

La maladie des os de verre

L'espoir des bisphosphonates

Laure Joumel

L'ostéogenèse imparfaite, surnommée maladie des os de verre, est une affection osseuse constitutionnelle qui est responsable d'une fragilité du squelette. Les formes viables sont dites maladie de Lobsstein, par opposition aux formes sévères ou létales, appelées maladie de Porak et Durante. Ces termes, ainsi que la classification de Marroteaux, sont peu à peu abandonnés car ils entretiennent la confusion, empêchant un rapprochement international des observations effectuées sur cette maladie.

L'ostéogenèse imparfaite est ce que l'on appelle une maladie orpheline ou rare. Une maladie est désignée « rare » lorsqu'elle touche moins d'un habitant sur 2 000, soit pour la France, moins de 30 000 personnes. Ces maladies sont les abandonnées de la médecine et souffrent d'un déficit de connaissances médicales. En effet, le nombre insuffisant de malades recensés ne permet pas une validation scientifique des résultats de la recherche. Et c'est là où réside le problème... Les personnes atteintes ont trop peu d'espoir de voir un médicament efficace se développer. Du fait de leur rareté, ces maladies sont jugées « non rentables » par les laboratoires de l'industrie pharmaceutique. Dans le cas de l'ostéoge-

nèse imparfaite, l'espoir d'un quotidien meilleur est né avec le traitement par les bisphosphonates.

L'ostéogenèse imparfaite

Les symptômes de la maladie

Les fractures à répétition sont les symptômes les plus éprouvants et visibles de la maladie quel que soit son stade. Au-delà, l'ostéogenèse imparfaite présente de très nombreuses différences de gravité suivant les formes. Certaines d'entre elles vont provoquer des déformations osseuses avec des conséquences plus ou moins sévères (défaut de croissance et déviation vertébrale), alors que d'autres sont relativement bénignes avec une croissance sensiblement normale.

Son origine : une mutation du collagène de type I

Une mutation génétique est un changement ou une altération se produisant dans un gène et l'empêchant de

Encadré 1

L'Association de l'Ostéogenèse Imparfaite fête ses 20 ans cette année

L'hippocampe est l'emblème de l'association car c'est un petit animal marin qui, hors de l'eau, se casse comme les « personnes OI », selon l'expression familièrement employée. La couleur verte représente l'espoir, et le jaune, la fragilité. Les raies vertes et jaunes sont décalées pour rappeler la fracture osseuse.

Cela représente bien l'AOI : l'espoir et la revendication d'être soi-même avec la maladie. Nicole Champavier, grand-mère d'une petite OI de cinq ans et présidente de l'AOI, présente l'association.

Pourquoi cette association ?

Devant la méconnaissance générale de cette pathologie, notre association s'est donnée pour mission essentielle de rompre l'isolement que la rareté et la méconnaissance de la maladie entraînent et d'instaurer un lien d'écoute et de rencontre entre ses membres.



Nicole Champavier, présidente de l'AOI. ©L. Joumel

Une de nos actions importantes pour cela est l'organisation des Journées nationales de l'ostéogenèse imparfaite qui ont lieu chaque année dans une ville différente.

Comment s'organise-t-elle ?

L'AOI, dont le rayonnement est national, est organisée autour d'un Conseil d'administration et

d'un Conseil scientifique, et regroupe les malades, les familles, ainsi que tous ceux qui acceptent de prendre en charge cette maladie rare. Elle compte environ 700 adhérents. Ses ressources, toujours insuffisantes, proviennent des cotisants et des dons de sympathisants. Elle ne fait

l'objet d'aucune subvention officielle régulière. Nous sommes donc tous bénévoles sauf Nadine Dault et Nathalie Bertin, secrétaires, les clefs de voûte de l'association ! Les Français sont pourtant touchés par les maladies rares et des manifestations comme le Téléthon sont toujours un succès, mais l'AOI ne bénéficie pas de retombée directe.

Quel est son objectif ?

Grâce à son Conseil scientifique, l'AOI apporte notamment son soutien au développement de nouveaux médicaments. Par ailleurs, elle possède l'agrément d'« Organisme de formation ». C'est-à-dire que nous organisons tous les ans une journée de formation et d'information sur cette maladie rare, régulièrement suivie par des médecins et du personnel paramédical.

Le prochain défi de l'association est l'élaboration d'un protocole uniformisé européen sur l'utilisation des bisphosphonates chez les enfants.

• Pour en savoir plus :

Association de l'Ostéogenèse Imparfaite. Tél. : 03 22 66 84 70.
www.aoi.asso.fr



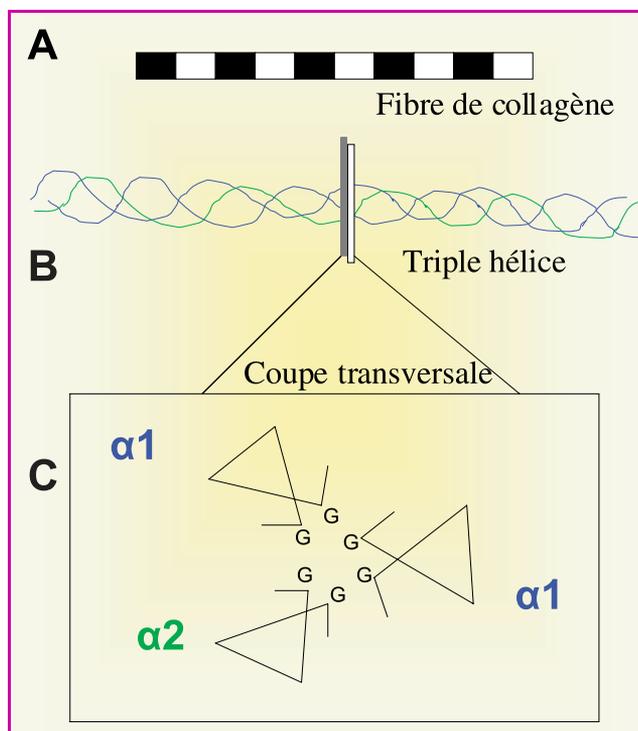


Figure 1 - Organisation des fibres et molécules du collagène.

A : représentation d'une fibre de collagène en microscopie électronique. Les zones noires correspondent au trou formé entre les molécules ; B : une molécule de collagène. Les deux chaînes $\alpha 1$ sont en bleu et la chaîne $\alpha 2$ en vert ; C : coupe transversale d'une triple hélice de collagène. Les « G » correspondent aux résidus glycine, localisés à l'intérieur de l'hélice.

fonctionner. Dans 90 % des cas d'ostéogenèse imparfaite, une mutation génétique du collagène de type I est responsable de la fragilité osseuse. La trame de l'os est constituée de protéines organisées en fibres (collagène de type I lui conférant sa résistance à l'étirement) dans laquelle viennent se déposer des cristaux d'hydroxyapatite (formule moyenne : $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Le collagène confère à l'os une consistance caoutchouteuse et l'apatite, une apparence calcaireuse ainsi qu'une certaine friabilité. La substance fondamentale de l'os est, elle, composée de plusieurs types de cellules : les ostéoblastes qui assurent sa formation, et les ostéoclastes qui digèrent le tissu osseux. C'est cet équilibre dynamique entre ces cellules qui est touché dans cette

maladie. En fait, les ostéoclastes prennent le dessus, d'où la fragilité du squelette. En microscopie électronique, les fibres de collagène élémentaires présentent une striation périodique ou fibrilles, groupées parallèlement en faisceau (figure 1). Les molécules de collagène de type I sont formées par trois chaînes polypeptidiques qui s'enroulent en triple hélice. Il s'agit de deux chaînes $\alpha 1$ et d'une chaîne $\alpha 2$ qui sont codées respectivement par les chromosomes 17 et 7. Ces trois chaînes sont elles-mêmes hélicoïdales, ce qui forme un vide où, une fois sur trois, un résidu d'acide aminé vient s'y positionner, soit au cœur de la triple hélice. C'est là aussi que viendra se déposer le cristal d'apatite au cours de la minéralisation osseuse. La glycine ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$), le plus petit acide aminé, est le seul à pouvoir se situer à cet endroit sans perturber la régularité de la triple hélice.

Une maladie transmissible

Les mutations du collagène de type I sont dites « dominantes », c'est-à-dire que lorsqu'un gène est muté, il entraînera obligatoirement des symptômes (on parle de mutation responsable à l'état hétérozygote). Et la probabilité pour qu'une personne atteinte transmette la maladie à son enfant est donc de 50 %.

En regardant les familles, on s'aperçoit qu'il existe une grande variabilité du mode de transmission. Chez certaines, la maladie se transmet de génération en génération, la transmission est donc bien dominante. Mais il arrive qu'une mutation apparaisse brutalement dans une famille ; il s'agit d'une transformation du caractère héréditaire à un moment donné, ponctuel, qui, une fois apparue se transmet avec un risque de 1/2. Il s'est trouvé dans certaines familles des cas où deux enfants d'une même fratrie sont atteints alors que les parents sont sains. Face à ce genre de cas, on penserait à une maladie récessive. Martine Le Merrer, directeur de recherche à l'INSERM, chercheur clinicien attaché à l'Hôpital Necker à l'unité Recherche sur les maladies handicap de l'enfant et responsable du Centre de référence sur les maladies osseuses, l'explique : « On a étudié ces enfants, et on s'est aperçu qu'ils présentaient une mutation dominante ». Chacun de ces enfants aurait subi une mutation du gène entraînant la maladie. « Pour ces cas particuliers, on a évoqué la « mosaïque », développe Martine Le Merrer. Certains parents peuvent avoir dans leurs ovules ou spermatozoïdes une mutation, eux-mêmes n'ayant pas la mutation dans l'ensemble de leurs cellules, mais il existe un petit nombre de

Encadré 2

Coup de colère contre le système : le problème de la suspicion de maltraitance

Autour de la maladie des os de verre, il y a controverse. Ces dernières années, trop de parents d'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite se sont vus accusés de maltraitance. « Pensez diagnostic avant maltraitance » implore aux médecins Nourredine Bouricha, papa de Camélia, 11 ans, atteinte de la maladie.

Il y a dix ans, lors d'une fracture de leur fille Camélia, Nourredine et Djamil Bouricha, lyonnais, ont été accusés de maltraitance. Camélia fut immédiatement placée dans un centre de protection de la petite enfance jusqu'à ce que le diagnostic d'ostéogenèse imparfaite vienne, un mois après, rétablir la vérité. Dès lors, les parents de Camélia se sont battus avec une immense énergie pour que les responsabilités à l'origine de cette erreur soient clairement définies.

Le 18 janvier 2005, suite à dix années de bataille juridique, le tribunal administratif de Lyon reconnaissait enfin l'erreur de

diagnostic. Depuis toujours, l'Association de l'Ostéogenèse Imparfaite apporte son soutien aux familles et multiplie les démarches auprès des instances françaises. L'ostéogenèse imparfaite, maladie rare et donc même peu connue du corps médical, peut aussi être difficile à diagnostiquer. Par conséquent, l'AOI demande qu'avant tout signalement de maltraitance, l'enfant soit impérativement examiné par un spécialiste de cette pathologie. Cette requête a fini par être entendue, puisqu'en avril 2005, à Lyon, lors des Journées nationales annuelles de la maladie organisées par l'association, le Garde des Sceaux, Dominique Perben, est venu annoncer qu'il avait mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire chargé de trouver une solution à ce douloureux problème. Il a par ailleurs, souligné le « formidable travail d'écoute et d'aide » entamé par l'AOI depuis vingt ans.

Nicole Champavier et Laure Joumel

cellules, dont les cellules reproductrices, qui vont avoir subi la mutation. Ce phénomène se déroule au moment de la fécondation de l'individu, mais dans les divisions ultérieures. Par exemple, si vous avez des cellules précurseurs dans les ovaires d'une dame, elle va fabriquer plusieurs ovules qui seront porteurs de la mutation ; nous sommes alors en présence d'un cas de mosaïque : les deux parents sont porteurs sains mais ont plusieurs enfants atteints dans une même fratrie, et c'est le cas que l'on retrouve dans les maladies récessives. Mais ces aspects là sont expliqués par la mosaïque et non pas par la récessivité ». Elle résume : « sur un plan général, on peut dire que le mode de transmission de l'ostéogénèse imparfaite est dominant, qu'il existe un tout petit nombre d'autres modes. Lorsqu'on se trouve dans le cas de deux parents sains et d'enfants atteints, il faut plutôt incriminer la possibilité d'une mosaïque germinale plutôt qu'un mode de transmission récessif ».

A l'interface chimie/médecine, l'espoir d'un traitement : les bisphosphonates

La molécule de bisphosphonate simule, par sa forme, la molécule de pyrophosphate qui se trouve naturellement dans l'os (figure 2). Mais son avantage est d'être très difficilement résorbable. La résorption osseuse, accélérée dans l'ostéogénèse imparfaite, expliquant une partie de la fragilité osseuse, est donc ralentie par les bisphosphonates.

« Par contre, ces bisphosphonates n'agissent pas sur la cause de la maladie, à savoir la mutation du collagène de type I et par conséquent, l'objectif de ce traitement n'est pas de soigner la maladie mais d'en pallier les symptômes, c'est un traitement adjuvant » précise Martine Le Merrer.

Les bisphosphonates combattent la destruction osseuse qui est inéluctable dans le cas d'une ostéogénèse imparfaite. « Ces molécules ont pour but de maintenir l'os dans l'état (mauvais) où il se trouve, d'empêcher qu'il s'aggrave. Vous n'êtes donc pas guéri, mais ce médicament ralentit la diminution osseuse et calme la douleur » explique Martine Le Merrer.

Étude clinique

Le premier essai clinique sur des adultes, officiel et contrôlé sous protocole, est l'essai ALOIA, mené en 2004

Encadré 3

Quelques chiffres

- On dénombrerait près de 8 000 maladies rares dans le monde.
- Plus de 3 millions de français sont atteints d'une maladie rare.
- En France, on estime que 3 à 4 000 personnes souffrent d'ostéogénèse imparfaite.
- 3 maladies rares sur 4 sont des maladies pédiatriques générant des incapacités sévères.
- 80 % des maladies rares sont des maladies génétiques.
- Chaque année, il y a environ 50 enfants qui naissent atteints de la maladie.

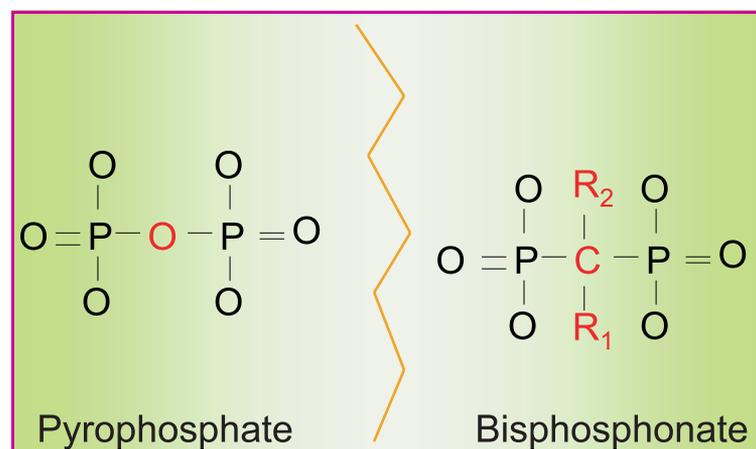


Figure 2 - La molécule de bisphosphonate simule par sa forme la molécule de pyrophosphate qui se trouve dans l'os.

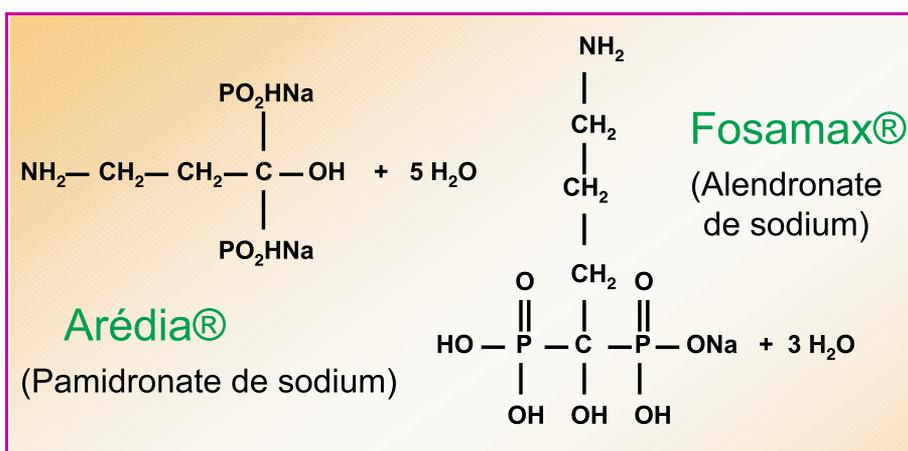


Figure 3 - Formules structurales du Fosamax® et de l'Alendronate®, bisphosphonates : inhibiteurs de la résorption osseuse.

grâce à l'action conjuguée de l'Association de l'Ostéogénèse Imparfait (AOI) et de son Conseil scientifique.

En France, 60 membres de l'association y ont participé volontairement. Ainsi, Mathilde, 25 ans, s'est rendu à Lyon tous les six mois pendant trois ans : « J'espère que mon cas pourra aider la recherche » déclare-t-elle, la voix remplie d'espoir. Cet essai a été réalisé sur des patients adultes, ne présentant pas une grande immobilisation, avec du Fosamax®, bisphosphonate de 2^e génération (figure 3). C'est une étude en double aveugle : l'alendronate de sodium (Fosamax®) et un placebo ont été administrés sous le contrôle du Pr P.-J. Meunier et du Dr G. Chevrel au CHU de Lyon. Ce travail était soutenu par le Ministère de la Santé, les Laboratoires Mercks Sharp & Dohm et l'AOI. Cette expérience avait pour but de démontrer l'efficacité des bisphosphonates chez l'adulte atteint, en mesurant l'effet sur la densitométrie et sur le ressenti des patients. L'ostéogénèse imparfaite est une maladie où la fréquence des fractures diminue à l'âge adulte pour voir apparaître d'autres problèmes comme des tassements vertébraux et des douleurs importantes. On espérait donc diminuer l'ostéoporose de ces personnes atteintes d'ostéogénèse imparfaite faible. Sur le papier, les résultats sont positifs : la densitométrie a augmenté.

Encadré 4

« On nous rencontre une fois et on ne nous oublie pas ! »



Chantal Gatine, témoignage d'une vie hors du commun. ©L. Joumel

Chantal Gatine, 46 ans, est atteinte d'une forme sévère d'ostéogénèse imparfaite. Elle mesure 1,05 m et pèse 32 kg. Elle me reçoit chez elle en Normandie pour m'offrir le témoignage d'une vie hors du commun. Il ressort d'elle une joie de vivre déroutante. Quelques instants avec elle deviennent une vraie leçon de vie.

Quel souvenir gardez-vous de votre enfance ?

Je repense surtout à la souffrance. A l'époque, on parlait du principe qu'un enfant ressentait moins la douleur... Ce qui est faux ! De ma naissance jusqu'à mes 11 ans, j'ai eu plus de 100 fractures.

Comment vos parents ont-ils réagi face à cette maladie ?

Mes parents ne connaissaient pas cette maladie, comme beaucoup de gens encore... Et avant, on cachait le plus possible le handicap. Ils étaient seuls, il n'y avait aucune association.

Vous êtes-vous sentie isolée toute votre vie à cause de la maladie ?

Si l'on se replie sur soi-même, les autres ne viendront pas vers vous. J'ai la chance d'avoir « le contact » facile, alors je ne suis pas seule. J'ai été mariée pendant vingt ans avec un homme qui n'était pas atteint de ma maladie. Je sais que cela peut surprendre mais je mène ma vie comme tout le monde.

Comment luttez-vous au quotidien face à la maladie ?

Je fais partie de l'AOI. J'en ai été la présidente pendant douze ans, de 1985 à 1997. Cette association nous aide à ne pas nous sentir isolés, nous sommes en communion. On peut s'entraider car on connaît la souffrance de l'autre.

Quels sont au quotidien les inconvénients qui vous pèsent le plus ?

Pour s'habiller, c'est dur !!! (rires) Je fais appel à une couturière pour qu'elle me fasse des habits sur mesure. Et je chausse du 29, ce qui n'est pas évident non plus !

Et plus sérieusement ?!

Il faut savoir que l'ostéogénèse, maladie des os, entraîne d'autres problèmes de santé. Lorsqu'on est enfant, on peut être atteint de dentinogénèse imparfaite (fragilité des dents de lait). Un enfant peut se casser une dent en mangeant des frites. Puis adulte, c'est souvent la surdité. Je suis devenue sourde d'une oreille à l'âge de 20 ans. Sans parler des problèmes respiratoires et des scolioses.

Vous avez l'air si forte...

Je démontre que je suis heureuse de vivre mais je me bats tous les jours. Je suis fière d'être différente des autres ! On nous rencontre une fois et on ne nous oublie pas...

Chez les enfants, leur efficacité est prouvée : le pamidronate de sodium (Arédia®) augmente la densité osseuse, diminue ainsi le nombre des fractures, et par conséquent améliore le confort de vie de ces enfants. « Toutefois, précise Martine Le Merrer, on s'est aperçu qu'un traitement sur des patients très jeunes et sur une longue période aboutit à une sidération⁽¹⁾ de l'os avec un os qui devient scléreux⁽²⁾. Ces enfants ont des absences de consolidation des fractures et des fragilités liées à un os qui est dur. Mais dans la plupart des cas, l'utilisation des bisphosphonates est positive ».

Un bilan mitigé

Actuellement, les bisphosphonates aident les patients au quotidien. « Le traitement par les bisphosphonates est un progrès, mais il reste un médicament d'appoint. Ce qu'il faut, c'est trouver le moyen de compenser le défaut du collagène pour rendre un os de bonne qualité » dénonce Martine Le Merrer.

Elle confie : « la recherche dans la maladie des os de verre, comme dans les autres maladies, passe par la compréhension de son mécanisme. Une des premières conditions pour comprendre ce mécanisme, c'est d'étudier les gènes, ce qui a été fait depuis 20 ans, mais on ne le comprend pas intimement », et poursuit : « l'objectif serait de donner à ces enfants un collagène de bonne qualité. Il faut envisager d'autres axes de recherche. Des travaux sur des greffes de cellules souches sont réalisés et les travaux de thérapies géniques représentent aussi une possibilité. »

⁽¹⁾ Sidération osseuse : arrêt brutal et intégral des fonctions de l'os.

⁽²⁾ Scléreux : se dit d'un tissu épaissi et durci, envahi par la sclérose.



Laure Joumel

est journaliste scientifique.

Courriel : joumel@lactualitechimique.org

La Fédération des Maladies Orphelines se bat chaque jour aux côtés des malades et de leurs associations :

- en aidant les personnes atteintes d'une maladie orpheline (dite aussi maladie rare) ;
- en finançant des programmes de recherche sur ces maladies oubliées et délaissées ;
- en aidant les associations de malades à se constituer et à se battre ;
- en informant et en sensibilisant le public, le personnel de santé et les pouvoirs publics ;
- en représentant les malades et en défendant leurs intérêts.

Dans le cadre de l'aide à la recherche, on trouve sur leur site web la liste des associations, la description des maladies, ainsi que les appels d'offres 2005-2006 pour les bourses et subventions de recherche.

• <http://www.maladies-orphelines.fr/>