

**Lettre d'information sur les buts et le déroulement de l'étude OI/GENOS:  
« Variants génotypiques des facteurs de croissance et de résorption  
osseuse dans l'ostéogenèse imparfaite : valeur prédictive sur le risque de  
petite taille, d'hyper-résorption osseuse et de fractures »**

L'Ostéogenèse Imparfaite est une maladie résultant le plus souvent d'une anomalie dans l'un des 2 gènes codant pour le collagène de Type I. Mais une grande variabilité est observée dans la sévérité de la maladie, la taille, le risque de fractures et de déformations osseuses, même au sein de familles ayant la même anomalie des gènes du collagène de Type I. Notre **hypothèse de travail** est que des variations dans d'autres gènes, impliqués dans la croissance ou le métabolisme osseux, vont diminuer ou augmenter le risque de petite taille, de destruction osseuse et de fractures chez les patients dont le squelette est déjà fragilisé par une mutation du collagène de type I. Notre **but** est de rechercher des associations entre les variations des gènes étudiés et les signes cliniques (notamment nombre de fractures et croissance en taille), radiologiques (densitométrie osseuse), et biologiques (marqueurs sanguins et urinaires du métabolisme osseux) utilisés couramment pour estimer la sévérité de l'atteinte du squelette.

**Population concernée** : Patients avec OI (200 adultes et enfants de plus de 4 ans) vus par leur médecin, satisfaisant aux critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés dans le questionnaire, devant avoir une prise de sang pour leur bilan habituel dans les 6 mois suivant l'inclusion, et ayant signé une lettre de consentement éclairé.

**Déroulement de l'étude** : collection, lors du bilan biologique, de prélèvements de sang et d'urines pour analyse des gènes codant pour le collagène de type I, pour analyse des variants d'autres gènes impliqués dans la formation et le renouvellement osseux, et pour mesure des marqueurs de résorption osseuse, recueil des données concernant la taille, la densité minérale osseuse, le métabolisme calcique, l'historique des fractures et traitements, l'activité physique et l'alimentation.

Les **résultats attendus** sont la mise en évidence d'associations entre certains variants génotypiques et le risque de défaut de croissance, d'hyper-résorption osseuse et de fractures chez les patients avec mutations de l'un des gènes codant pour le collagène de type I. La mise en évidence de telles associations pourrait permettre de mieux adapter le suivi et la prévention des atteintes osseuses à chaque patient.

**Détails sur le déroulement de l'étude OI/GENOS: « variants génotypiques des facteurs de croissance et de résorption osseuse dans l'ostéogenèse imparfaite : valeur prédictive sur le risque de petite taille, d'hyper-résorption osseuse et de fractures »**

Population concernée :

Tout patient de plus de 4 ans avec OI souhaitant participer à l'étude, y compris, éventuellement, les autres membres de la famille présentant la maladie.

Déroulement de l'étude :

Deux situations peuvent se présenter :

**1. Le patient peut demander spontanément à participer à l'étude.**

Dans ce cas, il devra :

- contacter le secrétariat de l'AOI (Association de l'Ostéogenèse Imparfaite), Nadine Dault, téléphone : 03 22 66 84 70) qui lui enverra les questionnaires

- remplir le questionnaire qui lui est destiné (questionnaire 3)

- prendre rendez vous avec son médecin qui vérifiera que les critères d'inclusion et d'exclusion sont satisfaits, fera signer la lettre de consentement, et remplira le questionnaire « médecin » (questionnaire 1)

- le questionnaire « données radiologiques et densitométriques » (questionnaire 2) peut être rempli au choix par le médecin ou le patient

- le médecin prescrira en outre des dosages dans le cadre d'un bilan habituel de suivi (calcémie, phosphatémie, PTH, 25-(OH)D, calciurie et créatininurie sur une miction urinaire) et rédigera une ordonnance pour des prélèvements supplémentaires de sang (un tube de 10 ml de sang sur EDTA et 2 tubes de 5 ml de sérum) et d'urines (2 tubes de 5 ml d'urines)

- ces prélèvements seront faits au laboratoire en même temps que le bilan biologique habituel

- le laboratoire effectuera les analyses incluses dans le bilan de suivi

- le laboratoire conservera les 5 prélèvements (sang, sérum et urine) au congélateur, enverra ces prélèvements sur carboglace à Monsieur Frédéric Jehan à l'adresse indiquée ci-dessous.

Les frais d'envoi seront remboursés par l'AOI sur présentation de la facture (AOI, BP 20075, 80082 Amiens Cedex 2)

- le patient enverra une copie du consentement signé et les 3 questionnaires remplis à Monsieur Frédéric Jehan, à l'adresse ci-dessous, à l'aide de l'enveloppe pré-affranchie jointe.

Adresse pour envoi des documents et des échantillons biologiques :

Monsieur Frédéric Jehan, Inserm U561, Bâtiment CED, porte 2, premier sous-sol, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82 Avenue Denfert-Rochereau, 75014, Paris.

**2. le patient est vu par un médecin du Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles qui lui a proposé de participer au protocole :**

- le médecin vérifie que les critères d'inclusion et d'exclusion sont satisfaits
- il fait signer la lettre de consentement après avoir répondu aux questions du patient
- il remplit le questionnaire 1, et éventuellement le questionnaire 2, qui sont en sa possession
- il donne la lettre de consentement signée, le questionnaire 1, et éventuellement le questionnaire 2, rempli(s), ainsi que le questionnaire 3, et éventuellement le questionnaire 2 non rempli, au patient qui le(s) remplira ultérieurement et enverra l'ensemble des documents à Monsieur Frédéric Jehan à l'adresse indiquée
- le médecin prescrit en outre des dosages dans le cadre d'un bilan habituel de suivi (calcémie, phosphatémie, PTH, 25-(OH)D, calciurie et créatininurie sur une miction urinaire) et rédigera une ordonnance pour des prélèvements supplémentaires de sang (un tube de 10 ml de sang sur EDTA et 2 tubes de 5 ml de sérum) et d'urines (2 tubes de 5 ml d'urines)
- ces prélèvements seront faits au laboratoire en même temps que le bilan biologique habituel
- le laboratoire effectuera les analyses incluses dans le bilan de suivi
- le laboratoire conservera les 5 prélèvements (sang, sérum et urine) au congélateur, il pourra, soit contacter Monsieur Jehan qui viendra chercher les prélèvements (si centre hospitalier de la région parisienne), soit les envoyer sur carboglace à Monsieur Frédéric Jehan à l'adresse indiquée ci-dessous.  
Les frais d'envoi seront remboursés par l'AOI sur présentation de la facture (AOI, BP 20075, 80082 Amiens Cedex 2)

Adresse pour envoi des documents et des échantillons biologiques :  
Monsieur Frédéric Jehan, Inserm U561, Bâtiment CED, porte 2, premier sous-sol, Hôpital St Vincent de Paul, 82 Avenue Denfert-Rochereau, 75014, Paris  
Tel : 01 40 47 92 58

**Consentement de participation à l'étude OI/GENOS: « variants génotypiques des facteurs de croissance et de résorption osseuse dans l'ostéogenèse imparfaite : valeur prédictive sur le risque de petite taille, d'hyper-résorption osseuse et de fractures »**

(pour une personne majeure)

Le Docteur .....a proposé que moi-même (nom et prénom) ..... participe à une étude clinique organisée par Mr F.Jehan ayant pour objectif d'analyser les gènes pouvant influencer la croissance et la minéralisation du squelette.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser ; cela ne changera pas mes relations pour mon traitement. J'ai pris connaissance des informations concernant le but de cette recherche, sa durée, la méthode utilisée, les contraintes et les risques possibles. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à cette étude, désignées par l'organisateur et, éventuellement, un représentant des Autorités de Santé.

Afin de pouvoir évaluer les résultats globaux de cette étude chez tous les patients inclus, les données obtenues pourront faire l'objet d'un traitement informatisé par l'investigateur, conformément à la loi Informatique et liberté du 6 janvier 1978 modifiée (N°78-17, article 34 et 40). J'aurai bien entendu accès aux résultats globaux de cette recherche à l'issue de celle-ci, si je le souhaite. Personne à contacter : F. Jehan, Inserm U561, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82 Av Denfert-Rochereau, 75014 Paris, Tel : 01 40 47 92 58.

J'accepte de participer à cette étude clinique dans les conditions précisées ci-dessus.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment de demander que les prélèvements de sang ou les produits de ceux-ci, notamment l'ADN qui en aurait été extrait, me soient restitués et que les informations me concernant soient détruites. L'ADN extrait ne sera pas utilisé à d'autres fins que celles de la présente étude sans qu'un nouveau consentement ne soit demandé aux participants.

Ce projet a reçu l'avis favorable du CPP Ile de France III le 22 janvier 2008

**Le médecin praticien**

**Le patient** (s'il est apte à exprimer sa volonté)

Nom : ..... Nom.....

Prénom : ..... Prénom .....

Date ..... Date.....

Signature ..... Signature .....

Ce document est à réaliser en **2 exemplaires** originaux, dont l'un doit être gardé 15 ans par l'organisateur de cette étude et l'autre remis à la personne donnant son consentement .

**Consentement de participation à l'étude OI/GENOS: « variants génotypiques des facteurs de croissance et de résorption osseuse dans l'ostéogenèse imparfaite : valeur prédictive sur le risque de petite taille, d'hyper-résorption osseuse et de fractures »**

(pour une personne mineure)

Le Docteur .....a proposé que mon (notre) enfant (nom et prénom) ..... participe à une étude clinique organisée par Mr F.Jehan ayant pour objectif d'analyser les gènes pouvant influencer la croissance et la minéralisation du squelette.

Il a précisé que je suis (nous sommes) libre(s) d'accepter ou de refuser ; cela ne changera pas mes (nos) relations pour le traitement de mon (notre) enfant.

J'ai (nous avons) pris connaissance des informations concernant le but de cette recherche, sa durée, la méthode utilisée, les contraintes et les risques possibles. Les données qui concernent mon (notre) enfant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise (nous n'autorisons) leur consultation que par des personnes qui collaborent à cette étude, désignées par l'organisateur et, éventuellement, un représentant des Autorités de Santé.

Afin de pouvoir évaluer les résultats globaux de cette étude chez tous les patients inclus, les données obtenues pourront faire l'objet d'un traitement informatisé par l'investigateur, conformément à la loi Informatique et liberté du 6 janvier 1978 modifiée (N°78-17, article 34 et 40). J'aurai (nous aurons) bien entendu accès aux résultats globaux de cette recherche à l'issue de celle-ci, si je le souhaite (nous le souhaitons). Personne à contacter : F. Jehan, Inserm U561, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82 Av Denfert-Rochereau, 75014 Paris, Tel : 01 40 47 92 58.

J'accepte (nous acceptons) que mon (notre) enfant participe à cette étude clinique dans les conditions précisées ci-dessus.

Mon (notre) consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve (nous conservons) tous mes (nos) droits garantis par la loi.

Si je le désire (nous le désirons), je serai (nous serons) libre(s) à tout moment de demander que les prélèvements de sang ou les produits de ceux-ci, notamment l'ADN qui en aurait été extrait, nous soient restitués et que les informations concernant notre enfant soient détruites. L'ADN extrait ne sera pas utilisé à d'autres fins que celles de la présente étude sans qu'un nouveau consentement ne soit demandé aux participants.

Ce projet a reçu l'avis favorable du CPP Ile de France III le 22 janvier 2008

**Le(s) parent(s) ou tuteur(s) légal(aux) :**

Nom ..... Nom.....

Prénom ..... Prénom .....

Date ..... Date.....

Signature ..... Signature .....

**Le médecin praticien**

**Le patient (s'il est apte à exprimer sa volonté)**

Nom : ..... Nom.....

Prénom : ..... Prénom .....

Date ..... Date.....

Signature ..... Signature .....

Ce document est à réaliser en **2 exemplaires** originaux, dont l'un doit être gardé 15 ans par l'organisateur de cette étude et l'autre remis à la personne donnant son consentement.

**Questionnaire 1 : Fiche de recueil de données chez les patients inclus dans le protocole OI/marqueurs génétiques et biologiques de résorption osseuse**

*(à remplir par le médecin)*

**Médecin** (nom, adresse, mail et téléphone) :

**Date d'examen** :

**Patient** : Les 3 premières lettres du nom et prénom (lettres capitales) :

----- / -----

Sexe : M ou F

Date de naissance : -----/-----/-----

Poids (kg) :

Taille debout (cm) :

Taille assise (cm) :

Autre(s) membre(s) de la famille atteint(s) :

**Critères d'inclusion dans l'étude:** (cochez si réponse positive)

- Diagnostic d'OI confirmé par médecin ou généticien spécialiste de l'OI
- Âge supérieur ou égal à 4 ans
- Résultats récents (moins d'un an) de densitométrie minérale vertébrale lombaire et/ou fémorale (avec valeurs de référence pour l'âge et informations sur le type d'appareil de mesure)
- Patient devant avoir une prise de sang dans le cadre de son suivi habituel de l'ostéogénèse imparfaite dans les 6 mois qui suivent l'inclusion
- Consentement éclairé signé et daté
- Patient n'ayant pas présenté de fracture ou subi une intervention orthopédique dans les 3 mois précédant le recueil de prélèvements biologiques. En cas de fracture ou d'intervention, attendre au moins 3 mois avant de participer à l'étude.

**Critères d'exclusion dans l'étude :** (cochez si réponse positive)

- Maladie chronique sévère (diabète, insuffisance rénale chronique, cardiopathie, cancer)

**Clinique** (mettre une croix si réponse positive)

- Sclérotiques bleues
- Peau fine et transparente
- Os wormiens
- Déformations du crâne
- Dentinogénèse imparfaite
- Déformation du rachis (scoliose)
- Platyspondylie
- Hyperlaxité ligamentaire
- Cals hypertrophiques
- Calcification de la membrane interosseuse
- Arthrogrypose
- Ptérygium
- Surdité

**Questionnaire 2 : Données densitométriques et biologiques chez les patients inclus  
dans le protocole OI/marqueurs biologiques et génétiques de résorption osseuse**

*(à remplir par le médecin ou, le cas échéant, par le patient)*

Les 3 premières lettres de votre nom et prénom (lettres capitales) :

----- / -----

**Densité minérale lombaire** (joindre photocopie de la page de résultats avec image des vertèbres) :

Date :

Densité (g/cm<sup>2</sup> ou g/cm<sup>3</sup>) :

Densité (Tscore) :

Densité (Zscore) :

Type d'appareil (marque et numéro) :

Raison, si non disponible :

**Densité minérale fémorale** (joindre photocopie de la page de résultats avec image du fémur) :

Date :

Densité (g/cm<sup>2</sup> ou g/cm<sup>3</sup>) :

Densité (Tscore) :

Densité (Zscore) :

Type d'appareil (marque et numéro) :

Raison, si non disponible :

**Biologie** (préciser l'unité de mesure, exemple mg/ml, mmol/l, joindre éventuellement la feuille de résultats):

Date :

Calcémie :

Phosphatémie :

PTH :

25-(OH)D :

calcium urinaire sur une miction :

créatinine urinaire sur une miction :

**Questionnaire 3 : Fiche de recueil de données chez les patients inclus dans le protocole OI/marqueurs biologiques et génétiques de résorption osseuse**

*(à remplir par le patient ou par ses parents)*

Les 3 premières lettres de votre nom et prénom (lettres capitales) :

----- / -----

**1. Votre activité physique actuelle (cochez les cases si réponses positives)**

- Ne marche pas
- Marche avec déambulateur ou béquilles
- Marche uniquement chez soi
- Marche pour déplacements habituels (médecin, courses alimentaires, école, travail,...)
- Randonnées, promenades
- Activité sportive scolaire  
Nombre d'heures par semaine : .....
- Activité sportive autre  
Sport pratiqué : .....  
Nombre d'heures par semaine : .....

**2. Votre consommation de tabac**

- Pas de consommation de tabac
- Ne fume plus depuis.....
- Fume de temps en temps
- Consommation quotidienne : nombre de cigarettes/jour : .....

**3. Si vous êtes une femme**

- Âge des premières règles :.....
- Nombre de grossesses : .....
- Aménorrhée (absence de règles),  
si oui, précisez depuis quel âge ..... et jusqu'à quel âge : .....
- Prise de « pilule » :  
si oui, précisez laquelle .....,  
depuis quel âge ..... et jusqu'à quel âge : .....
- Âge de la ménopause : .....

**4. Vos apports alimentaires actuels** (cochez la case si réponse positive)

**Votre consommation de lait :**

- Moins de 1 verre par semaine (150 ml)
- De 1 à 6 verres par semaine, précisez le nombre : .....
- 1 verre de lait par jour
- 1 bol de lait par jour (250 ml ou ¼ de litre)
- plus d'un bol de lait par jour ( donner si possible le volume, exemple ½ litre) : .....

**Votre consommation de fromages :**

- moins de 1 portion par semaine
- De 1 à 6 portions par semaine, précisez le nombre : .....
- 1 portion de fromage par jour
- plus d'une portion de fromage par jour (précisez le nombre de portion) : .....

si vous consommez plus de 3 portions de fromage par semaine, précisez votre type de fromage habituellement consommé :

- emmenthal, comté
- tomme, cantal, fromage des Pyrénées, bleu
- camembert, brie
- chèvre
- fromage fondu
- autre, lequel .....

**Votre consommation de produits laitiers frais (yaourts, fromages blancs, ...) et crèmes desserts :**

- moins de 1 fois par semaine
- De 1 à 6 fois par semaine, précisez le nombre : .....
- une fois par jour
- plus de une fois par jour (précisez le nombre par jour) : .....

**Votre consommation de boisson riche en calcium (150 mg/l ou plus) : eaux en bouteille riches en calcium, boissons enrichies en calcium (jus de soja, jus de fruit, ...)**

- moins de 1 verre par semaine ( environ 150 ml)
- de 1 à 6 verres par semaine, précisez le nombre : .....
- 1 verre par jour
- plus de 1 verre par jour (précisez le nombre ou le volume, exemple ½ litre) : .....

si au moins 1 verre par jour, précisez la marque de l'eau ou de la boisson consommée ou son contenu en calcium (voir sur l'étiquette) : .....

**Vos apports en compléments alimentaires riches en calcium ou prise de suppléments de calcium**

- pas de compléments alimentaires ou de suppléments de calcium
- prise de compléments alimentaires ou de suppléments de calcium

dans ce cas, précisez la marque, la quantité prise par jour et, si possible, le contenu en calcium de chaque prise : .....

## 5. Vos fractures, interventions chirurgicales, et traitements

### Fractures

- vous n'avez pas eu de fractures
- vous avez eu des fractures. Dans ce cas précisez le nombre en fonction de l'âge de survenue et des sites de fracture :
- vous avez eu un ou des arrachements osseux.

Âge	0 à 4 ans	5 à 10 ans	11 à 20 ans	21 à 50 ans	Après 50 ans
Fémurs					
jambes hors fémur					
bras					
mains ou pieds					
colonne vertébrale					
bassin					
cotes					
crâne/face					
Arrachement osseux					

### Interventions orthopédiques

- vous n'avez pas eu d'intervention
- vous avez eu une ou plusieurs interventions orthopédiques. Dans ce cas précisez le nombre en fonction de l'âge de l'intervention et des sites :

Âge	0 à 4 ans	5 à 10 ans	11 à 20 ans	21 à 50 ans	Après 50 ans
fémurs					
Jambe (hors fémur)					
bras					
Mains ou pieds					
Colonne vertébrale					
bassin					
cotes					
Crâne/face					

**Traitement par bisphosphonates (en cure intraveineuse ou orale)**

- non  
 oui, dans ce cas indiquez la période de traitement (de quel âge à quel âge) et la dose ou la fréquence (exemple : 1 comprimé par jour, 1 comprimé par semaine, une cure par mois, une cure par 3 mois, ...) dans le tableau ci-dessous

Type de bisphosphonates	0 à 4 ans	5 à 10 ans	11 à 20 ans	21 à 50 ans	Après 50 ans
Didronel <sup>R</sup> (Etidronate) de quel âge à quel âge dose et fréquence					
Aredia <sup>R</sup> (pamidronate) de quel âge à quel âge fréquence des cures					
Zometa <sup>R</sup> (zoledronate) de quel âge à quel âge fréquence des cures					
Actonel <sup>R</sup> (risedronate) de quel âge à quel âge dose et fréquence					
Fosamax <sup>R</sup> (alendronate) de quel âge à quel âge dose et fréquence					
Autre  Préciser le nom de quel âge à quel âge dose et fréquence					

**Autres traitements (cocher si réponse positive)**

- prise actuelle de Vitamine D  
si oui, depuis quel âge .....
- Hormones thyroïdiennes  
si oui, précisez depuis quel âge ..... et jusqu'à quel âge : .....
- Corticoïdes  
si oui, précisez depuis quel âge ..... et jusqu'à quel âge : .....
- Hormone de croissance  
si oui, précisez depuis quel âge ..... et jusqu'à quel âge : .....