

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPLAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VU DE
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

THEME DU MEMOIRE

LA GENETIQUE DE L'OSTEOGENESE IMPARFAITE

Réalisé et présenté par:

- ❖ BELMOULAI Taqieddine
- ❖ BERBADJ Somaya
- ❖ HANNANI Mebarek
- ❖ LEBAILI Mohammed Soheyb

Encadré par:

Pr. SIFI Karima

Membres du Jury :

Pr. HANACHI Sabah

Dr. ZEKRI Salima

Année Universitaire 2023-2024

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....	1
I. Historique	3
II. Epidémiologie	4
III. Diagnostic de l'ostéogenèse imparfaite.....	5
III.1. Diagnostic clinique.....	6
III.2. Diagnostic paraclinique	10
III.2.1. Radiologique	10
III.2.2. Biologique	13
III.2.3. Etude moléculaire.....	14
III.3. Diagnostic différentiel	15
IV. Classification de l'ostéogenèse imparfaite	16
V. La génétique de l'ostéogenèse imparfaite.....	24
VI. Physiopathologie.....	45
VI.1. Echelon moléculaire	45
VI.2. Echelon tissulaire	46
VII. Prise en charge de l'ostéogenèse imparfaite.....	46
VIII. Conseil génétique devant une ostéogenèse imparfaite	55
IX. Pronostic	56
Conclusion	57
Références bibliographiques.....	58
Résumé	71

ملخص اللغة العربية:

التكوّن العظمي الناقص (OI) هو مرض وراثي نادر يتميز بزيادة هشاشة العظام والأسنان، مما يؤدي إلى كسور ونشوهات في الهيكل العظمي حتى بسبب الإصابات البسيطة. اكتشفه لوبشتاين عام 1832، وقد تمت دراسته بشكل مكثف، مما كشف عن تنوع سريري كبير وتأثيرات هامة على حياة المصابين.

تعود هذه الحالة بشكل رئيسي إلى طفرات في الجينات COL1A1 و COL1A2، التي تشفر لبروتين الكولاجين من النوع الأول، وهو بروتين أساسي في بنية العظام. هناك جينات أخرى مثل CRTAP، LEPRE1، و PPIB متورطة أيضًا.

سريريًا، تتراوح الحالة من الأشكال الحميدة إلى الشديدة، مع أعراض تشمل هشاشة العظام، الكسور المتكررة، والمشاكل السنية والسمعية.

تطورت طرق التشخيص مع استخدام تقنيات التصوير المتقدمة وتسلسل الجينات مما يسمح بتشخيصات أكثر دقة ومبكرة. العلاجات الدوائية والجراحية الجديدة تقدم آفاقًا واعدة لتحسين كثافة العظام وتقليل الكسور، رغم استمرار التحديات في التعامل مع هذا المرض المعقد. يهدف هذا البحث إلى تقديم نظرة عامة عن التكوّن العظمي الناقص، وآلياته الجينية، وتشخيصه، وعلاجاته الحالية.

الكلمات الدالة: التعظيم الناقص COL1A1, COL1A2 الكولاجين من نوع I

Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disorder characterized by increased fragility of bones and teeth, causing fractures and skeletal deformities even from minor traumas. Discovered by Lobstein in 1832, OI has been intensely studied, revealing significant clinical diversity and impactful repercussions on the lives of affected individuals.

This condition is primarily due to mutations in the COL1A1 and COL1A2 genes, which encode type I collagen, an essential protein for bone structure. Other genes like CRTAP, LEPRE1, and PPIB are also involved. Clinically, OI ranges from mild to severe forms, with symptoms such as bone fragility, frequent fractures, and dental and auditory issues.

Diagnostic methods have evolved with advanced imaging techniques and genetic sequencing, allowing for more accurate and early diagnoses. New pharmacological and surgical therapies offer promising prospects for improving bone density and reducing fractures, although challenges remain in managing this complex disease. The aim of this thesis is to present OI, its genetic mechanisms, diagnosis, and current treatments.

Key words : Osteogenesis imperfecta ,Genes COL1A1-COLA2, Type I Collagen

RESUME

L'ostéogénèse imparfaite (OI) est une maladie génétique rare caractérisée par une fragilité accrue des os et des dents, causant des fractures et des déformations du squelette même pour des traumatismes minimes. Découverte par Lobstein en 1832, l'OI a été intensément étudiée, révélant une grande diversité clinique et des répercussions significatives sur la vie des personnes atteintes.

Cette pathologie est principalement due à des mutations des gènes COL1A1 et COL1A2, codant pour le collagène de type I, une protéine essentielle à la structure osseuse. D'autres gènes comme CRTAP, LEPRE1, et PPIB sont aussi impliqués. Cliniquement, l'OI varie de formes bénignes à sévères, avec des symptômes comme la fragilité osseuse, des fractures fréquentes, et des problèmes dentaires et auditifs.

Les méthodes de diagnostic ont évolué, avec des techniques d'imagerie avancées et le séquençage génétique permettant des diagnostics plus précis et précoces. Les nouvelles thérapies pharmacologiques et chirurgicales offrent des perspectives prometteuses pour améliorer la densité osseuse et réduire les fractures, bien que des défis persistent dans la prise en charge de cette maladie complexe. L'objectif de ce mémoire est de présenter l'OI, ses mécanismes génétiques, son diagnostic, et ses traitements actuels.

Mots clés : Ostéogénèse imparfaite , Gènes COL1A1-COLA2, collagène type 1.

Laboratoire de biologie et génétique moléculaire de la faculté de médecine université Salah boubnider constantine 3