

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Université Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Génétique

Spécialité : Génétique moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

L'ostéogenèse imparfaite

Présenté par : KHETTALA Hadil
OUAKTI Dounia
BOUAROUR Soulef

Le 23/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr BENHIZIA Hayet (MCA-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1: Dr BECHKRI Sakina (MCA-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2: Dr ZIADA Hadia (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 – 2022

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah de nous avoir donné le courage, la patience et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la science.

Remerciements

Il est agréable au moment de présenter ce travail d'adresser nos remerciements à notre encadreur **Dr. Benhizia Hayet**, qui a bien voulu diriger ce travail, pour tous ces conseils, ses encouragements, qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury : **Dr. Ziada Hadia** et **Dr. Behekri Sakina**, qui ont bien voulu examiner notre travail et de l'apprécier à sa juste valeur.

Dédicaces

Nous adressons nos remerciements les plus sincères, notre appréciation et notre gratitude à nos très chers parents : **Khettala kaddour et boukhettala zakia / Ouakti Nasser et lalmi rabaia / bouarour houcine et doula djamila**. Nous vous remercions pour vos efforts, votre soutien et votre motivation.

Un grand merci pour les plus belles sœurs : **Meriem, Oumaiema et Boutheina /Sara, Romaissa, Sabrina et Khouloud / Nadjlae et Chourouk .**

Merci beaucoup aux meilleurs frères : **Mounir et Ahmed / Hamza, Madani et Amar / Wail.**

Un merci spécial à nos futurs maris : **Ait amer Mohamed/Azzam Khaled /Hassani Youcef**

Qui nous ont soutenus tout au long de notre parcours académique. Merci beaucoup pour toute la motivation, la sincérité, la fidélité.

Nous remercions également tous Les enseignants et tous les membres du département de la biologie animale pour tous les efforts qui nous sont fournis.

A tous nos familles et amis

A tous les étudiants de notre Promotion.

A tous ceux à qui nous pensons et que nous avons omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

Table des matières

Introduction	1
Partie I. Présentation de l'Ostéogenèse Imparfaite (OI)	
1-Historique	4
2-Définition	4
3-Ethiologie	5
4-Epidémiologie	6
5-Classification des différents types d'OI	7
6- Symptômes	9
6-1- L'ostéogenèse imparfaite de type 1.....	10
6-2- L'ostéogenèse imparfaite de type 2.....	10
6-3-La douleur.....	10
6-3-1-Les types de douleurs.....	11
6-3-2-Composantes de la douleur.....	11
6-3-3-Principales causes de la douleur.....	12
6-3-4-La douleur dans l'os.....	12
7- Diagnostic	13
7- 1-Diagnostic prénatal.....	13
7-2- Diagnostic postnatal.....	15
7-3- Diagnostic différentiel.....	20
8- Complications	21
8-1-Manifestations squelettiques.....	22
8-1-1- Fragilité osseuse.....	22
8-1-2- Déformation squelettique.....	22
8-1-2-1- Déformations spontanées.....	22
8-1-2-2- Déformations orthopédiques.....	23
8-2- Manifestation extra-squelettique.....	23
8-2-1- Laxité ligamentaire.....	23
8-2-2- Coloration bleutée des sclérotiques.....	23
8-3- Dentinogenèse imparfaite.....	24
8-4- Surdité.....	25

Partie II. Génétique et traitements

1- Les gènes responsables de l'ostéogénèse imparfaite et leur localisation	27
2-Mode de transmission.....	31
2-1- Transmission autosomique dominante.....	31
2-2- Transmission autosomique récessive.....	32
2-3- Transmission due à une nouvelle mutation dominante.....	32
2-3-1-Anomalies qualitatives.....	33
2-3-2-Anomalies quantitatives.....	34
3- Consultation génétique et étude moléculaire.....	37
4- Conseil génétique.....	39
5- Relation génotype–phénotype.....	40
7-Traitements.....	40
7-1- Traitement médical.....	40
7-1-1- Les bisphosphonates.....	42
7-1-2-Greffe de cellules souches.....	42
7-2-Traitement chirurgical.....	43
Conclusion.....	46
Références bibliographiques.....	48

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification complétée par le groupe de travail du PNDS.	7
Tableau 2. Les examens cliniques et complémentaires lors de l'évaluation initiale et du suivi de la forme d'ostéogenèse imparfaite.	16
Tableau 3. Les examens cliniques et complémentaires lors de l'évaluation initiale et du suivi de la forme compliquée/sévère d'ostéogenèse imparfaite.	18
Tableau 4. Classification moléculaire et pathogénique de l'ostéogenèse imparfaite.	30
Tableau 5. Fréquence des mutations dans le collagène de type 1.	36
Tableau 6. Syndromes causés par les mutations des collagènes cartilagineux.	38

Liste des figures

Figure 1. La structure de gène COL1A1 et COL1A2 chez un enfant sain et malade.	15
Figure 2. Échographie anténatale à 25 semaines d'aménorrhée (SA).	22
Figure 3. Déformation de l'ulna et du radius chez un enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite.	24
Figure 4. Sclérotique bleue chez un patient d'OI.	24
Figure 5. Agénésie dentaire en denture lactéale agénésie familiale des incisives latérales de lait. A droite panoramique dentaire.	33
Figure 6. Les gènes et les mécanismes moléculaires impliqués dans l'ostéogénèse imparfaite.	35

Liste des abréviations

AD : Autosomique Dominante

AR : Autosomique Récessive

BMP1 : Protéine Morphogénétique Osseuse

COL1A1 : Collagène Type 1 Alpha 1

COL1A2 : Collagène Type 1 Alpha 2

DI : Dentinogenèse Imparfait

EOS : L'imagerie par le système EOS

FKBP10 : Protéine de Liaison FK506.10,65Kda

GLY : Glycine

iFITM5 : Protéine transmembranaire induite par l'interféron 5

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MLPA : Amplification Multiple de Sondes Dépendant d'une Ligation

NGS : Séquençage Nouvelle Génération

OI : Ostéogenèse Imparfait

PAL : phosphatases alcalines

PPIB : Peptidylprolyl Isomérase B

PLOD2 : Collagène-Lysine, 2 Oxoglutarate 5 Dioxygènes 2

PSG : polysomnographie

SA : Semaines d'aménorrhée

SB : Sclérotique Bleues

SP : Facteur de Transcription Sp7

TDM : Tomodensitométrie

TMEM38B : Protéine Transmembranaire 38 B

WNT1 : Membre de la Famille 1

Introduction

Les maladies génétiques sont des maladies causées par des anomalies des gènes ou des chromosomes. Certaines anomalies génétiques peuvent être transmises à la progéniture ; ces maladies génétiques sont donc des maladies familiales. Ce sont des maladies rares qui peuvent apparaître à la naissance (ou même *in utero*), ou parfois plus tard dans la vie. On estime qu'il existe de 8 000 à 10 000 maladies génétiques. Parmi ces maladies, on citera L'Ostéogénèse Imparfaite (OI) (www.orpha.net).

L'ostéogénèse imparfaite est ainsi également appelée « la maladie des os de verre » en France, ou « brittle bone disease » dans les pays anglophones. Elle est une pathologie osseuse où des mutations entraînent la production d'une matrice collagénique défectueuse et dont la conséquence ultime est la fragilité accrue des os. Mais d'autres traits typiques la caractérisent et la rendent identifiable, comme une Sclère bleue, une dentinogénèse imparfaite, une petite taille ou encore une déformation plus ou moins importante des os longs. Il existe de nombreux phénotypes associés à cette pathologie, de nouveaux sont découverts régulièrement, ce qui la rend toujours plus complexe. Son incidence, ainsi difficile à estimer, se situerait entre 1/5000 et 1/30000 faisant de cette maladie une maladie rare. Par conséquent, elle n'est que peu étudiée et beaucoup d'informations nous manquent encore. Les connaissances qui existent actuellement sur l'Ostéogénèse Imparfaite chez l'Homme, et en particulier chez l'enfant, proviennent surtout d'observations microscopiques et très peu sont d'ordre quantitatif (**Imbert, 2015**).

L'ostéogénèse imparfaite est liée à une anomalie du collagène I. Le collagène est une protéine entrant dans la constitution du tissu de soutien de l'organisme (os, peau, dents, ligaments, tendons, ...). Il est synthétisé par les ostéoblastes puis subit de nombreuses modifications biochimiques pour s'assembler en fibres appelées fibrilles de collagène. Il existe plusieurs types de collagène. Le type I entre plus particulièrement dans la composition de l'os, de la peau, des dents et des ligaments. Ce collagène de type I est constitué par trois chaînes protéiques : deux chaînes alpha 1 et une chaîne alpha 2. Le gène *COL1A1*, situé sur le chromosome 17, code pour la chaîne alpha 1 du collagène I et le gène *COL1A2*, localisé sur le chromosome 7, code pour la chaîne alpha 2. L'ostéogénèse imparfaite est due à une anomalie située dans l'un ou l'autre de ces gènes. Ces anomalies sont très nombreuses et varient d'une

famille à l'autre. Des formes semblables sur le plan clinique sont souvent liées à des anomalies génétiques complètement différentes. Par ailleurs, dans certains cas assez rares, l'ostéogenèse imparfaite n'est due ni à une anomalie de *COL1A1*, ni à une anomalie de *COL1A2* mais à des anomalies situées dans d'autres gènes. La maladie peut également être due à des mutations génétiques dans d'autres gènes impliqués dans la régulation de la formation des fibrilles de collagène : CRTAP, LEPRE1, PPIB, SP7 (**Cormier-Dair, 2021**).

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie rare d'origine génétique. Les efforts déployés autour des maladies rares, ces dernières années, permettent aujourd'hui de proposer une prise en charge adaptée et reconnue des patients. Les avancées dans les connaissances en génétique de l'OI permettent un diagnostic précis du type d'OI avec son propre mécanisme moléculaire, un conseil génétique adéquat avec planning familial et diagnostic prénatal, ainsi qu'une orientation thérapeutique vers le médicament le plus approprié. Une prise en charge spécifique de rééducation des patients OI est nécessaire et efficace.

L'objectif de ce travail est de présenter cette maladie génétique rare, et d'apporter des informations à son sujet.

Synthèse bibliographique

1-Historique

L'ostéogénèse imparfaite est une maladie présente dans le monde entier. Sa prévalence n'est pas connue avec exactitude. La notion de fragilité osseuse est décrite pour la première fois par Malebranche, en 1674. En 1788, Eckman fait une première publication où il mentionne la notion de cas familiaux. En 1833, Lobstein nomme cette fragilité osseuse (ostéopsathyrose). Ensuite, au début du vingtième siècle, Looser décrit deux formes d'ostéogénèse imparfaite suivant l'âge de survenue des fractures :

- l'ostéogénèse (congénitale) est employée lorsque les fractures sont présentes dès la naissance,
- l'ostéogénèse (tarda) est employée pour les fractures survenant après la naissance (**Calvez *et al.*, 2013**).

Le plus vieux malade connu est une momie âgée de 3000 ans découverte en Egypte, et la première description de l'ostéogénèse imparfaite remonte à 1690, effectuée par un médecin français dont la patiente avait des os qui se « cassèrent de telle sorte qu'il était impossible de la toucher sans faire quelque fractures nouvelles » Le cas le plus célèbre dans l'histoire est sans doute celui du prince Danois. En revanche, le cas le plus ancien est celui d'une momie égyptienne datant de 1000 ans avant JC trouvée avec des os wormiens et des jambes déformées (**Ogier, 2017**).

2-Définition

L'Ostéogénèse imparfaite, portant également d'autres noms “maladie de Lobstein” ou “maladie des os de verre”, est une maladie génétique héréditaire rare, caractérisée par une grande fragilité osseuse et une ostéopénie, une masse osseuse anormalement faible et une tendance aux fractures de sévérité variable. Elle associe des signes squelettiques de sévérité variable (essentiellement des fractures faciles, une hyper laxité ligamentaire et des déformations), et des signes extra squelettiques inconstants (sclérotiques bleutées, surdité, fragilité vasculaire). Elle peut également comporter une dentinogénèse imparfaite. Il existe une grande variabilité d'expression, allant des formes modérées pouvant passer inaperçues à des formes majeures létales périnatales (**Cherkaoui, 2018 ; Shamri, 2020**).

3-Ethiologie

Chez les mammifères, une protéine se trouve à la base de la majorité des tissus conjonctifs : le collagène. Cette véritable brique moléculaire peut être associée de multiples manières pour former des matériaux aux propriétés macroscopiques parfois diamétralement opposées. Cette protéine est un peu complexe puisqu'elle se structure à plusieurs échelles et plusieurs niveaux (**Portier, 2017**). En microscopie électronique, les fibres de collagène élémentaires présentent une striation périodique ou fibrilles, groupées parallèlement en faisceau. 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 (NH₂-CH₂-COOH), le plus petit acide aminé, est le seul à pouvoir se situer à cet endroit sans perturber la régularité de la triple hélice (**Joumel, 2005**), par ses propriétés d'auto-association, forme la trame de la plupart des tissus conjonctifs (**Portier, 2017**).

4- Etude épidémiologique

L'ostéogénèse imparfaite est une maladie rare, Sa prévalence n'est pas connue avec exactitude (**Shamri, 2020**). En France, 3 000 à 6 000 personnes seraient atteintes, soit une prévalence de 1 sur 10 000 à 20 000 personnes (**Forin, 2007**).

La prévalence ponctuelle à la naissance de l'ostéogénèse imparfaite a été estimée par une recherche systématique de tous les enfants nés 1.1. 1970 au 31. 12. 1983 dans le comté de Fyn (Danemark). De plus, la prévalence dans la population au 31. 12. 1983 de tous les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite dans ce comté a été déterminé. Le comté est une sous-région bien définie et représentative du Danemark qui comprend démographiquement une section transversale comprenant environ 9% de la population danoise. Au total, l'étude a révélé 48 patients atteints d'ostéogénèse imparfaite. Parmi eux, 17 patients sont nés 1.1. 1970 au 31. 12. 1983 et 12 étaient de type I, 2 de type II, 2 de type III et 1 de type IV. Ainsi, la prévalence ponctuelle à la naissance était de 21,8/100 000 et la prévalence dans la population était de 10,6/100 000 habitants (**Andersen et al., 1989**). En Algérie, le nombre de malades n'a jamais été compté.

- L'âge

L'âge est un élément épidémiologique et pronostique important. L'évolution des déformations osseuses selon l'âge retentit sur la mobilité et la croissance en longueur du membre. **(Cherkaoui, 2018)**. Elle se révèle à un âge variable selon la sévérité mais la majorité est diagnostiquée durant l'enfance **(Shamri, 2020)**.

- Sexe

Toutes les études ont montré que la maladie touche hommes et femmes, sans prédominance ethnique ou raciale, sans distribution géographique Particulière **(Cherkaoui, 2018 ; Shamri 2020)**.

5- Classification des différents types d'ostéogénèses imparfaite

La classification des différents types d'ostéogénèse imparfaite selon Sillence **(van Dijk et Sillence, 2014)** et la Nosologie internationale des maladies osseuses **(Bonafé et al., 2015)**, est complétée par le groupe de travail du PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) de l'ostéogénèse imparfaite **(Baujat et al., 2017)**.

Tableau 1. Classification complétée par le groupe de travail du PNDS.

Type	Sévérité	Phénotype	Génotype potentiellement associé	Hérédité
1	Modérée (non déformante)	Nombre modéré de fractures ; taille normale ou subnormale ; SB ; présence ou non de DI	COL1A1 COL1A2 PLS3	AD AD XLR
2	Létale périnatale	Fractures multiples ; déformations sévères ; déficit statural	COL1A1 COL1A2 CREB3L1 CRTAP P3H1 PIIB SERPINF1 TAPT1	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	COL1A1 COL1A2 BMP1 CREB3L1 CRTAP FKBP10 MBTPS2 P3H1 PLOD2 PIIB SEC24D SERPINF1	AD AD AR AR AR AR XLR AR AR AR AR AR

4	Intermédiaire avec insuffisance staturale et sclérotiques normales	Fractures variables ; scoliose modérée ; DI ; tassements vertébraux	SERPINH1	AR
			SP7	AR
			SPARC	AR
			TMEM38B	AR
			WNT1	AR
			COL1A1	AD
			COL1A2	AD
			CRTAP	AR
			FKBP10	AR
			MBTPS2	XLR
			PLS3	XLR
			PPIB	AR
			SERPINF1	AR
			SERPINH1	AR
SP7	AR			
SPARC	AR			
WNT1	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	IFITM5	AD

Phénotype chevauchante Et/ou associés		Génotype potentiellement associé	Hérédité
Ostéoporose liée à x		PLS3	XLR
Ostéoporose primitive		LRP5	AD

(+/-familiale)		WNT1	AD
Ostéoporose idiopathique Juvénile			cas sporadiques
Syndrome de Bruck		FKBP10 PLOD2	AR AR
Syndrome ostéoporose- pseudogliome		LRP5	AR
Syndrome de Cole- Carpenter		P4HB SEC24D	AD AR
Dysplasie spondylo-oculaire		XYLT2	AR
Syndrome d Ehlers-Danlos Type progéroide		B3GALT6 B3GAT3	AR AR
Gérodermie Ostéodysplasique		GORAB	AR

AD : autosomique dominant ; **AR** : autosomique récessive ; **DI** : dentinogenèse imparfaite ;
SB : sclérotiques bleues ; **XLR** : récessive liée à l’X

6- Symptômes

La gravité de l’ostéogenèse imparfaite peut aller de mineur à sévère. La plupart des personnes atteintes d’ostéogenèse imparfaite ont des os fragilisés et environ 50 à 65 d’entre elles souffrent de perte auditive. Dans certains cas d’ostéogenèse imparfaite, le blanc des yeux

(sclère) devient bleu, la couleur bleue apparaît en raison des veines qui transparaissent derrière la sclère anormalement fine. La majorité des manifestations de la maladie des os de verre sont liées à la fragilité osseuse accrue et réduction de la densité : petite taille, déformation des membres, de la cage thoracique et de la tête, scoliose (déviation latérale de la colonne vertébrale) sclérotique bleue (membrane fibreuse de l'œil ^blanc^ de l'œil), myopie, déformation conique de la cornée, faiblesse musculaire, hyperlaxité articulaire, hernies inguinales et ombilicales, peau fine, transparente, problèmes pulmonaires et respiratoires, apparition de ^bleus^ après des chocs légers, malformation cardiaque, dilatation de l'aorte ,surdité de l'oreille moyenne et interne, température corporelle plus élevée, transpiration accrue, risque hémorragique accru et atteintes dentaires (dentinogénèse imparfaite) (**Frank, 2020**).

6-1- L'ostéogénèse imparfaite de type 1

L'OI de type 1 est la forme la plus légère. Certains enfants peuvent ne présenter que les symptômes de la sclère bleutée et une douleur musculaire et articulaire causé par une hyperlaxité articulaire. Les enfants présentant ce type d'OI peuvent être exposés à un risque accru de fracture pendant l'enfance (**Frank, 2020**).

6-2- L'ostéogénèse imparfaite de type 2

L'OI de type 2 est la forme la plus sévère et entraîne le décès. Les nourrissons naissent habituellement avec beaucoup d'os fracturé, le crâne est si fragile que le cerveau n'est pas protégé de la pression qui s'exerce sur la tête durant l'accouchement. Ces nourrissons ont des bras et jambes court et des sclères bleutées. Les nourrissons atteints de ce type d'OI peuvent mourir avant l'accouchement ou dans les jours ou les semaines qui suivent la naissance (**Frank, 2020**).

6-3-La douleur

Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrites en ces termes (**Brasseur et al., n.d.**) peut être provoquée par les soins et doit être prévenue. En présence d'une détresse vitale, appliquer les procédures du service en matière de gestes d'urgence (**Axel et al., 2012**).

6-3-1-Les types de douleurs

6-3-1-1 Douleur aigue

- Signal d'alarme, perception d'un danger.
- Lésion tissulaire, atteinte de l'intégrité physique.
- Stress et une réaction émotionnelle anxieuse (peut augmenter et entretenir la sensation douloureuse).
- Prise en charge précoce.

6-3-1-2 Douleur chronique

- > à 3 mois malgré un traitement antalgique.
- Plurifactorielles (Facteurs environnementaux, psychologiques, familiaux...).
- N'est plus un signal d'alarme (contraignante).
- Prise en charge difficile, globale et prolongée dans le temps (**Batista, 2016**).
- Douleurs physiologiques normal
- Douleurs par "excès de nociception" : lésion inflammatoire.
- Douleurs neuropathiques : lésion nerveuse (**Brasseur et al., n.d.**)

6-3-2-Composantes de la douleur

Les composants de la douleur sont (**Axel et al., 2012**) :

- sensorielle,
- affective et émotionnelle,
- cognitive et intellectuelle,
- comportementale,
- socio-culturelle

6-3-3-Principales causes de la douleur

Les principales causes de la douleur se répartissent comme suit (**Tuzzolinocetd, n.d.**):

- 32 % : la maladie,
- 29 % : douleur provoquée,
- interventions chirurgicales,
- actes diagnostiques et thérapeutiques,
- injections (enfants ++),
- 20 % : accidents,
- 32 % : autres causes : stress, effort physique, âge, mouvements.

6-3-4-La douleur dans l'os

L'ostéogénèse imparfaite est en premier lieu caractérisée par une fragilité osseuse qui va entraîner des fractures plus ou moins nombreuses. Au minimum, une ostéopénie anormale est observée, au maximum, des fractures anténatales nombreuses existent avec parfois un décès en période néonatale ; entre ces deux extrêmes, les fractures sont plus ou moins nombreuses avec dans les formes graves des déformations parfois majeures. Cette pathologie provoque des douleurs aiguës répétées lors des fractures et parfois des douleurs chroniques liées aux déformations (**Fassier, 1999**). Il est démontré que, dès sa naissance, l'enfant est susceptible de ressentir la douleur. Il Existe des obligations éthiques et légales à soulager cette douleur. De plus, la douleur peut avoir des conséquences néfastes sur l'enfant tandis qu'il n'y a pas d'arguments permettant de penser que la douleur puisse lui être profitable (**Mitillon, 2000**). La douleur a été évaluée en nombres de jours de douleur par semaine (**Masrou, 2008**) même en dehors des fractures (**Mitillon, 2000**). Elle était présente chez un enfant soit 5.5% des cas. On a 3 cas de douleur :

- douleur d'intensité modérée,
- douleur d'intensité plus forte ou persistante (si douleur plus marquée ou persistante),
- douleur d'emblée très intense (**Baujat et al ., 2017 ; (Loukhnati, 2018)**).

7- Diagnostic

Le diagnostic repose sur les signes osseux et extra-osseux. Les radiographies révèlent une ostéoporose et la présence d'os de type wormiens. L'ostéodensitométrie confirme la faible masse osseuse (**Forin, 2009**).

En fonction du stade de sévérité, le diagnostic de la maladie des os de verre peut être posé à la naissance, au cours de la grossesse ou le plus souvent lorsque l'enfant commence la marche. Le diagnostic repose surtout sur la mise en évidence de signes cliniques et radiologiques caractéristiques (**L'équipe Santé sur le Net, 2017**).

Lorsque le diagnostic n'est pas porté à la naissance, voire en cours de grossesse, comme dans les formes néonatales graves, il est fait lorsque l'enfant commence à marcher. Cependant, il peut aussi n'être fait qu'à l'âge adulte dans les formes très modérées.

Cet examen est une mesure globale de la densité de l'os et est ainsi le reflet de sa solidité. En revanche, les difficultés d'analyse génétique font qu'il est très difficile de confirmer le diagnostic d'ostéogenèse imparfaite par cette méthode (**Le merrer et al., 2007**).

7-1- Diagnostic prénatal

Au cours du premier trimestre de la grossesse, une augmentation de la clarté nucale peut survenir observer mais non spécifique pour le diagnostic. Le caryotype du sang du fœtus est normal (**Boutry, n.d**). Les formes graves d'OI (principalement de type 2) peuvent être diagnostiquées au cours du deuxième trimestre de la grossesse par échographie (**Cherkaoui, 2018**), et/ou confirmé par l'analyse moléculaire sur biopsie de trophoblaste ou amniocentèse si la mutation en cause a été identifiée dans la famille (**Forin, 2007**).

En plus des signes non spécifiques tels que retard de croissance intra-utérin ou ascite du liquide amniotique peut être remarqué (**Cherkaoui, 2018**). Au deuxième trimestre de grossesse, diverses anomalies peuvent être constatées, non spécifiques plus ou moins précocement tels que :

- retard de croissance intra-utérin ou ascite du liquide amniotique hydramnios,
- anomalies céphaliques : hydrocéphalie macrocéphalie déformabilité accrue du crâne, spontanée ou sous la pression de la sonde),

-aspect trop bien visible des structures cérébrales à travers la voûte crânienne faiblement ossifiée,

-anomalies thoraciques : thorax petit et étroit ; déformations, fractures et cals osseux parfois responsables d'un aspect moniliforme des côtes,

-anomalies des membres : raccourcissement et/ou déformations (Incurvation, angulation) des os longs et notamment, du fémur, diminution de l'ombre acoustique des os longs, fractures et cals osseux et le raccourcissement des os (**Boutry, n.d**).

En cas de doute et lorsqu'une interruption de grossesse est envisagée, une Tomodensitométrie (TDM) à faible dose avec reconstitution tridimensionnelle de l'ensemble du squelette fœtal peut être réalisée, après 26 semaines de gestation, afin d'obtenir un diagnostic correct. Le rôle de l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) est limité, sauf lorsque la visualisation du cerveau fœtal ou des organes viscéraux est nécessaire pour rechercher des anomalies associées ou pour évaluer le volume pulmonaire fœtal (**Cherkaoui, 2018**).

Lorsque l'interruption de grossesse est réalisée sur la base de la découverte d'anomalies échographiques et tomodensitométriques, les radiographies post-mortem sont un complément très utile au diagnostic, en confirmant et en spécifiant les anomalies osseuses fœtales (**Cherkaoui, 2018**).

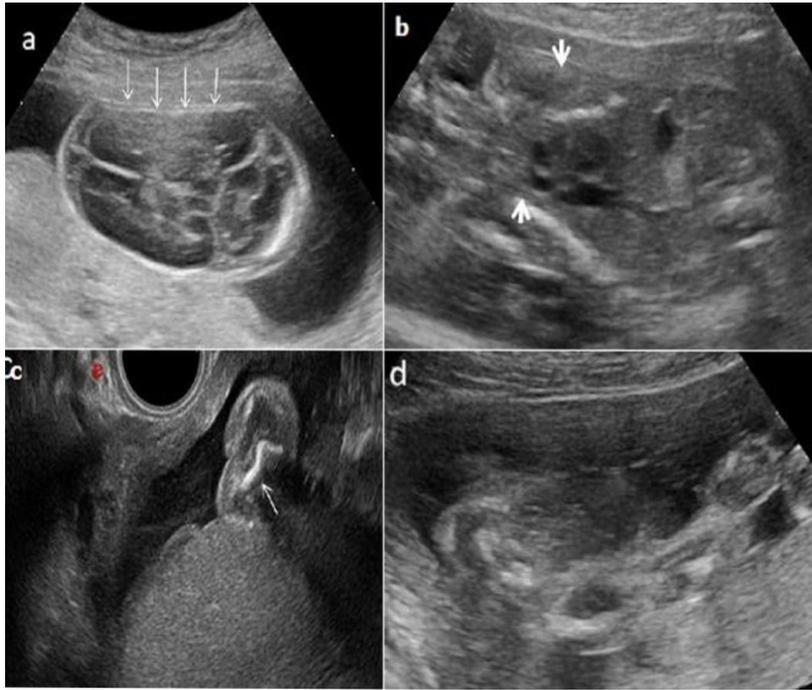


Figure 1. Échographie anténatale à 25 semaines d’aménorrhée (SA)
(El mhabrech *et al.*, 2016).

(a) Hyper-transparence de l’encéphale qui est déformé sous la sonde (flèche), (b) membre supérieur : nanisme micro mélique, (c) échographie endovaginale : fémur court et incurvé (flèche), (d) : thorax étroit (tête de flèche) contrastant avec un abdomen pro éminent

7-2- Diagnostic postnatal

La présentation clinique de l’ostéogénèse imparfaite est très vaste, allant de formes légères avec une taille corporelle normale à des déformations osseuses sévères ou des formes létales périnatales (Baujat *et al.*, 2017).

La présentation clinique de l’ostéogénèse imparfaite en tableau présentant les examens cliniques et complémentaires lors de l’évaluation initiale et du suivi de la forme modérée d’ostéogénèse imparfaite.

Tableau 2. Les examens cliniques et complémentaires lors de l'évaluation initiale et du suivi de la forme d'ostéogenèse imparfaite (Baujat *et al.*, 2017).

Forme modérée de l'OI				
Âge	Intervenants et fréquence minimale	Éléments cliniques	Examens Complémentaires	Prise en charge
Au moment du diagnostic	-Généticien -Pédiatre -Orthopédiste -+/- Psychologue	-Annonce diagnostic -Croissance -Douleur	Radios (membres, Rachis, crâne, bassin) -+/- densitométrie Osseuse et dosage Des PAL si doute	Précautions - Activité physique -Vitamine D, laitages -Éducation/fractures -Intégration collectivité
0 à 3 ans	-pédiatre (annuel) -orthopédiste (annuel) -ORL (au moins à l'âge de 2 ans)	-Fractures -Hypotonie modérée -Otite séromuqueuse	-Radios (membres, rachis, crâne, bassin) -Audiométrie - Étude moléculaire	-Vitamine D, laitages - Antalgiques
3 à 10- 12 ans	-Pédiatre (annuel) -Orthopédiste (annuel) -ORL (bilan à 5 ans et 10 ans) -Pédodontiste (annuel)	- Fractures - Tassement vertébral - Dentinogenèse imparfaite - Otite séromuqueuse- Déficit auditif mixte	-Radios rachis (EOS après 5 ans) / 2 ans - Bilan dentaire - Audiométrie à 5 ans et à 10 ans - Échographie cardiaque à 10-12 ans	-Vitamine D, laitages - Antalgiques - Intégration scolaire
Adolescence	-Généticien (/5ans) -Pédiatre (annuel) -Orthopédiste (au moins tous les 2 ans) -ORL (au moins tous les 5 ans) -Dentiste (annuel)	- Fractures - Tassement vertébral - Déformations rares - Complications dentaires - Déficit auditif	- Radios EOS (/ 2 ans) -Bilan phosphocalcique (carence vitamine D surajoutée ?)	-Vitamine D, laitages - Antalgiques - Maîtrise du poids - Activité physique - Conseil génétique - Accompagnement psychologique

Age adulte	<ul style="list-style-type: none"> -Rhumatologue (/3ans) -Rééducateur fonctionnel (selon besoin) -Orthopédiste (/3ans) -ORL (/5ans) -Dentiste (annuel) -Obstétricien spécialisé si grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs -Insuffisance staturale modérée - Complications dentaires - Déficit auditif - Difficultés psychologiques - Surcharge pondérale 	<ul style="list-style-type: none"> -Radios EOS et IRM Charnière selon besoin - Densitométrie Osseuse si recrudescence fractures/tassements - Bilan phosphocalcique - Audiométrie tous les 5 ans - Échographie cardiaque tous les 10 ans 	<ul style="list-style-type: none"> Vitamine D, laitages - Antalgiques -Anti-inflammatoires - Intégration professionnelle - Activité physique, kinésithérapie - Conseil génétique - Accompagnement psychologique - Accompagnement grossesse
-------------------	--	--	--	--

EOS : la technologie EOS®, très peu irradiante par rapport aux radios conventionnelles, permet de réaliser simultanément des clichés numériques de face et de profil d'un patient en position debout et d'obtenir une modélisation 3D de son squelette. **PAL** : phosphatase alcaline

Tableau 3. Les examens cliniques et complémentaires lors de l'évaluation initiale et du suivi de la forme compliquée/sévère d'ostéogénèse imparfaite (**Baujat *et al.*, 2017**).

Forme compliquée /sévère d'OI				
Âge	Intervenants et Fréquence minimale de Consultation	Eléments cliniques	Examens complémentaires	Prise en charge
Au diagnostic	-Généticien -Pédiatre -Orthopédiste -Psychologue	-Annonce diagnostic - Déformations - Douleur	-Radios (membres, rachis,crâne,bassin) - Étude moléculaire	-Précautions -Vitamine D, laitages -Bisphosphonates -Éducation/ fractures - Intégration collectivité - ALD, MDPH Accompagnement psychologique familial
0 à 3 ans	Pédiatre (/6 mois) -Orthopédiste (/6 mois) -ORL (annuel) -Pneumologue à 2 ans -Neurochirurgien si besoin	- Fractures - Déformations membres, dos, thorax - Infections respiratoires - Douleurs (évaluation) - Otite séromuqueuse	- Radios rachis et bassin (/ 1 an) - IRM cervicale - Audiométrie - PSG	-Vitamine D, laitages - Antalgiques - Kinésithérapie - Bisphosphonates -Enclouages os longs après 12-18 mois - Accompagnement socio-familial
3 à 10-12 ans	-Pédiatre (annuel) -Orthopédiste (annuel) - Méd. Physique et	- Fractures -Tassement vertébral - Douleurs	-Radios rachis (EOS après 5 ans) /an -Audiométrie à 5 ans et à 10 ans au	- Vitamine D, laitages - Antalgiques - Bisphosphonates

	<ul style="list-style-type: none"> - Réadaptation (annuel) - ORL (annuel) - Pneumologue à 5 ans puis selon besoin - Pédiatriste (annuel) 	<ul style="list-style-type: none"> - Otite sérumuqueuse -Dentinogénèse imparfaite - Déficit auditif mixte 	<ul style="list-style-type: none"> minimum - IRM médullaire à 10 ans -Bilan d'hémostase avant chirurgie - Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) à 5 ans et éventuellement exploration du sommeil - Échographie cardiaque à 10-12 a 	<ul style="list-style-type: none"> -Intégration scolaire, MDPH - Corset -Enclouages os longs
Adolescence	<ul style="list-style-type: none"> - Généticien (tous les 5 ans) - Pédiatre (annuel) - Orthopédiste (au moins tous les 2 ans) - ORL (au moins tous les 5 ans) - Dentiste (annuel) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fractures -Tassement vertébral -Déformations - Complications dentaires - Déficit auditif 	<ul style="list-style-type: none"> -Bilan phosphocalcique (carence vitamine D surajoutée ?) - Explorations fonctionnelles respiratoires et du sommeil tous les 1 à 2 ans si anormal 	<ul style="list-style-type: none"> - Arthrodèse vertébrale -Vitamine D, laitages -Antalgiques -Maîtrise du poids -Activité physique -Conseil génétique - Accompagnement psychologique
Age adulte	<ul style="list-style-type: none"> - Rhumatologue (/3 ans) - Orthopédiste (/ 3 ans) - Méd. Physique et réadaptation 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs - Insuffisance staturale variable - Complications dentaires - Déficit auditif 	<ul style="list-style-type: none"> - Radios selon besoin - Densitométrie osseuse si recrudescence fractures/tassements - Bilan 	<ul style="list-style-type: none"> -Vitamine D, laitages - Antalgiques - Anti-inflammatoires - Intégration

	<ul style="list-style-type: none"> - ORL (/ 5 ans) - Dentiste (annuel) - Pneumologue(/3 ans) - Obstétricien spécialisé si grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés psychologiques - Surcharge pondérale 	<ul style="list-style-type: none"> 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"> professionnelle - Médicaments modulant le remodelage - Activité physique, kinésithérapie - Conseil génétique - Accompagnement psychologique - Accompagnement grossesse
--	---	---	---	---

PSG : polysomnographie

7-3- Diagnostic différentiel

Plusieurs atteintes du squelette peuvent être confondues avec l'ostéogenèse imparfaite (**Forin, 2007**). Les diagnostics différentiels sont la chondrodysplasie in utero, l'ostéoporose juvénile idiopathique, le syndrome d'ostéoporose-pseudo gliome, les syndromes de Cole-Carpenter et de Bruck, l'hyper- ou l'hypophosphatémie, la forme panostotique de la dysplasie fibreuse polyostotique, les traumatismes non accidentels (fractures multiples sans ostéoporose) et les ostéoporoses secondaires à un traitement, une carence nutritionnelle, une maladie métabolique ou une leucémie. De plus, les nombreuses fractures ne doivent pas conduire au diagnostic de syndrome de Silverman (**Forin, 2009**).

Les principaux diagnostics différentiels à discuter selon le bilan clinique et paraclinique sont :

- le syndrome de Bruck,
- le syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde,
- la dysplasie cléido-crânienne,
- l'ostéoporose liée à l'X,

- l'ostéoporose primitive (+/- familiale),
- l'ostéoporose idiopathique juvénile,
- le syndrome ostéoporose-pseudo gliome,
- le syndrome de Cole-Carpenter,
- l'hypophosphatémie,
- le syndrome de Stüve-Wiedemann,
- la mucopolidose type II,
- la mucopolidose type III,
- la dysplasie spondylo-oculaire,
- la gérodermie ostéodysplasique (**Baujat *et al.* , 2017**).

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 (**Shamri, 2020**).

8- Complications

Cette maladie entraîne plusieurs complications dont les plus importantes sont :

- déformations osseuses, telles que la scoliose et les jambes arquées,
- relaxation des articulations, faiblesse des muscles,
- facilité de fracture osseuse, surtout avant que l'enfant n'atteigne l'adolescence,
- le blanc de l'œil change de couleur pour acquérir une teinte de l'une de ces couleurs : violet, bleu et gris,
- perte auditive au début de l'âge adulte, affaiblissement et décoloration des dents.

D'autres symptômes, tels que : un visage triangulaire, des douleurs osseuses, une petite taille et des ecchymoses faciles (L'équipe Santé sur le Net, 2017).

8-1- Manifestations squelettiques

8-1-1- Fragilité osseuse

L'ostéogenèse imparfaite regroupe un ensemble d'affection constitutionnelle de gravité variable due à une anomalie de la production du collagène et de matrice de l'os entraînant une fragilité osseuse (Kaboré, 2015). Les patients d'ostéogenèse imparfaite présentent une fragilité osseuse primaire mais aussi secondaire résultats d'une ostéoporose qui se développe chez la majorité d'entre eux (Forin, 2007).

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

8-1-2 Déformation squelettique

8-1-2-1 Déformation spontanées

Les déformations spontanées peuvent atteindre les membres supérieurs et inférieurs, la colonne vertébrale, le bassin, la thorax et crâne (l'atteinte du thorax pouvant entraîner une insuffisance respiratoire) (Shamri, 2020).



Figure 2. Déformation de l'ulna et du radius chez un enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite (Renaud *et al.*, 2013).

8-1-2-2 Déformations orthopédiques

Les déformations osseuses peuvent être multiples et variées : déformation de la colonne vertébrale (scoliose), déformations crâniennes (pouvant être à l'origine de céphalées, avec notamment la présence d'os wormiens (**Cormier-Daire, 2021**)).

a- Déformation de la colonne vertébrale et la scoliose

Les déformations de la colonne vertébrale avec scoliose sont liées à des tassements vertébraux et au défaut de croissance des vertèbres. Elles peuvent se développer de manière plus fréquente et se combinent avec l'atteinte thoracique pour aggraver l'insuffisance respiratoire (**Shamri, 2020**).

b- Déformations crâniennes

Les déformations crâniennes consistent en un déplacement vers le haut du trou occipital (ouverture à la base du crâne qui laisse passer la moelle épinière) avec des premières vertèbres semblant enfoncées dans la cavité crânienne. On appelle cette déformation « impression basilaire ». Parfois cette déformation est à l'origine de complications se manifestant par des maux de tête (céphalées), des réflexes vifs avec faiblesse des membres inférieurs, ou par une atteinte des nerfs crâniens tel que le trijumeau. Ces symptômes doivent faire pratiquer un examen en résonance magnétique nucléaire (IRM). Enfin, le visage peut être un peu déformé et avoir un aspect triangulaire avec un petit menton (**Cherkaoui, 2018**).

8-2- Manifestation extra –squelettique

8-2-1- Laxité ligamentaire

Une hyperlaxité ligamentaire est présente chez environ 70% des patients. Elle peut être responsable de pieds ou de recurvatum des genoux, entraînant des répercussions sur la marche (**Shamri, 2020**).

8-2-2- Coloration bleutée des sclérotiques

La coloration bleutée est un signe important, mais inconstant, due à la transparence excessive de la sclérotique. Cette coloration est d'intensité variable et évolutive au cours des années. Elle n'est pas spécifique des anomalies du collagène de type 1 et peut être présente physiologiquement chez le nouveau-né, et n'a aucune incidence sur la vision. Observée dans

d'autres pathologies, elle ne devrait plus être utilisée pour définir le tableau clinique de l'ostéogénèse imparfaite. Perforations de la cornée, kératocônes, kératomégalies, arcs cornéens sont exceptionnellement présents, et la myopie n'est pas associée à l'ostéogénèse imparfaite (**Cherkaoui, 2018**).



Figure 3. Sclérotique bleue chez un patient d'OI (**Delarue, 2009**).

8-3- Dentinogénèse imparfaite

Les dents, aussi bien en denture temporaire que permanente, sont typiquement de couleur ambrée et translucides et présentent une importante usure. Les couronnes sont globuleuses, l'émail se clive rapidement laissant la dentine à nu. Les épisodes infectieux sont fréquents. Radiologiquement les canaux pulpaire sont oblitérés (**Cherkaoui, 2018**).



Figure 4. Agénésie dentaire en denture lactéale agénésie familiale des incisives latérale de lait. A droite panoramique dentaire (**Le club dentaire, 2009**).

8-4- Surdité

La perte de l'audition, non plus fréquente dans les types I et III, est infra clinique dans les premières années même si l'audiogramme est anormal. Préconisent un dépistage auditif dès l'âge de 10 ans répété tous les 3 ans. 58 % des adultes ayant une ostéogénèse imparfaite ont une perte de l'audition, et 20% d'entre eux la méconnaissent. La surdité peut être de transmission, de perception ou mixte. Les troubles vestibulaires semblent liées à l'atteinte de l'oreille interne et peu à l'impression basilaire (**Cherkaoui, 2018**).

Génétique et Traitements

1- Les gènes responsables de l'ostéogénèse imparfaite et leur localisation

- **COL1A1** (Collagène, type I, alpha 1) et **COL1A2** (Collagène, type I, alpha 2)

Le collagène de type I est un hétérotrimère constitué de trois chaînes polypeptidiques : deux chaînes alpha 1 et une chaîne bêta 2, codées respectivement par les gènes COL1A1 et COL1A2. Ces trois chaînes s'associent pour former une triple hélice (**Shamri, 2020**).

- **CRTAP** (Protéine associée au cartilage)

La protéine codée par ce gène est similaire aux gènes CRTAP de poulet et de souris. La protéine codée est une protéine d'échafaudage qui peut influencer l'activité d'au moins un membre de la famille des cytohésines en réponse à des stimuli cellulaires spécifiques. Les défauts de ce gène sont associés à l'ostéogénèse imparfaite, un trouble du tissu conjonctif caractérisé par une fragilité osseuse et une faible masse osseuse (**RefSeq, 2008**).

- **LEPRE1** (Protéoglycane enrichi en leucine proline (leprecan))

Ce gène code pour une enzyme qui fait partie de la famille des collagènes proly hydroxylase. Ces enzymes sont localisées dans le réticulum endoplasmique et leur activité est nécessaire à la synthèse et à l'assemblage approprié du collagène (**RefSeq, 2011**).

- **PIIB** (Peptidylprolyl isomérase B (cyclophiline B))

La protéine codée par ce gène est une protéine de liaison à la cycloporine et est principalement localisée dans le réticulum endoplasmique. Il est associé à la voie de sécrétion et libéré dans les fluides biologiques (**RefSeq, 2009**).

- **PLOD2** (procollagène - lysine, 2 oxoglutarate 5 d'oxygénase 2)

La protéine codée par ce gène est une enzyme homodimérique liée à la membrane qui est localisée dans Les citernes du réticulum endoplasmique rugueux. L'enzyme catalyse l'hydroxylation des résidus lysyl dans les peptides de type collagène (**RefSeq, 2008**).

- **FKBP10** (Protéine de liaison FK506 10,65 kDa)

La protéine codée par ce gène appartient à la famille des peptidyl-prolyl cis/ trans isomérase (PPlase) de type FKBP. Cette protéine se localise dans le réticulum endoplasmique et agit comme un chaperon moléculaire. Des variantes épissées alternativement codant différentes

isoformes ont été rapportés, mais leur validité biologique n'a pas été déterminée (**RefSeq, 2009**).

- **SERPINH1** (Inhibiteur de la serpine peptidase, clade H (protéine de choc thermique 47) membre 1 (protéine de liaison au collagène 1))

Ce gène code pour un membre de la superfamille des serpines des inhibiteurs de la sérine protéinase. La protéine codée est localisée dans le réticulum endoplasmique et joue un rôle dans la biosynthèse du collagène en tant que chaperon moléculaire spécifique au collagène (**RefSeq, 2011**).

- **BMP1** (Protéine morphogénétiques osseuse)

La protéine morphogénétique osseuse (BMP) induit la formation osseuse endochondrale in vivo. Les gènes humains ont été clonés pour un groupe de protéines contenant une activité BMP (BMP1, BMP2A et BMP3).

- **SERPINF1** (Inhibiteur de la serpine peptidase clade F (alpha-2 antiplasmine , facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire) , membre)

Ce gène code pour un membre de la famille des serpines qui ne présente pas l'activité inhibitrice de la sérine protéase montrée par de nombreuses autres protéines serpines. La protéine codée est sécrétée et inhibe fortement l'angiogénèse. De plus, cette protéine est un facteur neurotrophique impliqué dans la différenciation neuronale des cellules de rétinoblastome (**RefSeq, 2016**).

- **SP7** (Facteur de transcription Sp7)

Ce gène code pour un membre de la sous-famille SP des facteurs de transcription SP/XKLF. Les protéines de la famille SP sont des protéines de liaison à l'ADN spécifiques à la séquence caractérisé par un domaine de transactivation amino-terminal et trois motifs de doigt de zinc carboxy- terminaux (**RefSeq, 2010**).

- **LRP5** (Protéine 5 liée au récepteur LDL)

Elle fournit des instructions pour fabriquer une protéine intégrée dans la membrane externe de nombreux types de cellules et joue un rôle important dans le développement et le maintien de plusieurs tissus (**Heeger, 2005**).

- **WNT1** (Wnt membre de la famille 1)

La famille de gènes WNT se compose de gènes structurellement apparentés qui codent pour des protéines de signalisation sécrétées (**RefSeq, 2008**).

- **TMEM38B** (Protéine transmembranaire 38B)

Le **TMEM38B** est un gène codant pour les protéines. Les maladies associées à ce gène comprennent l'ostéogenèse imparfaite, type XIV et type IV. Il code pour un canal cationique monovalent intracellulaire qui fonctionne dans le maintien de la libération de calcium intracellulaire (**RefSeq, 2012**). La protéine codée par ce gène se trouve normalement dans la membrane du réticulum endoplasmique, la protéine codée est clivée et le domaine du facteur de transcription cytoplasmique libéré est transloqué vers le noyau (**RefSeq, 2013**).

- **IFITM5** (Protéine CREB3L1 (CAMP Responsive Element Binding Protein 3 Like A) transmembranaire induite par l'interféron 5) : ce gène code pour une protéine membranaire supposée jouer un rôle dans la minéralisation osseuse (**RefSeq, 2008**).

- **PLS3** (Plastine 3)

Les plastines sont une famille de protéines liant l'actine qui sont conservées tout au long de l'évolution des eucaryotes et exprimées dans la plupart des eucaryotes supérieurs (**RefSeq, 2012**).

Tableau 4. Classification moléculaire et pathogénique de l'ostéogenèse imparfaite (AD : autosomique dominante ; AR : autosomique récessive) (Calvez *et al.*, 2013 ; Shapiro, 2013 et Aubry-Rozier *et al.*, 2015).

Gènes	Hérédité	Localisation	Phénotype Silence	Fonction	Caractéristiques spécifiques
COL1A1	AD	Le chromosome 17q21.33	Types I ,II ,III ,IV	Défauts structuraux ou haplo insuffisance du collagène de type I	Sclérotique bleues/blanches
COL1A2	AD	Le chromosome 7q22.1	Types I ,II ,III ,IV		Hyperlaxité, surdité Dentinogenèse imparfaite
CRTAP	AR	Le chromosome 3	Types II ,III ,IV (VII)	Complexe prolyl-3-hydroxylase	–
LEPRE1	AR	Le chromosome 1	Types II ,III (VIII)		Mutation (founder) chez les afro-américains
PPIB	AR	Le chromosome 15	Types II, III ,IV (IX)		–
PLOD2	AR	Le chromosome 3q23-q24	Type III	Télopeptide lysyl hydroxylase	Ptérygion , contractures articulaires congénitales(syndrom e de Brick type 2)
FKBP10	AR	Le chromosome 17q21.2	Types III ,IV (XI)	Chaperones du collagène	contractures articulaires congénitales (syndrome de Brick type 1) possibles
SERPINH1	AR	Le chromosome 11q13.5	Types II ,III (X)		Sclérotique bleues, dentinogenèse imparfaite
BMP1	AR	Le chromosome 18p21.3	Type (XIII)	Maturation du collagène de type I	Densité osseuse augmentée, sclérotique bleues
SERPINF1	AR	Le chromosome 17p13.3	Types III ,IV (VI)	Formation et homéostasie osseuses, régulation de la masse osseuse	Normal à la naissance, évolution progressive, faible réponse aux bisphosphonates, bonne réponse aux

					anticorps anti- Rankl
SP7	AR	Le chromosome 12q13.13	Type III (XII)		Eruption dentaire retardée
LRP5	AR	Le chromosome 11	Types III , IV		Malvoyance (syndrome ostéoporose - pseudogliome)
WNT1	AR	Le chromosome 12q13.12	Types III ,IV (XV)		Evolution progressive, faible réponse aux bisphosphonates
TMEM38B	AR	Le chromosome 9q31.2	Type III (XIV)		–
CREB3L1	AR	Le chromosome 11p11.2	Types II ,III		–
IFITM5	AD	Le chromosome 11p15.5	Type V	Fonctions inconnues	Cals hypertrophique, bandes métaphysaire sclérotique, membranes interosseuses calcifiées
PLS3	X-linked	chromosome Xq23	Type I		Ostéoporose précoce chez les femmes hétérozygotes ; OI type I chez les mâles hémizygotes

2-Mode de transmission

2-1- Transmission autosomique dominante

Dans environ 90 % des cas, il s'agit d'une affection autosomique dominante, due à des mutations monoalléliques des gènes COL1A1, COL1A2 (**Baujat *et al.*, 2017**) codant pour les chaînes γ -1 et γ -2 du collagène de type I. Plus tard, un autre gène a été identifié, IFITM5, dont les mutations sont responsables du type V autosomique dominant de l'OI (**Minniakhmetov *et al.*, 2022**), il s'agit d'une mutation au niveau de l'un de ces deux gènes. Ces mutations entraînent des changements dans la séquence des acides aminés, à type de perte ou, plus fréquemment, de substitution d'un acide aminé par un autre ; dans la majorité des

cas, il s'agit d'une substitution du résidu glycine dans le triplet (Gly - X-Y) par un autre acide aminé (**Dhouib et Guirat, 2004**).

2-2- Transmission autosomique récessive

Dans 10 % des cas, il s'agit de formes récessives, essentiellement autosomiques, associées à des mutations bialléliques de gènes codant des protéines impliquées dans la synthèse, la maturation ou des modifications post traductionnelles du collagène de type 1 (COL1A1 et COL1A2) (14 gènes différents connus en septembre 2016 : P3H1, CRTAP, PPIB, FKBP10, SERPINH1, SP7, SERPINF1, BMP1, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, TAPT1, PLOD2 et SPARC). Les formes récessives liées à l'X sont à ce jour très rares (PLS3 et MBTPS2 (**Baujat et al., 2017**)).

Un déficit en protéine associée au cartilage (CRTAP) ou en prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1) a été rapporté dans l'ostéogénèse imparfaite (OI) létale ou sévère autosomique récessive. Le CRTAP, le P3H1 et la cyclophiline B (CyPB) forment un complexe intracellulaire modifiant le collagène qui 3-hydroxyle la proline en position 986 (P986) dans les chaînes $\alpha 1$ du collagène de type I (**Dijk et al., 2009**).

2-3- Transmission due à une nouvelle mutation dominante

La majorité des cas d'ostéogénèse imparfaite est associée à une mutation d'un des gènes codant pour le collagène de type I, soit pour la chaîne $\alpha 1$ (COL1A1) soit pour la chaîne $\alpha 2$ (COL1A2) (**Loukhnati , 2018**). Ces mutations entraînent une anomalie du collagène de type I soit quantitative (par Haplo insuffisance), soit qualitative (par substitution d'une glycine le plus souvent).

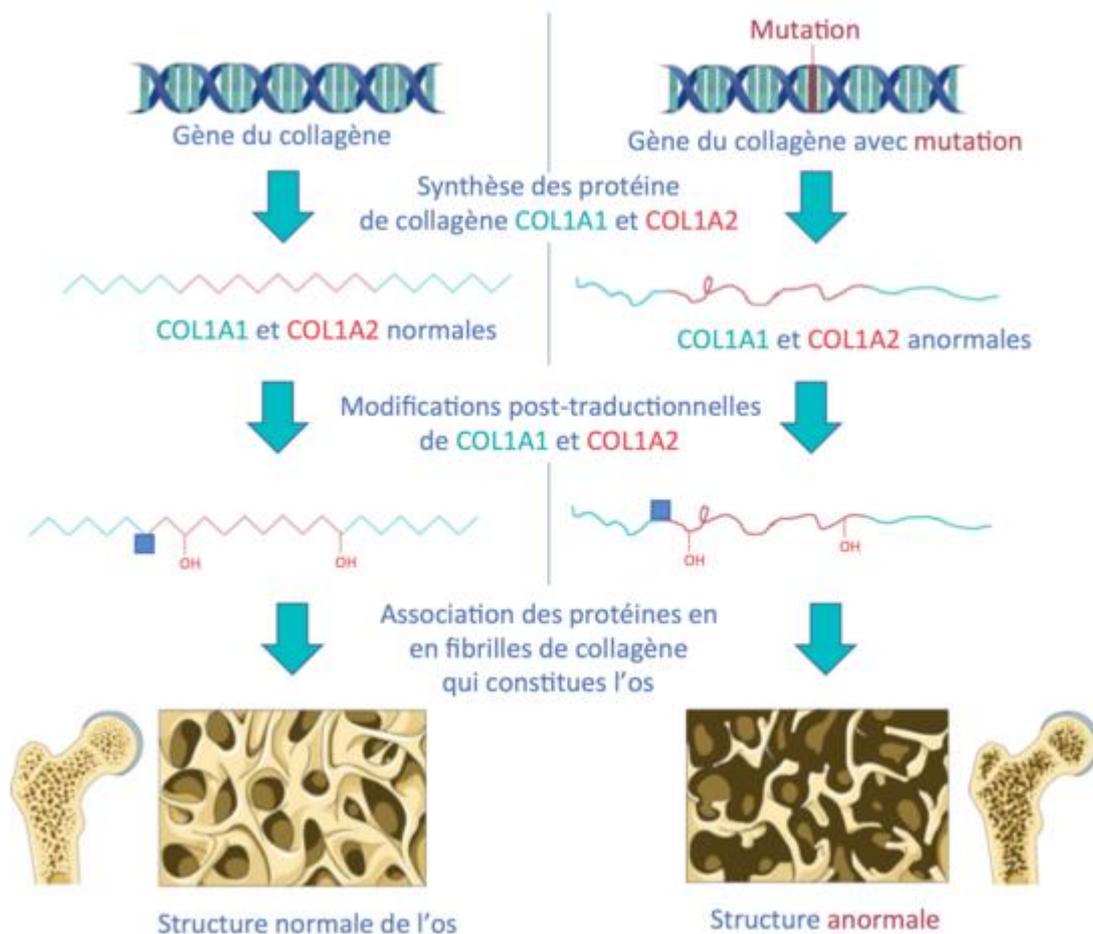


Figure 5. La structure de gène COL1A1 et COL1A2 chez un enfant sain et malade
(Filière oscar, 2020).

La majorité des patients atteints d'OI ont une mutation qui affecte la structure de collagène de type 1 : la substitution de n'importe quelle glycine ou le saut d'un exon produit le phénotype OI .huit substitutions de la glycine (cystéine , tryptophane , arginine sérine acide aspartique ,acide glutamique , alanine et valine) peuvent être produites par la mutation d'un seul nucléotide d'un codon glycine .donc plus de 2000 substitution d'acide aminé sont théoriquement possibles dans le domaine de la triple hélice (Sillence, 1979).

2-3-1 Anomalies qualitatives

Ce sont les mutations qui altèrent la qualité des fibrilles de collagène I, elles consistent pour la plupart en la substitution d'un résidu GLY par un autre acide aminé, dans la majorité des cas, ces substitutions affectent la chaîne pro alpha 1, plus rarement la chaîne alpha 2. Ces mutations ne déstabilisent pas aussi fortement la triple hélice qui peut ainsi échapper à la

dégradation mais qui présente des anomalies de structure se traduisant dans certains cas par une forme coudée et des fibrilles désorganisées. Cette désorganisation fibrillaire s'observe dans les formes sévères et létales, la gravité étant fonction de la nature et de la localisation de l'anomalie.

2-3-2 Anomalies quantitatives

Ces anomalies sont marquées par une réduction de la production d'un collagène de structure normale. Ces mutations se trouvent dans les formes légères type I ou intermédiaires (type IV) de l'OI. Cette réduction du taux normal de collagène I correspond à un 'allèle nul' non fonctionnel, qui pourrait être le résultat d'une mutation affectant la région du promoteur de COL1A1 ou des mutations affectant la synthèse, la stabilité ou le transport de l'ARN m.

Les études progressent pour évaluer la relation génotype/phénotype, mais celle-ci n'est à ce jour pas clairement établie. Par ailleurs, il a été identifié deux gènes dont des mutations homozygotes sont associées à des formes sévères d'ostéogenèse imparfaite, dans des familles consanguines. Le premier de ces gènes, Cartilage-Associated Protein (CRTAP, en 3p22), a été identifié en 2006, dans les formes létales et sévères de fragilité osseuse (avec décès précoce). Ce gène code pour une protéine intervenant dans la proly 3-hydroxylation, modification post transcriptionnelle des collagènes I et II et formation de la triple hélice hélicoïdale. Il pourrait être responsable de 2 à 3% des formes létales de l'ostéogenèse imparfaite. Le phénotype associé aux mutations de CRTAP présente quelques particularités comme un périmètre crânien relativement petit, une proptose oculaire et des sclérotiques claires. Le second gène (identifié en 2007) associé à des formes récessives et sévères d'ostéogenèse imparfaite est le gène LEPRE 1 (localisé en 1P34). Codant pour la protéine Leprecan, prolyl 3-hydroxylase 1, qui, associée à la cyclophilin B, forme le complexe CRTAP. Ce complexe est responsable de l'hydroxylation de la proline 986 de la chaîne alpha 1 du collagène I. Cette forme particulière d'ostéogenèse imparfaite a été dénommée OI type VIII et est caractérisée par des sclérotiques blanches, un retard de croissance sévère, une déminéralisation osseuse extrême, des os longs graciles et de volumineuses métaphyses (**El hariche, 2017**).

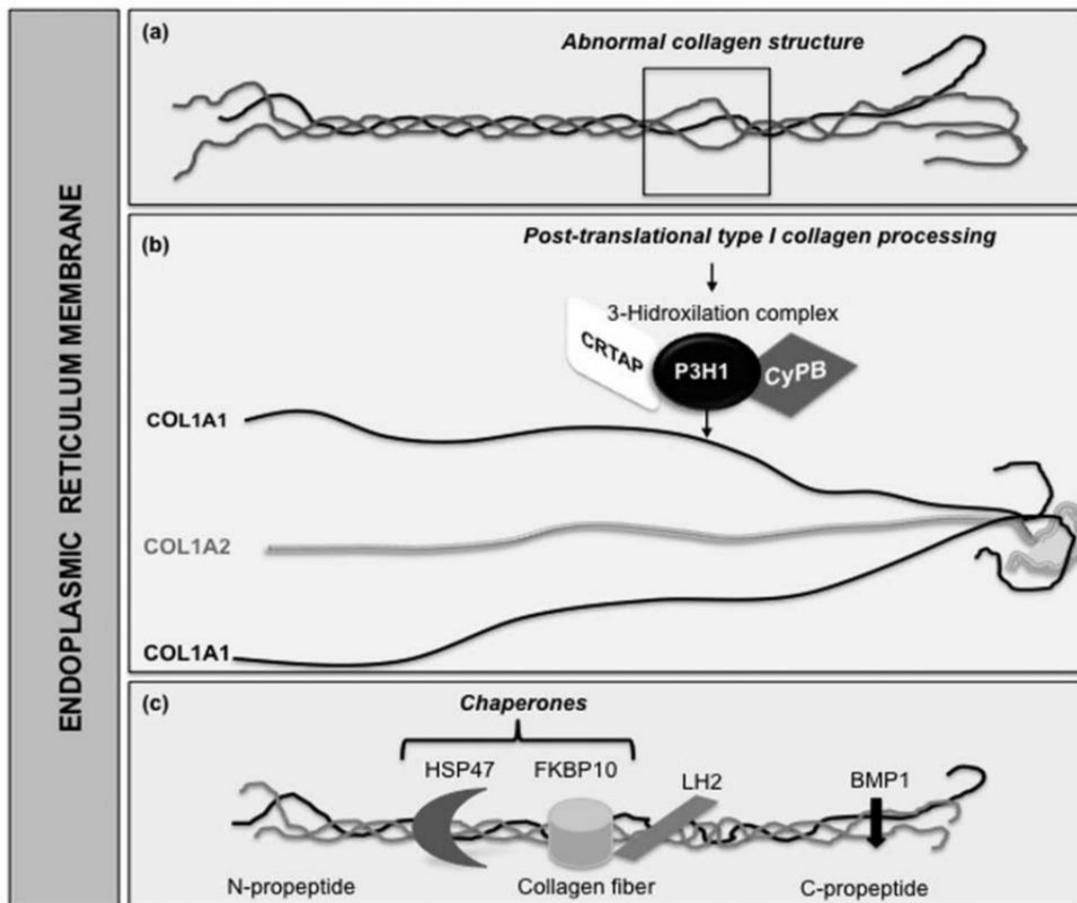


Figure 6. Les gènes et les mécanismes moléculaires impliqués dans l'ostéogenèse imparfaite (Forlino *et al.*, 2016 et Marini *et al.*, 2013).

- a)** La structure anormale du collagène, chaînes alpha, en raison de mutations dans COL1A1 ou COL1A2.
- b)** Modification post-traductionnelle du procollagène dans le réticulum endoplasmique : complexe trimérique (P3H1, prolyl-3-hydroxylase 1 ; CRTAP, protéine associée au cartilage et CYPB, cyclophiline pour l'hydroxylation des résidus proline.
- c)** FKBP10 et HSP47 stabiliser la triple hélice et d'accélérer son pliage. Lysyl hydroxylase 2 (LH2) hydroxylates lysines de télépeptides de collagène. Après avoir été sécrété, les Cpropeptides et les N-propeptides sont clivés. BMP1 clive le procollagène C-propeptide

La mutation génétique se transmet le plus souvent de manière autosomique dominante (l'un des deux parents est atteint ou apparemment sain mais porteur de la mutation). Plus rarement des cas de transmission autosomique récessive chez des patients issus de parent

consanguins, ou de mutation de novo (les deux parents sont sains et non porteurs de la mutation) ont été rapportés.

Un mosaïcisme germinale (7% des Cas) peut également être en cause (les deux parents sont apparemment sains mais une partie des spermatozoïdes du père ou des ovules de la mère étant porteuse de la mutation, ces parents peuvent avoir plusieurs enfants atteints). Dans 10 à 20% des cas, l'étude génétique reste négative, le gène en cause n'ayant pas encore été identifié jusqu'alors, cette étude se faisait à partir des fibroblastes et nécessitait une biopsie cutanée. Elle peut désormais être effectuée sur des leucocytes, à partir d'un prélèvement sanguin (**Boutry, n.d.**).

Les mutations les plus fréquentes de l'OI affectent précisément un codon d'une des 337 glycines occupant le centre de l'hélice, soit pour la chaîne $\alpha 1$, soit pour la chaîne $\alpha 2$. Les conséquences sont doubles. D'une part les ostéoblastes, possédant un mécanisme de contrôle sur les molécules qu'ils synthétisent vont détruire les molécules anormales avant même leur sécrétion, ce qui exprime un défaut quantitatif de la matrice organique (**Masrouf, 2008**).

Tableau 5. Fréquence des mutations dans le collagène de type 1 (**Roughley et al., 2003**).

	COL1A1	COL1A2
Nombre de patients	54	55
Mutation dans un codon Glycine	24	49
Mutation non-sens	6	–
Mutation dans site d'épissage	9	3
Délétion/insertion dans le cadre normal de lecture	1	3
Délétion/insertion avec déplacement du cadre normal de lecture	13	–

Ce mécanisme n'est cependant pas parfait et un certain nombre de molécules anormales vont malgré tout être intégrées dans les fibres de collagène, dont elles vont perturber l'assemblage et entraîner un défaut qualitatif. Ces conséquences expliquent l'hétérogénéité du tableau clinique de l'OI allant de la forme létale à la naissance aux formes

bénignes, compatibles avec la vie. Par ailleurs, il a été identifié récemment deux gènes dont des mutations homozygotes sont associées à des formes sévères d'OI, dans des familles consanguines (Tableau 6).

3- Consultation génétique et étude moléculaire

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'héritabilité. Elle est particulièrement recommandée aux couples envisageant un diagnostic prénatal si l'un des membres est atteints 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). 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 (**Shamri, 2020**).

Tableau 6. Syndrome causes par les mutations des collagènes cartilagineux (**Agnès, 2007**).

Collagène	Localisation	Pathologie
Collagène II	COL2A1 Sur 12q13.1	ACG : chondrogenèse de type II STL1 : sticker syndrome de type I KND : dysplasie spondyliépiphytaire de kniest NSED : dysplasie spondyliépiphytaire de modéré OAP : ostéoarthrose précoce SED : dysplasie spondyliépiphytaire congénitale SEMD1:dysplasie spondyloépimétaphysaire congénitale SPPD : dysplasie spondyloépiphérale PLSDT : dysplasie thanatophorique ANFH : nécrose avasculaire primaire de la tête fémorale
Collagène IX	COL9A1 sur 6q12-q13	EDM6 : dysplasie épiphyséale multiple STL4 : stickler de type 4
	COL9A2 sur 1p33-p32.3	EDM2 : dysplasie épiphyséale multiple
	COL9A3 Sur 20q13.3	EDM3 : dysplasie épiphyséale multiple
Collagène XI	COL11A1 Sur 1p21	SLT2 : stickler 2 MRSH : syndrome de Marshall
	COL11A2 Sur 6p21.3	STL3 : stickler de type 3 OSMED : dysplasie otopondylomégaépyphyaire DFNA13 : surdité neurosensorielle 13 DFNB53 : surdité neurosensorielle 53 WZS : syndrome de L

L'étude moléculaire est actuellement réalisée par séquençage haut Débit, via des panels NGS (Next Génération Sequencing). L'étude peut être complétée si besoin par la recherche de délétion intra-génique par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – amplification multiplex de Sondes dépendant d'une ligation). L'étude moléculaire est relativement longue, et de sensibilité non complète (problème de l'interprétation des variants et des faux négatifs) (**Baujat et al., 2017**).

L'étude moléculaire dans l'OI ne peut être actuellement proposée en routine avec une démarche diagnostique. L'absence de mutation n'élimine pas le diagnostic. Cette étude est donc réservée aux sujets porteurs d'une forme sévère envisageant un diagnostic prénatal et ne peut être effectuée qu'après une consultation génétique spécialisée. En effet, le problème se pose essentiellement pour les femmes ayant déjà eu un enfant atteint. Actuellement, le diagnostic prénatal peut faire appel dès la 18^{ème} semaine de gestation, à l'échographie 3D, au scanner hélicoïdal et à L'IRM. Une anomalie de transparence osseuse au cours des examens de suivi de ces grossesses doit attirer l'attention. Notons aussi, qu'il est possible pour des femmes atteintes d'OI de mener à bien une grossesse, moyennant un suivi rigoureux et un accouchement par césarienne (**Masrour, 2008**).

4- Conseil Génétique

Dans la majorité des cas, le mode de transmission est autosomique dominant. Pour un sujet atteint, le risque d'avoir un enfant atteint est de 50 %. Le plus souvent, il s'agit d'une mutation récente. Le risque de récurrence chez un couple ayant déjà un enfant atteint est très faible, réduit au risque d'une mosaïque germinale (6 %). En cas de mosaïque germinale, un des 2 parents cliniquement sain porte la mutation dans certains de ses gamètes, expliquant des cas de récurrence dans des familles sans antécédent. Le diagnostic peut être suspecté sur l'échographie anténatale. Les formes sévères sont visibles avant la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (SA): crâne mou déprimé par la sonde d'échographie, déformations thoraciques, brièveté et fractures des os longs. L'échographie peut ne pas détecter les ostéogénèses imparfaites plus modérées (signes discrets ou absents). La Brièveté des os longs et leur incurvation permettent d'évoquer le diagnostic. Les principaux diagnostics différentiels sont à ce stade les chondrodysplasies.

L'étude moléculaire complexe n'est proposée en anténatal que lorsque l'anomalie moléculaire a déjà été identifiée pour des couples souhaitant recourir au diagnostic prénatal. La mutation sera recherchée sur l'ADN fœtale provenant soit de cellules trophoblastiques prélevées à 12 SA soit sur des amniocytes recueillis par amniocentèse à partir de 17 SA (**Forin, 2007**).

5- Relation génotype -phénotype

Le collagène 1 étant majoritaire dans la dentine, une anomalie de synthèse entraîne des manifestations cliniques de dentinogenèse imparfaite. Les dents apparaissent comme translucides d'un panel de couleur allant du grisé à toutes les nuances de brun. Les patients ont souvent un cou court, avec une compression du thorax qui influe sans doute sur les dimensions verticales. Ainsi, un défaut important du collagène entraîne plus de déformation du squelette facial, mais également du thorax, ajoutant ainsi des problèmes de posture. L'impression basilaire, observée à des degrés divers mais chez la majorité des patients, induit également une posture modifiée.

L'ostéogenèse imparfaite affecte donc l'ensemble des os cranio-faciaux, quels que soient leurs modes de développement cranio-facial plus marquée qu'en cas de défaut quantitatif.

La majorité des os sont de formation intra membraneuse, et ces os sont de taille diminuée chez les patients ostéogenèse imparfaite, la taille élargie des sutures, et les formations de type os wormiens semblent témoigner de la capacité d'adaptation réduite des os de la voûte crânienne à suivre la croissance de la masse neurale

La base du crâne et le condyle mandibulaire sont d'origine enchondrale comme les os longs. à un défaut primaire de croissance de ces sites s'ajoutent des altérations de la flexion et une régulation adaptation de la croissance condylienne par la diminution de résistance squelette, la forme semble plus sensible aux sollicitations externes. Si la distraction voit ses indications très diminuées, un tel os pourrait être plus répondant aux sollicitations orthopédiques. Ainsi, l'appareil de Frankel a montré des résultats très prometteurs chez ces patients (Agnès, 2007).

7-Traitements

7-1- Traitement médical

Dans l'ostéogenèse imparfaite, la formation osseuse est insuffisante et le lien étroit entre ostéoblastes et ostéoclastes engendre une augmentation secondaire de la résorption osseuse résultant en un risque fracturaire augmenté déjà depuis l'enfance qu'il faut prévenir et traiter. Plusieurs traitements sont disponibles pour diminuer ce risque fracturaire, agissant soit en

diminuant l'activité ostéoclastique, soit en stimulant l'activité ostéoblastique, les plus utilisés sont les bisphosphonates (**Auby-Rozie, 2015**).

Les bisphosphonates sont couramment prescrits aux individus atteints d'ostéogénèse imparfaite. Les preuves actuelles, bien que limitées, démontrent que les bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse augmentent la densité minérale osseuse chez les enfants et les adultes atteints de cette affection (**Dwan, 2016**).

Parmi les divers bisphosphonates, le pamidronate intraveineux a été étudié en détail. On ignore si les bisphosphonates oraux sont aussi efficaces que le pamidronate intraveineux. L'effet des bisphosphonates sur le squelette étant le plus important au cours de la croissance, il semble logique de débiter le plus tôt possible le traitement médical patients OI (**Rauch, 2005**).

Le rapport de Devogelaer en 1987 sur les effets encourageants des bisphosphonates sur un garçon atteint d'ostéogénèse imparfaite, de nombreuses études pilotes tendent à confirmer leur intérêt chez l'enfant souffrant de cette pathologie. Les bisphosphonates sont une famille de médicaments qui inhibent puissamment la résorption osseuse en empêchant principalement l'action des ostéoclastes. Les indications actuellement retenues chez l'enfant sont les suivantes : au moins 2 fractures annuelle des os long et apparition de tassements vertébraux. Des nourrissons présentant des formes sévères ont été traités très précocement avec des résultats très encourageants. Dans les formes plus modérées, les traitements oraux sont à l'étude (**Forin, 2007**).

La majorité des études chez l'enfant rapportent les résultats des cures de pamidronate administré à la dose annuelle de 9 mg/kg. La douleur chronique diminue de façon très importante pour disparaître après 2 à 3 cures. Une sensation de bien-être, une augmentation de la force musculaire et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été rapportées. La diminution du taux de fracture des os longs reste difficile à évaluer car plusieurs facteurs y contribuent. Deux études montrent une diminution de 65% de l'incidence des fractures des os longs. Le rapport d'une inhibition de la croissance par de fortes doses d'alendronate chez un modèle murin d'ostéogénèse imparfaite a fait craindre un effet négatif du pamidronate sur la taille des enfants. Aux doses habituelles, le pamidronate n'entrave pas la croissance, rapportant même une amélioration significative. En effet, la masse osseuse vertébrale lombaire augmente plus vite que chez les patients non traités. Certains corps vertébraux tassés

retrouvent une taille proche de la normale. Un recul plus important est nécessaire pour confirmer ces résultats (**Forin, 2007**).

L'étude histomorphométrique montre les effets du pamidronate sur le tissu osseux d'enfants et d'adolescents atteints d'ostéogenèse imparfaite : le remodelage osseux diminue, la corticale s'épaissit, le volume de l'os spongieux progresse par augmentation du nombre de travées osseuses. Chaque cure de pamidronate est " marquée " d'une bande métaphysaire radiologique correspondant à des travées osseuses en position horizontale secondairement calcifiées (**Forin, 2007**).

Les effets secondaires immédiats sont l'hypocalcémie, très rapidement corrigée par un supplément quotidien en calcium et vitamine D, et la réaction pseudo grippale, bien contrôlée par les antipyrétiques, survenant à la première cure pour disparaître aux cures suivantes. Ces effets doivent être rapidement traités chez les petits nourrissons en raison de leur retentissement sur l'état général et des difficultés respiratoires qu'ils peuvent entraîner (**Forin, 2007**).

Une prise de poids rapide a été notée chez plusieurs enfants traités par pamidronate. Cette obésité inexplicée entrave leur réadaptation. La survenue d'une uvéite a été constatée par Glorieux 2 fois chez 215 enfants traités (**communication personnelle**).

7-1-1- Les bisphosphonates

Les bisphosphonates peuvent retarder la consolidation osseuse après ostéotomie chirurgicale et enclouage centromédullaire. Lors d'ostéotomie programmée une période péri opération sans traitement est à prévoir.

Plusieurs questions restent à ce jour sans réponse, telles que les effets à long terme des bisphosphonates, la durée et les modalités optimales du traitement. Ces interrogations incitent à une surveillance attentive sur le long terme des patients traités, la preuve du rapport bénéfice /risque n'étant pas encore établie. La diminution du remodelage et du modelage osseux peut être délétère sur le long terme (**Forin, 2007**).

7-1-2-Greffe de cellules souches

Il n'existe pour l'instant aucun traitement curatif. Les patients prennent des bisphosphonates, de la vitamine D et du calcium pour renforcer leurs os, et leur vie est ponctuée d'interventions

chirurgicales pour réduire les fractures. Mais un essai clinique européen pourrait changer la donne. Dans un communiqué de presse du 12 octobre 2015, le Great Ormond Street Hospital de Londres a annoncé que greffe de cellules souches fœtales sur des bébés atteints d'ostéogenèse imparfaite, in utero. Les injections seront poursuivies tous les six mois, pendant deux ans après la naissance de l'enfant. Ces cellules souches d'origine fœtale sont susceptibles de stimuler la production de collagène, une protéine impliquée dans la fabrication de l'os et d'autres tissus de l'organisme. Des études préliminaires menées par l'institut Karolinska de Suède ont montré, chez la souris, une réduction du nombre de fractures et un soulagement des symptômes.

On espère, évidemment, qu'il en sera de même chez les bébés ainsi soignés. Dans un premier temps, quinze petits patients vont recevoir ces injections dans le ventre de leur mère. Ils seront comparés à quinze autres enfants qui ne seront traités qu'après la naissance. **(Dellus, 2015).**

7-2-Traitement chirurgical

Une combinaison de l'approche médicale et chirurgicale a permis une amélioration fonctionnelle considérable. La majorité des fractures dans les cas d'OI sont non déplacées et peuvent être traitées par immobilisation **(Sbihi et al., 2018).**

Cependant les os atteints d'OI sont à manipuler avec beaucoup de précaution, à cause du risque de fracture iatrogène. En effet le plâtre peut facilement provoquer une fracture sous l'effet de son poids sur un os déjà fragilisé. La guérison se fait généralement dans des délais normaux avec une fréquence accrue de pseudarthrose. Il est donc important d'immobiliser le membre fracturé avec un matériau léger et le moins longtemps possible **(Masrouf, 2008).**

Un traitement chirurgical consistant à enclouer les os longs (fémur, tibia) peut également être proposé pour prévenir les grandes déformations osseuses **(Services, n.d).**

Le but du traitement chirurgical est de rigidifier l'os sur toute sa hauteur tout en conservant une certaine élasticité pour permettre aux contraintes mécaniques de la solliciter sans entretien de déformation ni de fracture et en rendant la marche possible, enfin, de diminuer la durée d'immobilisation des fractures. Deux méthodes chirurgicales sont actuellement de mise :

Embrochage centro- médullaire :

- Soit l'embrochage centro-medullaire simple.
- Soit l'embrochage centro-medullaire télescopique.

Enclouage télescopique d'écrit par Bailey et Dubow en **1963**,

Eencouage télescopique d'écrit par Fassier et Duval en 2003 (**Cherkaoui, 2018**).

Conclusion

Conclusion

L'ostéogenèse imparfaite est une affection rare d'origine génétique et de sévérité variable. Avec une incidence de 1/15 000, elle affecte préférentiellement le squelette, occasionnant un risque de fracture augmenté, des douleurs osseuses, une perte de fonction et un handicap. Elle est habituellement autosomique dominante avec une transmission de génération en génération. En revanche, elle n'est pas contagieuse. Les nombreuses découvertes scientifiques de ces dernières années ont permis de mieux en comprendre les mécanismes et d'identifier de nouveaux gènes responsables, facilitant l'établissement d'un diagnostic plus précis (**Shamri, 2020**).

La prise en charge de l'ostéogenèse imparfaite chez l'adulte est multidisciplinaire. Elle nécessite une évaluation régulière de l'atteinte osseuse et un traitement de la fragilité osseuse. En effet même si l'incidence des fractures est faible par rapport à la période de croissance, elle s'accroît à nouveau après 40 ans. L'efficacité antifracturaire des traitements couramment utilisés n'a pas été démontrée, mais tous augmentent la densité minérale osseuse. Le traitement des fractures requiert souvent une expertise orthopédique. La surveillance de l'audition est obligatoire du fait du développement de surdité chez près de la moitié des patients après 40 ans. Les atteintes respiratoire, oculaire, dentaire et cardiaque sont à surveiller régulièrement en fonction de leur sévérité respective. L'évaluation périodique et le traitement de la douleur chronique ainsi que la prise en charge du handicap sont essentiels. Le parcours de soins coordonnés ciblant les adultes OI a été défini par les professionnels maintenant fédérés au sein de la filière OSCAR , et devrait jouer un rôle majeur dans l'amélioration de la qualité de vie des patients (**Lafage-Proust et Courtois, 2019**).

Les mutations pathogènes responsables du développement de l'OI ont été trouvées. Seize (16) changements pathogènes dans le gène COL1A1, 11 mutations pathogènes dans le gène COL1A2 et 1 mutation chacun dans les gènes P3H1 et IFITM5 (**Minniakhmetov, 2022**).

Le traitement médical (bisphosphonates) est devenu une partie intégrante dans la prise en charge de la maladie. L'innocuité et l'efficacité de nouveaux traitements anabolisants et antirésorptifs doivent être mis en place avec de nouvelles approches chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite. L'objectif est de réduire la charge de morbidité portée par les

enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite. Une approche individualisée mutation spécifique est un objectif visionnaire pour l'avenir (**Cherkaoui, 2018**).

Malgré les progrès de la biologie moléculaire, le diagnostic prénatal des formes létales de l'OI repose sur l'échographie. Ce diagnostic est nécessaire lorsqu'il existe un cas index dans la famille puisque le risque empirique de récurrence est estimé à 7%.

La détection échographique d'anomalies osseuses évoquant une forme létale de l'OI constitue une indication à l'avortement thérapeutique et à la réalisation d'un conseil génétique (**Dhouib et Guirat, 2004**).

Des avancées récentes dans le diagnostic et le traitement permettent aujourd'hui aux patients d'être mieux pris en charge. Mais comme pour toutes ces maladies rares, l'accès à l'information et aux réseaux de soins reconnus et compétents fait défaut. La Suisse, comme l'Europe et les Etats-Unis, a engagé des démarches pour référencer, reconnaître et soutenir les recherches fondamentale, clinique et thérapeutique autour de ces maladies rares. En ce moment même, le portail romand des maladies rares et Orphanet se regroupent pour promouvoir une meilleure visibilité des soignants compétents dans la prise en charge de l'OI.

Il est nécessaire de multiplier les études pour, d'une part, rendre les conclusions faites jusqu'ici certaines, et d'autre part, quantifier les résultats et établir des corrélations qui permettraient d'identifier puis de classer les facteurs de la fragilité osseuse

Références bibliographiques

- 1- AGNÈS S., AGNÈS KG. (2007). Pathologies génétiques des collagènes et conséquences sur le développement cranio-facial. *Orthod Fr. L'Orthodontie Française*, 78(1): 49–62. <https://doi.org/10.1051/orthodfr:2007006>
- 2- ANDERSEN Jr., HAUGE M. (1989). Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet*. 36: 250–255
- 3- AUBRY-ROZIER B., UNGER S., BREGOU, A., MORISOD M.F., VASWANI A *et al.* (2015). Nouveautés dans L'ostéogenèse imparfaite : de la recherche à la prise en charge multidisciplinaire. 11. (466) : 657-662. <https://www.revmed.ch>
- 4- AXEL E., BRUNO G., PIERRE-YVES G., FRÉDÉRIC L., AGNÈS R-H. (2012). Rôle de l'IA/Ide dans la prise en charge et la surveillance de la douleur en urgence. PROTAU. Institut UPSA de la douleur.1-3
- 5- BATISTA A. (2016). Traitement de la douleur. Les antalgiques et antipyrétiques. Pharmacie CHTROYES.
- 6- BAUJAT G., BENACHI A., CORMIER C., CORMIER-DAIRE V., FORIN V *et al.* (2017). Texte de PNDS Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles : Filière OSCAR. Décembre 2016.
- 7- BOUTRY N. n.d. Ostéogenèse imparfaite. Service de radiopédiatrie. Centre de Consultation et d'Imagerie de l'Appareil Locomoteur CHRU de Lille. 1 :1-20
- 8- BRASSEUR L., ATTAL N., BOUHASSIRA D., GUIRIMAND F., MARTINEZ V *et al.* n.d. Physiopathologie de la douleur. Centre d'évaluation et de traitement Ila douleur. Hôpital A. Paré, 92104 Boulogne. Frederic.guirimand@apr.ap-hop-paris.fr
- 9- CALVEZ M. (2013). La dentinogenèse imparfaite, diagnostic et prise en charge. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire : Université de Bretagne occidentale. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00844555>

- 10- CARMOY RJD. (2004).** La maladie des os de verre : handicap ou différence ? Children and adolescents with brittle Bones: how Can they overcome their disability? Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 52: 422-429. www.elsevier.com/locate/neuado
- 11- CHERKAOUI B. (2018).** Ostéogénèse imparfaite : étude à propos de 5 cas avec revue de la littérature. Thèse pour l'obtention de doctorat en médecine. Université MOHAMED V - SOUSSI faculté de médecine et de pharmacie - RABAT -
- 12- CORMIER-DAIR. (2021).** <https://rarealecouste.com/osteogenese-imparfaite-ou-maladie-des-os-de-verre/>
- 13- DELARUE M. (2009).** Le syndrome d'ehlers danlos : implications en odontostomatologie. En vue de l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Faculté de chirurgie dentaire.
- 14- DHOUIB M., GUIRAT N. (2004).** Ostéogénèse imparfaite létal : Diagnostic anténatal. Contribution originales. 33(1) : 658-660
- 15- DWAN K., PHILLIPI CA., STEINER RD., BASEL D. (2016).** Traitement aux bisphosphonates pour l'ostéogénèse imparfaite. Base de données Chocrane des revues systématique. DOI : 10.1002/14651858.CD005088.pub4
- 16- DIJK FSV., NESBITT IM., ZWIKSTRA EH., NIKKELS PGJ., PIERSMA SR. (2009).** Les mutations du PPIB provoquent une ostéogénèse imparfaite sévère. Journal américain de génétique humaine. 85. 521-527. DOI 10.1016/j.ajhg.2009.09.001
- 17- EL MHABRECH H., ZRIG A., MAZHOUD I., NJIM L., HAJJEJI A. (2016).** Ostéogénèse imparfaite létale: diagnostic anténatal. La revue médicale panafricaine. 42(88). DOI: 10.11604/pamj.2016.25.885871
- 18- ELHARICH W. (2017).** La prise en charge de l'ostéogénèse imparfaite chez l'enfant à propos de 12 cas. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie. Marrakech. Université CADI AYYAD
- 19- Fassier F. (1999)** ostéogénèse imparfaite de l'enfant. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT. Conférences d'enseignement. 235-252

- 20-FORIN V. (2007).** Ostéogénèse imparfaite. Encyclopédie Orphanet. La presse MédicaleRéférence.www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/OsteogeneseImparfaiteFRfrPro654v01.pdf
- 21-FORLINO A., MARINI JC. (2016).** Osteogenesis imperfect 387: 1657–71
- 22-FRANK P. (2020).** Ostéogénèse imparfaite. Helmholtz centre for Infection Research. File:///C:/Users/User/Desktop/SOULEF/les%20symptome%20,type1%20et%20type%20%20(franc).html
- 23-IMBERT L. (2014).** Effets de l'ostéogénèse imparfaite sur les propriétés mécaniques, structurales et minérales de l'os cortical chez l'enfant. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat spécialité Biomécanique. École centrale Lyon.
- 24- JOUMEL L. (2005).** La maladie des OS de verre: L'espoir des bisphosphonates. Actualité chimique. N°292. 33-36. <http://www.maladies-orphelines.fr/>
- 25-KABORÉ A., CISSÉ A., YONABA C., SAVADOGO H., OUÉDRAOGO S.A. (2015).** Ostéogénèse imparfaite : à propos de quatre cas à Ouagadougou (Burkina Faso). Pan african medical journal. 22(69).DOI :10.11604/pamj.2015.22.69.6299
- 26-KAMOUN-GOLDRAT, S. (2007).** Pathologies génétiques des collagènes et conséquences sur le développement crano-facial. L'Orthodontie Française, 78(1). 49-62. <https://doi.org/10.1051/orthodfr:2007006>
- 27-LAVAGE-PROUST M.H., COURTOIS I. (2019).** L'ostéogénèse imparfaite : quelle prise en charge chez l'adulte? Revue de rhumatisme monographie. 86(1):14-19. DOI 10.1016/j.monrhu.2018.11.004
- 28-LE MERRER M., FORIN V., BLOCH-ZUPAN A. (2007).** L'ostéogénèse imparfaite. Encyclopédie Orphanet Grand public : Maladie rares Info services 01 56 53 81 36. www.orpha.net/data/patho/pub/fr/OsteogeneseImparfaite-FRfrpub654v02.pdf
- 29-L'ÉQUIPE SANTÉ SUR LE NET. (2017).** <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-rares/maladie-os-de-verre>

30-LOUKHNATI M. (2018). Apport des bisphosphonates dans l'ostéogenèse imparfaite. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie. Marrakech. Université CADI AYYAD.

31-MARINI JC., BLISSETT AR. (2013). New genes in bone development. What's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 3095–3103.

32- MASROUR F-Z. (2008). Ostéogenèse imparfaite : étude a propos de 9 cas avec revue de la littérature. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université MOHAMED V - SOUSSI faculté de médecine et de pharmacie RABAT.

33-MINNIAKHMETOV I., ZAKHAROVA E., NADYRSHINA D., ZARIPOVA A., TYURIN A. (2022) . Ostéogenèse imparfaitey : recherche de mutations chez des patients de la République du Bachkortostan (Russie). <http://mdpi.com/ journal/genes>

34-MITILLON Y. (2000). Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. ANAES/Service des recommandations et références professionnelles/26/09/01

35-OGIER A., ECHARD É. (2017). Caractérisation multi-échelle du tissu osseux Application à l'ostéogenèse imparfaite. Thèse de doctorat de l'université de Lyon. Biomécanique. École centrale Lyon.

36- OSCAR Filière santé maladies rares. (2020). Maladies rares de l'os, du calcium et de cartilage. https://filiere-oscar.fr/index.php?id=2_news_scientifiques.

37-PORTIER F. (2017). Biomatériaux collagène / gélatine : des phases cristal-liquides aux matériaux hybride. Thèse de doctorat de physique et chimie des matériaux. Université Pierre et Marie Curie. [http:// tel.archives- ouvertes.fr/tel- 01585249](http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01585249)

38-RAUCH F., GLORIEUX FH. (2005). Traitement aux bisphosphonates dans l'ostéogenèse imparfaite : quel médicaments, pour qui, pendant combien de temps ?. *37(4):295-302.* DOI : 10.1080/07853890510007386

39-ROUGHLEY PJ, RAUCH F, GLORIEUX FH. (2003). Osteogenesis imperfecta-clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater.* 5 :41-47

- 40- SERVICES S. n.d.** Ostéogenèse imparfaite : Stratégie pédagogiques. 1-4
- 41- SHAMRI N. (2020).** Ostéogenèse imparfaite : diagnostic, prise en charge et spécificités en arthopédie dento-faciale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université de Paris.
- 42-SHAPIRO JR. (2013).** Spectre de l'ostéoporose secondaire. Département d'os et d'ostéogenèse imparfaite, Institut Kennedy Krieger et université Johns Hopkins École de médecine, Baltimore, MD, États-Unis, Chapitre 53, Ostéogenèse imparfaite et autres anomalies du développement osseux comme causes occasionnelles d'ostéoporose chez l'adulte . 1267-1304. ostéoporose.<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415853-5.00053-4>
- 43-TUZZOLINOCETD V. n.d.** Douleur généralites de la psychophysiologie au traitement de la douleur. Hôpital de la Timone. Service de Neurochirurgie Fonctionnelle. AE Bilan de l'appareil locomoteur
- 45-HEEGER. (2005).** <file:///C:/Users/User/Downloads/Gène%20LRP5%20-.html>
- 46-** https://www.chuliege.be/jcms/c_16593918/fr/centre-des-maladies-rares/qu-est-ce-qu-une-maladie-genetique?fbclid=IwAR2baNcSXoEPaDKD92RL_yeE9F08zm9d7xHq1Stw1i2YnQKig5K10xnL1os
- 47-LE CLUB DENTAIRE. (2009).** <https://csd23.blogspot.com/2009/04/les-anomalies-dentaires.html>
- 48-REFSEQ. (2008).** <file:///C:/Users/User/Downloads/Gène%20IFITM5%20-.html>
- 49-REFSEQ. (2008).** genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=CRTAP
- 50-REFSEQ. (2008).** genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=WNT1
- 51- REFSEQ. (2008).** genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=PLOD2
- 52- REFSEQ. (2009).** <file:///C:/Users/User/Downloads/PPIB.html>
- 53-REFSEQ. (2009).** <file:///C:/Users/User/Downloads/Gène%20FKBP10.html>
- 54- REFSEQ. (2010).** genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=SP7

55- REFSEQ. (2011). genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=SERPINH1

56- REFSEQ. (2012). genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=PLS3

57-REFSEQ. (2012). genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=TMEM38B

58-REFSEQ. (2016). genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=SERPINF1

59-REFSEQ.(2011). genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gène=LEPRE1

Résumé

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est une maladie génétique rare dont une des conséquences est la fragilité accrue du squelette, lui valant ainsi le nom de 'maladie des os de verre'. Il existe plusieurs phénotypes reflétant différents niveaux de sévérité néanmoins certaines caractéristiques, comme une petite taille et déformation des os longs, sont fréquemment observées en cas d'OI. Elle est une maladie héréditaire du collagène, entraînant une fragilité anormale et généralisée des os. L'OI est parfois accompagnée d'une surdité de perception, de sclérotiques bleues, d'une dentinogénèse imparfaite, d'une hyperlaxité articulaire. Le diagnostic est habituellement clinique.

Il existe une grande variabilité d'expression, allant des formes modérées pouvant passer inaperçues à des formes majeures létales périnatales.

Le traitement de l'OI comprend l'hormone de croissance pour certains types et les bisphosphonates. Aujourd'hui peu de traitements existent et aucun n'est curatif.

Quatre-vingt-dix pour cent des sujets ont des mutations des gènes codant pour les chaînes de type I pro-alpha du procollagène (une composante structurelle des os, des ligaments et des tendons), COL1A1 ou COL1A2. D'autres types sont rares et sont causés par des mutations de gènes différents.

Il n'existe pas de données sur l'OI en Algérie. L'objectif de ce travail est de présenter cette maladie génétique rare, et d'apporter des informations à son sujet.

Mots clés : Ostéogenèse imparfaite, maladie rare, COL1A1, COL1A2, mutations,

Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disease, one of the consequences of which is the increased fragility of the skeleton, thus earning it the name of ‘glass bone disease’. There are several phenotypes reflecting different levels of severity; however certain characteristics, such as short stature and deformity of the long bones, are frequently observed in cases of OI. It is an inherited disease of collagen, resulting in abnormal and generalized fragility of the bones. OI is sometimes accompanied by sensorineural hearing loss, blue sclera, dentinogenesis imperfecta, Joint hyperlaxity. The diagnosis is usually clinical.

There is a great variability of expression, ranging from moderate forms that can go unnoticed to major lethal perinatal forms.

Treatment for OI includes growth hormone for types and bisphosphonates. Today few treatments exist and none is curative.

Ninety percent of subjects have mutations in the genes encoding procollagen pro-alpha type I chains (a structural component of bones, ligaments and tendons), COL1A1 or COL1A2. Other types are rare and are caused by mutations in different genes.

There are no data on OI in Algeria. The objective of this work is to present this rare genetic disease, and to provide information about it.

Key words: Osteogenesis imperfecta, rare disease, COL1A1, COL1A2, Mutations,

ملخص

تكون العظم الناقص هو مرض وراثي أحد عواقبه هو زيادة هشاشة الهيكل العظمي وبالتالي يطلق عليه اسم "مرض هشاشة العظام". هناك العديد من الانماط الظاهرية التي تعكس مستويات مختلفة من الشدة ولكن هناك خصائص معينة من الشدة مثل قصر القامة وتشوه طويل المدة يتم ملاحظتها بشكل متكرر في حالات انه مرض وراثي للكولاجين مما يؤدي الى هشاشة العظام. يترافق احيانا مع ضعف السمع الحسي والصلابة الزرقاء وتكوين الاسنان الناقصة وفرط المفاصل. عادة ما يكون التشخيص اكلينيكيًا. هناك تنوع كبير في التعبير بدءا من الاشكال المعتدلة التي يمكن ان تمر دون ان يلاحظها أحد الى الاشكال المميّنة الرئيسية في الفترة المحيطة بالولادة. يتضمن علاج تكون العظم الناقص هرمون النمو من نوع البيسفسونوات. اليوم توجد علاجات قليلة لو لا يوجد اي منها علاج. تسعين بالمائة من الاشخاص لديهم طفرات في الجينات التي تشفر من النوع الاول من البروكولاجين سلاسل برو-الفا (مكون هيكل للعظام والاربطة والاورتار) او الكولاجين الفا 1 والكولاجين الفا 2. الانواع الاخرى نادرة وتسببها طفرات في جينات مختلفة لا توجد بيانات عن تكون العظم الناقص في الجزائر. الهدف من العمل هو عرض المرض الوراثي النادر وتقديم معلومات.

الكلمات المفتاحية: تكون العظم الناقص، مرض نادر، كولاجين 1 نوع 1، كولاجين 1 نوع 2، طفرات

Année universitaire : 2021-2022	Présenté par : KHETTALA Hadil OUAKTI Dounia BOUAROUR Soulef
L'ostéogénèse imparfaite	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire	
<p>L'ostéogénèse imparfaite (OI) est une maladie génétique rare dont une des conséquences est la fragilité accrue du squelette, lui valant ainsi le nom de 'maladie des os de verre'. Il existe plusieurs phénotypes reflétant différents niveaux de sévérité néanmoins certaines caractéristiques, comme une petite taille et déformation des os longs, sont fréquemment observées en cas d'OI. Elle est une maladie héréditaire du collagène, entraînant une fragilité anormale et généralisée des os. L'OI est parfois accompagnée d'une surdité de perception, de sclérotiques bleues, d'une dentinogénèse imparfaite, d'une hyperlaxité articulaire. Le diagnostic est habituellement clinique.</p> <p>Il existe une grande variabilité d'expression, allant des formes modérées pouvant passer inaperçues à des formes majeures létales périnatales.</p> <p>Le traitement de l'OI comprend l'hormone de croissance pour certains types et les bisphosphonates. Aujourd'hui peu de traitements existent et aucun n'est curatif.</p> <p>Quatre-vingt-dix pour cent des sujets ont des mutations des gènes codant pour les chaînes de type I pro-alpha du procollagène (une composante structurelle des os, des ligaments et des tendons), COL1A1 ou COL1A2. D'autres types sont rares et sont causés par des mutations de gènes différents.</p> <p>Il n'existe pas de données sur l'OI en Algérie. L'objectif de ce travail est de présenter cette maladie génétique rare, et d'apporter des informations à son sujet.</p>	
Mots-clefs : ostéogénèse imparfaite, maladie rare, COL1A1, COL1A2, mutations,	
Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université Frères Mentouri, Constantine 1).	
Encadreur :	Dr BENCHIZIA Hayet (MCA-Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 1 :	Dr BECHKRI Sakina (MCA-Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 :	Dr ZIADA Hadia (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).