



Journal Homepage: [-www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/11301
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/11301>



RESEARCH ARTICLE

OSTEOGENESIS IMPERFECTA A DIFFICULT PRENATAL DIAGNOSIS: ABOUT A CASE

Rahioui Fatima, Daoudi Amina, Kabba Zineb, Oubel Naoual, Bouchakor Hassnae and Mohammed Hassan Alami

Hopital de Maternité Et De Santé Reproductrice Les Orangers, Hopital Universitaire Ibn Sina Rabat-Morocco,
Maternity and Reproductive Health Hospital, Ibn Sina Teaching Hospital, Rabat-Morocco.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 10 May 2020

Final Accepted: 15 June 2020

Published: July 2020

Key words:-

Osteogenesis Imperfecta, Echography,
Antenatal Diagnosis, Treatment

Abstract

The Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disorder characterized by bone fragility and osteopenia. It combines skeletal signs of varying severity (mainly fractures, hyperlaxity of the ligament, imperfect dentinogenesis and bone deformities), and inconstant extra skeletal signs (such as blue sclerotics, deafness and vascular fragility). In antenatal, the diagnosis is generally evoked in the face of the observation of multiple fractures or curvature of the long bones. We report in this work the case of a patient followed in our hospital for suspected achondroplasia from the age of 18 weeks with at birth the diagnosis of osteogenesis imperfecta, we recall the data from the literature on this pathology and we emphasize the value of monitoring pregnancies and prenatal diagnosis for better management at birth.

Copy Right, IJAR, 2020,. All rights reserved.

Introduction:-

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie génétique caractérisée par une fragilité osseuse et une faible masse osseuse : c'est une ostéoporose congénitale [1]. Sa sévérité est très variable : fractures prénatales et décès périnatal ou formes très frustes. Des troubles extra squelettiques sont associés à des degrés variables. La majorité des sujets ont une mutation dans un des 2 gènes qui code pour les chaînes alpha du collagène de type I (COL1A1 et COL1A2).

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie rare. La prévalence de l'affection n'est pas connue avec exactitude : en France, 3 000 à 6 000 personnes seraient atteintes, soit une prévalence de 1 sur 10 000 à 20 000 personnes. La maladie touche hommes et femmes, sans prédominance ethnique ou raciale [2].

Le diagnostic anténatal peut se faire par l'échographie dès le début du 2ème trimestre de grossesse et peut être complété par la radiographie du contenu utérin particulièrement pour les formes sévères dites létales.

Patient Et Observation:-

Il s'agit d'une patiente de 30ans primigeste sans lien de consanguinité avec son mari de 32 ans. Le couple était en bonne santé. Aucun antécédent n'était connu dans les deux familles. La date des dernières règles est connue (15/07/19). La première échographie faite à 11 semaines d'aménorrhée (11SA) 1 jours montrait une grossesse monoembryonnaire évolutive. La longueur céphalo-caudale était de 45,8mm ce qui correspondait à l'âge théorique de la grossesse. La morphologie embryonnaire n'était pas appréciable. A 18SA une 2ème échographie a été faite avec une étude morphologique objectivant des structures cérébrales sans anomalies. Les membres étaient courts, déformés. Le liquide amniotique est de volume normal et le placenta sans particularité. Le diagnostic d'une

Corresponding Author:- Rahioui Fatima

Address:- Hopital de Maternité Et De Santé Reproductrice Les Orangers, Hopital Universitaire Ibn Sina Rabat-Morocco, Maternity and Reproductive Health Hospital, Ibn Sina Teaching Hospital, Rabat-Morocco.

achondroplasie a été suspecté et le suivi de la grossesse a été fait dans ce sens tout en expliquant la situation au couple. Une surveillance de la croissance fœtale a été proposée et la patiente a été adressée pour complément de suivi dans notre Hôpital vers 29 SA. L'échographie à 29SA objectivait une grossesse monofoetale évolutive avec un fémur légèrement incurvé faisant 40mm correspondant à 23SA (**figure 1**), le périmètre abdominal était à 214,3mm correspondant à 26SA (**figure 3**), et le périmètre crânien à 73mm correspondant à 29SA (**figure 2**). On a continué le suivi de la patiente jusqu'au terme avec une croissance fœtale conservée malgré que la longueur fémorale est restée toujours inférieure au 10^{ème} percentile de l'âge gestationnel. Une césarienne programmée était indiquée au terme de 39SA pour présentation de siège et BIP à 98mm avec une échographie faite la veille de l'accouchement objectivait une grossesse monofoetale évolutive, les mensurations à terme à part la longueur fémorale qui était à 52mm avec un aspect de fracture (**figure 4**), l'estimation de poids fœtale était à 2200g. La césarienne a permis l'extraction d'un nouveau-né de sexe Féminin Apgar 10 à la naissance, un poids à 2400g, une taille à 58 cm. Le nouveau-né est hypotonique, la mobilisation des membres qui sont déformés (**figure 5**) révélait des crépitations et un cri vigoureux. Le périmètre crânien était de 35cm. La sclérotique était grisâtre (**figure 6**). A la radiographie : les os étaient élargis, trapus, incurvés et sièges de fractures (**figure 7**). Les côtes étaient déformées. L'échographie transfontanellaire et l'échographie abdominal n'objectivaient pas d'anomalie. Le nouveau-né a présenté plusieurs fractures par la suite pour des traumatismes minimes pour lesquelles il a bénéficié d'une immobilisation. Le diagnostic d'une ostéogenèse imparfaite a été retenu et il a été mis sous biphosphonates. La classification est toujours en cours d'évaluation. Une enquête familiale a été entreprise auprès des parents. Elle a consisté à rechercher des fractures pathologiques dans les antécédents, une sclérotique bleue, une incurvation des membres et à pratiquer des radiographies du squelette à la recherche d'une transparence excessive des os. Cette enquête a été négative dans tous les cas. Nous avons conclu à un cas isolé, probablement secondaire à une mutation dominante.



Figure1:- L'aspect du Fémur à 29SA.



Figure 2:- L'aspect du Bipariétal à 29SA.



Figure 3:- L'aspect du périmètre abdominal à 29SA.



Figure 4:- L'aspect du Femure avec la fracture à 39SA.



Figure 5:- L'aspect du membres deformés à la naissance.



Figure 6:- Aspect de la sclérotique grisâtre.



Figure 7:- Aspect des fractures multiples à la naissance.

Discussion:-**Épidémiologie et génétique :**

C'est une maladie rare. Elle atteint un nouveau-né sur 25 à 50.000 selon TANGUY sans prédominance de sexe ou de race, sans distribution géographique préférentielle [4, 12]. La biologie moléculaire permet d'identifier les gènes délaîtés, mais généralement c'est l'enquête familiale qui permet d'identifier d'une part des cas familiaux transmis sous le mode autosomique récessif ou dominant, d'autre part des cas isolés [8, 9] ; c'est le cas dans notre observation. Dans ce dernier cas, il semble s'agir souvent de mutations dominantes et le risque de récurrence pour un autre enfant est faible 3 % YOUNG [13], de sorte que le conseil génétique ne doit pas être pessimiste [7]. C'est pourquoi dans notre cas des grossesses ultérieures n'ont pas été déconseillées [8].

Diagnostic:**Diagnostic prénatal :**

L'échographie peut, en particulier lorsqu'elle est orientée, rechercher tôt les signes de l'O.I. On recherche alors des fractures et des déformations des membres de tout le squelette, et particulièrement des côtes. Les signes de déminéralisation se traduisent par des défauts d'échogénicité des os, qui sont plus transparents aux ultrasons avec diminution de l'ombre acoustique. Le crâne est déformable à la pression de la sonde échographique, signe décrit par CHABAUT-BREST [9]. En cas d'examen normal, il est conseillé de le répéter, car les signes sont parfois tardifs comme le cas de notre patiente. En cas de contexte familial, il est assez facile d'affirmer la présence de la maladie chez le fœtus, mais plus difficile d'exclure la maladie par l'échographie, en particulier dans les formes légères [9]. Dans notre observation, le contexte fracturaire périnatal est fortement évocateur à lui seul du diagnostic [12]. La radiographie du contenu utérin confirmera le diagnostic en montrant : le squelette très faiblement minéralisé, des fractures et des déformations [8,9]. Dans notre observation cet examen n'était pas indiqué puisque les fractures ont été suspectées la veille de l'accouchement.

Le diagnostic prénatal constitue actuellement une avancée et peut être posé dès la 18^{ème} semaine de gestation [14] grâce à l'échographie 3D et le scanner hélicoïdal [15]. Récemment l'IRM a été introduite. Elle permet de confirmer le diagnostic avec plus de précision [16]. Une anomalie de la transparence osseuse au cours des examens de suivi d'une grossesse doit attirer l'attention.

La grossesse chez les femmes atteintes d'O.I. se passe en général sans problème mais des incidents à type de douleurs atroces lombaires avec des fractures du bassin et des vertèbres ont été décrites avec une fréquence avoisinante 13% [17]. Des cas d'accouchement par césarienne ont été pratiqués avec un bon pronostic fonctionnel et vital pour le nouveau-né.

Diagnostic post natal:

Le diagnostic de l'ostéogenèse imparfaite est clinique, reposant sur les signes décrits ci-dessus. La sclérotique bleue et/ou la dentinogenèse imparfaite peuvent classiquement aider au diagnostic mais ces critères ne sont pas obligatoires. L'analyse radio- logique des canaux pulpaire peut être contributive.

Le diagnostic est très probable lors d'une histoire familiale positive mais peut être difficile quand la fragilité osseuse n'est pas franche et sans signes extra-squelettiques. La difficulté du diagnostic est reflétée par le fait qu'aucun consensus n'existe sur les critères diagnostiques.

L'évaluation rigoureuse de la densité osseuse peut contribuer au diagnostic. Il n'existe cependant pas de corrélation stricte entre l'atteinte clinique et le degré d'ostéopénie.

L'étude en biologie moléculaire, longue et coûteuse, n'est actuellement pas proposée en routine. L'absence de mutation n'élimine pas le diagnostic.

Classification:

La classification de Sillence [2] est la plus utilisée. Glorieux [2] a défini 3 autres groupes de patients présentant des particularités cliniques et histologiques distinctes (**figure 8**).

1. O.I. de type I (bénigne)	Fractures par suite de traumatismes minimes Sclérotique bleutée Malformation minime des os longs Taille normale ou quasi-normale Possibilité de dentinogenèse imparfaite
2. O.I. de type II (mortelle)	Fractures intra-utérines Chapelet costal Sclérotique bleutée Fémur large et court Détresse respiratoire Décès pendant la période périnatale
3. O.I. de type III (grave)	Fractures fréquentes par suite de traumatismes minimes Sclérotique de couleur variable Taille extrêmement petite Grave malformation des membres Scoliose Faciès triangulaire Dentinogenèse imparfaite fréquente
4. O.I. de type IV (modérée)	Fractures par suite de traumatismes minimes Sclérotique de couleur variable Taille modérément petite Malformation modérée des membres Scoliose Possibilité de dentinogenèse imparfaite
5. O.I. de type V	Fractures par suite de traumatismes minimes Sclérotique normale* Calcification de la membrane interosseuse de l'avant-bras ou de la jambe Bande métaphysaire dense sous la plaque de croissance Collagenèse hypertrophique par suite de fractures ou de bâtonnets intramédullaires Absence de dentinogenèse imparfaite
6. O.I. de type VI	Fractures par suite de traumatismes bénins Sclérotique normale* élévation modérée du taux de phosphatase alcaline Stries de Looser (pseudofractures) visibles à la radiographie Absence de dentinogenèse imparfaite Absence d'os wormiens Plus : Absence de rachitisme
7. O.I. de type VII	Fractures par suite de traumatismes bénins Sclérotique normale * Absence de dentinogenèse imparfaite Coxa vara Rhizomélie (brièveté des racines des membres supérieurs et inférieurs)

Figure 8:- Classification de l'ostéogenèse imparfaite de Silence et de Glorieux.

Diagnostic différentiel:

Il se fait essentiellement avec l'hypophosphatémie qui est une ostéochondrodysplasie avec transparence excessive du squelette d'apparition précoce et donc décelable in utero. A l'échographie le pôle céphalique est à peine visible et déformable, les os longs sont raccourcis et incurvés et de faible échogénéicité. Le taux sérique et tissulaire des phosphatases alcalines est très abaissé, la calcémie élevée, la phosphorémie normale ou élevée [4].

Evolution:

Il y a plusieurs formes de gravité et d'expression variable. A côté des formes régressives de MAROTEAUX ou types I et IV de SILENCE, rares d'évolution favorable, il y a des formes sévères types II b et III de SILENCE, les plus fréquentes, souvent mortelles entre 3 mois et 3 ans 6 mois. Les formes incompatibles avec la vie extra-utérine dites encore formes létales L1 et L2 de MAROTEAUX ou type IIa et IIc de SILENCE sont plus dramatiques, elles sont rares [7,8, 10].

Pronostic:

Le pronostic fonctionnel dépend de la sévérité de l'atteinte et de sa prise en charge. L'utilisation récente des bisphosphonates, associée à la stimulation motrice et à la chirurgie, a beaucoup amélioré l'autonomie des sujets ayant une forme grave. Le pronostic vital est lié à l'atteinte respiratoire corrélée à la sévérité des déformations rachidiennes : les patients ayant une ostéogenèse imparfaite de type I ou IV ont une espérance de vie normale, ceux ayant une ostéogenèse imparfaite plus sévère décèdent de leur maladie [18].

Traitement:

Bisphosphonates

Depuis le rapport de Devogelaer en 1987 sur les effets encourageants des bisphosphonates sur un garçon atteint d'ostéogenèse imparfaite, de nombreuses études pilotes tendent à confirmer leur intérêt chez l'enfant souffrant de cette pathologie [19, 20]. Les bisphosphonates sont une famille de médicaments qui inhibent puissamment la résorption osseuse en empêchant principalement l'action des ostéoclastes. Les indications actuellement retenues chez l'enfant sont les suivantes : au moins 2 fractures annuelles des os longs et apparition de tassements vertébraux. Des nourrissons présentant des formes sévères ont été traités très précocement avec des résultats très encourageants [2, 19, 20]. Dans les formes plus modérées, les traitements oraux sont à l'étude [21].

La majorité des études chez l'enfant rapportent les résultats des cures de pamidronate administré à la dose annuelle de 9 mg/kg. La douleur chronique diminue de façon très importante pour disparaître après 2 à 3 cures. Une sensation de bien-être, une augmentation de la force musculaire et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été rapportées [19]. La diminution du taux de fracture des os longs reste difficile à évaluer car plusieurs facteurs y contribuent. Deux études montrent une diminution de 65 % de l'incidence des fractures des os longs [19, 20]. Le rapport d'une inhibition de la croissance par de fortes doses d'alendronate chez un modèle murin d'ostéogenèse imparfaite a fait craindre un effet négatif du pamidronate sur la taille des enfants. Aux doses habituelles, le pamidronate n'entrave pas la croissance, Zeitlin et al. Rapportant même une amélioration significative [22]. En effet, la masse osseuse vertébrale lombaire augmente plus vite que chez les patients non traités. Certains corps vertébraux tassés retrouvent une taille proche de la normale. Un recul plus important est nécessaire pour confirmer ces résultats.

L'étude histomorphométrique montre les effets du pamidronate sur le tissu osseux d'enfants et d'adolescents atteints d'ostéogenèse imparfaite : le remodelage osseux diminue, la corticale s'épaissit, le volume de l'os spongieux progresse par augmentation du nombre de travées osseuses. Chaque cure de pamidronate est "marquée" d'une bande métaphysaire radio-logique correspondant à des travées osseuses en position horizontale secondairement calcifiées [19].

Les effets secondaires immédiats du pamidronate sont l'hypocalcémie, très rapidement corrigée par un supplément quotidien en calcium et vitamine D, et la réaction pseudo-grippale, bien contrôlée par les antipyrétiques, survenant à la première cure pour disparaître aux cures suivantes. Ces effets doivent être rapidement traités chez les petits nourrissons [2] en raison de leur retentissement sur l'état général et des difficultés respiratoires qu'ils peuvent entraîner.

Une prise de poids rapide a été notée chez plusieurs enfants traités par pamidronate. Cette obésité inexplicquée entrave leur réadaptation [21].

La survenue d'une uvéite a été constatée par Glorieux 2 fois chez 215 enfants traités (communication personnelle).

Les bisphosphonates peuvent retarder la consolidation osseuse après ostéotomie chirurgicale et enclouage centromédullaire [14]. Lors d'ostéotomie programmée une période périopératoire sans traitement est à prévoir.

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

Traitement de la douleur:

La douleur fracturaire demeure la hantise des enfants et de leur famille. Nous avons choisi d'équiper l'enfant et son entourage d'antalgiques efficaces à administrer, selon des modalités personnalisées, sur le lieu de la fracture, le membre fracturé étant immobilisé d'emblée. Chaque enfant rencontre un médecin de la douleur pour établir la prescription. Seulement 6 enfants sur 10 sont totalement soulagés.

Insuffisance staturale:

L'insuffisance staturale, au mécanisme peu clair, est d'autant plus importante que la fragilité osseuse est sévère. Quelques études rapportent l'effet du traitement par hormone de croissance : la réponse est très hétérogène et sans effet délétère a priori [2].

Enclouage centromédullaire des os longs:

La majorité des enfants ayant une ostéogenèse imparfaite a besoin de clous centromédullaires, tuteur interne des os longs. Les ostéosyntheses par plaques vissées sont contre-indiquées dans l'ostéogenèse imparfaite du fait de la fragilité de l'os sur toute sa longueur.

L'enclouage centromédullaire des os longs, effectué aux membres inférieurs si possible après l'acquisition de la station debout mais avant la marche, corrige les déformations et prévient les fractures. Plusieurs techniques existent : broches élastiques, clou simple ou télescopique [23].

Aux membres supérieurs, l'enclouage centromédullaire des os longs est proposé lors de difficultés fonctionnelles liées aux déformations et de fractures répétées gênant l'utilisation des aides de marche.

L'immobilisation postopératoire, réalisée par des plâtres ou des attelles d'immobilisation, est la plus brève possible pour éviter l'ostéoporose d'immobilisation.

Chirurgie du rachis:

Les tassements vertébraux sont l'amorce de déformations du rachis. Plus l'ostéogenèse imparfaite est sévère, plus l'atteinte rachidienne est importante et fréquente.

L'inefficacité du traitement par corset est unanimement reconnue du fait de la malléabilité de la cage thoracique.

La chirurgie représente le seul traitement efficace des déformations évolutives du tronc. Elle doit être précoce, lorsque les courbures sont modérées mais évolutives, et que la fonction respiratoire suffisante. C'est une arthrodèse vertébrale postérieure n'apportant qu'une correction modérée mais prévenant la progression de la courbure. La traction préopératoire permet un gain angulaire [24].

Les bisphosphonates semblent également très prometteurs pour prévenir les déformations du rachis.

Principes de la rééducation et de la réadaptation:

La rééducation est essentielle, le développement musculaire contribuant au développement osseux. 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 autonomie, socialisation et qualité de vie [20]. Les enfants ayant une ostéogenèse imparfaite sont fatigables. Leur entourage doit en tenir compte : aides techniques, temps supplémentaire accordé en classe, kinésithérapie relayée par un sport adapté, etc.

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

Intégration scolaire:

L'intégration scolaire, souvent dans l'école de quartier, ne se conçoit qu'avec la collaboration du médecin référent et du médecin scolaire. Un projet d'accueil personnalisé est rédigé par l'équipe soignante et enseignante en abordant toutes les questions de la vie scolaire au quotidien.

Conclusion:-

L'échographie, éventuellement aidée de la radiographie du contenu utérin, s'avère très efficace entre 15 et 20 semaines d'aménorrhée, pour le diagnostic anténatal de l'O.I. dans les formes graves létales. Il semble s'agir souvent des formes liées à des mutations sporadiques dominantes. Si le diagnostic d'O.I. dans sa forme anténatale sévère, et à fortiori létale, et son corollaire pronostique sont établis, on peut dès lors envisager une interruption de grossesse.

Contributions des auteurs:

Tous les auteurs ont contribué à la prise en charge de la patiente et à la rédaction du manuscrit. Les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Conflits d'intérêts:

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références:-

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imper-fecta. Lancet. 2004 ;363: 1377-85.
2. VéroniqueForin.Ostéogenèse imparfaite. Maladies rares,Presse Med. 2007 ;36: 1787-93
3. CHINES A., BONIFACE A., MC ALISTER W., WHYTE M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta : a follow-up study to assess renal effects. Bone. 1995, 16 (3) : 333-9 Mar.
4. COLLET M., LE GUERN H., BOOG G.Diagnostic des malformations des membres : anomalies des membres. In : Echographie des malformations, Gillet J.Y. BOOG G., DUMEZ Y. , NISAND I., VALETTE C. Ed. VIGOT 1990, 262-301.

5. MARION MJ, GANNON FH, FALLON MD, MENNUTI MT, LODATO RF, KAPLAN FS Skeletal dysplasia in perinatal lethal osteogenesis imperfecta. A complex disorder of endochondral and intramembranous ossification. *Clinical orthopaedics& related research*, 1993 Aug. (293) : 327-37.
6. MAROTEAUX P. Les problèmes actuels des ostéochondrodysplasies. *Ann. Pédiatr. (Paris)*, 1991, 38 (1) : 7-8.
7. MAROTEAUX P., FREZAL J., COHEN-SOLAL L., BONAVENTURE J. Les formes anténatales de l'ostéogénèse imparfaite. Essai de classification. *Arch. Fr. Pédiatr.* 1986 ; 43 : 235-41.
8. MOYEN G., NKOVA J.L., PONGUI M., BEMBO-LOCKO MAFOUTA A.M., NZINGOULA S. Ostéogénèse imparfaite létale chez un nouveau-né congolais. *Arch. Fr. Pédiatr.* 1993 ; 50 : 891-3.
9. REDON J.Y., GLOAGUEN D., COLLET M., PARENT P., LE GREVELLEC J.Y. L'ostéogénèse imparfaite. Réflexions sur le diagnostic prénatal (à propos de deux cas). *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1993, 22 : 173-178.
10. SILLENCE D. Osteogenesis imperfecta : an expanding panorama of variant. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1981 ; 159 : 11-25.
11. SOUA H., KARBOUL L., AYADI A., SASSI N., HAMZA H., PADOVANI P., SFAR M.T, MAROTEAUX P. Ostéogénèsis imparfaite avec hypertrophie callus. About 2 cases with early onset. *Archives Françaises de Pédiatrie*, 1993 Jan., 50 (1) :47-50.
12. TANGUY A. Ostéogénèse imparfaite et pseudarthrose congénitale du tibia. Service de Chirurgie infantile (Pr Vanneville), Hôtel-Dieu, ClermontFerrand, France.
13. YOUNG ID, HARPES PS Recurrence risk in osteogenesis imperfecta congenital. *Lancet* 1980; 1 : 432 .
14. Fassier F. Ostéogénèse imparfaite de l'enfant. *Cahiers d'enseignement de la SOFCOT* 1999 : 235-52
15. Ruano R Molho M Roume J Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helicoidal computer tomography. *Ultrasound ObstetrGynecol*2004 ; 24 : 134-40
16. Teng SW Guo WY Shen MH Wang PH. Initial experience using magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2003 ; 73: 441-5
17. Glorieux FH Lanone G Chabot G Travers R. Bone mineral density in O.I; *J Bone Min Res* 1994;9s1[abstract]: s225. McAllion SJ Paterson CR. Musculo-skeletal problems associated with pregnancy in women with osteogenesis imperfecta. *J ObstetGynaecol*2002; 22: 169-72
18. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol.* 1996; 49: 627-30.
19. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med.* 2005 ;37 : 295-302.
20. Forin V, Arabi A, Guigonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint BoneSpine.* 2005 ;72: 313-8.
21. Ward LM, Glorieux FH, Rauch F, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A. A randomized placebo- controlled trial of oral alendronate children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2005 ;20 : S1-S102.
22. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics.* 2003 ;111 : 1030-6.
23. Bailey RW, Dubow HI. Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and applications. *Clin OrthopRelatRes.* 1981 ; 159: 10-5.
24. Janus GJ, Finidori G, Engelbert RH, Pouliquen M, Pruijs JE. Operative treatment of severe scoliosis in osteogenesis imperfecta : results of 20 patients after halo traction and posterior spondylodesis with instrumentation. *EurSpine J.* 2000 ; 9: 486-91.