



Session 5 : Maladies rares

Titre : Actualités thérapeutiques dans l'ostéogenèse imparfaite

Auteur : Eugénie Koumakis (Paris)

Abstract

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est une maladie génétique rare caractérisée par une fragilité osseuse et des complications extra-osseuses. Elle est causée principalement par des mutations des gènes *COL1A1* et *COL1A2*, bien que des formes plus rares voire ultra-rares existent. L'OI se caractérise par une hétérogénéité clinique importante allant de formes gravissimes associant des déformations majeures, une fragilité osseuse extrême et un handicap important, à des formes de sévérité modérée sans perte d'autonomie. Pendant l'enfance, les fractures sont fréquentes et les enjeux sont liés à la prise en charge orthopédiques des fractures et la prévention de nouvelles fractures par des chirurgies enclouages des os longs, la prise en charge chirurgicale d'une scoliose, ainsi que l'administration de traitements à visée antifracturaire. Chez l'adulte, le rhumatologue est confronté soit au suivi de patients diagnostiqués dans l'enfance, soit à des diagnostics tardifs évoqués devant une ostéoporose atypique. Le risque fracturaire persiste chez l'adulte et augmente après 50 ans, en particulier chez la femme ménopausée. Il n'existe actuellement aucun traitement à visée étiologique spécifique de la maladie. Les bisphosphonates restent le traitement de première intention, avec un effet démontré sur la densité minérale osseuse, mais sans preuve robuste de réduction du risque fracturaire chez l'adulte. Les agents anaboliques, notamment le téraparatide, montrent une efficacité chez l'adulte surtout dans les formes modérées (OI type I). Le dénosumab donne des résultats densitométriques, avec un risque majeur d'hypercalcémie chez l'enfant. Les anticorps anti-sclérostine (romosozumab, setrusumab) constituent une voie thérapeutique prometteuse, avec des gains densitométriques significatifs mais des données encore limitées. De nouvelles voies thérapeutiques sont en cours de développement dans des modèles pré-cliniques, avec des résultats encourageants. La prise en charge de l'ostéogenèse imparfaite (OI) chez l'adulte repose sur une approche multidisciplinaire et personnalisée, tenant compte de l'âge du patient, du type et de la sévérité de l'OI, de l'évaluation des facteurs de risque associés, et de la densitométrie osseuse qui est associée au risque de fracture. Elle associe une supplémentation vitamino-calcique adaptée, ainsi que le dépistage et la prise en charge des comorbidités, sous la coordination du rhumatologue.

Références

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004 Apr 24;363(9418):1377-85. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16051-0. PMID: 15110498.
2. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, Gram J, Hermann AP, Langdahl B, Abrahamsen B, Brixen K. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2017 Jan;32(1):125-134. doi: 10.1002/jbmr.2920. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27448250.
3. Liu W, Lee B, Nagamani SCS, Nicol L, Rauch F, Rush ET, Sutton VR, Orwoll E. Approach to the Patient: Pharmacological Therapies for Fracture Risk Reduction in Adults With Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jun 16;108(7):1787-1796. doi: 10.1210/clinem/dgad035. PMID: 36658750; PMCID: PMC10271227.
4. Adami S et al (2003) Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 18(1):126–130 5.
5. Chevrel G et al (2006) Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 21(2):300–306
6. Orwoll ES et al (2014) Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 124(2):491–498 22.
7. Gatti D et al (2013) Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int* 93(5):448–452 23.
8. Leali PT et al (2017) Efficacy of teriparatide vs neridronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: a prospective randomized international clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab* 14(2):153–156
9. Hald JD et al (2023) Protocol of a randomised trial of teriparatide followed by zoledronic acid to reduce fracture risk in adults with osteogenesis imperfecta. *BMJ Open* 13(11):e078164
10. Lin X, Hu J, Zhou B, Wang X, Zhang Q, Jiang Y, Wang O, Xia W, Xing X, Li M. Efficacy and Safety of Denosumab vs Zoledronic Acid in OI Adults: A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 17;109(7):1873-1882. doi: 10.1210/clinem/dgae012. PMID: 38181430; PMCID: PMC11180512.
11. Glorieux, F.H., et al., Setrusumab for the Treatment of Osteogenesis Imperfecta (OI): Results from the Phase 2b ASTEROID Study. *J Bone Miner Res*. 36.