Les ostéopétroses

T. Funck-Brentano, C. Collet, A.E. Coudert, M. Cohen-Solal

► To cite this version:

T. Funck-Brentano, C. Collet, A.E. Coudert, M. Cohen-Solal. Les ostéopétroses. Revue du Rhumatisme monographies, 2019, 86, pp.26 - 30. 10.1016/j.monrhu.2018.10.003 . hal-03486521

HAL Id: hal-03486521

<https://hal.science/hal-03486521>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial| 4.0 International License

Les ostéopétroses

Thomas Funck-Brentano^{1,2}, Corinne Collet^{2,3}, Amélie E. Coudert², Martine Cohen-Solal^{1,2}

1. Service de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière, APHP, Université Paris Diderot, Paris, France
2. INSERM UMR1132 BIOSCAR, Paris, France
3. Département de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Hôpital Lariboisière, APHP, Université Paris Diderot, Paris, France

Adresse de correspondance :

Dr Thomas Funck-Brentano

Service de Rhumatologie

Hôpital Lariboisière

2, rue Ambroise Paré

75010 PARIS

thomas.funck-brentano@aphp.fr

+33 (0)1.49.95.62.91

Résumé

Les ostéopétroses sont un groupe de maladies osseuses constitutionnelles qui entraînent une condensation osseuse diffuse en rapport avec un défaut de résorption par les ostéoclastes. Malgré la densité osseuse parfois très élevée, il existe un risque accru de fractures notamment des os longs. On distingue les formes à transmission autosomique récessives qui sont plus sévères et diagnostiquées dès les premières années de vie, la forme dite intermédiaire et la forme à transmission autosomique dominante liée à des mutations du gène *CLCN7* codant pour le canal chlore CIC-7. Cette dernière est le plus souvent diagnostiquée à l'adolescence ou chez l'adulte jeune et la sévérité de la présentation clinique est très variable. Le diagnostic est en général porté par l'analyse des radiographies standard, mais les récents progrès de l'analyse génétique ont permis une meilleure classification de ces maladies permettant de mieux apprécier leur pronostic. Outre les fractures multiples, d'autres complications extra-osseuses comme l'atteinte neurologique notamment des nerfs de la base du crâne, l'atteinte stomatologique, le risque accru d'infections osseuses ou ORL ou encore l'atteinte hématologique par insuffisance médullaire nécessitent une prise en charge multidisciplinaire dans des centres spécialisés. En dehors du traitement par transplantation de cellules-souches hématopoïétiques dans certaines formes infantiles, le traitement reste principalement symptomatique et n'est pas codifié. Des études cliniques sont nécessaires pour améliorer le traitement et la qualité de vie de ces patients.

Mots clés : ostéopétrose, ostéoclaste, maladies osseuses constitutionnelles

Abstract

Osteopetroses are a group of rare bone diseases characterized by a high bone mass due to impaired bone resorption by osteoclasts. Despite bone sclerosis, the risk of fracture is particularly high in the long bones. They are classically categorized by their inheritance pattern into autosomal recessive forms that are severe and diagnosed within the first years of life, an intermediate form and an autosomal dominant form due to mutations in the gene *CLCN7* encoding for the ClC-7 chloride channel. The latter is often diagnosed during teenage hood or in young adults and its clinical severity is highly variable. The diagnosis is often made by conventional X-rays, but the recent molecular and genetic advances enabled a better classification and evaluation of the prognosis of the disease. In addition to multiple fractures, other extra-osseous complications such as nerve compressions of the skull base, dental complications, high risk of chronic infections or hematologic failures necessitate a multidisciplinary approach in specialized centers. Besides hematopoietic stem cell transplantation in certain infantile forms, the treatment remains supportive and is not standardized. Further clinical studies are needed to improve the management and quality of life of these patients.

Keywords : osteopetrosis, osteoclast, rare bone diseases

1. Introduction

Le terme « ostéopétrose » regroupe plusieurs maladies rares héréditaires du squelette caractérisées par une augmentation très marquée de la densité minérale osseuse, en rapport avec un trouble de la résorption osseuse par les ostéoclastes [1]. Ainsi, ces pathologies se distinguent des autres maladies héréditaires ostéocondensantes ou sclérosantes, pouvant être liées à une augmentation de la formation osseuse, et qui sont traitées dans un autre chapitre de ce numéro. La première description chez l'homme a été faite par Albers-Schönberg en 1904 [2]. Il existe trois formes selon leur hérédité : la forme autosomique dominante (ADO), la forme autosomique récessive (ARO) et la forme liée à l'X. Avec une incidence estimée à 1 pour 20 000 naissances, l'ADO (aussi appelée maladie d'Albers-Schönberg) est la forme principalement vue chez les adultes, puisque les signes osseux apparaissent à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. L'ARO, aussi appelée ostéopétrose infantile maligne, est plus rare avec une incidence estimée à 1 pour 250 000 naissances. Plus sévère, elle est diagnostiquée peu après la naissance et est souvent létale en l'absence de traitement. Une forme récessive dite intermédiaire se caractérise par une apparition dans l'enfance, cette forme reste exceptionnelle. Enfin, la forme liée à l'X est extrêmement rare et létale, impliquant NEMO, la sous-unité régulatrice du complexe IKK, essentiel pour l'activation de la voie NFκB.

2. Classification et génétique des ostéopétroses

2.1. Ostéopétroses récessives

Les formes récessives d'ostéopétroses sont en général sévères et létales au cours des premières années de vie [3]. Les os sont fragiles et apparaissent radiologiquement denses de façon diffuse, avec des cavités centro-médullaires extrêmement étroites et un aspect d'os dans l'os, caractéristique de cette pathologie. Cette insuffisance médullaire est à l'origine des troubles hématologiques faisant la gravité de la maladie, entraînant une anémie, une leucopénie et une susceptibilité aux infections. Les enfants peuvent également présenter une petite taille, une bosse frontale, une craniosténose, des déformations osseuses, une ostéomyélite, une hydrocéphalie, une cécité et autres complications neurologiques dues aux compressions nerveuses, notamment à la base du crâne. Certaines formes s'accompagnent de troubles neurodégénératifs indépendamment des compressions nerveuses.

On distingue les ostéopétroses liées à une anomalie de fonction des ostéoclastes, mais dont le nombre est augmenté, de celles liées à une anomalie de la différenciation des ostéoclastes, où ces derniers sont presque absents. La plupart des ostéopétroses riches en ostéoclastes sont liées à des mutations dans des gènes impliqués dans l'acidification extracellulaire (**Table 1**). Dans ces formes riches en ostéoclastes, le marqueur sérique TRAcP est élevé en rapport avec le nombre d'ostéoclastes, à l'inverse des CTX sériques, témoins de la fonction altérée de résorption de la matrice osseuse. La mutation la plus fréquente (60-80 % des ARO) est celle de *TCIRG1* (T cell immune

regulator 1) codant pour la sous unité $\alpha 3$ de la pompe à protons V-ATPase, permettant la sécrétion extracellulaire des protons H^+ dans la lacune de résorption (**Figure 1**). Les mutations bialléliques de *CLCN7*, codant pour le canal chlore 7, sont les deuxièmes causes d'ostéopétroses autosomiques récessives. Ce tableau est plus sévère que dans les formes dominantes du même gène, et les enfants présentent la plupart du temps des troubles neurodégénératifs. Les mutations touchant *CAII* codant pour l'anhydrase carbonique de type II sont responsables d'un défaut de production cytoplasmique de protons H^+ par les ostéoclastes, mais également de troubles de la réabsorption de H^+ par les cellules du tubule proximal rénal, responsable d'une acidose tubulaire rénale héréditaire. Le tableau clinique s'associe à des calcifications cérébrales, une déficience mentale et autres troubles neurologiques. D'autres mutations de *SNX10*, *OSTM1* et *PLEKMH1* entraînent des anomalies de fonction du système lysosomal, empêchant ainsi la formation de la bordure en brosse et l'acidification de la chambre de résorption (**Figure 1**).

Les ostéopétroses récessives pauvres en ostéoclastes sont le fait de mutations touchant le système RANK-RANKL. La différenciation des ostéoclastes est ainsi bloquée et les biopsies osseuses de ces patients sont presque totalement dépourvues d'ostéoclastes. Dans ces formes, les taux sériques de TRAcP sont bas. Les tableaux cliniques sont assez similaires selon qu'il s'agit d'une mutation de *TNFRSF11A* codant pour le récepteur RANK ou de *TNFRSF11* codant pour le ligand RANKL, à ceci près que dans le premier cas on observe également des troubles immunologiques avec un défaut de différenciation des lymphocytes B mémoires, ainsi qu'une possible diminution des immunoglobulines. On notera néanmoins une différence importante concernant le traitement par transplantation de moelle qui est inefficace en cas de mutation de *TNFRSF11*, produit par les ostéoblastes, qui ne sont pas des cellules d'origine hématopoïétique.

2.2. Ostéopétroses dominantes

Les ostéopétroses autosomiques dominantes (ADO) sont classiquement divisées en deux types. Cependant, l'ADO de type I est en réalité mal classée car elle correspond à une anomalie de *LRP5* touchant les ostéoblastes avec une augmentation de la formation osseuse. Ainsi, nous aborderons ici uniquement l'ADO de type II, aussi appelée maladie d'Albers-Schönberg. C'est cette forme que le rhumatologue est le plus à même de voir en consultation. Elle est en grande majorité due à des mutations de *CLCN7* codant pour le canal chlore 7, un canal ionique antiport échangeant 2 Cl^- pour 1 H^+ dans la membrane vésiculaire et la bordure en brosse (**Figure 1**). On dénombre à ce jour au moins 34 mutations de *CLCN7* responsables d'ostéopétrose [4]. La sous-unité *Ostm1* se lie au canal chlore dimérisé dans la membrane vésiculaire et est indispensable à son transport cellulaire vers la bordure en brosse. La pénétrance de la maladie d'Albers-Schönberg est incomplète avec 66 % des patients porteurs de la mutation présentant des manifestations cliniques. Cette forme dite « bénigne », en

comparaison à la forme récessive, présente néanmoins un large spectre de symptômes allant de simples anomalies radiologiques à de multiples fractures, ostéomyélites voire d'exceptionnelles complications hématologiques par insuffisance médullaire.

3. Investigations

3.1. Radiologiques

Les signes radiologiques sont nécessaires au diagnostic. Outre l'aspect diffusément dense de la trame osseuse, on peut retrouver sur les os longs, le bassin, les phalanges et les vertèbres des bandes d'os condensées parallèles séparées par une zone d'os moins dense, donnant l'aspect « d'os dans l'os », caractéristique de cette pathologie (**Figure 2**). Aux vertèbres, cela donne un aspect de « vertèbre sandwich » (**Figure 3**). Il existe des formes avec ostéocondensation isolée des plateaux vertébraux. On peut également voir un élargissement des métaphyses avec amincissement des corticales, donnant un aspect « en flacon d'Erlen-Meyer ». Au crâne, on peut observer une densification de la base et un défaut d'aération des sinus (**Figure 4**). De nouvelles fractures ou des anciennes en cours de consolidation sont également visibles (**Figure 5**). Ces éléments radiologiques étant caractéristiques, ils suffisent au diagnostic d'ostéopétrose.

En dehors de l'atteinte squelettique, une IRM cérébrale initiale permet de rechercher une atteinte nerveuse (éventuellement complétée par un bilan tomodensitométrique en cas de suspicion de compression nerveuse), une hydrocéphalie ou des anomalies vasculaires et d'analyser le foramen optique, particulièrement à risque au cours de la croissance.

Contrairement à l'ostéoporose, l'évaluation de la DMO par DXA montre constamment une densité osseuse très élevée qui ne permet pas d'évaluer le risque de fracture, et n'est ainsi pas recommandée ni au diagnostic, ni pour le suivi [6].

3.2. Biologiques

Dans l'ADO II, outre l'élévation des marqueurs sériques TRAcP en rapport avec le nombre élevé d'ostéoclastes, on peut également retrouver une élévation des LDH, ASAT et de l'isoforme cérébrale de la créatine kinase. Ces anomalies biochimiques peuvent être utiles au diagnostic différentiel avec les autres ostéopathies sclérosantes, mais ne sont pas corrélées à la sévérité ou au pronostic de la maladie. Une évaluation du bilan phosphocalcique comprenant le dosage de la calcémie, de la phosphatémie, de la PTH sérique, de la 25(OH)vitamine D et de la numération formule sanguine est utile pour adapter la supplémentation vitamino-calcique et évaluer la possible atteinte hématologique. Dans les ostéopétroses malignes infantiles, une hypocalcémie associée à une anémie et une thrombopénie doivent faire évoquer ce groupe de pathologies.

3.3. Enquête génétique

L'enquête génétique est particulièrement utile pour les formes infantiles, car elles permettent l'identification de formes pouvant avoir un pronostic et des complications extra-squelettiques spécifiques. Elles sont de ce fait indispensables pour la décision thérapeutique de transplantation de cellules-souches hématopoïétiques. Ainsi, la transplantation sera refusée dans les formes liées à une mutation de *RANKL*, touchant les ostéoblastes, ou *OSTM1* au pronostic neurologique sombre. Du fait de la grande variabilité d'expression clinique des formes liées aux mutations de *CLCN7*, l'enquête génétique est dans ce cas peu informative pour le pronostic ou la décision thérapeutique.

4. Prise en charge thérapeutique

Nous n'aborderons pas ici les principes ou indications de la transplantation de cellules-souches hématopoïétiques qui sont l'affaire de spécialistes pédiatres et hématologues. Celle-ci a une place en cas d'insuffisance médullaire ou de diagnostic fait avant l'âge de 1 an. Le traitement des formes non-infantiles n'est pas codifié, du fait du peu d'études réalisées dans cette population et de la grande variabilité de présentation clinique. Néanmoins, la prise en charge de ces patients doit être multidisciplinaire, impliquant rhumatologues, généticiens, chirurgiens orthopédistes, infectiologues, hématologues, neurologues ou neurochirurgiens, ophtalmologues, néphrologues, stomatologues et ORL ayant l'expérience de ces maladies rares.

Ainsi, le rhumatologue adaptera les doses de calcium et d'ergocalciferol/cholecalciferol pour corriger une hypocalcémie ou hyperparathyroïdie secondaire avec un objectif non consensuel d'une cible de $25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ ng/mL}$ [6]. Le traitement des fractures, touchant principalement les os longs (Figure 5), est délicat et doit faire discuter un traitement orthopédique ou chirurgical avec ostéosynthèse. Le matériel de fixation étant particulièrement difficile à poser avec un risque iatrogène élevé du fait des propriétés de l'os, un enclouage centro-médullaire est parfois nécessaire. Le risque post-opératoire est particulièrement élevé avec un risque de refracture, d'échec d'implantation et d'ostéomyélite. Le traitement orthopédique conservateur est lui à risque de retard de consolidation, de pseudarthrose et de déformations, en particulier au fémur.

Les atteintes stomatologiques sont souvent un mode de découverte de la maladie, du fait d'une agénésie dentaire, ou d'un retard d'éruption. Suivant des infections dentaires ou leur traitement, l'ostéomyélite de la mandibule est une complication particulièrement difficile à soigner pour le stomatologue nécessitant antibiotiques et débridement chirurgical. Une hygiène bucco-dentaire et une surveillance rapprochée par le stomatologue sont nécessaires chez ces patients particulièrement à risque.

Le risque de complications neurologiques en particulier du nerf optique, du nerf auditif et du nerf facial nécessite un suivi spécialisé ophtalmologique et ORL pour dépister les troubles de façon précoce et discuter une éventuelle chirurgie de décompression. L'atteinte de la base du crâne peut également entraîner des sténoses ou occlusions cérébrovasculaires, une malformation d'Arnold-Chiari, une craniosténose pouvant nécessiter des interventions neurochirurgicales. L'atteinte du rocher, les otites et sinusites chroniques sont également l'affaire des ORL et infectiologues. Enfin, dans certaines formes, l'atteinte hématologique ou les complications rénales peuvent nécessiter l'intervention de spécialistes. Le succès des études précliniques utilisant la thérapie génique ou des ARN interférents pour le traitement de certaines formes d'ostéopétrose représente un espoir thérapeutique majeur pour les formes infantiles, en alternative à l'allogreffe de moelle [7].

5. Conclusion

Les ostéopétroses sont un groupe de maladies rares squelettiques par défaut de résorption osseuse ayant une grande variabilité de présentation clinique. Les récents progrès de l'enquête génétique ont permis une meilleure compréhension et classification de ces pathologies, ainsi que la découverte de nouvelles fonctions des ostéoclastes. Le suivi et traitement des patients doivent être multidisciplinaires et réalisés dans des centres de référence. Des études cliniques sont en effet nécessaires pour améliorer les pratiques professionnelles et la qualité de vie des patients.

Déclaration d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Vernejoul M-C de, Kornak U. Heritable sclerosing bone disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:269–77. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05244.x.
- [2] Albers-Schönberg. Rontgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. *Munch Med Wochenschr* 1904;5:365–8.
- [3] Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:522–36. doi:10.1038/nrendo.2013.137.
- [4] Coudert AE, Vernejoul M-C de. Biomarker Genes in Autosomal Dominant Osteopetrosis Type II (ADO II). *Biomark. Bone Dis.*, Springer, Dordrecht; 2017, p. 465–85. doi:10.1007/978-94-007-7693-7_20.
- [5] Palagano E, Menale C, Sobacchi C, Villa A. Genetics of Osteopetrosis. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:13–25. doi:10.1007/s11914-018-0415-2.
- [6] Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, Insogna KL, Levine MA, Orchard PJ, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3111–23. doi:10.1210/jc.2017-01127.
- [7] Teti A, Econs MJ. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. *Bone* 2017;102:50–9. doi:10.1016/j.bone.2017.02.002.

Table 1 : Classification et liste des gènes impliqués dans les ostéopétroses

Forme	Gène	Protéine	Fonction	Phénotype clinique
Autosomique récessive	<i>TCIRG1</i>	Sous-unité $\alpha 3$ de la pompe à protons V-ATPase	Secrétion H^+ / trafic vésiculaire	Sévère, rachitisme
	<i>CLCN7</i>	Canal chlore 7	Acidification	Sévère, possibles troubles neurodégénératifs
	<i>OSTM1</i>	Osteopetrosis associated transmembrane protein	Trafic lysosomal/ acidification	Sévère, troubles neurodégénératifs
	<i>SNX10</i>	Sorting nexin 10	Trafic endolysosomal/ fusion	Sévère, rachitisme
	<i>TNFSF11</i>	Receptor activator for nuclear factor κB ligand (RANKL)	Différenciation des ostéoclastes	Sévère
	<i>TNFRSF11A</i>	Receptor activator for nuclear factor κB (RANKL)	Différenciation des ostéoclastes	Sévère
Intermédiaire récessive	<i>CAII</i>	Anhydrase carbonique type II	Acidification	Intermédiaire, acidose tubulaire rénale, calcifications cérébrales
	<i>PLEKHM1</i>	Pleckstrin homology domain containing family M, member 1	Trafic endolysosomal/ fusion	Intermédiaire
Autosomique dominante	<i>CLCN7</i>	Canal chlore 7	Acidification	De légère à sévère, rarement léthale
	<i>TCIRG1</i>	Sous-unité $\alpha 3$ de la pompe à protons V-ATPase	Secrétion H^+ / trafic vésiculaire	De légère à sévère

Adapté de [4] et [5]

Figure 1

Schéma représentant un ostéoclaste et les principales anomalies connues pour être responsable d'une ostéopétrose. La partie supérieure gauche représente un détail des anomalies entraînant un défaut du système lysosomal. *CAII* code pour l'anhydrase carbonique de type II et permet la production cytoplasmique de H^+ . *TCIRG1* code pour la sous-unité $\alpha 3$ de la pompe à proton V-ATPase permettant la sécrétion de protons dans la chambre de résorption. *CLCN7* code pour le canal chlore 7 qui permet l'excrétion de Cl^- dans la chambre de résorption par la bordure en brosse. *OSTM1* code pour la sous-unité β du canal chlore 7 permettant son transport vers la bordure en brosse par les lysosomes. *PLEKMH1* code pour une protéine cytosolique se liant à Rab7, qui est associé à un défaut de formation des endosomes et lysosomes. *SNX10* code pour sorting nexin 10 et se lie à la sous-unité V1 de la pompe à protons, ce qui suggère son implication dans le transport de cette pompe vers la bordure en brosse. Toutes ces mutations entraînent une anomalie fonctionnelle des ostéoclastes empêchant la formation de la bordure en brosse ou son acidification. Ces formes d'ostéopétroses sont dites riches en ostéoclastes. À part, les anomalies de RANK ou RANKL empêchent la différenciation des ostéoclastes. Ces formes sont dites pauvres en ostéoclastes.

Adapté de [1] et [3].

Figure 2

Radiographie du bassin de face montrant des ailes iliaques ayant un aspect « d'os dans l'os ».

Figure 3

Radiographie du rachis de profil d'un patient adulte ayant une ARO transplantée dans l'enfance montrant un aspect de « vertèbres sandwich ».

Figure 4

Radiographie du crâne de face montrant un aspect globalement dense et une très faible aération des sinus.

Figure 5

Radiographies de la jambe de face et de l'avant-bras de profil retrouvant des fractures transversales diaphysaires.

D

D