



APPORT DES BIPHOSPHONATES DANS L'OSTEOGENESE IMPARFAITE

(à propos de 30 cas)

Mémoire présenté par

Docteur SENHAJI FATIMA ZOHRA

Née le 16 juin 1992 à Fès

Professeur HIDA Mostapha
Chef de Service de Pédiatrie
Hôpital Mèla - Fès
M.C. HASSAN II - FES

Mémoire Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Pédiatrie

Sous la direction de PROFESSEUR MOSTAPHA HIDA

Co-rapporteur Professeur SANAE ABOURAZZAK

Dr. ABOURAZZAK Sana
Professeur Agregée
Pédiatrie
CHU HASSAN II - FES
INP 141146522

Session Juin 2023

Remerciements

À notre professeur Monsieur Hida Mustapha »

Je suis honorée et reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de travailler sous votre direction au sein de ce service. Je tenais à exprimer ma gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour l'ensemble de notre équipe. Vous avez été plus qu'un simple superviseur ou directeur, vous avez été un conseiller et un guide bienveillant, toujours disponible pour nous aider et nous soutenir dans toutes les situations. Votre sourire et votre sympathie ont toujours été une source de réconfort et d'encouragement pour moi.

Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

À notre maître professeur « SANAE ABOURAZZAK »

Je tiens à vous remercier de la confiance que vous avez placée en moi pour faire ce travail. Vos conseils et critiques ont contribué énormément à la qualité de ce travail. Vous avez tout mis en œuvre pour la réussite de ce travail et cela témoigne de votre générosité et de votre amour pour le travail bien fait.

C'est le lieu pour moi de vous témoigner ma gratitude et mon respect

« A notre maître Le professeur SAMIR ATMANI »

Je vous remercie de vos efforts et dévouement continus. Votre amour pour le métier, votre bonté et votre foi ont tellement rajouté au service, à la vie de vos petits patients et à notre formation. Veuillez croire monsieur que vous êtes un exemple de modestie, générosité et de persévérance. Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance. Vous nous avez marquer à jamais.

« A notre maître madame Chaouki Sana »

Je tiens à vous remercier de votre accompagnement pédagogique et votre présence permanente. Vos compétences professionnelles valent le respect. Retrouvez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître madame Mounia Idrissi Lakhdar »

Votre dévouement envers vos patients, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous une femme exemplaire. Veuillez accepter cher Maître nos sincères remerciements et soyez assuré de notre profonde gratitude

« A notre maître madame TADMOURI ILHAM »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Votre rigueur scientifique, et votre simplicité font de vous un grand maître admirée de tous. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître madame Benmiloud Sara »

Au cours de mes études, j'ai pu apprécier votre savoir et vos qualités pédagogiques, mais aussi je vous ai apprécié autant qu'une dame grande d'esprit et de cœur. Que dieu vous bénisse.

« A notre maître madame Souilmi FZ »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A l'équipe de néonatalogie et réanimation néonatale

Pr Hmami ,Pr Kojmane et Pr Erradi »

Je suis tellement reconnaissante envers vous. Vous fournissez un énorme effort avec dévouement et sincérité. Vous étiez toujours présentes, vous n'avez pas hésité à nous transmettre votre savoir et savoir-faire dans un environnement très conviviale et joyeux. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître Monsieur Hbib Mohammedi »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude

A notre maître madame Bouramdane Sanae

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	12
MATERIELS ET MÉTHODES.....	16
I. Type d'étude :	17
II. Objectifs de l'étude :	17
III. Population cible :	17
IV. Recueil des données :	17
1. <i>Les données épidémiologiques</i> :	21
2. <i>Les données cliniques</i> :	21
3. <i>Les données paracliniques</i> :	22
4. <i>Les données thérapeutiques</i>	23
5. <i>Les données évolutives</i>	23
RESULTATS	24
I. Données épidémiologique :	25
1. <i>Age</i> :	25
2. <i>Sexe</i> :	26
3. <i>Antécédents familiaux</i> :	27
4. <i>Circonstances de découverte</i> :	28
II. Diagnostic clinique :	29
1. <i>Fractures osseuses</i> :	29
2. <i>Siège des fractures</i> :	29
3. <i>Siège des fractures selon la localisation</i> :	29
4. <i>Déformations osseuses</i> :	31
5. <i>Signes extra squelettiques</i> :	34
6. <i>Classification</i> :	37
III. Diagnostic para clinique :	38
1. <i>Exploration radiologique</i>	38
2. <i>Explorations Biologiques</i>	40
IV. Traitement :	42

1. <i>Traitement médical</i> :.....	42
2. <i>Traitement chirurgical</i>	48
DISCUSSION	49
I. Généralités	50
II. Histologie et cytologie	50
1. <i>Compositions du tissu osseux</i> :	50
2. <i>Substance minérale [17]</i> :.....	51
3. <i>Structure du tissu osseux</i> :	51
4. <i>Cellules osseuses</i> :	52
5. <i>Modelage et remodelage osseux</i> :.....	52
III. Anatomopathologie	54
1. <i>Anatomopathologie de l'os</i> :.....	54
2. <i>Anatomopathologie des autres tissus</i> :.....	55
IV. Physiopathologie:	57
1. <i>Structure du collagène I</i> :.....	57
2. <i>Biosynthèse du collagène type I</i> :	57
3. <i>Anomalies moléculaires dans l'ostéogenèse imparfaite</i> :	59
V. Données épidémiologiques.....	62
1. <i>Age</i> :.....	62
2. <i>Sexe</i> :.....	62
3. <i>Circonstances de découverte</i> :	63
VI. Diagnostic positif :	63
1. <i>Clinique</i> :.....	63
2. <i>Paraclinique</i> :.....	69
VII. Classification.....	75
1. <i>L'OI de type I [18,19,23]</i>	76
2. <i>B. L'OI de type II [18,19,23,45]</i>	76
3. <i>L'OI de type III [18,19,23]</i>	77
4. <i>L'OI de type IV [18,19,23]</i>	79
5. <i>L'OI de type V [18,19,23,24]</i>	79

6. <i>L'OI de type VII [18,19,23,24,29,46]</i>	80
VIII. <i>Diagnostics différentiels</i>	82
1. <i>Fractures multiples sans ostéoporose</i>	83
2. <i>Ostéoporoses primitives de l'enfant</i>	84
3. <i>Ostéoporose secondaire de l'enfant</i>	86
IX. <i>Traitement</i>	86
1. <i>Traitement médical de l'OI : l'avènement des biphosphonates</i>	86
2. <i>Les biphosphonates mode d'action et structure</i> :	87
3. <i>Résultats cliniques du traitement par Biphosphonates</i> :.....	88
4. <i>Les indications du zolédronate</i> :	91
1.1. <i>Quels patients à traiter ?</i>	91
1.2. <i>A quel âge démarrer le traitement ?</i>	92
1.3. <i>L'arrêt du traitement par le zolédronate</i> :	92
5. <i>Traitement chirurgicale</i>	93
X. <i>La réadaptation chez le patient atteint d'OI</i>	95
1. <i>Renforcement et conditionnement musculaire</i>	95
2. <i>Hydrothérapie</i>	96
3. <i>Utilisation des orthèses [70]</i>	96
4. <i>L'intégration en milieu scolaire</i> :	96
CONCLUSION	97
RESUME.....	100
BIBLIOGRAPHIE	102

LISTE DES ABREVIATIONS

ARNm	: Acide ribonucléique messenger
COL1A1	: Collagène type I alpha 1
COL1A2	: Collagène type I alpha 2
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
OI	: Ostéogenèse imparfaite
TDM	: Tomodensitométrie
ICD	: Index cortico-diaphysaire
Vit D	: Vitamine D
PTH	: Parathormone
Ca²⁺	: Calcium
Phos	: Phosphore
PAL	: Phosphatases alcalines

INTRODUCTION

L'ostéogénèse imparfaite est une maladie génétique rare prédisposant à une faible masse osseuse avec altération de la microarchitecture osseuse et une qualité anormale du matériel osseux, à l'origine d'une susceptibilité fracturaire et de déformations osseuses [1].

Cette affection demeure la plus fréquente des ostéoporoses monogéniques.

Elle toucherait 3000 à 6000 personnes en France, soit une prévalence estimée de 1 sur 10 000 à 20 000 personnes. Il n'existe pas de prédominance ethnique ou raciale [2].

Les études moléculaires ont démontré que l'ostéogénèse imparfaite était due, dans 90% des cas environ, à une mutation sur l'un des gènes codant pour les chaînes $\alpha 1$ (COL1A1, situé sur le chromosome 17) ou $\alpha 2$ (COL1A2, localisé sur le chromosome 7) du collagène de type I, constituant essentiel de la matrice osseuse produit par les ostéoblastes [1, 3, 4,5].

Ces mutations entraînent une anomalie du collagène de type I soit quantitative (par haploinsuffisance), soit qualitative (par substitution d'une glycine le plus souvent), à l'origine d'une expression phénotypique habituellement plus sévère. A ce jour, plus de mille mutations ont été identifiées. Et la relation génotype-phénotype est complexe [6, 7,8].

Cette affection est très variable dans son expression clinique et sa gravité, reflet de son hétérogénéité génétique.

Les manifestations extra squelettiques pouvant être constatées sont la coloration bleue ou grise des sclérotiques, la dentinogénèse imparfaite, la surdité de transmission, de perception, ou mixte, les anomalies cutanées à type de peau fine, transparente, avec hématomes post-traumatiques et cicatrices atrophiques [3,6].

La classification de Sillence, seule à être admise dans la littérature internationale, est basée sur cette diversité clinique et génétique. Elle fut complétée par l'équipe de Glorieux, avec l'ajout des types V, VI et VII, basés sur des distinctions principalement histologiques, puis enrichie avec la création d'autres types sur des critères génétiques [9, 10, 11,12].

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite est multidisciplinaire et complexe, et reste indispensable tout au long de la vie. Elle fait appel au traitement de la douleur, à la chirurgie orthopédique pour les déformations rachidiennes (par arthrodèse vertébrale postérieure) et des os longs, ainsi que pour traiter les fractures et les prévenir (par enclouages centromédullaires). La rééducation est essentielle, notamment en période post-fracturaire. Les complications devront être dépistées et surveillées par les spécialistes concernés [6,13,14].

Les bisphosphonates, aux propriétés anti-résorptives, demeurent actuellement le traitement médical de référence dans cette pathologie, utilisés dans les formes modérées à sévères, mais restent un traitement généralement symptomatique de la maladie. Ils sont couplés à une supplémentation vitaminique D et calcique [15,16].

Les indications, la durée et les modalités optimales de prescription des bisphosphonates, leur action à long terme, ne sont pas connues. Alors qu'une augmentation de la densité minérale osseuse a bien été constatée.

L'objectif de notre étude:

Objectif général :

Etudier les aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sous zolédronate.

Objectifs spécifiques :

Evaluer l'utilisation du zolédronate chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite.

Etablir un protocole du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite, avec une approche multidisciplinaire.

MATERIELS ET MÉTHODES

I. Type d'étude :

Nous avons mené une étude à la fois rétrospective descriptive associée à un suivi prospectif des malades.

Durée : de 11 ans et 3 mois allant du janvier 2009 au mars 2019

Lieu : service de Pédiatrie Hôpital mère et enfant, Centre hospitalier universitaire HASSAN II fes.

II. Objectifs de l'étude :

Il s'agit d'analyser l'apport du zolédronate intraveineux dans la réduction de l'incidence des fractures, dans l'amélioration de l'état fonctionnel, dans l'augmentation de la masse osseuse ; tout en analysant les aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients suivis pour l'OI et traités dans le service de pédiatrie Hôpital mère et enfant du Centre hospitalier universitaire HASSAN II fes. Durant une période de 11 ans et 3 mois allant du janvier 2009 au mars 2019 .

III. Population cible :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients suivis au service de Pédiatrie Hôpital mère et enfant, CHU Hassan II fes , dont le diagnostic d'ostéogenèse imparfaite a été posé sur des critères cliniques, radiologiques et/ou ostéodensitométriques, ayant reçu les biphosphonates type zolédronate .

IV. Recueil des données :

Cette étude a été basée sur l'exploitation des dossiers cliniques, en recueillant les principales données sur le logiciel Excel Microsoft Office® 2013, listées selon les catégories suivantes, et sur une fiche d'exploitation

❖ IDENTITE

PATIENT	NOM ET PRENOM	IP	NUM TEL	AGE/ DDN	SEXE	ORIGINE	NIVEAU S/E	COUVERTURE SANITAIRE
1								
2								
...								
30								

❖ MOTIF DE LA CONSULTATION

PATIENT	DEFORMATION OSSEUSE	FRACTION	BOITERIE
1			
2			
...			
30			

❖ ANTECEDENTS

PATIENT	PERSONNELS			FAMILIAUX	
	GROSSESE SUIVIE	ACCOUCHEMENT	FRACTURE	CAS SIMILAIRE DANS LA FRATERIE	CONSANGUINITE
1					
2					
....					
30					

❖ LA CLINIQUE

LES SIGNES SQUELETIQUES

PATIENT	FRACTURE		DEFORMATION		DYSMORPHIE FACIALE		VERTEBRES		RETARD STATURAL
	NBRE	LOCALISATION	NBRE	SIEGE	PRESENTE	ABSENTE	CYPHOSE	SCOLIOSE	
1									
2									
....									
30									

ENTRA-SQUELETIQUE

PATIENT	HYPERLAXITE LEGAMENTAIRE	DENTINOGENESE IMPARFAITE	SURDITE	ATTEINTE SQUELETIQUE
1				
2				
3				
....				
30				

❖ CLASSIFICATION DE SILLANCE

PATIENT	TYPE 1	TYPE 2	TYPE 3	TYPE 4
1				
2				
3				
.....				
30				

❖ LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

SIGNES RADIOLOGIQUES

PATIENT	FRACTIONS	OSTEOPENIE	DEFORMATION	BANDE METAPHY	CALCIFICATION
1					
2					
.....					
30					

❖ SIGNES BIOLOGIQUES

PATIENT	CALCEMIE	PHOSPHOSE	PAL	VITAMINE D	PTM	DOSAGE	ETUDE GENE
1							
2							
.....							
30							

❖ TRAITEMENT MEDICAL

PATIENT	GAIN SATURAL	NOUVELLE DEFORMATION	FRACTURE	AUTONOMIE	DOULEUR
1					
2					
....					
30					

❖ TRAITEMENT ORTHOPEDIQUE

PATIENT	NON CHIRURGICAL (ATELLE PLATREE)	CHIRURGICAL			
		RACHIS		MEMBRE	
		CORSET	ARTHRODESE	CLOU TELESCOPIQUE	ENCLOUAGE CENTROMEDULLAIRE
1					
2					
...					
30					

1. Les données épidémiologiques :

- Age ;
- Sexe ;
- Consanguinité ;
- Niveau socio-économique.

2. Les données cliniques :

L'évaluation clinique a comporté l'appréciation de la taille, du poids, de la douleur, du taux de fracture, de la mobilité et de la marche des patients qui reçoivent le zolédronate.

- Circonstances de découvertes
- Le poids et la taille ont été convertis en déviations standard pour l'âge.
- L'autonomie est restée très subjective et difficile surtout en rapport avec la population pédiatrique et la croissance.
- Les données concernant les fractures ont été recueillies en revoyant les dossiers , l'interrogatoire et l'évaluation clinique pour la période après le

début du traitement. Nombre de fractures, circonstances de découverte, siège de fractures, le traitement reçu médical et/ou chirurgicale.

3. Les données paracliniques :

- Les dosages sériques ont été pratiqués lors du bilan initial : calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, PTH vit D et une numération de la formule sanguine.
- Les mesures de l'excrétion urinaire du calcium n'étaient pas réalisées.
- Le dosage des marqueurs de remodelage osseux (ostéocalcine, crosslaps urinaires) et l'étude génétique n'ont pas été faits.
- Une radiographie standard a été pratiquée pour chaque malade selon l'orientation clinique. (Initialement membres supérieurs et inférieurs, rachis et crane profil)

Type	Sévérité clinique	Tableau clinique
I	Légère	Taille normale ou un peu diminuée ; sclérotique bleue ; pas de DI
II	Mort périnatale	Fractures multiples des côtes et des os longs à la naissance ; déformations majeures ; crâne déminéralisé à la radio ; sclérotiques sombres
III	Déformations sévères	Très petite taille ; visage triangulaire ; déformations du rachis ; sclérotiques bleues ou grises ; DI
IV	Déformations modérées	Insuffisance staturale modérée ; déformations modérées du rachis ; sclérotiques grises ou blanches ; DI
V	Déformations modérées	Insuffisance staturale légère ou modérée ; luxation de la tête radiale ; ossification de la membrane interosseuse ; cals hypertrophiques ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VI	Déformations modérées à sévères	Insuffisance staturale modérée ; scoliose ; accumulation d'os ostéoïde ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VII	Déformations modérées	Insuffisance staturale moyenne ; humérus et fémurs courts ; <i>coxa vara</i> ; sclérotique blanche ; pas de DI

Tableau 1 : Classification de l'OI selon Silience complétée par Glorieux

4. Les données thérapeutiques

Biphosphonates (acide zolédronique ZOMETA® ou ZONOS ®) a été administré par voie intraveineuse, à la posologie Posologie de 0,035mg/kg/ tous les trois mois chez tout les enfants suivis pour Ol.

- La perfusion dure 15 MIN
- Conjointement, au traitement médicamenteux, certains patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical, d'une rééducation fonctionnelle avec rééducation motrice, renforcement musculaire global et rééducation proprioceptive.

5. Les données évolutives.

On a utilisé principalement le taux de fractures et déformations ainsi que les données radiologiques.

V. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du Microsoft Office Excel® 2013. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et les limites.

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons procédé à une recherche bibliographique, l'analyse de thèses et l'étude des ouvrages et articles traitant l'ostéogénèse imparfaite.

VI. Ethique :

Pour respecter le secret médical, on a gardé l'anonymat dans les fiches d'exploitation.

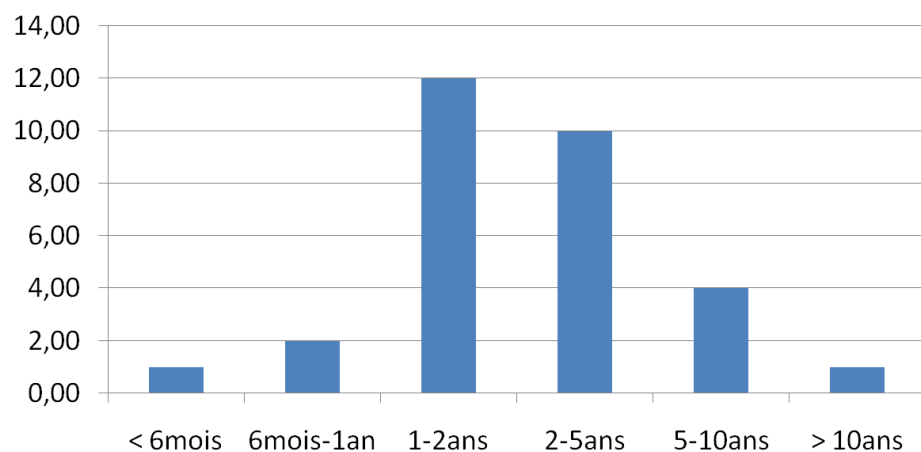
RESULTATS

I. Données épidémiologique :

1. Age :

L'âge moyen de nos malades était de 2ans avec des extrêmes allant de 3 mois à 15ans. Cet âge correspond à l'âge du malade lors de sa première consultation.

- Age:

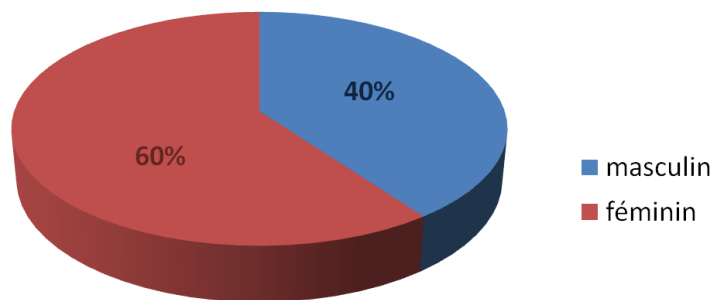


Répartition des patients selon la tranche d'âge

2. Sexe :

Dans notre série et sur les 30 Malades étudiés, nous distinguons 12 garçons (soit 40%), et 18 filles (soit 60%). Avec un sexe ratio est égale a 0.66

- Sexe:

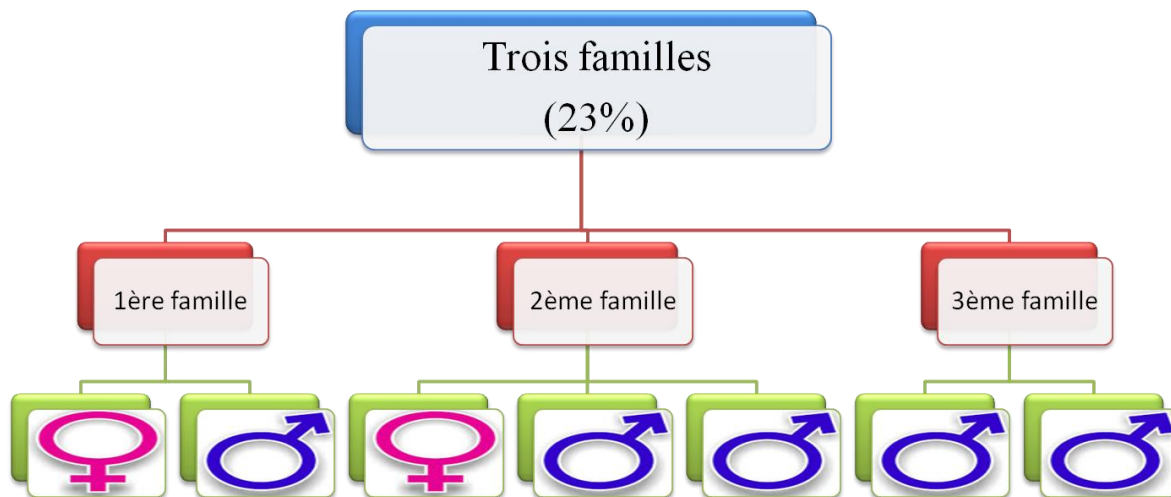


Répartition des malades selon le sexe

3. Antécédents familiaux:

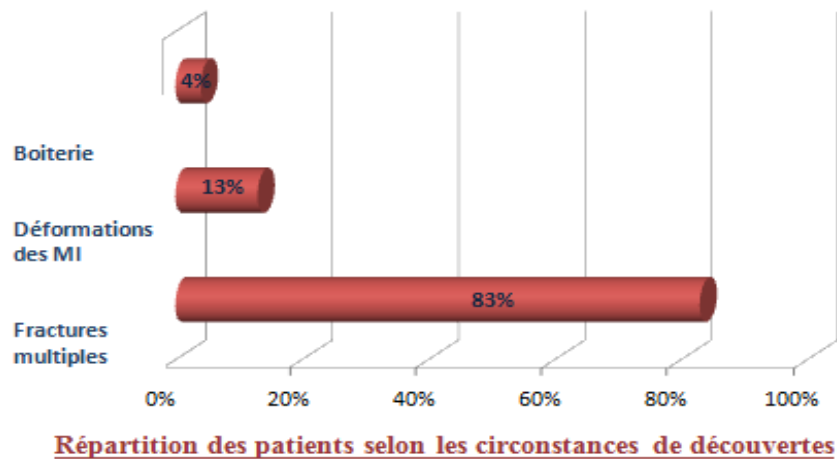
La consanguinité a été relevée chez 10 cas soit 40 % des enfants

Sur les 30 malades, nous avons eu 3 familles avec antécédents familiaux soit (40%) dont une avec un frère et une sœur qui était diagnostiquée vers l'âge de 2ans, la 2eme famille avec deux frères et une sœur qui étaient tous diagnostiqués avant l'âge de la marche et la 3ème famille avec 2 frères dont le diagnostic a été un peu retardé vers l'âge de 4 ans pour les deux.



4. Circonstances de découverte :

Vingt -cinq de nos patients sont diagnostiqués sur des fractures multiples soit 83%, trois ont consulté pour des déformations des membres inférieurs soit 13 % et un patient pour boiterie soit 4%.



II. Diagnostic clinique :

1. Fractures osseuses :

Nombre de fractures : un nombre moyen de 4 avec des extrêmes (2 à 11 fractures)

Le nombre moyen de fractures par patient était de 4 avec des extrêmes allant de 2 à 11.

2. Siège des fractures :

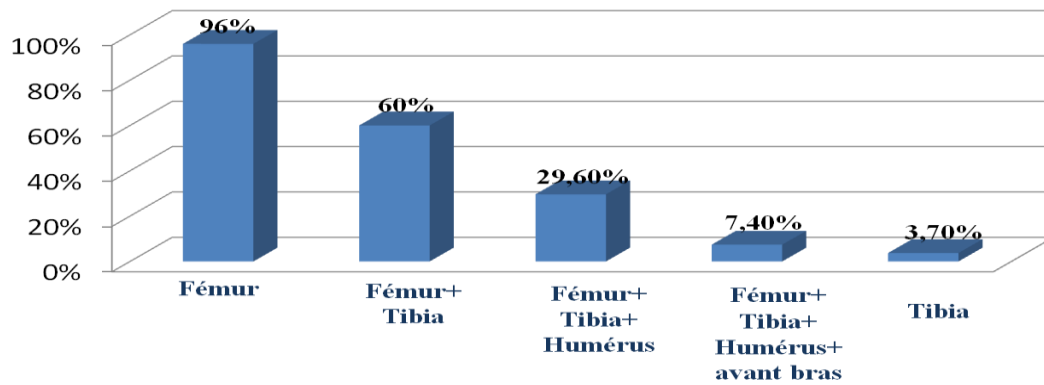
96% de nos patients avaient des fractures du fémur associées ou non à d'autres types de fractures, un seul patient a présenté une fracture du tibia isolée.

Nous avons noté une nette prédominance d'association de fractures fémur-tibia chez 60% de nos patients.

3. Siège des fractures selon la localisation :

Nous avons 58 localisations de fractures. Parmi eux nous avons noté :

- Fémorale dans 96%.
- Fémur +tibia dans 60%.
- Fémur+tibia+ humérus dans 29.6 %.
- Fémur +tibia+humérus+avant bras dans 7,4%.
- Tibia dans 3.7%



Répartition des patients selon le siège de fractures



Les manifestations radiologiques de l'OI chez un enfant de 5 ans.

4. Déformations osseuses:

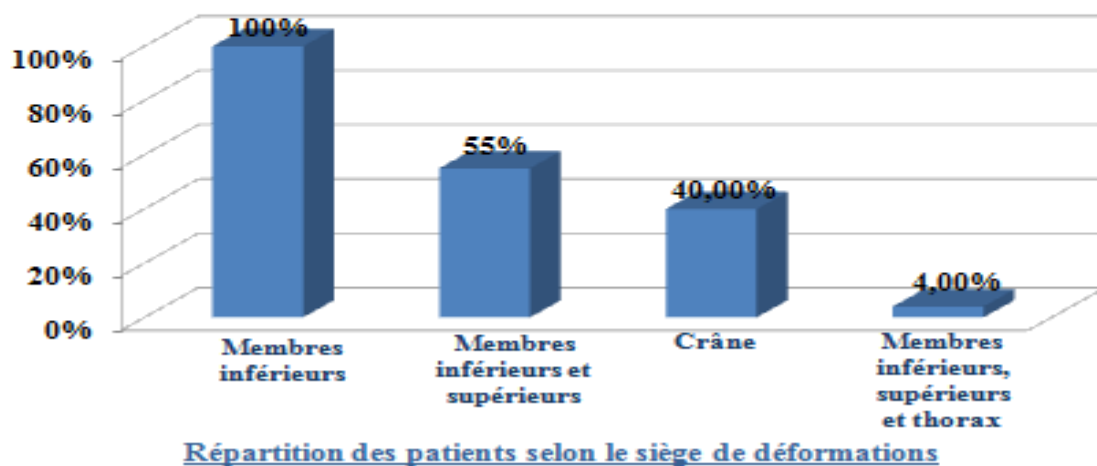
Tous les patients ont présenté une déformation osseuse, avec un nombre allant de 1 à 5.

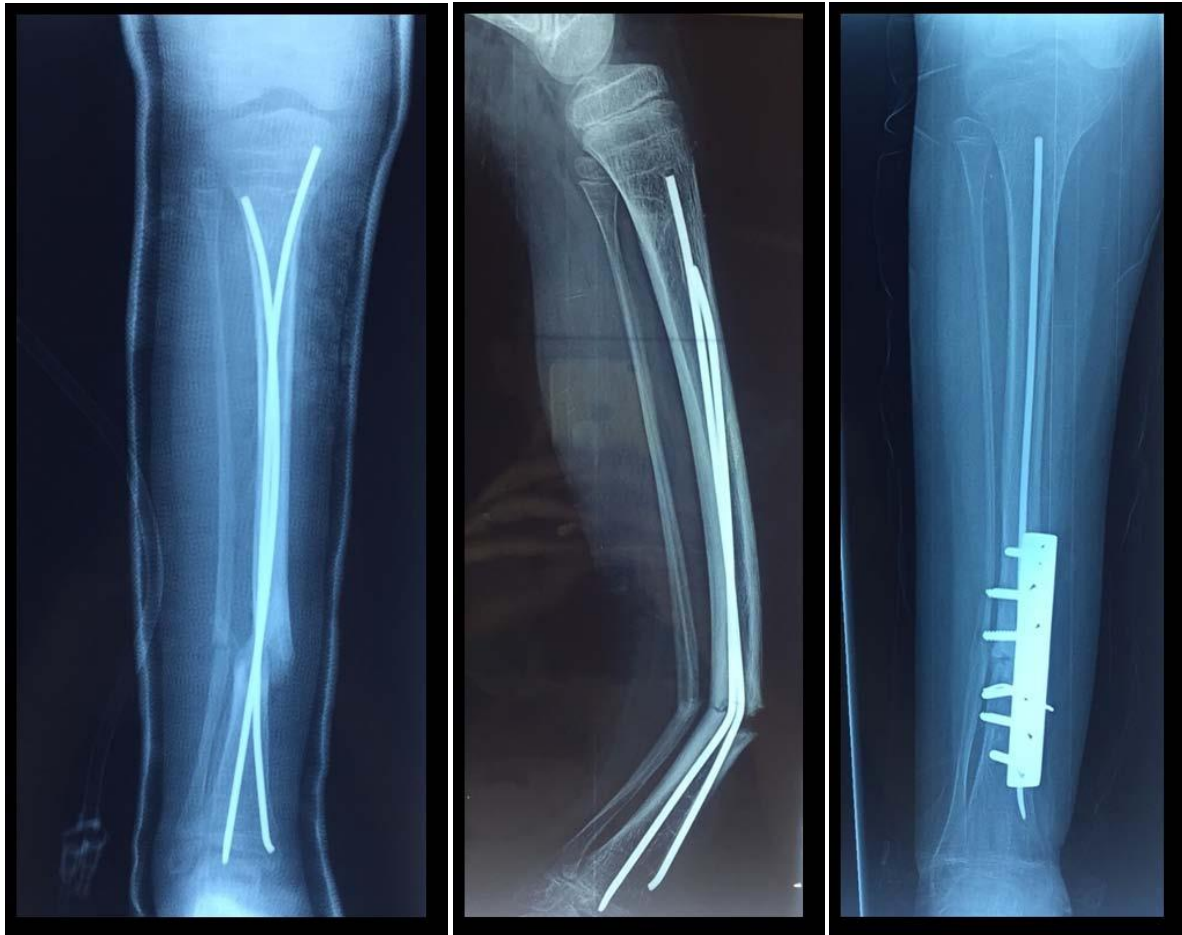
Tous nos patients ont présenté des déformations des membres inférieurs.

16 patients (soit 55%) ont présenté des déformations des quatre membres.

12 patients ont présenté une déformation crânienne et un patient qui a présenté des déformations des membres inférieurs et supérieurs avec une légère déformation du thorax.

- un nombre de déformation allant de 1 à 5 déformations.





A

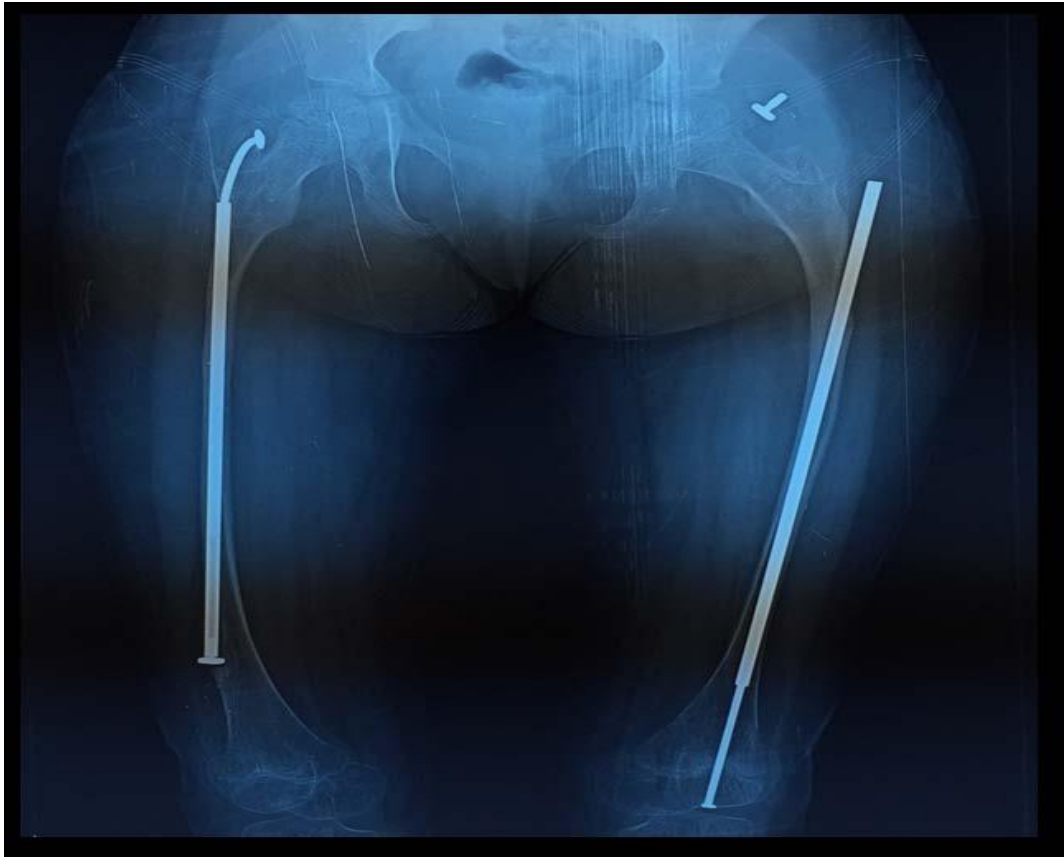
B

C

(a) : Embrochage simple du tibia chez un enfant atteint d'OI

(b) : fracture sur matériel d'ostéosynthèse avec cassure de broche

(c) : Pseudarthrose après la deuxième intervention.

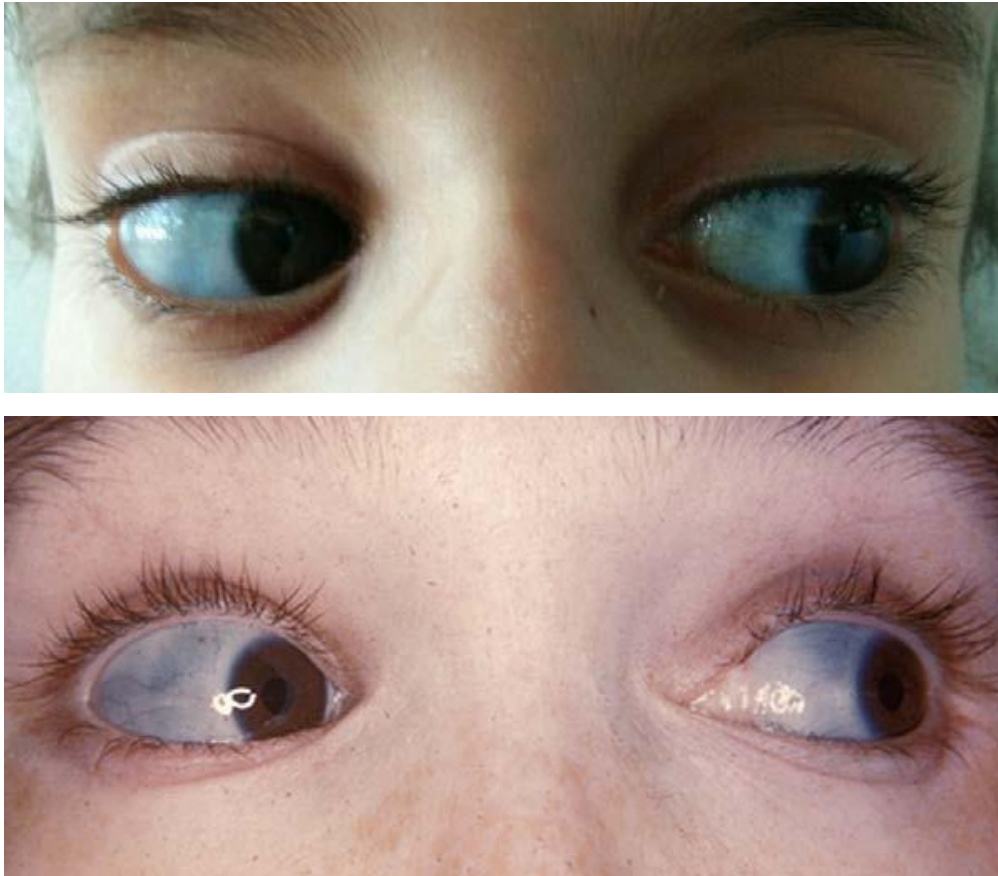


Migration de la pièce en T sur un enclouage de fémur gauche.

5. Signes extra squelettiques:

Les signes extra squelettiques occupent une place importante dans l'orientation et dans le diagnostique de l'OI.

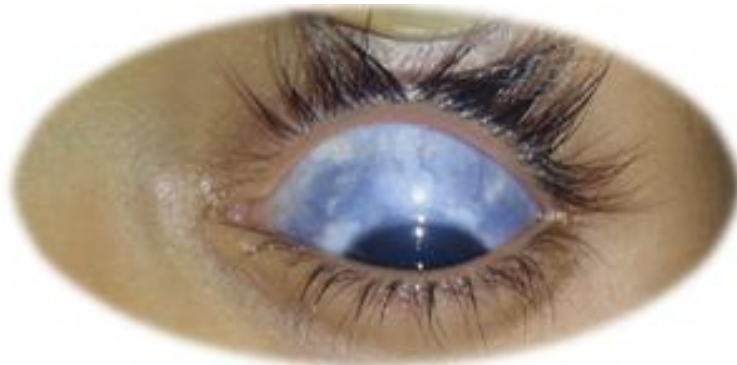
L'hyperlaxité ligamentaire, la sclère bleutée, la dentinogénèse imparfaite et la surdité sont les signes les plus évocateurs.



Sclère bleue



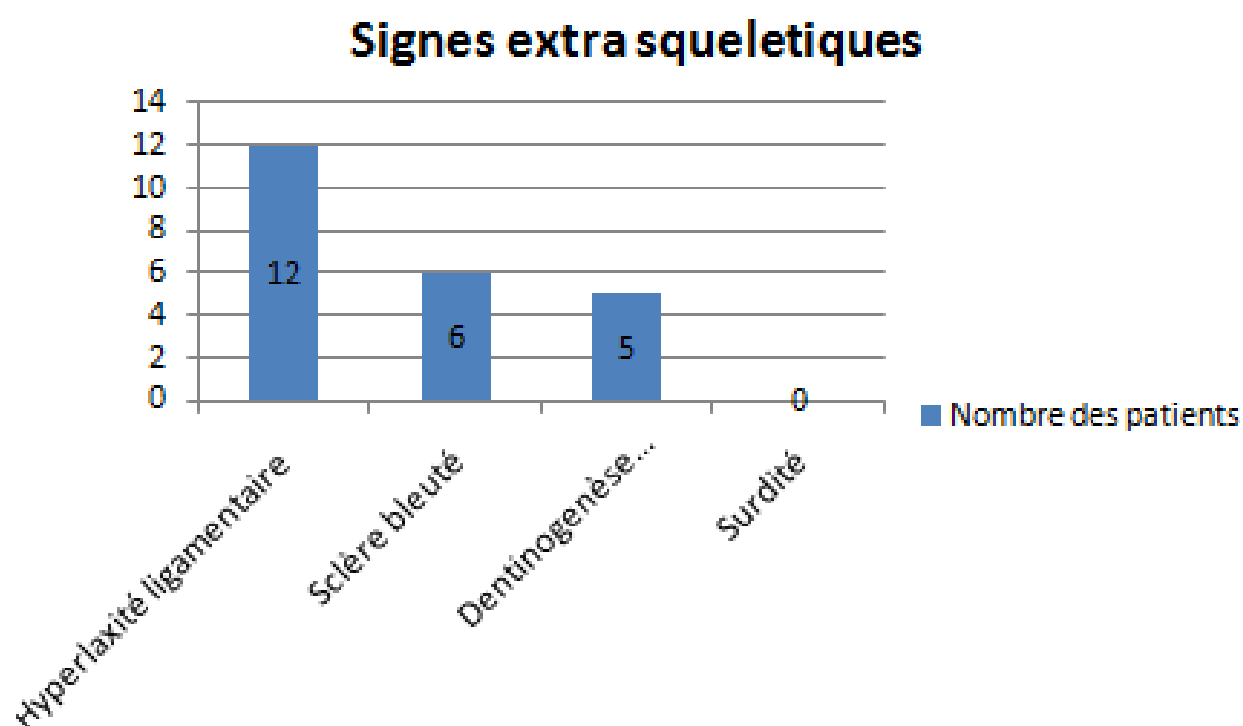
Anomalie de la dentine



Sclère bleue



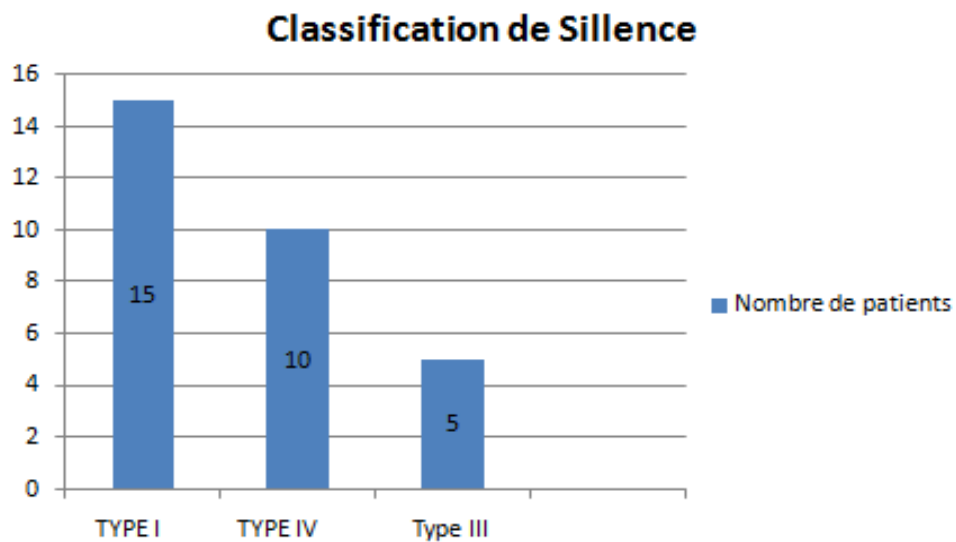
Dentinogenèse imparfaite



6. Classification :

Nous avons classé nos patients selon la classification de Sillence.

On a noté une nette prédominance soit (50%) de la forme bénigne (type I), suivie par la forme modérée type IV (33%) puis la forme sévère type III (17%).



III. Diagnostic para clinique :

1. Exploration radiologique

100% de nos malades ont bénéficié d'une radiographie standard : crane profil, membre supérieur et inférieur, ainsi qu'un calcul de l'index cortico-diaphysaire.

Index corticodiaphysaire (ICD) :

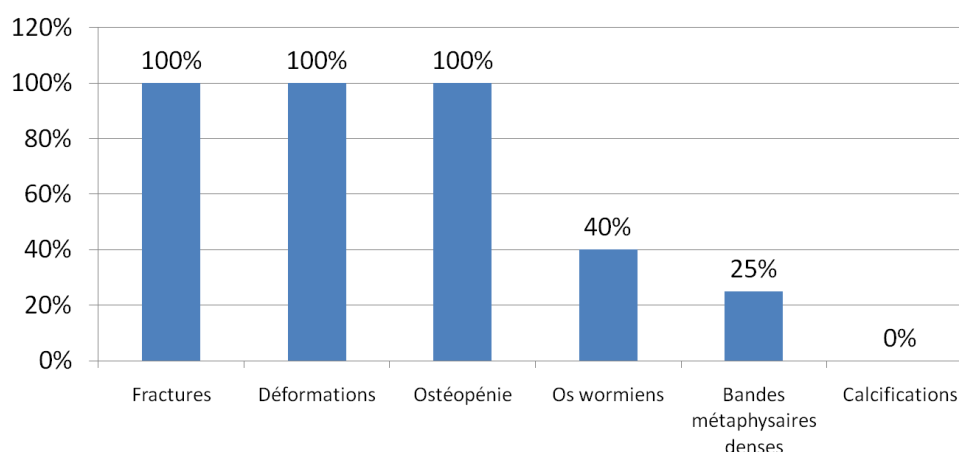
$$R = \frac{\text{Largeur des corticales(d+d')}}{\text{Largeur totale diaphysaire(C) (au milieu de la diaphyse)}}$$

La moyenne de l'index corticodiaphysaire était 0.28 avec un maximum de 0.43 et un minimum de 0.12

Les principales signes radiologiques retrouvés chez nos patients sont : l'ostéopénie, les fractures osseuses et les déformations osseuses présentes chez tout nos patients Elles résultent de la fragilité osseuse constitutionnel ; ainsi que des bandes métaphysaires denses présentent chez sept patients soit 25% .

Les os wormiens étaient présentes chez 12 patients soit 40%

Les signes radiologiques





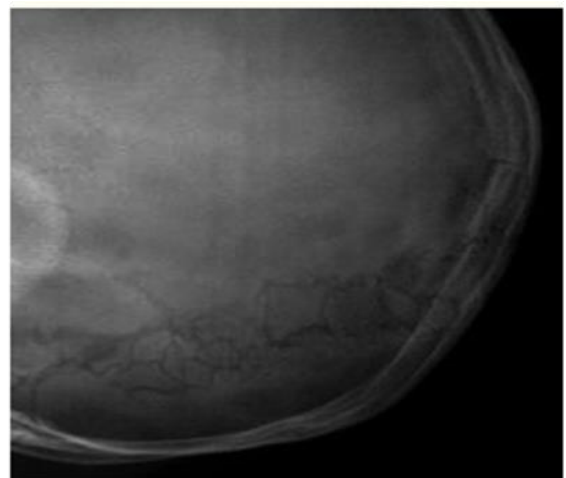
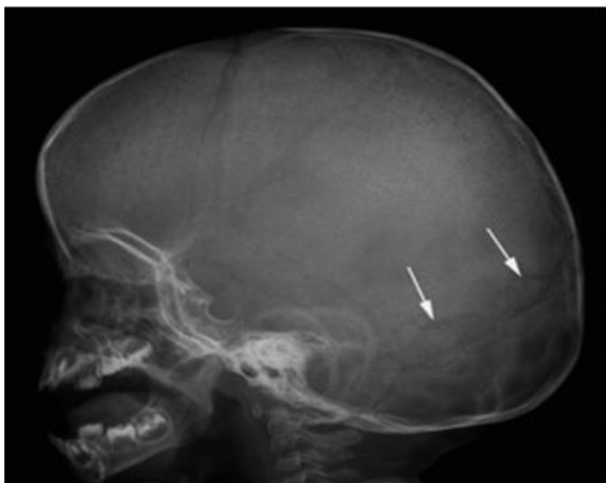
Radiographie montrant une déformation des os de l'avant bras



Radiographie montrant une déformation du thorax



Radiographie montrant une déformation des os des membres inférieurs



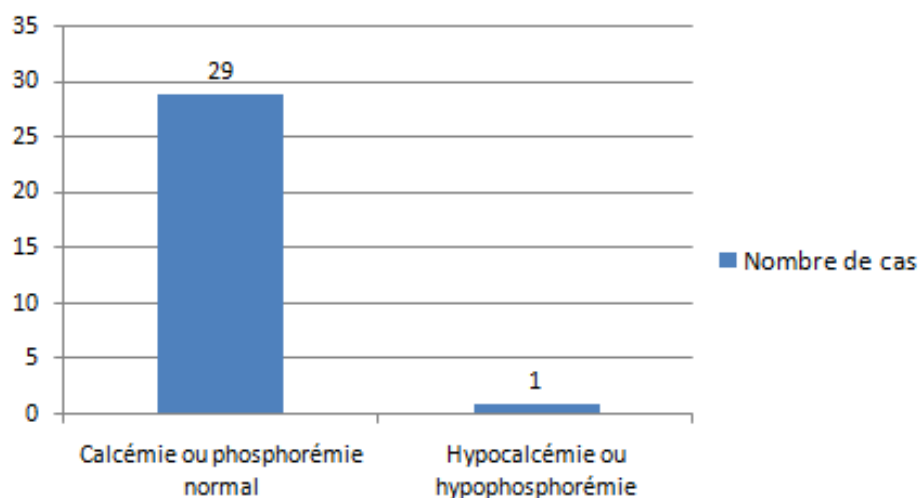
Radiographie latérale du crâne chez un jeune enfant:
déformation naissante de la région occipitale associée à de nombreux os wormiens noyés dans les sutures lambdoïdes



2. Explorations Biologiques

Sur le plan biologique un bilan standard a été réalisé chez tous les malades. On a noté une hypocalcémie à 86 mg/L chez un seul malade soit 3.3 %, avec un cas d'hypophosphorémie.

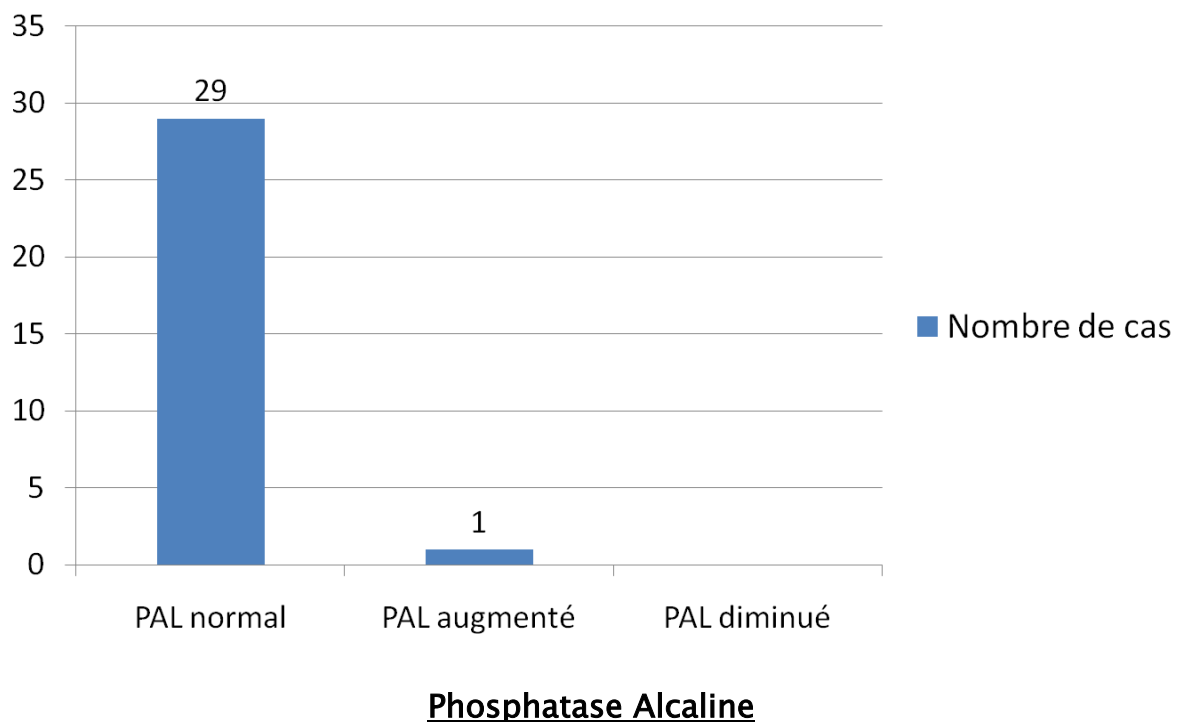
(Taux normal de référence : Ca^{2+} : 90–105 mg/L, Phosphore : 25–60 mg/L)



Calcium et phosphore

Un seul cas de taux de phosphatase alcaline (PAL) élevé a été observé à 801 (116–500 UI/L) soit 3.3%.

- Le dosage de la vitamine D et la parathormone a été pratiqué chez 10 malades soit 33 %, il est revenu normal.
- Le dosage urinaire du Ca^{2+} et l'étude génétique n'ont été pratiqués chez aucun de nos malades.



IV. Traitement :

1. Traitement médical :

Biphosphonates (acide zolédronique ZOMETA® ou ZONOS ®) ont été pris par tous nos patients (soit 100%)

Posologie de 0,035mg/kg tout les 3mois en perfusion IV pendant 15min

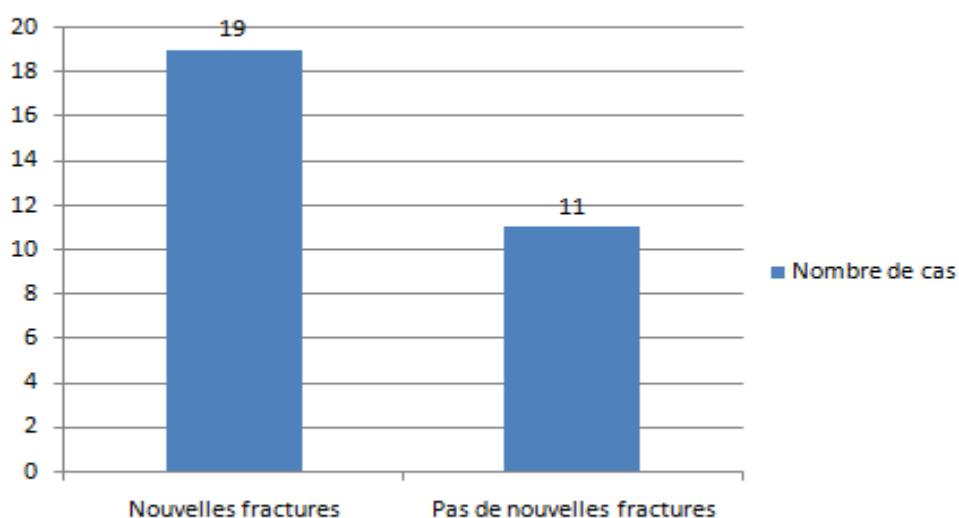
Evolution clinique : Après l'instauration du traitement par le zolédronate une évaluation clinique et paraclinique a été pratiquée

1.1 L'autonomie

Après traitement 15 patients soit 50% ont gagné une autonomie partielle surtout des membres supérieurs. (Mobilité totale des segments du membre supérieur.

1.2 Les fractures

On a noté l'absence de nouvelles fractures chez 11 malades soit 36.% des cas. De nouvelles fractures ont été notées chez 19 malades soit 64 % mais cette fois ci, espacées d'intervalle plus de 3 mois ou survenant à des mécanismes de haute vélocité.

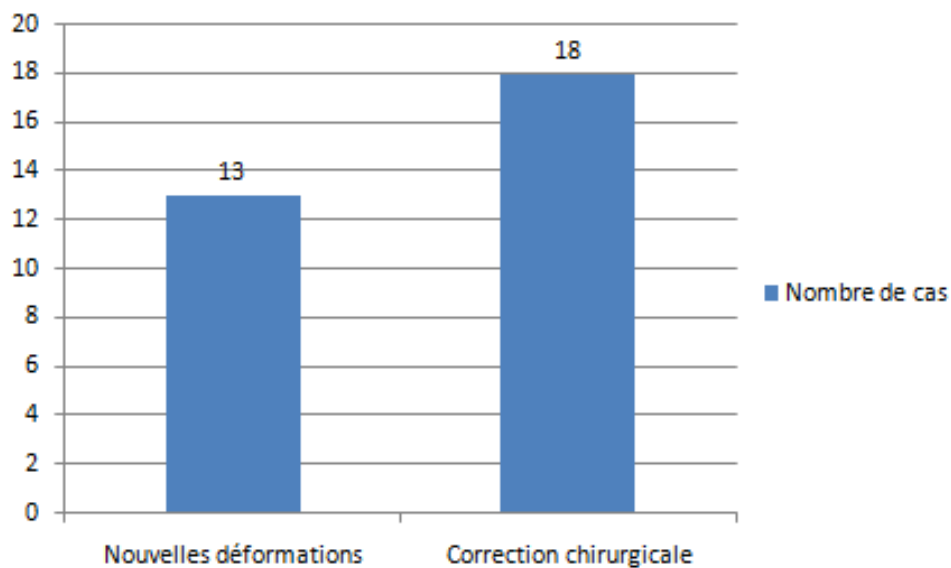


Patients N°	Gain satural	Nouvelles Déformations	Fractures	Autonomie	ICD	ODM
1	1	1	0	0	0,5	0
2	1	0	0	1	0.45	0
3	1	0	0	1	0,66	0
4	0	1	0	1	0,5	-2,2
5	1	0	0	1	0,55	-1,3
6	1	1	1	0	0.46	0
7	0	0	0	0	0,4	0
8	1	1	0	1	0,2	0
9	0	1	1	0	0.3	0
10	0	1	0	1	0.40	-2,4
11	0	0	0	0	0.52	0
12	1	1	1	1	0,42	0
13	0	0	0	0	0,6	-3,2
14	0	1	1	0	0,4	0
15	1	1	0	1	0,44	0
16	0	0	0	0	0,44	0
17	1	1	0	1	0,44	0
18	1	1	1	0	0.48	0
19	0	0	0	1	0,6	0
20	1	1	0	1	0,4	-2,2
21	1	1	1	0	0,44	-1,3
22	0	0	0	0	0,44	-3,2
23	0	1	0	1	0,66	0
24	1	0	1	0	0,2	0
25	0	1	0	1	0.3	0
26	0	1	0	0	0.40	-2,4
27	0	0	1	1	0.52	0
28	1	1	0	0	0.3	0
29	0	1	1	0	0.40	-3,2
30	0	1	0	1	0.52	0

1.3 Les déformations

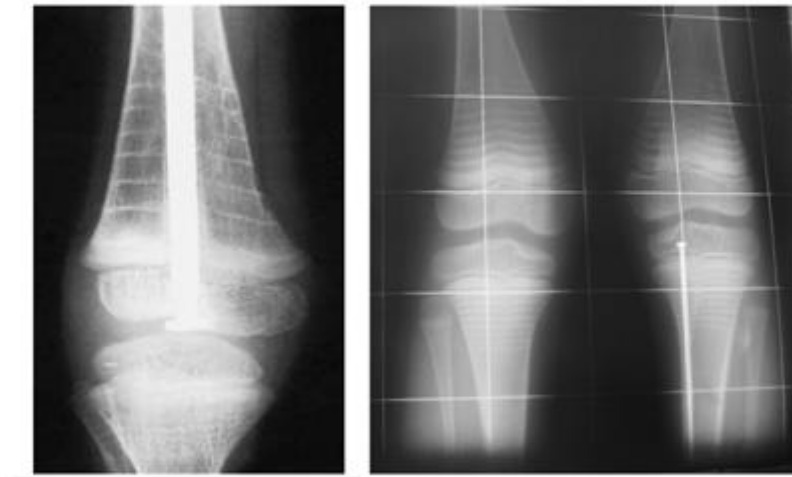
Chez nos malades 13 des cas soit 43.3% ont présenté de nouvelles déformations

La quasi-totalité de nos patients ont été opérés, dont 60% soit 18 malades ont bénéficié d'un enclouage télescopique, 33,3% ont été traités par l'embrochage centromédullaire, et 6.7% ont bénéficié de mise en place d'un plâtre.



1.4 Stries métaphysaires

Apparition des stries métaphysaires chez tous les enfants.

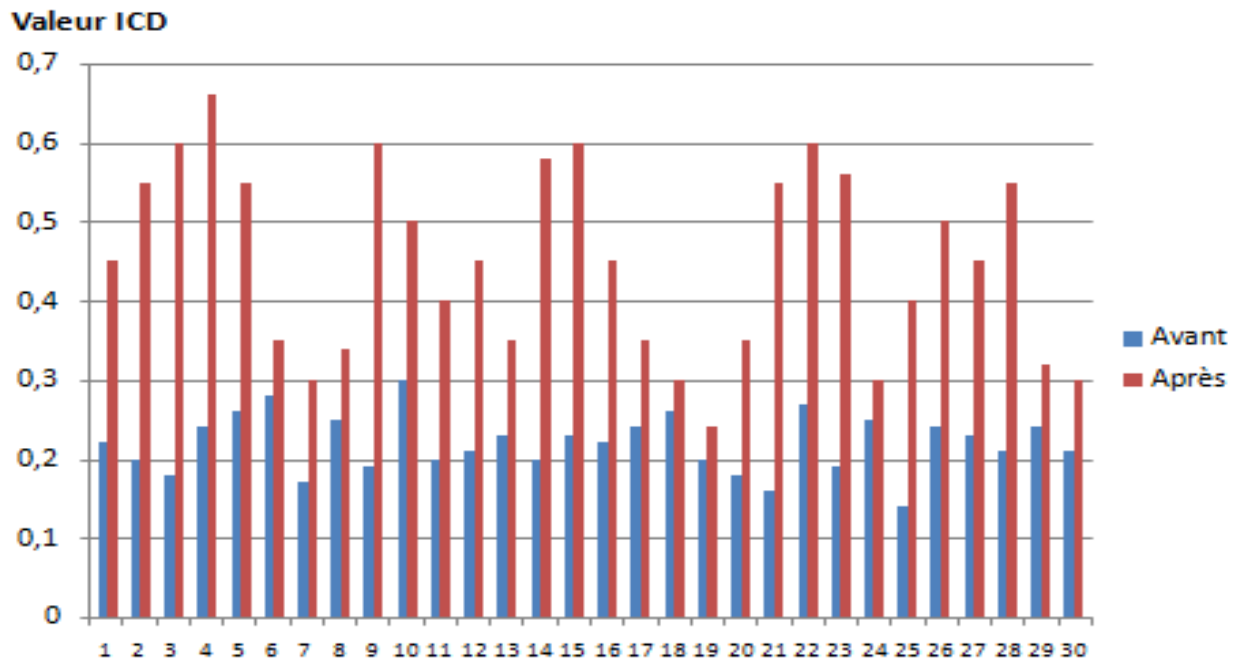


Bandes métaphysaires

1.5 Index corticodiaphysaire

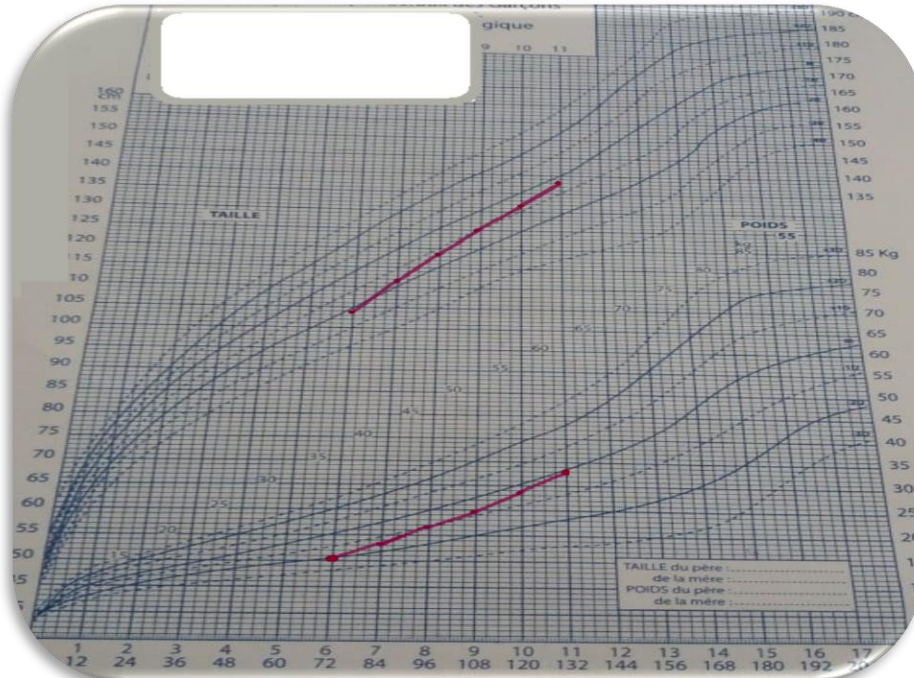
Sur le plan radiologique : la moyenne de l'index corticodiaphysaire après traitement était de 0.45 avec un maximum de 0.66 et un minimum de 0.20.

La moyenne a augmenté par 60% après traitement. 66% des enfants ont gardé une ostéopénie.



1.6 Gain statural

Chez nos malades 12 des cas soit 40% ont eu une bonne amélioration de leur paramètres de croissances

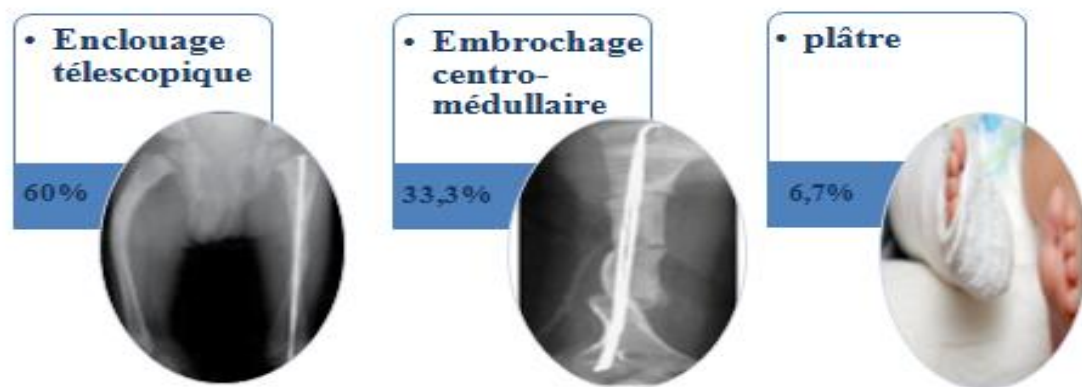


Courbe de croissance d'un patient

2. Traitement chirurgical

La quasi-totalité de nos patients ont été opérés, dont 60% ont bénéficié d'un enclouage télescopique, 33,3% ont été traités par l'embrochage centromédullaire, et 6.7% ont bénéficié de mise en place d'un plâtre.

➤ Orthopédique et chirurgicale:



DISCUSSION

I. Généralités

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est une affection génétique rare caractérisée par une fragilité osseuse et une ostéopénie. Elle associe des signes squelettiques de sévérité variable (essentiellement des fractures, une hyperlaxité ligamentaire, une dentinogenèse imparfaite et des déformations osseuses), et des signes extra squelettiques inconstants (tels des sclérotiques bleues, une surdité et une fragilité vasculaire). Il existe une grande variabilité d'expression avec des formes majeures létales périnatales et des formes modérées pouvant passer inaperçues.

II. Histologie et cytologie

Le tissu osseux est un tissu conjonctif dont la composition, l'organisation et la dynamique assurent sa fonction mécanique de soutien et son rôle dans l'homéostasie minérale.

1. Compositions du tissu osseux :

1.1. Trame protéique :

- Collagène osseux [17] : Les fibres de collagène représentent près de 90 % de la totalité de la matrice protéique de l'os. Ces fibres sont constituées par l'accolement de microfibrilles, elles-mêmes résultant de l'alignement de molécules de procollagène. La molécule de procollagène est un hétéropolymère agencé en triple hélice [18] : 2 chaînes $\alpha 1(I)$ et 1 chaîne $\alpha 2(II)$.
- Protéines non collagéniques : De nombreuses protéines non collagéniques, présentes dans la matrice osseuse, ont été purifiées et séquencées, mais leur rôle physiologique est encore mal connu. Elles représentent 10 à 15 % des protéines totales de l'os.

2. Substance minérale [17] :

La phase inorganique de la matrice osseuse confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique et représente aussi une importante réserve minérale. En effet, environ 99% du calcium de l'organisme, 85% du phosphore, entre 40% et 60% du sodium et du magnésium sont incorporés dans les cristaux qui constituent la substance minérale osseuse.

3. Structure du tissu osseux :

3.1. Texture de l'os :

L'os tissé est un os immature, non lamellaire caractérisé par une disposition anarchique de fibres de collagène. Il est normalement présent chez l'embryon et chez l'enfant où il est progressivement remplacé par de l'os lamellaire, mais on le trouve également au niveau des cals de fractures, de certaines tumeurs osseuses primitives ou secondaires et la maladie osseuse de Paget. L'os adulte normal est constitué d'os lamellaire résultant de l'orientation différente des fibres de collagène dans deux lamelles contiguës. Cette texture lamellaire confère à l'os sa résistance mécanique.

3.2. Architecture de l'os :

Elle s'organise en quatre compartiments. L'os compact et l'os trabéculaire différent selon l'agencement des lamelles osseuses. La zone intermédiaire entre corticales et spongieux est l'endoste. L'enveloppe externe des os est le périoste.

- Os compact : C'est l'os des corticales, il est formé par la juxtaposition d'ostéons, unités structurales élémentaires de l'os cortical dans lesquels les lamelles osseuses sont disposées de façon concentrique autour d'un canal central appelé canal de Havers où circulent les vaisseaux. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par des canaux transversaux, les canaux de Volkmann.

- Os trabéculaire : Appelé également os spongieux, il est constitué d'un réseau tridimensionnel de travées osseuses faites d'unités structurales élémentaires en plaques ou en arches, à texture lamellaire régulière. Entre les travées osseuses se trouve la moelle hématopoïétique.

4. Cellules osseuses :

Elles assurent les différentes phases au cours du remodelage osseux.

- Ostéoclastes : L'ostéoclaste est la cellule osseuse chargée de la résorption. Contrairement à l'ostéoblaste, il dérive d'un précurseur hématopoïétique.
- Ostéoblastes : Au niveau de la surface endostale, l'ostéoblaste est la cellule responsable de la synthèse et de l'apposition de la matrice osseuse, puis de sa minéralisation, c'est-à-dire du processus de formation osseuse, son origine est mésenchymateuse.
- Ostéocytes : Ils Proviennent de la transformation de certains ostéoblastes emmurés dans le tissu osseux. Ils interviennent essentiellement dans la transmission des signaux mécano-sensoriels et dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement.
- Cellules bordantes : Elles recouvrent les surfaces osseuses en phase quiescente, elles interviennent dans la communication entre la surface osseuse, l'environnement cellulaire et les ostéocytes emmurés dans la matrice osseuse, elles jouent également un rôle durant la phase initiale du remodelage osseux.

5. Modelage et remodelage osseux :

Pendant l'enfance, le modelage et le remodelage osseux coexistent, alors que chez l'adulte seul le remodelage persiste.

5.1. Modelage osseux :

Il assure la formation des os in utero et pendant l'enfance jusqu'à la maturité du squelette à l'adolescence .Il résulte de deux mécanismes, l'ossification endochondrale et l'ossification de membrane.

- Ossification endochondrale : Elle assure la formation des os longs chez l'embryon. Les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblastes puis en chondrocytes responsables de la synthèse d'une matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et collagène de type II qui secondairement se calcifie .Ce cartilage calcifié est envahi par des bourgeons vasculaires qui véhiculent les cellules précurseurs des ostéoclastes et des ostéoblastes. Ce cartilage calcifié est ensuite colonisé par des ostéoblastes qui synthétisent un tissu osseux immature de texture tissée. Ce tissu osseux immature est finalement résorbé par les ostéoclastes et remplacé par un tissu osseux lamellaire [18].
- Ossification de membrane : Elle siège au niveau des os plats et, contrairement à l'ossification endochondrale, les cellules mésenchymateuses se différencient directement en ostéoblastes qui élaborent une matrice osseuse de texture tissée. Plus tard, à l'issue d'une séquence classique de remodelage, cet os tissé est progressivement remplacé par un os mature lamellaire [19].

5.2. Remodelage osseux :

Ce processus permet de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux et d'assurer l'homéostasie minérale [20]. La séquence du remodelage osseux se déroule selon une chronologie bien précise en un même site résultant de l'activité d'une unité multicellulaire de base. Cette activité de remodelage donne naissance aux unités de base du tissu osseux appelées ostéons dans l'os cortical et unités

structurales élémentaires dans l'os spongieux. Elle débute par une phase d'activation des ostéoclastes qui conduit à la résorption osseuse suivie d'une phase de transition qui aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices, puis à la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse. À chaque instant, environ 5% des surfaces intracorticales et 20% des surfaces trabéculaires sont le siège d'un remodelage.

Ce processus implique un couplage étroit entre la phase de résorption et la phase de formation. La durée moyenne d'une séquence de remodelage est de 4 à 6 mois.

III. Anatomopathologie

1. Anatomopathologie de l'os :

- **Macroscopie :**

Les études de BULLOGH [21], effectuées sur des autopsies de jeunes enfants montrent que les os sont fragiles et friables et que les épiphyses apparaissent nettement élargies par rapport au reste de l'os. Les centres d'ossification secondaire sont déformés et contiennent des petits nodules cartilagineux de 1 à 4 mm de diamètre et les surfaces articulaires sont irrégulières. Les cartilages de conjugaison peuvent être normaux ou présenter des anomalies effaçant tout ou partie de leur contour.

Une coupe transversale de la diaphyse montre :

- Un périoste d'épaisseur normale
- Une corticale très mince, pouvant manquer à certains endroits
- Un canal médullaire élargi
- Une spongieuse très vascularisée.

▪ **Microscopie :**

Chez les enfants présentant une ostéogenèse imparfaite, L'épaisseur de l'os est réduite, du fait du ralentissement de la formation osseuse. Les travées osseuses sont moins nombreuses et sont anormalement fines [22].

Les ostéoblastes produisent moins de structure osseuse, le taux global de la formation osseuse dans le compartiment trabéculaire est amplifié, du fait de l'augmentation du nombre d'ostéoblastes. Cependant, ceci n'aboutit pas à un net gain de masse osseuse trabéculaire, car l'activité de résorption osseuse est également accrue [23].

2. Anatomopathologie des autres tissus :

▪ **OEil :**

La coloration bleue de la sclérotique est rapportée à une diminution de son épaisseur [24,25], Chan et Coll. [26], ayant trouvé une diminution de l'épaisseur de la cornée de 25% et de 50% pour la sclérotique, ainsi qu'à un défaut de fibres de collagène de l'œil qui ont perdu leur striation régulière et qui présentent une organisation anarchique. Ainsi la sclérotique laisse apparaître les vaisseaux et les pigments choroïdiens sous-jacents lui donnant cet aspect bleuté

▪ **Surdité :**

Les lésions anatomiques mises en évidence dans les surdités de transmission ont été :

- Une palatine de l'étier épaissie, élargie, fixée dans la fenêtre ovale ;
- Un dysfonctionnement des osselets dû à des microfractures ou à leur remplacement par du tissu fibreux ;
- Une hypermobilité articulaire de la chaîne des osselets due à l'hyperlaxité ligamentaire ;
- Une membrane tympanique fine, flaccide, translucide, parfois bleutée [27].

Les causes de l'hypoacousie de perception sont moins bien connues.

▪ **Anomalies dentaires :**

La dentine est caractérisée par une structure irrégulière, hétérogène, traversée par de fins canalicules. Les tubules se présentent en touffes désordonnées. Les odontoblastes sont le plus souvent dépourvus de prolongements odontoblastiques, ou alors ces derniers sont très fins. Les canalicules ont une distribution anarchique.

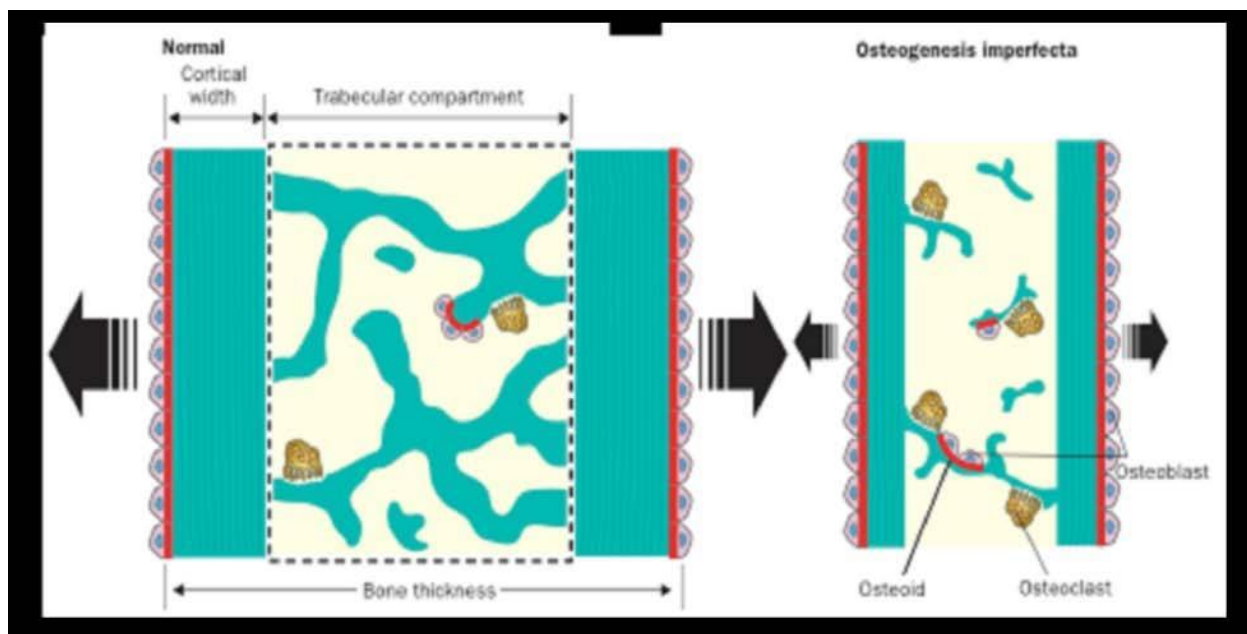


Figure 1 : Résumé des anomalies histologiques osseuses dans l'ostéogénèse imparfaite. [28]

IV. Physiopathologie:

1. Structure du collagène I :

C'est la protéine la plus abondante du corps, elle appartient à la famille des collagènes fibrillaires, elle représente 90% des collagènes, synthétisée principalement dans l'os, la peau, les tendons, les ligaments, la dentine et les sclérotiques.

La molécule du collagène I est formée de 3 chaînes polypeptidiques assemblées en une triplehélice: 2 chaînes alpha 1 et une chaîne alpha 2, codées respectivement par les gènes COL1A1 (située sur le chromosome 17q 21-22) [29], ET COL1A2 (située sur le chromosome 7 q 21-22) [30], grâce aux présences répétitives de résidus glycines. Chacune de ces chaînes possède une structure qui correspond à la fréquence des acides aminés dont elle est constituée.

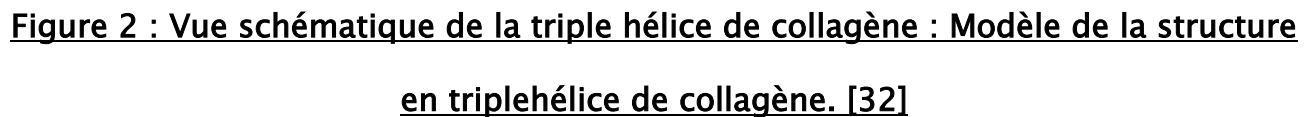
Une chaîne α de collagène est constituée d'un millier d'acides aminés, dont un sur trois est une Glycine. La séquence peut donc être schématisée comme une suite de triplets (Gly-XY) n , où X et Y peuvent être n'importe quel acide aminé, mais qui le plus souvent est la proline ou

l'hydroxyproline, qui constituent 30% des résidus X et Y. [31]

2. Biosynthèse du collagène type I :

En réalité, le collagène de type I est synthétisé par la cellule et sécrété dans la matrice extracellulaire sous forme de procollagène, un précurseur soluble dans le milieu physiologique. C'est le clivage enzymatique des deux domaines globulaires terminaux.

Connus sous le nom de propeptides C et N (fig 3), dont la séquence d'acides aminés n'est pas constituée d'une répétition de triades Gly-X-Y, qui va donner la molécule de collagène proprement dite, aussi nommée « tropocollagène ». Cette molécule est, elle, insoluble dans les conditions et concentrations physiologiques et



3. Anomalies moléculaires dans l'ostéogenèse imparfaite :

La majorité des cas d'ostéogenèse imparfaite est associée à une mutation d'un des gènes codant pour le collagène de type I, soit pour la chaîne alpha1 (COL1A1) soit pour la chaîne alpha 2 (COL1A2) [30].

Trois modes de transmission ont été décrits :

- **Transmission autosomique dominante :**

Dans 90% des cas, le conseil génétique de ces formes confère un risque de 50% pour l'adescendance d'un patient atteint [31].

- **Transmission autosomique récessive :**

Secondaire à des mutations sur des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation du complexe post-transcriptionnel du collagène de type I et le processus intracellulaire.

- **Transmission due à une nouvelle mutation dominante.**

La fréquence relativement élevée de mosaïque germinale parentale (6 et 7%) [34], rend le conseil génétique prudent pour des parents d'un enfant atteint d'une forme apparemment sporadique. Il explique aussi la possibilité d'aggravation à la seconde génération puisqu'un parent porteur d'une telle mosaïque peut présenter une forme très modérée de la maladie et donner naissance à un enfant sévèrement atteint.

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), à l'origine d'une expression phénotypique habituellement plus sévère. Et la distinction entre ces deux anomalies n'est pas absolue.

- **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 [35].

- **Anomalies quantitatives :**

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 [35].

Par ailleurs, il a été identifié récemment 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 [36].

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 long grâcles et de volumineuses métaphyses [37].

V. Données épidémiologiques

1. Age :

L'âge est un élément épidémiologique et pronostique important. L'évolution des déformations des os selon l'âge retentissent sur la mobilité et la croissance en longueur du membre. Nous avons comparé notre étude avec différents auteurs.

Dans notre série l'âge moyen était de 2ans avec des extrêmes allant de 3 mois à 15.

Rauch [19] avait une moyenne d'âge de 8.3 ans avec des extrêmes de 0.2 à 15 ans, l'âge moyen dans la série de Glorieux [25] était de 9 ans avec des extrêmes de 3 à 16 ans.

Type de série	Age moyen	Age inf	Age sup
Notre série			
Rauch [19]	8,3 ans	0,2ans	15 ans
Glorieux [25]	9 ans	3 ans	16 ans

Tableau comparatif de l'âge de diagnostic.

2. Sexe :

Toutes les études ont montrées que la maladie touche filles et garçons, sans prédominance ethnique ou raciale.

On ne retrouve aucune prédominance, on ne peut cependant pas conclure le mode de transmission. En effet les études génétiques montrent que l'OI est essentiellement une maladie autosomique dominante liée à des mutations dans les deux gènes COL1A1, COL1A2, codant pour les chaînes alpha du collagène de type I [35,36].

Dans notre série nous avons noté une nette prédominance féminine, avec 12 garçons et 18 filles.

3. Circonstances de découverte :

Dans notre série, les circonstances de découverte sont dominées par des fractures multiples (soit 83%), suivies par des déformations des membres inférieurs (soit 13%), Ainsi, nous avons noté dans notre série un cas de boiterie.

Toutes les études ont montré que la maladie se manifeste par des fractures ou des déformations, et dans des rares cas le diagnostic est fait en anténatal pour certaines familles avisées avec antécédents de pathologies similaires [35,36,37,38].

VI. Diagnostic positif :

1. Clinique :

La présentation clinique de l'ostéogenèse imparfaite est très vaste, allant de formes légères avec une taille corporelle normale à des déformations osseuses sévères ou des formes létales péri-natales.

On distingue des signes squelettiques et des signes extra squelettiques :

1.1 Signes squelettiques :

▪ Les fractures osseuses :

La fréquence des fractures dépend de la gravité de la maladie présentes dès la naissance dans les formes II et III de Sillence, elles sont une menace constante durant toute la vie.

Dans les formes modérées, le risque de fracture apparaît dès l'âge de la marche, puis diminue après la puberté mais augmente chez les femmes après la ménopause surtout au niveau des vertèbres

Les fractures surviennent après des chocs minimes. Souvent le patient ne peut préciser ni le mécanisme, ni les circonstances, ni la date du traumatisme.

Elles sont accompagnées d'un petit oedème et sont rarement associées à des lésions cutanées ou à une ecchymose. Souvent, on retrouve la notion d'une ou

plusieurs fractures successives qui surviennent pendant le même mois, suivies d'un épisode sans fracture pouvant aller de 18 mois jusqu'à trois ans.

Les vertèbres sont souvent affectées par la fragilité osseuse et les micro-fractures.

La consolidation des fractures se fait généralement sans problème et la guérison est obtenue dans un délai normal.

Dans notre série, tous les patients ont présenté des fractures osseuses multiples au niveau des différents segments osseux. Le nombre moyen de ces fractures était de 4 avec des extrêmes allant de 2 à 11 fractures, on note aussi une différence entre deux frères un avait 4 et l'autre 12 fractures.

Le nombre de fractures par an n'a pas été déterminé vu la non traçabilité au niveau des dossiers. Glorieux [25] rapporte une moyenne de 2.3 fractures par an.

La localisation la plus retrouvée chez nos malades reste le fémur, entraînant un handicap fonctionnel important à la phase initial.

- **Les déformations osseuses :**

À côté des fractures osseuses, des déformations affectent tout le squelette, mais particulièrement les os longs.

Dans les cas sévères, la déformation est spontanée : l'os en grandissant n'est pas capable d'étirer les muscles et parties molles adjacentes. L'os grandit donc en se déformant en « crosse » antéroexterne au fémur (adducteurs et ischiojambiers internes résistant à l'élongation), alors qu'au tibia la déformation est à convexité antérieure ou antéro-interne car la masse musculaire est postérieure ou postéroexterne par rapport au tibia responsable d'un aspect en ' lame de sabre ' [37].

Au niveau du bassin, la fragilité osseuse se traduit par des protrusions acétabulaires.

Le contenu pelvien est ainsi comprimé. Butani et al. [38] Rapportent un cas d'insuffisance rénale par uropathie obstructive secondaire à la compression urétérale.

Le thorax est aussi déformé avec pectusexcavatum ou carinatum.

Le tronc est court en raison des tassements vertébraux, par conséquent les capacités respiratoires sont réduites.

L'incidence des déformations rachidiennes varie de 20 à 80 % tous types confondus [39].

Dans les types I, la brièveté du tronc est essentiellement due à la platyspondylie, alors que dans les types III et IV elle est aussi due aux courbes scoliotiques et cyphotiques [39].

Au niveau du crâne, la macrocéphalie est fréquente. Le front est large et bombé, le visage triangulaire et l'occiput aplati.

Dans notre série, tous les patients ont présenté des déformations osseuses intéressant les membres inférieurs ; 16 patients (soit 55%) ont présenté des déformations des quatre membres ; 12 patients ont présenté une déformation crânienne et Un patient qui a présenté des déformations des membres inférieurs et supérieure avec une légère déformation du thorax



Figure 4 : Déformations chez un enfant de 3ans atteint d'OI

- **La petite taille :**

Elle est fréquente dans l'ostéogenèse imparfaite, sa sévérité dépend du type de l'OI, elle peut être normale ou légèrement diminuer dans le type I, et très sévère dans le type III.

L'insuffisance staturale étant d'autant plus marquée que le traitement orthopédique aura été négligé.

Dans notre série, tout les patients présentent une petite taille inferieure a -2 DS.

1.2 Signes extra squelettiques :

- **Coloration bleuté des sclérotiques [40] :**

C'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. Elle n'a aucune incidence sur la vision.

Dans notre série 6 patients ont présenté ce signe.



Figure 5: Sclère bleutée chez un enfant atteint d'OI.

- **Dentinogenèse 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.

Dans notre série cinq patients ont présenté ce signe.



Figure 6: Dentinogenese imparfaite chez un enfant atteint d'OI.

- **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. Kuurila et al. Préconisent un dépistage auditif dès l'âge de 10 ans répété tous les 3 ans, cinquante-huit pour cent des adultes ayant une ostéogenèse imparfaite ont une perte de l'audition, 20 % d'entre eux la méconnaissent. La surdité peut être de transmission neurosensorielle ou mixte.

Les troubles vestibulaires semblent liés à l'atteinte de l'oreille interne et peu à l'impression basilaire.

Dans notre série aucun de nos patients ne présente une hypoacousie.

- **Hyperlaxité ligamentaire :**

La laxité ligamentaire habituelle peut compromettre la stabilité articulaire.

Cette hyperlaxité ligamentaire peut avoir un retentissement fonctionnel sur la station debout et la marche.

Peut être à l'origine des hernies inguinales, crurales et ombilicales.

Dans notre série 12 patients ont une Hyperlaxité ligamentaire

2. Paraclinique :

1.1. Radiologie standard :

Les principales caractéristiques radiographiques de l'ostéogenèse imparfaite sont : l'ostéopénie, les fractures osseuses et les déformations osseuses. Elles résultent de la fragilité osseuse constitutionnelle, mais aussi de la fragilité osseuse acquise en raison de l'atrophie musculaire et l'immobilisation. Aucun d'entre eux n'est assez précis, mais leur association, avec une histoire clinique évocatrice peut suffire pour confirmer le diagnostic d'OI.

- **Ostéopénie :**

C'est un signe fréquent, mais la densité minérale osseuse peut être normale, notamment chez l'enfant moins de deux ans les images les plus évocateurs sont :

- Amincissement cortical
- Transparence excessive des os longs et des corps vertébraux
- La trame osseuse est anormalement visible.

Dans notre série tout les patients avaient une osteopénie



Figure 7: osteopénie des os de l'avant-bras chez un enfant atteint d'OI.

- **Fractures osseuses :**

La radiographie montre des fractures multiples, à différents stades d'évolution. Ces fractures sont souvent peu ou pas déplacées.

Au niveau des os longs, les fractures osseuses peuvent être transverses, obliques, spiroïdes, diaphysaires ou métaphysaires.

Les tassements vertébraux sont évidents avec l'aspect biconcave des vertèbres et le disque intervertébral plus épais que les vertèbres adjacentes.

Les lésions costales sont fréquentes pendant les premières années de la vie, mais deviennent plus rares avec l'âge. Ces fractures sont difficiles à mettre en évidence par la radiographie standard.

Fractures avulsion apophysaires sont moins fréquentes; elles sont souvent déplacées et parfois bilatérales. Elles impliquent classiquement l'olécrane ou le tubercule tibial, et nécessitent généralement une fixation interne.

Dans notre série tout les patients avaient présentes des fractures multiples

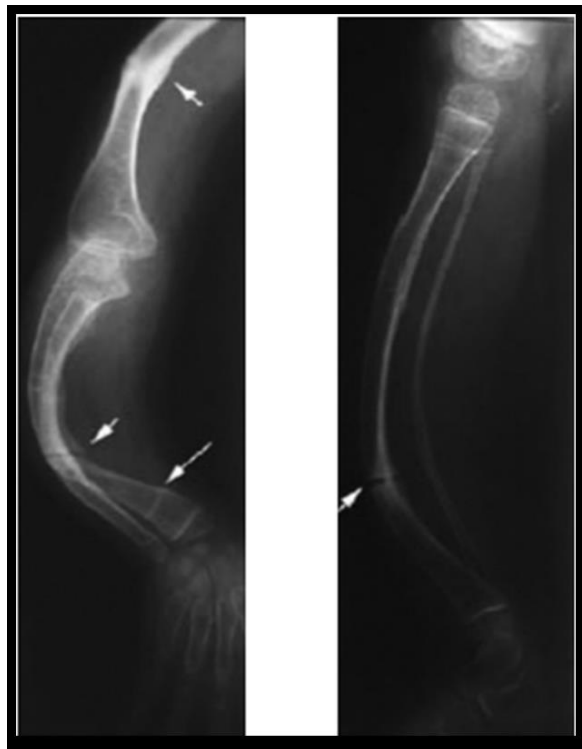


Figure 8: fractures osseuses chez un enfant atteint d'OI.

- **Déformations osseuses :**

Elles touchent le plus souvent le squelette appendiculaire, en particulier les membres inférieurs, mais les membres supérieurs et le crâne peuvent être impliqués. Ces malformations sont dues à la malléabilité excessive de l'os et de la plasticité.

Le crâne présente de nombreux os wormiens correspondant à une mosaïque d'îlots d'ossifications primaires au sein de l'os membraneux.

La radiographie peut montrer aussi un aplatissement de la voûte crânienne avec investigation transversale de la base du crâne.

Les déformations des os longs intéressent essentiellement la diaphyse fémorale qui présente une incurvation antéro-latérale lui donnant un aspect en crosse.

Le tibia présente une incurvation antérieure en « lame de sabre ».

Le péroné apparaît fin, gracile et tortueux.

Les déformations des membres supérieurs sont plus rares : déformation en crosse de l'humérus, incurvation du radius pouvant engendrer une luxation de la tête radiale.

Dans le bassin, la coxa-vara et la protrusion acétabulaire ont été rapportés occasionnellement.

Dans notre série tous les patients ont présentes des déformations avec 40% avaient des os wormiens au niveau du crane.

- **Calcifications "Popcorn" [41]:**

Ils sont plus fréquemment observées dans l'ostéogenèse de type III, dans les régions métaphysaires et épiphysaires du genou.

Dans notre série aucun patients n'avait des calcifications

- Bandes métaphysaires denses :

Elles sont généralement rencontrées chez les enfants atteints d'OI et traités par les Biphosphonates, mais ont été signalées dans le type V de l'ostéogenèse imparfaite indépendamment de tout traitement.

Cette planification préopératoire des différents paramètres radiologiques permet de bien définir l'attitude thérapeutique qui vise le choix de la taille du clou et le nombre d'ostéotomies à réaliser mais qui reste approximative [23].

Les radiographies préopératoires ne permettent pas un calcul exact de la taille du canal médullaire. C'est probablement pour cette raison qu'on n'a pas trouvé dans les autres séries de la littérature des données qui s'intéressent à l'étude radiographique en pré opératoire des patients traités.

1.2. Biologies

1.2.1. Bilan phosphocalcique

En effet l'OI n'entraîne aucune perturbation du bilan phosphocalcique sanguin. Au cours de l'évolution de la maladie, certains cas d'hypercalciurie entraînant des calculs rénaux ont été rapportés dans certaines études, d'où l'intérêt du suivi de la fonction rénale et des ionogrammes urinaires [42].

Dans notre série un seul cas d'une légère hypocalcémie est noté, ainsi ce taux et corrigé au cours du suivi Glorieux, Rauch et al [19,24] n'ont pas rapporté de cas d'hypo ou hypercalcémie avant le traitement, aussi même résultats consolidés chez Forin [18] et al 2 à 7% de cas d'hypocalcémie concomitante au traitement est décrite dans différentes études.

La mesure de la concentration urinaire du calcium et surtout le rapport calcium / créatinine urinaire est un excellent moyen de suivi Forin [18] rapporte une dégression de 25 à 75 % avant et à la fin du traitement.

Rauch [19] rapporte une diminution significative du rapport au cours de la première année du suivi

Dans notre série aucun patient malheureusement n'a bénéficié de ces mesures.

1.2.2. PAL PTH et vitamine D

Le dosage des phosphatases alcalines est un moyen essentiel surtout pour écarter certains diagnostic différentielle, dans toutes les études confondus le taux de phosphatase alcaline était normal durant tout le traitement mais avec une légère diminution par rapport au taux initial tout en restant dans la fourchette normale.

Dans notre série un seul cas de PAL élevé est noté, probablement le dosage est fait en période post fracturaire, le dosage au cours du suivi était normal pour tous les enfants avec une labilité temporaire.

Le dosage de la vitamine D et la parathormone est un élément du diagnostic qui n'est pas toujours obligatoire, mais il permet d'écarter certains diagnostics différentiels.

Chez Forin, Rauch et al ces paramètres étaient normaux avant, au cours et après traitement [18,19].

Dans notre série le dosage de la PTH et vit D est fait chez 10 enfants et revenu normal

VII. Classification

L'O.I est une maladie génétique qui regroupe un ensemble d'affection de gravité variable toutes caractérisées par une fragilité osseuse.

Sillence a proposé en 1979 une classification encore largement adoptée qui identifie quatre types principaux. Elle est basée sur la sévérité des cas cliniques et la présence ou non de signes extra-squelettiques [19,23].

Bien que cette classification ne reflète pas adéquatement l'hétérogénéité de ce syndrome, elle demeure utile pour guider le conseil génétique, le pronostic et les décisions thérapeutiques [18,19].

Les données récentes de la génétique moléculaire sur le collagène confirment cette hétérogénéité clinique.

En effet, la majorité des individus atteints d'un des quatre types classiques d'O.I possèdent une mutation dans un des gènes codant pour le collagène de type I. Toutefois, pour une proportion significative de ces patients, aucune mutation n'a pu être identifiée. C'est ainsi que Rauch et Glorieux en 2004 ont complété la classification proposée par Sillence en introduisant les types V, VI et VII dans lesquelles aucune mutation génétique n'a été identifiée [23,45].

Récemment une nouvelle mutation apparue LEPRE 1 conduisant au 8ème type OI, qui reste en cours d'étude

1. L'OI de type I [18,19,23]

L'OI de type I inclut les individus atteints d'une fragilité osseuse légère. La transmission héréditaire se fait selon un mode autosomique dominant. Les fractures sont peu communes à la naissance, les premières survenant généralement entre l'âge de six mois et deux ans, ce qui correspond au début de la marche et des premières chutes. Généralement, les patients fracturent les os moins de deux fois par année et cette fréquence diminue progressivement après la puberté. Des déformations des os longs peuvent apparaître et sont généralement légères et limitées à une courbure des tibias. Des fractures par compression de la colonne vertébrale apparaissent parfois chez les enfants pré-pubères mais causent rarement des scolioses.

Les radiographies du crâne permettent de visualiser des os wormiens caractéristiques. La croissance se fait généralement à l'intérieur des valeurs normales.

Les manifestations extra-articulaires incluent des sclérotiques bleutées qui peuvent perdurer jusqu'à l'âge adulte, elle est observé chez 80 % des sujets, l'hyperlaxité ligamentaire est habituelle, la dentinogenèse imparfaite est présente chez un sujet sur 4, ainsi que 40% des adultes présentent une surdité.

Dans notre série 15 patients avaient le type I OI

2. B. L'OI de type II [18,19,23,45]

L'OI de type II est une forme de fragilité osseuse à transmission autosomique dominante. Il s'agit du type d'OI le plus sévère, souvent diagnostiquée en anténatal, la majorité des nourrissons étant mort-nés et ayant parfois un aspect caractéristique de l'anasarque foeto-placentaire, ou décèdent d'une insuffisance respiratoire dans quelques heures après la naissance. Sauf très rares exceptions, les enfants qui ne meurent pas immédiatement après la naissance, ne survivent pas plus de quelques semaines. Les mutations des gènes de collagène sont des nouvelles mutations chez la grande majorité de ces enfants.

Les bébés atteints d'OI de type II sont petits pour leur stade de développement et très hypotoniques. Les membres sont courts et très déformés avec des courbures sévères. Les os du crâne sont très mous, montrant des signes d'un moulage important et les enfants ont souvent un petit menton et des sclérotiques bleues foncées.

Les observations radiologiques sont très caractéristiques avec de multiples fractures avant et pendant l'accouchement. Le squelette est très peu minéralisé, surtout les os du crâne et du massif facial. Les os des membres sont très courts, larges et ont une apparence froissée caractéristique avec des cortex très minces.

Le thorax est typiquement petit et les côtes très courtes et larges avec une apparence en chapelet résultant de fractures multiples ce qui cause une insuffisance respiratoire.

3. L'OI de type III [18,19,23]

L'OI de type III est la forme la plus sévère compatible avec la survie du patient. C'est un désordre à transmission dominante caractérisé par une insuffisance staturale sévère, des déformations progressives des membres, et un faciès triangulaire dû à une macrocéphalie et à un petit menton.

Le crâne est mou à la naissance et tend à se déformer pendant les premiers mois de vie. Les sclérotiques, bleues chez le nourrisson, peuvent devenir plus blanches avec l'âge. 80% des patients présentent une dentinogenèse imparfaite. Dans ce groupe d'individus, les anomalies squelettiques sont très sévères.

A la naissance, on observe fréquemment de multiples fractures pré et post-natales et les nombreuses fractures des côtes peuvent causer une détresse respiratoire.

Bien que la fragilité diminue avec l'âge, le risque de fracture restera élevé même à l'âge adulte. Des déformations des membres sont fréquemment observées à la naissance avec une courbure des fémurs et des tibias. Avec le temps, les fractures récurrentes ainsi que la pression exercée par la force de gravité et par la traction des muscles entraîneront une aggravation des déformations. Ceci limite la mobilité et l'autonomie des individus atteints d'OI de type III, les confinant souvent pour la vie à une chaise roulante.

Les examens radiologiques révèlent des anomalies considérables à la naissance et durant la petite enfance. Les os sont souvent courts et larges avec une apparence froissée comme l'OI type II. La sévérité est toutefois moindre. Avec la croissance, les os montrent de multiples angulations, les diaphyses ont tendance à devenir très étroites et les métaphyses deviennent larges et irrégulièrement minéralisées provoquant une apparence en « pop-corn ». Sur les radiographies du crâne on observe des os wormiens caractéristiques. Les déformations de la colonne vertébrale peuvent être très sévères avec une platyspondylie et des scolioses progressives, provenant de multiples fractures par compression, et des déformations des vertèbres. Les déformations du rachis peuvent à long terme entraîner une insuffisance cardio-respiratoire progressive pouvant provoquer la mort. La croissance est nettement retardée, avec une taille définitive aussi basse que 100cm.

Dans notre série 5 cas soit 17% des enfants présentaient ce type d'OI.

4. L'OI de type IV [18,19,23]

L'OI de type IV représente un groupe hétérogène de patients avec un large éventail de formes cliniques. Les critères d'inclusion, tels que décrits par Silience, sont une anomalie modérée du squelette, des sclérotiques blanches et une transmission en mode autosomique récessif ou dominant.

Les sclérotiques peuvent être gris-bleutées, mais blanchissent le plus souvent avec l'âge. Des fractures sont fréquemment présentes à la naissance et se produisent les premiers mois de vie. Leur fréquence reste très élevée durant l'enfance, mais diminuent de façon significative à l'âge adulte. La courbure des os augmente en intensité avec l'âge et rend souvent nécessaire une correction chirurgicale de la déformation. Les fractures vertébrales par compression sont fréquentes, mais les déformations de la colonne et les scolioses ont tendance à être moins sévères. On peut voir des os wormiens caractéristiques sur les radiographies du crâne. Le retard de croissance est modéré, avec une taille finale moyenne d'environ 120cm, et la dentinogenèse imparfaite est présente dans 60% des patients.

Dans notre série 10 patients soit 33% avaient ce type OI

5. L'OI de type V [18,19,23,24]

L'OI de type V est un trouble de fragilité osseuse modéré à sévère, sans signes extra-articulaire, à transmission autosomique dominante et qui est associée à des déformations variables des os longs. Les caractéristiques distinctives de l'OI type V incluent la formation de cals osseux hypertrophiques suite à une fracture, une pronation et une supination limitées de l'avant-bras due à la calcification de la membrane interosseuse entre le radius et le cubitus et qui peut être associée à une luxation de la tête du radius, et la présence d'une bande métaphysaire dense aux rayons X immédiatement sous les plaques de croissance. La calcification de la membrane interosseuse peut parfois être observée entre le tibia et le péroné, mais

celle-là n'a aucune conséquence fonctionnelle. Les déformations de la colonne vertébrale et les os wormiens du crâne sont presque toujours présents. Les sclérotiques bleues et la dentinogenèse imparfaite par contre ne sont pas observées chez les patients atteints d'OI type V.

F. L'OI de type VI [18,19,23,25]

L'OI de type VI est un trouble squelettique de phénotype modéré à sévère avec un mode de transmission héréditaire incertain. Les sclérotiques sont blanches et il n'y a aucun os wormien dans le crâne et aucune dentinogenèse imparfaite.

Ce qui caractérise ce type d'OI est la présence d'ostéomalacie, qui se définit par une augmentation du tissu osseux non minéralisé = ostéoïde, observé sur les biopsies de la crête iliaque, et ce sans rachitisme radiologique et sans anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de l'hormone parathyroïde ou de la vitamine D.

6. L'OI de type VII [18,19,23,24,29,46]

L'OI de type VII est une forme de fragilité osseuse modérée à sévère à transmission autosomique récessive uniquement présente dans une communauté consanguine isolée des Premières Nations au Québec, Canada. Les individus atteints ont des fractures fréquentes jusqu'à la fin de la puberté associées à des déformations progressives du squelette. Le tableau clinique inclut un raccourcissement des humérus et des fémurs accompagné d'une déformation marquée en coxa vara du col du fémur. Les sclérotiques bleues, la dentinogenèse imparfaite et la dysmorphie faciale sont toutes absentes. Des analyses de liaison ont permis de localiser la mutation sur le bras court du chromosome 3 entre les loci 3p22 et 3p24. Une mutation dans les gènes codant pour le collagène ne peut donc pas être responsable de cette anomalie, mais aucun autre gène candidat n'a encore pu être identifié. A la biopsie osseuse, l'OI de type VII a une apparence similaire à celle de l'OI type I.

La classification des patients de notre série est basée sur celle de SILLENCE selon des critères purement cliniques, on retrouve une majorité du type I

Dans notre série, la recherche ces marqueurs génétiques n'a pas pu être réalisés, ce qui rend biaisée la détermination du type d'OI, même si l'absence de marqueurs n'exclut pas le diagnostic.

La majorité des études retrouve la prédominance du type III chez la population pédiatrique, Rauch et al [19] trouve que le type III représente 42 %, 33% chez Glorieux et al [25]

Type	Sévérité clinique	Tableau clinique
I.	Légère	Taille normale ou un peu diminuée ; sclérotique bleue; pas de DI
II.	Mort périnatale	Fractures multiples des cotes et des os longs à la naissance ; déformations majeures ; crane déminéralisé à la radio ; sclérotiques sombres
III.	Déformationssévères	Très petite taille ; visage triangulaire ; déformation du rachis ; sclérotiques bleues ou grises : DI
IV.	Déformationsmodérées	Insuffisance staturale légère ou modérée ; déformationsmodérées du rachis ; sclérotiques grises ou blanches ; DI
V.	Déformationsmodérées	Insuffisance staturale légère ou modérée ; luxation de la tete radiale ; ossification de la membrane interosseuse : cals hypertrophiques ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VI.	Déformationsmodérées à sévères	Insuffisance staturale modérée ; scoliose ; accumulation d'os ostéoïde ; sclérotiques blanches ; pas de DI
VII.	Déformations modérées	Insuffisance staturale moyenne ; humérus et fémurs courts ; coxa vara ; sclérotique blanche ; pas de DI

Tableau : Classification de l'OI selon Silience complétée par Glorieux [25]

VIII. Diagnostics différentiels

Sur les données cliniques regroupées, la plupart de nos patients présentent un retard statural, des fractures, des déformations et des sclérotiques bleutées.

Cette présentation clinique peut être présente dans d'autres affections.

Raccourcissement et courbures des os	Fragilité osseuse
Chez le nouveau-né: Dysplasies osseuses - Achondroplasie - Achondrogénèse - Dysplasie thanatophore - Dysplasie campomélrique Troubles métaboliques - Hypophosphatase - Gangliosidose - Maladie de Caffey Chez nourrisson et enfant : - Dysplasie métaphysaire de Jansen - dysplasie fibreuse des os - Rachitisme	Chez le nouveau-né et nourrisson - Mauvais traitements - ostéopénie du prématuré - Hyperparathyroïdie néonatale - Syndrome de Menkes - Carence en cuivre - Cutis laxa - Geroderma osteodysplastica Chez l'enfant et l'adolescent - Troubles gastro-intestinaux: - Maladie claqué - Maladie de Crohn Troubles oncologiques - Leucémies aiguës Troubles endocriniens - Syndrome de cushing - Hyperthyroïdie - Hyperparathyroïdie primitive Troubles métaboliques - Homocystinurie - Cystinose - Hypophosphatase Troubles ostéo-scléreux et ostéostoses - Ostéopétrose - Pyknodysostose - Dysostresclérose Autres : - Osteoporose juvénile idiopathique - Immobilisation chronique

Tableau : Diagnostics différentiels de l'ostéogénèse imparfaite[27].

Plusieurs atteintes du squelette peuvent être confondues avec l'OI, surtout en cas de fractures à répétition.

1. Fractures multiples sans ostéoporose

Syndrome de Silverman ou le syndrome des enfants battus [50] : Est le principal diagnostic différentiel de fractures à répétitions, et forcément d'âge différent chez ces enfants, soulève l'éventualité de maltraitance avec toute sa dimension médico-légale.

En effet, en 1946, Caffey décrit l'association fréquente chez le nourrisson de fractures multiples avec des hémorragies intracrâniennes et de nombreuses ecchymoses. Il propose que cette association provienne de traumatismes répétés infligés par des personnes qui prennent soin de l'enfant. Silverman et Kempe décrivent plus tard en détail les caractéristiques cliniques et radiologiques du syndrome qu'ils appellent le syndrome de l'enfant battu.[43] En raison du risque élevé de complications et de décès s'il passe inaperçu, le diagnostic d'enfant battu doit être considéré chez tout enfant qui se présente avec des fractures.

Vu les présentations cliniques très similaires, il est très souvent délicat de faire la part de chose. Les parents, souvent, ne signaleront pas un incident pouvant expliquer une fracture, ou décriront un incident vague et inapproprié. Très souvent, ils attendront un délai avant de demander une aide médicale.

La localisation des foyers des fractures (crâne, os longs, cotes parfois) peuvent prêter également à confusion.

Certains éléments peuvent cependant aider à faire la part des choses, et éviter une très préjudiciable erreur de diagnostic.

La présence d'os wormiens sur le crâne, la teinte bleutée des sclérotiques, le terrain familial, doivent orienter vers une OI.

Cependant, certaines localisations apportent une forte présomption en faveur d'enfants battus : fracture de la clavicule, du bassin, des métacarpiens, des phalanges. Une fracture vertébrale par tassement qui ne peut provenir que d'un traumatisme violent, ne devra pas être confondue avec une réduction de la hauteur, fréquente dans l'OI. La présomption sera d'autant plus forte que des lésions cranio-encéphaliques ou viscérales seront associées. En cas de doute, la densitométrie osseuse peut aider [49].

Toutefois il ne faut pas perdre de vue que même un enfant atteint d'OI peut être victime d'abus.

2. Ostéoporoses primitives de l'enfant

Les ostéoporoses primitives de l'enfant sont un diagnostic différentiel classique de l'ostéogenèse imparfaite. [51]

1.1. Ostéoporose idiopathique juvénile :

L'ostéoporose idiopathique juvénile est une ostéoporose transitoire non héréditaire de l'enfant, sans signe extra squelettique. Elle touche les garçons et filles âgé de 7 à 12 ans.

La guérison spontanée survient après 3 à 5 ans d'évolution. Des déformations du rachis et une incapacité fonctionnelle sévère peuvent persister.

1.2. Syndrome d'ostéoporose-pseudogliome :

Le syndrome d'ostéoporose-pseudogliome est caractérisé par une faible masse osseuse, des fractures fréquentes, des déformations des membres, une hyperlaxité ligamentaire et une petite taille. L'atteinte de l'œil (pseudogliome de la rétine, glaucome et hyperplasie du corps vitré) est spécifique et à l'origine d'un handicap visuel important.

1.3. Syndrome de Cole–Carpeneter :

Le syndrome de Cole–Carpenter est une maladie à transmission et défaut génétique inconnus, caractérisée par une ostéoporose et une fragilité osseuse sévère, une petite taille, une hydrocéphalie, une craniosténose entraînant une acrocéphalie et exophtalmie.

1.4. Dysplasie fibreuse panostotique :

La dysplasie fibreuse panostotique est la forme extrême de la dysplasie fibreuse polystotique. La sévérité de la fragilité et des déformations osseuses et la petite taille ressemblent cliniquement à l'ostéogénèse imparfaite type III.

En radiologie, les lésions osseuses sont lacunaires et la trame osseuse est irrégulière. Le taux sanguin bas du phosphore, normal chez les patients ayant une ostéogénèse imparfaite, est typique de la dysplasie panostotique.

1.5. Hyperphosphatasie :

L'hyperphosphatasie ou maladie de Paget juvénile est caractérisée par un turn over osseux extrêmement élevé. Le taux sérique de phosphatases alcalines est très élevé.

La fragilité osseuse est sévère, les diaphyses osseuses sont larges.

1.6. Hypophosphatasie :

L'Hypophosphatasie a une expression clinique très variable, peut se manifester soit par un décès à la période néonatale (par absence de minéralisation osseuse) ou par des fractures pathologiques de l'adulte, témoignant d'une fragilité osseuse modérée à sévère. Le taux sérique de phosphatases alcalines est très bas.

1.7. Syndrome de Bruck :

Le syndrome de Bruck associe une ostéoporose variable, une fragilité osseuse, une arthrogrypose et parfois des pterygia des membres.

3. Ostéoporose secondaire de l'enfant

Les ostéoporoses secondaires de l'enfant peuvent être iatrogènes (corticoïdes, héparine), carentielles (carence en cuivre), endocriniennes, d'origine digestive ou en relation avec une hémopathie.

IX. Traitement

Il s'agit d'une approche multidisciplinaire, associant une prise en charge médicale, chirurgicale, une rééducation fonctionnelle et un suivi psychosocial en vue d'une réinsertion.

1. Traitement médical de l'OI : l'avènement des biphosphonates

Les enfants atteints d'OI ont souvent des fractures qui entraînent de la douleur, des déformations et une incapacité. Désespérées les familles et les médecins traitants de ces enfants ont essayé une multitude de traitements pour réduire le taux de fracture et améliorer la qualité de vie de ces derniers. En 1981, Albright a passé en revue la littérature scientifique sur les traitements de l'OI. Il a analysé 96 rapports décrivant 20 approches thérapeutiques différentes, allant des hormones (calcitonine, cortisol, estrogènes, androgènes, hormone de croissance, hormones parathyroïdiennes, thyroxine et extrait de thymus) aux vitamines A, C, D et minéraux (aluminium, calcium, fluorure, phosphate de magnésium et strontium), en passant par l'arsenic, l'irradiation, l'acide chlorhydrique dilué, l'extrait de l'os de veau et lait de chèvres ovariectomisées.

Dans 67 rapports portant sur 20 thérapies différentes, on prétendait avoir des résultats positifs. Aucune de ces thérapies n'a toutefois été évaluée par une étude clinique, et avec le temps, aucune ne s'est avérée être un traitement efficace de l'OI [52].

2. Les biphosphonates mode d'action et structure :

Le progrès médical le plus significatif dans le traitement de l'OI a été l'introduction de la thérapie aux bisphosphonates.

Les biphosphonates sont des analogues du pyrophosphate, un régulateur endogène de la minéralisation. Leur structure est basée sur une liaison phosphate-carbone-phosphate (P-C-P) qui rend ce composé chimique très stable.

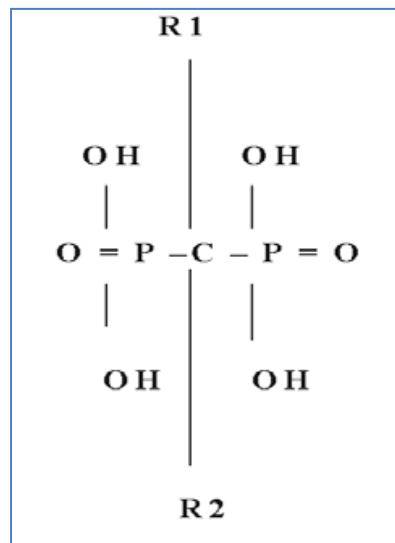


Figure 8 : Structure biochimique commune des biphosphonates

Une fois dans le sérum, les bisphosphonates se lient fortement aux cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium) de l'os, créant à l'intérieur de l'os des concentrations localement actives du produit. L'action anti-résorptive des bisphosphonates résulte d'une perturbation directe de l'activité des ostéoclastes, cellules de la résorption osseuse.

La fraction de bisphosphonates liée à l'hydroxyapatite sert de réservoir du médicament. Au fur et à mesure que la section de tissu osseux contenant les bisphosphonates est résorbée, le médicament est relâché et redevient actif sur les ostéoclastes. Par conséquent, les bisphosphonates ont une demi-vie très longue, et ils restent actifs plusieurs années après l'administration de la dernière dose [53].

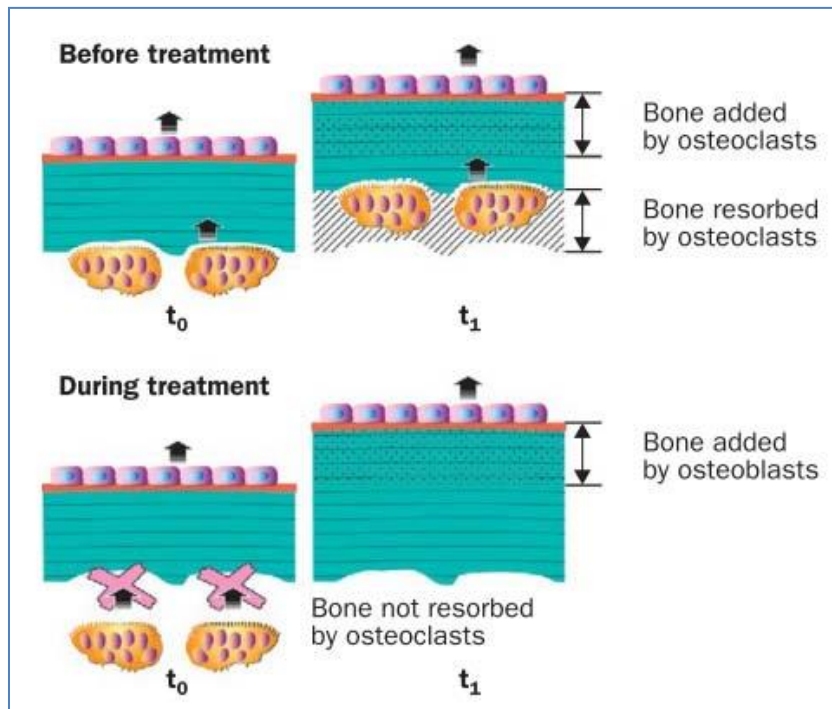


Figure 9 : mode d'action des biphosphonates [54]

3. Résultats cliniques du traitement par Biphosphonates :

Notre étude s'intéresse aux biphosphonates qui sont le traitement de 1^{er} intention dans OI de l'enfant Et plus précisément à L'acide zolédronique qui appartient à une nouvelle classe de BP disant de 3^{eme} génération

Le pamidronate fut le premier BP utilisé il serait intéressant de revenir sur les premières études cliniques réalisées sur les effets de ce traitement sur l'OI.

En 1987, Devogeleur et al ont décrit une « amélioration clinique et radiologique remarquable » chez une fillette de 12ans atteinte d'OI et traitée pendant 12 mois avec du Pamidronate par voie orale [55].

Les effets du Pamidronate dans l'OI n'ont toutefois pas été étudiés systématiquement avant 1998, lorsque Glorieux et al décrivent l'administration cyclique de Pamidronate chez des enfants atteints d'OI sévère. Dans cette étude basée sur l'observation, 30 enfants sévèrement atteints, âgés entre 3 à 16ans ont reçu du Pamidronate pendant 1,3 à 5ans [56,57].

Plusieurs paramètres ont été significativement améliorés chez ces enfants. Le nombre de fractures confirmées par radiographie a décru de 1,7 par enfant par année. On a remarqué aussi une augmentation de la DMO de 42%, et une réduction des indices de la résorption et de la formation osseuse. La mobilité des patients a augmenté et tous les enfants ont signalé la disparition des douleurs chroniques et de la fatigue [58].

Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs.

En 2000, Plotkin et al ont rapporté les résultats de l'administration du Pamidronate à des enfants âgés de moins de 3ans à l'hôpital Shriners (Canada) [99].

Le traitement a été administré pour prévenir le retard de croissance et les déformations invalidantes des membres et de la colonne vertébrale.

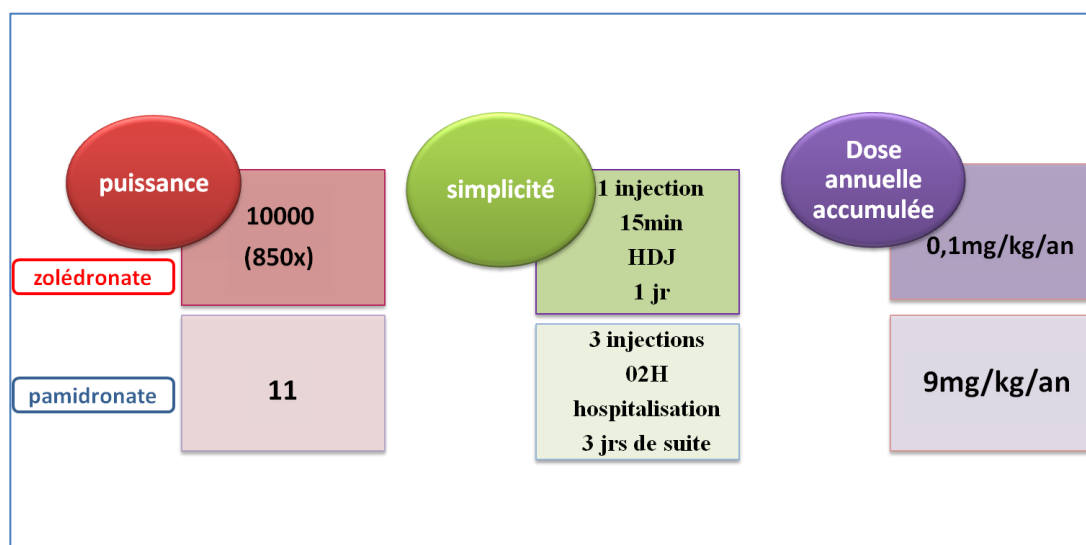
Neuf enfants atteints d'OI et âgés de moins de 2 ans, ont été traités avec du Pamidronate tous les 1,5 à 3 mois, pendant 12 mois. Le groupe témoin était constitué de patients OI d'âge et de sévérité similaires ne recevant pas de Pamidronate. Le taux de fracture du groupe traité (2,6/an) était plus bas que celui du témoin (6,3/an). Une diminution de la douleur osseuse et une nette amélioration à la DMO a également été notée [92].

Nos indications pour la mise en route du traitement étaient les formes sévères d'OI, et les formes de type I présentant des douleurs osseuses chroniques et des fractures à répétitions.

Tous les paramètres cliniques et radiologiques sont améliorés après traitement par pamidronate intra veineux ; reste à confirmer les paramètres ostéodensitométriques.

Actuellement Le zolédronate est de plus en plus utilisé , en raison de sa puissance : 850 fois plus puissant que le pamidronate de sa simplicité d'administration (1 injection de 15 minutes à HDJ , contre 3 injections de 2H en

hospitalisation complète pour le pamidronate) et sa dose annuelle accumulée



De nombreuses études depuis glorieux 2008 jusqu'à Barros 2012 : ont également démontré les effets bénéfiques de l'acide zoledronique en comparaison au pamidronate avec une augmentation plus importante de la DMO et une réduction du nombres de fractures dans le groupe traité par acide zolidronique par rapport au groupe traité par le pamidronate, comme résumées dans ce tableau

Safety and efficacy of treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfect

Auteurs	Type d'étude	Nb	Type OI	Age moyen	Zolédronate (dose,durée)	Densité osseuse DMO	Nb fracture
-Glorieux et al. 2008	ERC AZ & PAM	150	III IV I	8,5	0,025-0,05mg/kg	DMO AZ & PAM	
-Panigrahi et al. 2010	Rétro spective	5	III	3,5	2-4mg (1-3ans)	DMO 38% Z score -5,86 à -4,28	4,4à2,2 /an
-Vuorimies et al. 2011	Rétro spective	17	I	10,1	0,05mg/kg (1-3ans)	Z score -2 à -0,7	73à10
-Barros et al. 2012	ERC prospectif AZ & PAM	12	I III IV	6,1	0,025-0,05mg/kg (1an)	DMO 67% Z score -5,3 à -3,8 PAL	

Confirmé par le dernier article publié en 2019



Dans notre étude tous nos patients ont été traités par le zolédronate par voie intra veineuse

4. Les indications du zolédronate :

Le zolédronate est un traitement dont l'efficacité a été prouvée dans plusieurs études. Ses indications restent cependant très controversées [60]

Faut-il traiter systématiquement tout patient atteint d'OI ? A quel âge démarrer le traitement ? Pour quelle durée ? Quand l'arrêter ?

Toutes ces questions suscitent encore des débats. + + + + +

1.1. Quels patients à traiter ?

De récentes études remettent en cause le traitement systématique de tous les patients atteints d'OI [75].

Il a été en effet prouvé que les enfants présentant des formes modérées avec peu ou pas de symptômes n'avait aucun bénéfice à recevoir un traitement aux bisphosphonates.

La méconnaissance actuelle de tous les effets indésirables engendrés par un traitement de longue durée, rend ces indications d'autant plus importantes à

reconsidérer.

Dans notre série, les indications rejoignent les indications de la littérature chez Rauch, Glorieux et al, les formes qui bénéficient du traitement sont les formes sévères type III et IV et le type I qui présente des douleurs chroniques ou des déformations sévères.

1.2. A quel âge démarrer le traitement ?

La plupart des études réalisées portent sur des enfants dont le traitement a été démarré à partir de 2 ans.

La maladie étant congénitale, il semblait logique d'essayer de démarrer le traitement le plus tôt possible [19, 62,65].

En effet, certaines séries dans lesquelles le traitement a été administré à des âges précoces ont donné des résultats très encourageants sur le plan algique, mais également pour la croissance et le taux de fracture.

Les études portant sur l'adulte sont également unanimes quand au bénéfice qu'apporterait les bisphosphonates.

Dans notre série, le traitement est administré dès le diagnostic de la maladie à n'importe quel âge.

1.3. L'arrêt du traitement par le zolédronate :

Les indications et les bénéfices du traitement au zolédronate restent relativement bien documentés.

Cependant, on sait peu de choses sur l'arrêt du traitement et sur le suivi subséquent de ces patients, et un protocole reste à établir.

La durée du traitement reste en effet très controversée. Il semblerait que le gain après 4-5ans ne serait pas important, et la plupart des études conseillent une approche thérapeutique au cas par cas en absence de consensus [75].

Selon certaines études, il peut être en effet bénéfique pour les enfants atteints d'OI de suspendre le traitement au zolédronate après quelques années d'administration, car l'effet de l'utilisation prolongée de bisphosphonates sur le squelette en croissance reste incertain.

Il n'existe à ce jour aucune preuve étayant la poursuite à long terme ou l'arrêt de traitement par zolédronate .

Dans notre série, tous les enfants reçoivent le traitement jusqu'à ce jour-là.

5. Traitement chirurgicale

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, comme on l'aura retrouvé dans nos observations.

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 [65,66].

Concernant l'approche chirurgical, le risque d'anesthésie n'est pas négligeable (fractures, intubations difficile, détresse respiratoire...) d'où la nécessité d'une équipe entraînée.

▪ Os longs :

Les plaques vissées sont contre-indiquées en cas d'OI (risque de fractures...). Les clous télescopiques sont les plus utilisés chez l'enfant. Leur petite taille (de 3,2 mm à 6,4mm) permet une adaptation pour chaque os. Ils peuvent être introduits par voie transcutanée avec respect du cartilage de conjugaison. Leur propriété

d'allongement n'altère pas la croissance [67].

Une fois celle-ci achevée, ils peuvent être remplacés par des clous classiques. L'enclouage permet une nette diminution du nombre de fractures, une correction des déformations, et une reprise de l'autonomie. Pour les type III et IV, les études conseillent l'intervention dès l'âge de la marche.



Figure 10 : clou télescopique mis en place

- **Rachis :**

Le corset est de maniement difficile en cas d'OI (moulage difficile sur un thorax mou, complications respiratoires...). La chirurgie, notamment l'arthrodèse vertébrale postérieure reste le traitement de choix, elle stabilise et permet la position assise chez le patient en fauteuil roulant [68].

- **Quand intervenir ?**

Si l'angle de Cobb est moins de 20° on se contente d'une expectative. Pour le type I et IV l'arthrodèse est indiquée pour un angle supérieur ou égale à 45°. Pour le type III très déformant, l'arthrodèse est indiquée pour un angle supérieur ou égal à 30°.

X. La réadaptation chez le patient atteint d'OI

Suite à l'introduction des biphosphonates et à l'utilisation de techniques de chirurgie plus efficaces (qui ont réduit les périodes d'immobilisation), le rôle du physiothérapeute et de l'ergothérapeute dans le traitement de cette maladie est devenu plus important. Dans les années 80 et au début des années 90, les enfants atteints d'OI sévère suivaient rarement un programme de réadaptation. Les thérapeutes tout comme les parents hésitaient à manipuler les patients.

Les nouveaux traitements médicaux et les nouvelles techniques chirurgicales ont permis de réduire la fragilité de ces enfants et, par la même occasion, l'anxiété des personnes prodiguant les soins.

La prise en charge rééducative a 3 buts principaux :

- Favoriser l'acquisition des niveaux d'évolution motrice.
- Faciliter toute activité motrice spontanée ou aidée.
- Optimiser l'indépendance fonctionnelle pour assurer l'autonomie, la socialisation et la qualité de vie.

La rééducation est modifiée mais non interrompue par les fractures itératives et les interventions chirurgicales.

1. Renforcement et conditionnement musculaire

La fonte musculaire due à l'immobilisation suite à une fracture peut entraîner d'autres fractures. Il est donc nécessaire de maintenir une force musculaire adéquate afin d'améliorer l'activité physique, et réduire le risque de fracture. [68] :

Après un échauffement, les patients sont amenés à commencer par des mouvements actifs doux de flexibilité et d'amplitude articulaire.

Durant une période de convalescence, les enfants doivent continuer à renforcer les membres non fracturés. Comme pour les cas de faiblesse musculaire avec

courbure et fragilité osseuse, on commence par des exercices dans un plan sans force de gravité. On passe ensuite à des mouvements contre la gravité, et finalement à des mouvements avec un poids léger.

2. Hydrothérapie

Bien qu'aucune étude n'ait été publiée sur les effets de l'exercice en piscine chez les patients atteints d'OI, il semblerait que les mouvements dans l'eau améliorent le bien-être, la flexibilité et l'endurance des enfants atteints d'OI.

3. Utilisation des orthèses [70]

Des orthèses longues avec ou sans bande pelvienne, des orthèses tibiales peuvent être prescrites en fonction des besoins.

Des orthèses plantaires ou sus-malléolaires sont prescrites dans les cas de déformations marquées des pieds en valgus ou d'affaissement douloureux de la voûte plantaire dû à la laxité ligamentaire associée à l'OI. Ces orthèses peuvent alors être portées lors de la pratique de l'endurance. L'enfant peut renforcer ses muscles, augmenter son endurance et faciliter son intégration.

4. L'intégration en milieu scolaire :

L'OI est rarement accompagnée de déficits intellectuels et de problèmes neurologiques. Les enfants et les adultes sont donc encouragés à aller à l'école et à développer le plus possible leur potentiel intellectuel. Toutefois, le handicap physique a un impact sur l'intégration en milieu scolaire. Il reste cependant important d'éviter l'isolement social pour des raisons de sécurité.

CONCLUSION

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est une ostéoporose congénitale caractérisée par une fragilité osseuse, une petite taille et des déformations squelettiques. C'est une maladie orpheline héréditaire, liée dans 90% des cas à une mutation sur le gène du collagène de type I.

Le phénotype est très hétérogène allant de formes peu sévères à des formes létales.

L'OI est aujourd'hui une maladie pour laquelle une prise en charge et un traitement sont possibles.

Le traitement médical par les bisphosphonates (zolédronate) reste absolument indispensable. Il s'intègre dans une prise en charge médicochirurgicale faite au mieux au sein d'équipes spécialisées.

Les biphosphonates ont une activité anti-résorptive par action directe sur l'activité des ostéoclastes, ils donnent une forte stabilité des cristaux d'hydroxyapatite. Dans notre série le traitement par zolédronate a permis une amélioration notable des différents paramètres cliniques et radiologiques.

Le grand débat entre les différentes molécules des biphosphonates est toujours en cours : quelle molécule ? Quelle voie d'administration ? Quelle durée ?

Ces dernières années, les études génétiques sont en perpétuels avancements, dont le but d'aboutir à des avancées thérapeutiques et probablement des traitements personnalisés.

Le traitement chirurgical repose sur l'enclouage centromédullaire pour le traitement des fractures, ainsi que pour la correction des déformations. Il est couplé à la rééducation essentiellement en période post-fracturaire.

Les jeunes patients atteints d'ostéogenèse imparfaite ont des capacités intellectuelles normales, les difficultés physiques auxquelles ils sont confrontés les engagent souvent vers des compensations intellectuelles avec souvent de belles

réussites personnelles et professionnelles qui sont aussi pour leur famille et pour les équipes soignantes une source de satisfaction et un encouragement à persister dans des efforts de soins et d'une prise en charge bien adaptée.

RESUME

Introduction :

L'ostéogenèse imparfaite encore appelée la maladie des os de verre ou maladie des sclérotiques bleues est une maladie rare d'origine génétique. Caractérisée par une grande fragilité osseuse. Une ostéopénie et une tendance aux fractures de sévérité variable. La prise en charge de cette affection est pluridisciplinaire et complexe. Elle est indispensable tout au long de la vie. Concernant le traitement médical seul l'acide zoledronique a fait la preuve d'une excellente efficacité chez l'enfant contribuant ainsi à une meilleure mobilisation.

OBJECTIFS :

Analyser les aspects cliniques et radiologiques ainsi qu'évaluer l'utilisation du zolidronate chez les enfants atteints d'OI.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 30 malades, colligés à l'hôpital du jour du service pédiatrique du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 10 ans et 8 mois, allant du janvier 2010 au septembre 2022.

Résultats :

Nous avons rassemblé durant cette période 30 cas soit 18 filles et 12 garçons, dont l'âge moyen est de 2 ans. Sur les 30 malades, nous avons eu 2 familles (16%) dont une avec un frère et une sœur et une avec un frère. Les circonstances de découvertes étaient dominées par des fractures multiples, puis des déformations des membres inférieurs. La majorité de nos patients soit dans 97% avaient des fractures du fémur qui sont associées ou non à d'autre type de fractures, un seul patient a présenté une fracture de tibia sans fracture du fémur. Les 30 patients ont présenté des déformations des membres inférieurs. 100% des patients ont eu un traitement par les Biphosphonates. Tous nos patients ont été opérés, dont 19 ont bénéficié d'un

enclouage télescopique et 8 patients soit 26,6% ont été traité par l'embrochage centromédullaire autres ont bénéficié de la mise en place de plâtre l'évolution sous traitement était favorable chez la plupart de nos patients.

Conclusions :

L'utilisation de l'acide zoledronique associée à la stimulation motrice et à la chirurgie a beaucoup amélioré l'autonomie des sujets ayant une forme grave. Ce traitement est dispensé à l'hôpital du jour de pédiatrie de CHU Hassan II de Fès et administré de façon cyclique. Le bilan phosphocalcique est demandé régulièrement pour surveillance.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bishop N.
Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev.* 2010 Nov;86(11):743–6.
- [2] Forin V.
[Osteogenesis imperfecta]. *Presse Med.* 2007 Dec;36(12 Pt 2):1787–93.
- [3] Rauch F, Glorieux FH.
Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004 Apr 24;363(9418):1377–85.
- [4] Michou L, Brown JP.
Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine.* 2011 May;78(3):252–8.
- [5] Erin M.–Quist, Ryan–Doan, Roy R.–Pool, Brian F.–Porter, Danika L.–Bannasch, and Scott V.–Dindot
Identification of a Candidate Mutation in the COL1A2 Gene of a Chow Chow With Osteogenesis Imperfecta 2017 September; 3 (1)
- [6] Le Merrer M.
Ostéogénèse imparfaite et autres ostéoporoses d'origine monogénique. Dans: De Vernejoul MC, Marie P, auteurs. *Traité des Maladies métaboliques osseuses de l'adulte.* Paris: Flammarion Médecine–Sciences, 2008:p239–44.
- [7] Cundy T.
Recent advances in osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2012 Jun;90(6):439–49.
- [8] Peng H, Zhang Y, Long Z, Zhao D, Guo Z, Xue J, et al.
A novel splicing mutation in COL1A1 gene caused type I osteogenesis imperfecta in a Chinese family. *Gene.* 2012 Jul 10;502(2):168–71.
- [9] Silience DO, Senn A, Danks DM.
Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979

Apr;16(2):101–16.

- [10] 10. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al.

Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. J Bone Miner Res. 2000 Sep;15(9):1650–8.

- [11] Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R.

Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. J Bone Miner Res. 2002 Jan;17(1):30–8. Apport des biphosphonates dans l'ostéogenèse imparfaite – 126 –

- [12] Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al.

Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. Bone. 2002 Jul;31(1):12–8.

- [13] Chevrel G, Meunier PJ.

Osteogenesis imperfecta: lifelong management is imperative and feasible. Joint Bone Spine. 2001 Mar;68(2):125–9.

- [14] Fassier.F, Glorieux F.H,

Osteogenesis imperfecta in children 1999, 235–252

- [15] Peltier LF – The classic.

Congenital osteogenesis Olaus Jacob Ekman clin orthop 1981: 159: 3–5

- [16] Weil UH–

- [17] P meunier et P chavassieux.

Histologie et cytologie de l'os normale ;Encyclopédie Médico–Chirurgicale 14–002–A–10–2000.

- [18] Rossert J, De Gromburgghe B.

Type I collagen : structure,synthesis and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA eds. Principales of bone biology. San Diego: Academic Press, 1996: 127–142.

- [19] Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R.
Bone biology. Part II: formation, from, modeling, remodeling and regulation of cell function. J Bone It Surg 1995; 77A: 1267–1289.
- [20] Parfitt AM.
Inegration of skeletal and mineral homeostasis. In: Deluca HF, Frost H, Jee W, JohnstonC, Parfitt AM eds. Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment. University Park, 1981: 115–126.
- [21] Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH.
Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis Imperfect–2000.
- [22] BULLOUGH P.G.,DAVDSON D.D., LORENZO J.C.
The morbid anatomy of the skeleton in osteogenesis imperfect.
Clin. Orthop., 1981, 159, 42–57.
- [23] FALVO K.A., BULLOUGH P.G.
Osteogenesis imperfecta : a histometric analysis.
J. med. Joint. Surg. (AM), 1973, 55–A, 1415–1425.
- [24] Frank Rauch, Francis H Glorieux
Osteogenesis imperfecta ,Seminar 2004.
- [25] SILLENCE D.O., SENN A., DANKS D.M.
Genetic Heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta.
J.Med. GENET., 1979, 16, 101–116.
- [26] SMITH R.
Osteogenesis imperfecta.
Clinics in Rheumatic Disease., 1986, 12, 655–689
- [27] CHAN C.C., GREEN R, . DE la CRUZ Z.C., HILLIS A.
Ocular findings in ostegenesis imperfecta congenita.

Arch.Ophtalmol., 1982,100,1459–1463.

[28] SHARPIRO J.R., PIKUS A., WEISS G., ROWE D.W.

Hearing and middle ear function in osteogenesis imperfecta.

[29] Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH.

Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. Bone 2000; 26: 581–89.

[30] Pop FM, Nicholls AC, McPheat J, et al.

Collagen genes and proteins in osteogenesis imperfecta. J med Genet 1985;22:466–78.

[31] Nicholls AC, Osse G, Schlönn HG, et al.

The clinical features of homozygous alpha 2 (I) collagen deficient osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1984;21:257–62.

[32] Blumsohn A, McAllion SJ, Paterson CR.

Excess paternal age in apparently sporadic osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 2001;100:280–6.

[33] Schmitt F.O.

“Interaction Properties of Elongate Protein Macromolecules with Particular Reference to Collagen (Tropocollagen)” Reviews of Modern physics 31:2 (1959) 349–358.

[34] Gelse K., Pöschl E., T. Aigner “

Collagens—Structure, Function, and

Biosynthesis” Advanced Drug Delivery Reviews 55 (2003) 1531–1546 .

[35] Lund AM, Schwartz M, Raghunath M, et al.

Gly802Asp substitution in the pro alpha 2(I)collagen chain in family with recurrent osteogenesis imperfecta due to paternal mosaicism. Eur J Hum Genet 1996;4:39–45.

[36] De Paepe A, Nuytinck L.

Heritable collagen disorders: from genotype to phenotype. *Acta Clin Belg* 2001;56:10–6.

[37] Barnes AM, Chang W, Morello R, et al.

Deficiency of cartilage associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006;355:2757–64.

[38] Gabral WA, Chang W, Barnes AM, et al.

Proly 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007;39:359–65.

[39] B Boutaud , J-M . Laville ,

service de chirurgie infantile , CHD félix Guyon , 97405saint-Denis , la réunion .
(revue de chirurgie orthopédique 2004, 90,304–35.

[40] Georges FINIDORI*,

Stéphanie PANNIER, SO.F.C.O.T.

Réunion Annuelle, novembre 2004 © Masson, Paris, 2004 (Suppl. au no 6, Rev. Chir. Orthop. 2004, 90).

[41] Mazen Abulsaad and al

(*Int Orthop*. 2009 April; 33(2): 527–532.

Published online 2008 February 19. doi: 10.1007/s00264-008-0515-1).

[42] Gamal EL-ADL, Mohamed A. KHALIL, Ahmed ENAN, Mohamed F.

MOSTAFA, Mohamed R. EL-LAKKANY

From Mansoura University Hospital, Mansoura, Egypt(*Acta Orthop. Belg.*, 2009, 75, 200–208)

[43] S. Azrak *, R. Ksyar, N. Ben Raïs

complications-orthopediques-de-losteogenese-im, em
consulte.com/article/236704/

Médecine Nucléaire 33 (2009) 749–753

[44] Paterson CR.

Osteogenesis imperfecta in the differential diagnosis of child abuse. Child Abuse Negl 1977;1:449–52.

[45] Butani L, Rosekrans JA, Morgenstern BZ, Milliner DS.

An unusual renal complication in a patient with osteogenesis imperfecta. Am J Kidney Dis 1995;25:489–91.

[46] Engelbert RH, Gerver WJ, Breslau–Siderius LJ, Van der Graaf Y, Pruijs HE, Van Doorne JM, et al.

Spinal complications in osteogenesis imperfecta: 47 patients 1–16 years of age. Acta Orthop 1998;69:283–6.

[47] Véronique Forin,

Ostéogenèse imparfaite, Press Med.2007 ; 36 :1787–93.

[48] Kuurila K, Grenman R.

Response to ‘is it necessary to screen for hearing loss in the pediatric population with osteogenesis imperfecta ?’ 2004; 29:287.

[49] Favier R, Bronstein C, Forin V.

Coagulation screening tests in 35 children with osteogenesis imperfecta. 8th international conference on osteogenesis imperfecta. Annecy 1–3 Septembre 2002.

[50] Armelle Renaud & Julie Aucourt & Jacques Weill & Julien Bigot & Anne

Dieux & Louise Devisme & Antoine Moraux & Nathalie Boutry.

Radiographic features of osteogenesis imperfect / Insights Imaging (2013) 4:417– 429

[51] Cheung MS, Azouz EM, Glorieux FH, Rauch F (2008).

Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: followup of

three generations over ten years. *Skeletal Radiol* 37:465–467.

[52] Hui PK, Tung JY, Lam WW, Chau MT (2011).

Osteogenesis imperfecta type V. *Skeletal Radiol* 40:1633.

[53] Snoeckx A, Vanhoenacker FM, Parizel PM (2008).

Popcorn calcifications in osteogenesis imperfecta. *JBR–BTR* 91:176.

[54] Thompson EM.

Non-invasive prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Am J MedGenetics* 1993; 45 :201–6.

[55] Bulas DI, Stern HJ, Rosenbaum KN, Fonda JA, Glass RB, Tifft C.

Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta. *J Ultrasound Med* 1994; 13 :419

[56] Collet M, Le Guern H, Boog G.

Diagnostic des malformations des membres : anomalies des membres. In :N Echographie des malformations foetales. Gillet JY, Boog G, DumezY, Nisand I, Valette C. Paris, Vigot 1990:263–301.

[57] D'ottavio G, Tamaro LF, Mandruzzato G

Early prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta : A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 :384–5.

[58] Pal A, Boleman A, Kovacs D.

Significance of the length of the fetal femur (abstract). *Orv Hetil* 1995; 29 , 136 : 2399–400.

[59] Barhmi R, Jacquemot C, El Rabiet G, Lasfargues P.

Un diagnostic anténatal d'ostéogenèse imparfaite. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1994; 89 :613–16.

[60] Redon JY, Gloaguen D, Collet M, Parent P, Le Grevellec JY.

L'ostéogenèse imparfaite, Réflexions sur le diagnostic prénatal (à propos de deux

cas). J GynecolObstet Biol Reprod 1993; 22 :173–8.

[61] Collet M, Le Guern H, Boog G.

Diagnostic des malformations des membres : anomalies des membres. In : Echographie des malformations foetales. Gillet JY, Boog G, DumezY, Nisand I, Valette C. Paris, Vigot 1990:263–301.

[62] Sillence.D.

Osteogenesis imperfecta : an expanding panorama of variants . Clin orthop Relat Res 1981;159:11–25.

[63] Ruch F, Glorieux FH.

Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363:1377–85.

[64] Kempe CH, Silverman FN, Steele BF, Droegemuller W, Silver HK.

The battered-child syndrome. JAMA. 1984; 251: 3288–94.

[65] Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al.

Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998;339:947–52.

[66] Klein GL, Bachrach LK, Holm IA.

Effects of pharmacologic agents on bone in childhood: an editorial overview. Pediatrics 2007;119:S125–30.

[67] Rauch F, Travers R, Glorieux FH.

Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:511–6.

[68] Sofield HA and Miller EA.

Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of the deformities of the long bone of children. A ten year approval. J Bone Joint Surg;42–A:1371;1959.

[69] Bailey RW, Dubow HI.

Studies of longitudinal bone growth resulting in an extensible nail. Surg Forum. 1963;14:455–458.

[70] Bailey RW, Dubow HI.

Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations.

[71] Y. H. Li, W. Chow, J. C. Y. Leong

From the University of Hong Kong and the Duchess of Kent Children's Hospital, Hong Kong, J Bone Joint Surg [Br] 2000;82–B:11–16.

[72] G. Finidori, V. Topouchian