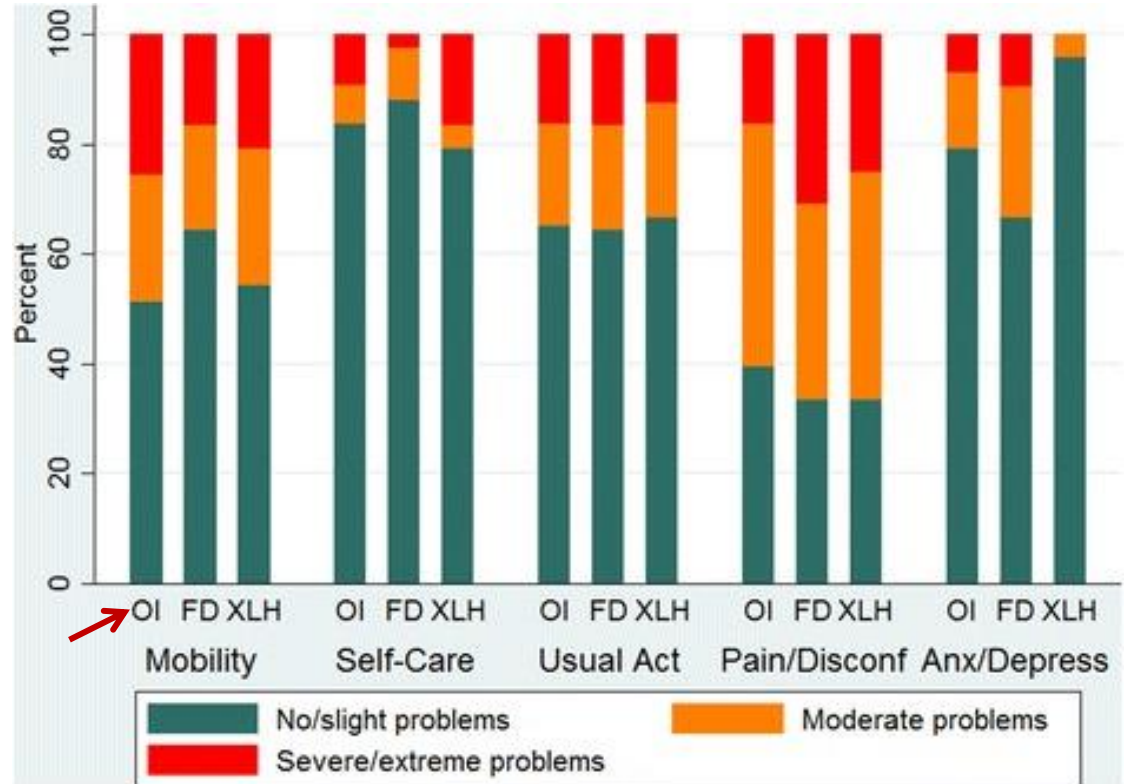
Karras D, Karargiris G, Vassilopoulos D, Karatzetzos C. Reflex sympathetic dystrophy syndrome and osteogenesis imperfecta. A report and review of the literature. J Rheumatol 1993;20:162-4.

Atteintes extra-osseuses

- Coordination
- Atteinte audition+++

QDV

	Mean	95% CI	OI severity p-value	Population p-value
General physical health				
	46.4	45.6-47.1		
	42.2	41.4-43.1	0.0001	0.0001
	39.8	38.3-41.4		
Pain intensity				
	45.7	44.9-46.4		
	47.0	46.1-48.0	0.007	0.0001
	47.8	45.7-49.8		
Pain interference				
	55.1	54.3-55.9		
	56.1	55.1-57.1	0.08	0.0001
	56.5	54.6-58.4		
General mental health				
	49.3	48.6-50.1		
	48.4	47.4-49.4	0.11	0.0002
	48.2	46.1-50.3		
Anxiety				
	51.5	50.7-52.3		
	52.5	51.4-53.5	0.007	0.0001
	54.3	52.2-56.3		
Depression				
	51.0	50.2-51.8		
	51.5	50.5-52.5	0.05	0.0001
	53.2	51.2-55.2		
Fatigue				
	52.1	51.2-52.9		
	53.5	52.4-54.6	0.06	0.0001
	53.3	51.3-55.4		
Access to help				
	53.3	52.5-54.1		
	52.8	51.8-53.7	0.40	0.0001
	52.7	50.8-54.5		
Ability to participate socially				
	49.5	48.8-50.2		
	46.6	45.8-47.4	0.0001	0.0001
	45.8	44.3-47.3		
Satisfaction with social roles				
	52.1	51.3-52.9		
	49.5	48.6-50.5	0.0001	0.01
	47.1	45.4-48.9		
Satisfaction with sexual activity				
	50.3	49.2-51.4		
	46.8	45.4-48.2	0.0001	0.0007
	44.4	41.4-47.4		
Sleep disturbance				
	50.2	49.5-51.0		
	51.7	50.7-52.7	0.01	0.002
	52.1	50.2-54.0		



Traitements à visée osseuse

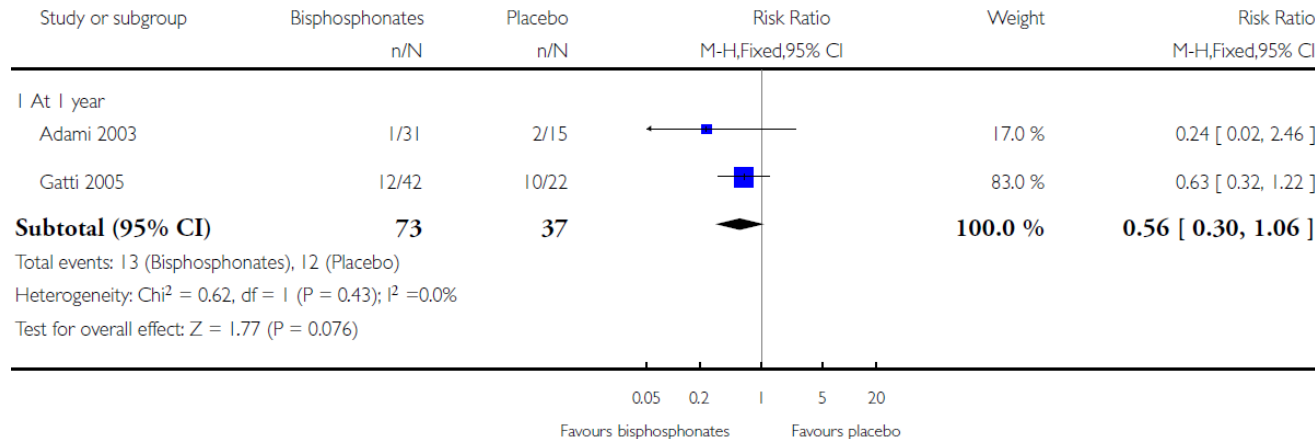
- Bisphosphonates IV ou PO

Analysis 2.1. Comparison 2 IV bisphosphonates versus placebo or no treatment, Outcome 1 Number of participants with at least one fracture.

Review: Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta

Comparison: 2 IV bisphosphonates versus placebo or no treatment

Outcome: 1 Number of participants with at least one fracture



- Amélioration BMD
- pas de preuve de diminution fracture ou amélioration fonction, QDV, diminution douleur.

modelage

- Études de biopsie osseuse :
 - Augmentation du volume trabéculaire de 46% chez l'enfant après BPs
 - Augmentation seulement de 6,3% chez l'adulte

-> diminution du turnover osseux, pas d'excès de remodelage chez l'adulte.

Chez l'enfant, processus de modelage ou résorption n'est pas couplée à formation = *gain par anti-résorbeurs*.

 cibler période de haut remodelage (post-ménopause, immobilisation)

Shapiro JR, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry and parameters of bone turnover in adults with IA osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int 2003;72:103-12.

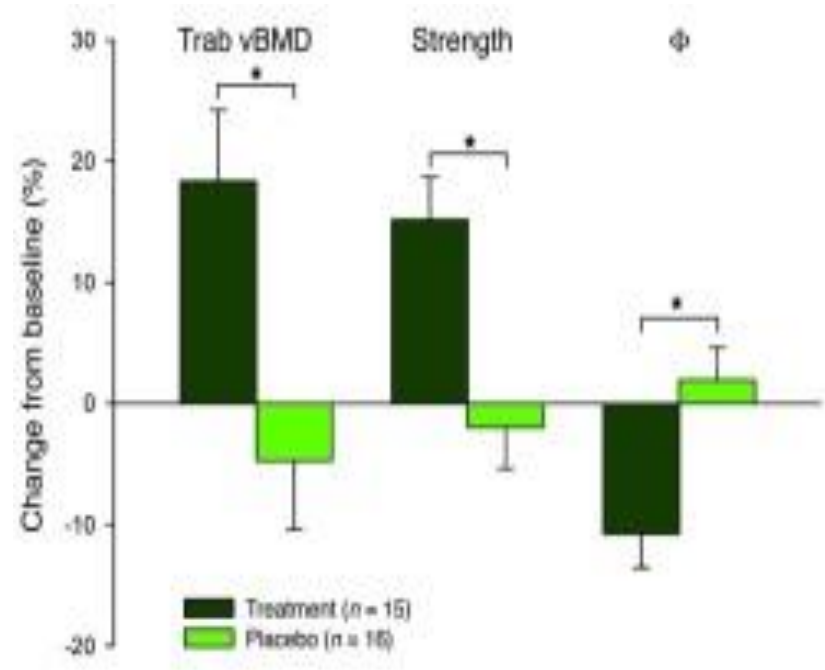
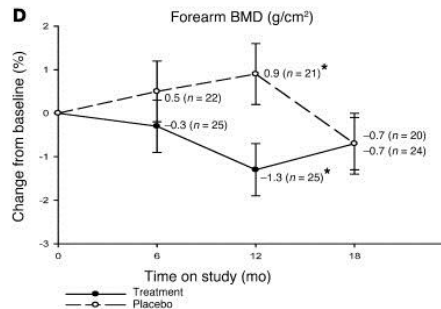
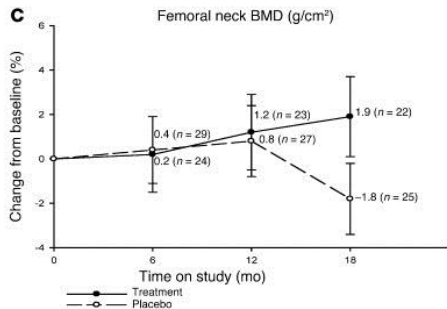
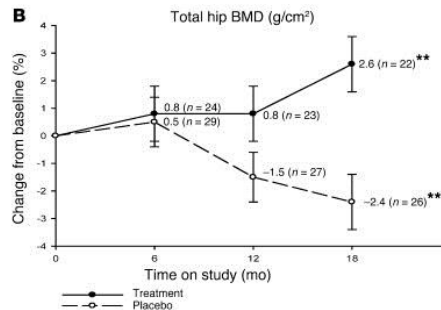
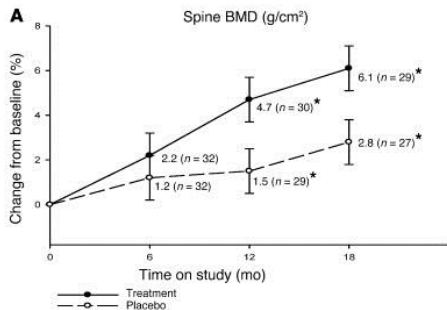
Rauch F, et al.. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. Bone 2000;26:581-9.

Traitements à visée osseuse

- tériparatide

DMO

HtQCT



Pas de données fracturaires

Résumé recommandations PNDS

Forme compliquée/sévère d'OI

<p>Age adulte</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rhumatologue (/ 3 ans) - Orthopédiste (/ 3 ans) - Méd. Physique et Réadaptation - ORL (/ 5 ans) - Dentiste (annuel) - Pneumologue (/ 3 ans) - Obstétricien spécialisé si grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs - Insuffisance staturale variable - Complications dentaires - Déficit auditif - Difficultés psychologiques - Surcharge pondérale 	<ul style="list-style-type: none"> - Radios selon besoin - Densitométrie osseuse si recrudescence fractures/tassements - Bilan phosphocalcique - Explorations fonctionnelles respiratoires et du sommeil tous les 1 à 2 ans si anormal - Audiométrie tous les 5 ans - Échographie cardiaque tous les 5 à 10 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamine D, laitages - Antalgiques - Anti-inflammatoires - Intégration professionnelle - Médicaments modulant le remodelage - Activité physique, kinésithérapie - Conseil génétique - Accompagnement psychologique - Accompagnement grossesse
-------------------	--	--	--	---