



## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **OSTEOGENESE IMPARFAITE**

Texte du PNDS

**Centre de Référence  
Maladies Osseuses Constitutionnelles**

**Filière OSCAR**

**février 2017**



# Sommaire

Liste des abréviations .....	2
Synthèse à destination du médecin traitant .....	4
1. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins .....	6
2. Méthode d'élaboration .....	6
3. Evaluation initiale .....	7
4. Prise en charge thérapeutique.....	13
5. Suivi .....	32
Annexe 1. Classification de Sillence modifiée et complétée .....	34
Annexe 2. Coordonnées des structures impliquées dans l'OI en France	36
Annexe 3. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire .....	41
Annexe 4. Immobilisation « maison » dans le cadre des fragilités osseuses de l'enfant .....	43
Annexe 5. Recommandations de rééducation et de réadaptation .....	45
Annexe 6. Posologies et conditions d'utilisation des bisphosphonates chez l'enfant .....	47
Annexe 7. Examens complémentaires lors du bilan initial et du suivi .....	49
Annexe 8. Liste des participants à l'élaboration du PNDS.....	52
Références bibliographiques .....	54

## Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOI	Association de l'Ostéogenèse Imparfaite
BEP	Besoins éducatifs particuliers
CC	Centre de compétences
CDAPH	Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées
CMPP	Centre médico-psycho-pédagogique
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CR	Centre de référence
CTX	Télopeptide C-terminal du collagène de type 1
DDAVP	1-désamino-8-D-arginine vasopressine (desmopressine)
DMO	Densité minérale osseuse
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Interruption médicale de grossesse
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> (amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation)
MOC	Maladies osseuses constitutionnelles
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i> (séquençage nouvelle génération)
OI	Ostéogenèse imparfaite
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
OSCAR	Filière santé maladies rares os-calcium-cartilage

PAI	Projet d'accueil individualisé
PAL	Phosphatases alcalines
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PSG	Polysomnographie
PTH	Parathormone
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SA	Semaines d'aménorrhée

## Synthèse à destination du médecin traitant

- **L'ostéogénèse imparfaite (OI)**, ou maladie des os de verre, est une affection rare caractérisée par une fragilité osseuse et une ostéopénie. Elle associe des **signes squelettiques** de sévérité variable (essentiellement des fractures faciles, une hyperlaxité ligamentaire et des déformations), et des **signes extra-squelettiques** inconstants (sclérotiques bleutées, surdité, fragilité vasculaire). Elle peut également comporter une dentinogénèse imparfaite. Il existe une grande variabilité d'expression, allant des formes modérées pouvant passer inaperçues à des formes majeures létales périnatales (voir classification en annexe 1).
- **La prévalence** à la naissance de l'ostéogénèse imparfaite est d'environ 1 pour 10 000 personnes.
- Il s'agit d'une **affection génétique**. Dans environ 90 % des cas, il s'agit d'une affection autosomique dominante, due à des mutations monoalléliques des gènes *COL1A1*, *COL1A2* ou *IFITM5*. Dans 10 % des cas, il s'agit de formes récessives, essentiellement autosomiques, associées à des mutations bi-alléliques de gènes codant des protéines impliquées dans la synthèse, la maturation ou des modifications post-traductionnelles du collagène de type 1 (*COL1A1* et *COL1A2*) (14 gènes différents connus en septembre 2016 : *P3H1*, *CRTAP*, *PPIB*, *FKBP10*, *SERPINH1*, *SP7*, *SERPINF1*, *BMP1*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *TAPT1*, *PLOD2* et *SPARC*). Les formes récessives liées à l'X sont à ce jour très rares (*PLS3* et *MBTPS2*) – cf. annexe 1. Les formes de transmission autosomique récessive sont en règle générale de gravité intermédiaire à sévère. La consultation de génétique est essentielle pour informer sur la maladie, les méthodes de diagnostic, le conseil génétique et les grands principes de prise en charge.
- **Le diagnostic doit être évoqué devant** des fractures répétées survenant dans des contextes de traumatismes modérés. La majorité des cas sont suspectés pendant l'enfance par l'orthopédiste, le pédiatre, le radiologue ou le médecin généraliste ; chez le nourrisson, le principal diagnostic différentiel est celui de maltraitance. La suspicion d'une ostéogénèse imparfaite doit conduire à orienter le patient et sa famille vers un centre de référence/compétences (CR/CC) pour les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) afin de confirmer le diagnostic et mettre en place les mesures de prise en charge

adaptées. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. A ce jour, l'étude moléculaire n'est pas indiquée dans un but diagnostique.

- **Le patient est pris en charge par une équipe pluridisciplinaire spécialisée**, coordonnée par un des CR/CC impliqués dans la prise en charge de cette pathologie, sur le plan régional. La prise en charge de cette affection est orthopédique (prise en charge des fractures et des éventuelles déformations des membres et/ou du rachis), de médecine physique et de réadaptation (rééducation adaptée, réadaptation en vue d'une insertion sociale et scolaire optimale, activité physique adaptée), pédiatrique (traitement des douleurs chroniques et/ou post-fracturaires, traitement éventuel par bisphosphonates), ORL (surdité) et odonto-stomatologique (en cas de dentinogénèse imparfaite) et/ou orthodontique. Ce suivi régulier est assuré par un médecin hospitalier spécialisé dans la prise en charge de cette maladie (pédiatre, généticien, médecin de médecine physique et de réadaptation, orthopédiste, rhumatologue), en lien avec le médecin traitant.
- **Le médecin traitant** (pédiatre et/ou médecin généraliste) :
  - surveille la croissance staturale et pondérale (incluant l'indice de masse corporelle (IMC)) ;
  - surveille l'adhésion au traitement et s'assure de sa compréhension auprès de la famille ;
  - dépiste des changements dans l'évolution du patient (survenue de douleurs, infléchissement statural, augmentation de la fréquence des fractures) et en informe le CR/CC.
- **L'accompagnement socio-éducatif** est fondamental pour permettre une inclusion adaptée en crèche, à l' cole, dans les activités sportives puis dans la vie professionnelle.
- Les patients doivent être informés de l'existence d'une **association de patients** (Association de l'Ostéogénèse Imparfaite - AOI, [www.aoi.asso.fr](http://www.aoi.asso.fr)).
- Autres informations utiles :
  - Informations générales : Orphanet  
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>
  - Centre de référence maladies osseuses constitutionnelles :  
<http://crmoc.aphp.fr>, e-mail : [cr.moc.nck@aphp.fr](mailto:cr.moc.nck@aphp.fr) (cf. annexe 2)
  - Site OSCAR : <http://www.filiere-oscar.fr/>
  - Site internet : <http://www.tousalecole.fr>.

## 1. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ostéogénèse imparfaite.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'ostéogénèse imparfaite. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

## 2. Méthode d'élaboration

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Elle figure en annexe 3.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://crmoc.aphp.fr>).

L'élaboration de ce PNDS n'a bénéficié d'aucun financement spécifique.

## 3. Evaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite.
- Evaluer son type/sa sévérité.
- Annoncer le diagnostic et informer le patient et/ou les parents sur la maladie et sa transmission et sur l'existence d'une association de patients.
- Evaluer l'éventuel retentissement familial, scolaire ou socioprofessionnel.

### 3.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic est généralement évoqué par l'orthopédiste, le pédiatre, le radiologue ou le médecin généraliste. Il peut également résulter d'une enquête familiale ou être évoqué en anténatal par le gynécologue-obstétricien ou l'échographiste.

Le diagnostic est confirmé par un médecin spécialisé dans les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) (pédiatre, généticien, médecin de médecine physique et de réadaptation, orthopédiste, radiologue, rhumatologue), en centre de référence ou centre de compétences. Ce médecin doit organiser la prise en charge multidisciplinaire du patient en faisant également intervenir d'autres professionnels du secteur sanitaire ou médico-social (psychologue, masseur-kinésithérapeute, ergothérapeute, assistante sociale).

### 3.3 Suspicion du diagnostic / circonstances de découverte

Le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite repose actuellement sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques.

Le diagnostic est en général évoqué cliniquement devant l'association de fractures répétées survenues pour des traumatismes modérés à des signes mineurs, inconstants d'un patient à un autre :

- sclérotiques bleutées/grisâtres (aspect bleu-gris de la sclère oculaire, présent chez 80 % des personnes) ;
- hyperlaxité ligamentaire ;

- déformations : protrusion thoracique sternale antérieure ou plus rarement pectus carinatum (thorax en carène), thorax postérieur cyphotique par tassements vertébraux, scoliose, incurvations des membres inférieurs, déformations des membres supérieurs en lame de sabre pour les formes sévères ;
- insuffisance staturale relative ;
- surdité plus ou moins sévère (exceptionnelle chez l'enfant, présente chez environ 40 % des adultes) ;
- peau transparente et hématomes faciles ;
- dentinogenèse imparfaite, se traduisant par des dents translucides, jaunâtres ;
- anomalies cardiaques valvulaires (rares).

Ces arguments seront renforcés par la présence de mêmes symptômes chez un apparenté au premier degré (parent, frère, sœur).

### 3.4 Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

Certains examens complémentaires vont permettre d'apporter des arguments diagnostiques significatifs :

- **le bilan radiologique** est orienté par la clinique. Il sera effectué, comme pour toute exploration radiologique, en respectant le principe ALARA (justification de la demande et d'optimisation de la technique). Il comporte au minimum des radiographies du crâne (face et profil) et du rachis dorsolombaire de profil. Des radiographies complémentaires (os longs de face, gril costal) peuvent être nécessaires, notamment chez le nourrisson. Le bilan recherchera :
  - des séquelles de fractures, des appositions périostées sur les os longs ;
  - des corticales amincies et une transparence osseuse excessive ;
  - un crâne souvent court et élargi transversalement ;
  - des os wormiens en nombre anormalement élevé (os surnuméraires entre les divers os du crâne) ;
  - des déformations osseuses (incurvations des os longs, platybasie, saillie du sternum, gracilité progressive du squelette, élargissements métaphysaires en bulbe d'oignon) ;

- ▶ une protrusion acétabulaire ;
- ▶ une impression basilaire (translocation vers le haut de la partie supérieure de la colonne cervicale : la position du sommet de l'odontoïde et de l'arc antérieur de l'atlas sont au dessus de la ligne de Chamberlain) ;
- **la densitométrie osseuse** : elle montre une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) corrélée au sexe et à l'âge (on considère le Z-score chez l'enfant, et le T-score chez l'adulte). Néanmoins, une DMO normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Il existe des normes publiées selon les machines à partir de 3 ans ou 5 ans. La réalisation de cet examen est difficile chez le très jeune enfant ;
- **le bilan phosphocalcique** : il est normal, ce qui permet d'exclure d'autres causes d'ostéopathies fragilisantes (notamment hypophosphatasie, rachitismes métaboliques, maladie de Paget).

Il n'y a pas d'élément clinique ou para-clinique unique permettant d'affirmer à lui seul et avec certitude le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite.

Les principaux diagnostics différentiels à discuter selon le bilan clinique et para-clinique sont :

- le syndrome de Bruck
- le syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde
- la dysplasie cléido-crânienne
- l'ostéoporose liée à l'X
- l'ostéoporose primitive (+/- familiale)
- l'ostéoporose idiopathique juvénile
- le syndrome ostéoporose-pseudogliome
- le syndrome de Cole-Carpenter
- l'hypophosphatasie
- le syndrome de Stüve-Wiedemann
- la mucopolidose type II
- la mucopolidose type III
- la dysplasie spondylo-oculaire
- la gérodermie ostéodysplasique.

Certains cas conduisent à envisager l'hypothèse de la maltraitance. Cette situation est difficile pour toutes les personnes impliquées : enfant, parents, équipe médicale, équipe socio-administrative, et intervenants judiciaires éventuellement requis. On rappelle les conséquences potentiellement dramatiques : d'une part, ne pas reconnaître un enfant en situation de danger et, d'autre part, accuser à tort une famille dont le parcours médical (parfois lourd) sera à très long terme empreint de ces accusations erronées. L'enquête peut conclure à la conjonction d'une fragilité osseuse constitutionnelle et de manœuvres intempestives ou de gestes maltraitants.

Des fiches et documents de travail spécifiques à ce sujet sont disponibles sur le site de la HAS : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1760393/fr/maltraitance-chez-l-enfant-reperage-et-conduite-a-tenir](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1760393/fr/maltraitance-chez-l-enfant-reperage-et-conduite-a-tenir).

Cette problématique fait aussi l'objet d'un travail spécifique par la filière OSCAR (<http://www.filiere-oscar.fr/>).

### 3.5 Consultation de génétique et étude moléculaire

L'étude moléculaire est actuellement réalisée par séquençage haut débit, via des panels NGS (*Next Generation Sequencing*). Ces panels sont actuellement réalisés dans plusieurs laboratoires de génétique moléculaire spécialisés et habilités dont la liste est disponible sur le site <http://www.filiere-oscar.fr/>. L'étude peut être complétée si besoin par la recherche de délétion intra-génique par MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* – amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation).

L'étude moléculaire est relativement longue, et de sensibilité non complète (problème de l'interprétation des variants et des faux-négatifs). Cette étude est néanmoins de plus en plus proposée aux familles afin de connaître leur statut, le gène impliqué et de répondre à la question du conseil génétique. Elle sera particulièrement recommandée :

- aux personnes porteuses d'une forme sévère envisageant un diagnostic prénatal (DPN) ;
- aux parents d'enfants (ou foetus) ayant une forme sévère et qui souhaitent un DPN lors d'une future grossesse.

Les résultats de cette étude ne modifient la prise en charge que pour les rares formes peu ou moins sensibles aux bisphosphonates (données publiées pour *SERPINF1* et *IFITM5*).

**Elle ne peut être effectuée qu'après une consultation de génétique** dédiée. Cette consultation comprend l'enquête génétique des apparentés porteurs de l'affection, les explications vis à vis de l'étude moléculaire et les données du conseil génétique.

La grande majorité des ostéogénèses imparfaites est de transmission de type autosomique dominant. Elles sont associées à un risque de transmission de 50 % pour la descendance d'un patient atteint ; en revanche, le risque de récurrence chez des parents indemnes ayant un premier enfant atteint est de l'ordre de 5 % (mosaïque germinale).

Plus rarement, la transmission est autosomique récessive ; ces formes sont associées à un risque de récurrence de 25 % pour des parents ayant déjà un enfant porteur de la pathologie. Les formes exceptionnelles liées à l'X sont en général symptomatiques chez les garçons, avec parfois des signes mineurs chez leur mère porteuse de la mutation. Le conseil génétique est alors rassurant pour les enfants de sexe masculin d'un homme atteint. Ses filles seront porteuses saines ou pauci-symptomatiques. La consultation de génétique spécialisée permet d'accompagner les familles dans leur choix et éventuellement de discuter des moyens de diagnostic prénatal, et des techniques de diagnostic préimplantatoire.

### 3.6 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une **consultation à part entière**. Elle doit être effectuée par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'OI, aux deux parents, en abordant :

- les principales manifestations de cette affection et sa variabilité clinique ;
- son origine génétique, les indications de l'étude moléculaire ;
- les grandes lignes de la prise en charge médico-chirurgicale ;
- l'organisation du suivi, notamment le rythme des consultations et les médecins référents ;
- les règles de vie au quotidien permettant de limiter le risque de fracture ;
- l'accueil en collectivité (crèche, école) possible dans la majorité des cas (cf. ci-dessus) ; les éventuelles adaptations dans le monde professionnel ;
- les démarches administratives dans le cadre de la prise en charge médico-sociale.

Cette annonce doit parfois être faite progressivement (notamment dans les formes sévères) et souvent en plusieurs étapes. Un accompagnement psychologique peut être proposé lors de l'annonce ou par la suite, lors de phases ressenties difficiles. Cet accompagnement doit être proposé à l'enfant, à ses parents et à la fratrie, et relayé au niveau des intervenants de proximité (voir chapitre 4.15).

Les patients et leurs familles doivent être informés sur l'existence de l'association de patients (Association de l'Ostéogénèse Imparfait - AOI, [www.aoi.asso.fr](http://www.aoi.asso.fr)).

### 3.7 Evaluation de la sévérité de la maladie

Le bilan initial est adapté à l'âge, aux circonstances diagnostiques et au degré de sévérité clinique.

En plus du bilan radiographique initial, il peut être complété par des radiographies du rachis cervical (dans les formes sévères), des membres supérieurs et inférieurs de face en cas d'antécédent de fractures des os longs ou si incurvation apparente.

La densitométrie osseuse n'est utile que dans les formes douteuses pour apporter un argument supplémentaire, ou en bilan pré-thérapeutique en vue d'un traitement par bisphosphonates<sup>1</sup>.

Sont également appréciés :

- l'état général ;

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé, 2006, « Ostéodensitométrie sur 2 sites par méthode biphotonique ». « La mesure de la DMO par DXA sur 2 sites peut être proposée pour participer au diagnostic et à l'évaluation de la maladie, chez l'adulte ou l'enfant, afin de mettre en place au plus vite une prise en charge adaptée (fonctionnelle, médicamenteuse, conseil génétique) : 4 études (n = 70, enfants et adultes) ont montré que la DMO lombaire +/- fémorale était plus faible chez les patients atteints d'OI que chez les sujets non atteints.

En cas de suspicion de maltraitance chez des enfants présentant des fractures multiples, une DMO normale pour l'âge et le sexe ne permettra pas d'éliminer totalement le diagnostic d'OI, notamment en cas d'OI modérée de type I (1 étude, n = 63) ; à l'inverse, une DMO diminuée ne permettra pas à elle seule d'affirmer le diagnostic d'OI et d'éliminer une maltraitance (avis d'expert).

Le choix de l'ostéodensitométrie sur 2 sites ou corps entier va dépendre, entre autres, des antécédents de fractures ou déformations ; l'ostéodensitométrie corps entier sera préférée en cas de fractures vertébrales ou périphériques multiples.

Par ailleurs, les difficultés de réalisation et d'interprétation de l'ostéodensitométrie chez l'enfant devraient être réservées à des centres spécialisés dans la prise en charge des ostéopathies de l'enfant. »

- la courbe de croissance staturo-pondérale et celle du périmètre crânien ; l'IMC ; la taille allongée et en position assise en cas de scoliose ou de station debout impossible ;
- l'état fonctionnel : périmètre de marche, limitations articulaires, syndromes douloureux, hyperlaxité ;
- l'état dentaire ;
- l'état respiratoire (explorations fonctionnelles respiratoires dans les formes avec déformation thoracique et/ou insuffisance staturale ; fait partie du bilan avant traitement par bisphosphonates) ;
- l'acuité auditive ;
- l'auscultation cardiaque ;
- le mode de vie (activités sociales, scolaires ou professionnelles, sportives), conditions de vie (accessibilité de l'habitat) et qualité de vie.

## 4. Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Préambule

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible<sup>2</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée », « des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;

---

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

- ▶ la mention « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » doit figurer sur l'ordonnance ;
- ▶ la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>3</sup> ;
- la spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>4</sup>.

## 4.2 Objectifs

- réduire le nombre de fractures et leurs complications, maintenir une mobilité optimale et prendre en charge la douleur ;
- optimiser la croissance et la taille adulte ;
- diagnostiquer et prendre en charge les complications et comorbidités de la maladie, en particulier la surdité, les complications dentaires et l'éventuelle atteinte cardiaque ;
- optimiser la prise en charge des fractures par la famille et les structures d'urgence par la formation et l'éducation ;
- améliorer la qualité de vie des patients et des familles à tous les âges ;
- optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

La prise en charge concerne toutes les formes d'OI, quelle que soit leur origine génétique. Un schéma de suivi multidisciplinaire sera décliné en fonction de la gravité de la maladie et des symptômes présentés par le patient.

---

<sup>3</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>4</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS)

### **4.3 Professionnels impliqués**

Le patient est pris en charge par une équipe pluridisciplinaire spécialisée coordonnée par le centre de référence/compétences où il sera adressé.

La prise en charge de cette affection pendant la période pédiatrique est essentiellement organisée autour du pivot central : orthopédiste (prise en charge des fractures et des éventuelles déformations de l'axe rachidien et des membres), pédiatre hospitalier et/ou endocrinopédiatre (traitement des douleurs chroniques et/ou post-fracturaires, traitement par bisphosphonates), médecin de médecine physique et de réadaptation (rééducation, adaptations), et généticien.

De nombreux professionnels concourent à la prise en charge globale des patients :

- autres professionnels de santé hospitaliers spécialistes intervenant dans le diagnostic et la prise en charge des OI : anesthésistes et médecins spécialistes de la douleur, médecins ORL, pneumologues, rhumatologues, radiologues, cardiologues, neurochirurgiens, chirurgiens-dentistes, stomatologistes, chirurgiens maxillo-faciaux, chirurgiens plasticiens, hématologues, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, audioprothésistes.
- médecins généralistes, pédiatres, médecins scolaires, médecins de maison départementale des personnes handicapées (MDPH), médecins conseils ;
- masseurs-kinésithérapeutes, orthoprothésistes et prothésistes dentaires, ergothérapeutes ;
- psychologues ;
- assistantes sociales.

### **4.4 Prise en charge thérapeutique initiale et éducation thérapeutique**

#### **4.4.1 Initier l'éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage**

- Des mesures de précaution doivent être enseignées aux parents (des documents concernant certaines de ces mesures sont disponibles via l'association AOI et sur le site OSCAR, <http://www.filiere-oscar.fr/>) :

- ▶ apprendre la mobilisation adéquate d'un bébé fragile avec maintien de l'axe rachidien, éviter les manœuvres intempestives ;
  - ▶ habillage avec des vêtements amples de fermeture antérieure ;
  - ▶ adaptation du domicile avec l'aide d'un ergothérapeute pour les formes sévères ;
  - ▶ éviter les traumatismes et certaines activités (trampoline, toboggan, sports collectifs violents) ;
  - ▶ prendre en compte toute douleur inhabituelle et détecter un syndrome douloureux chronique.
- La mise en collectivité des nourrissons et la scolarisation ne sont pas contre-indiquées dans la majorité des cas ; dans les formes modérées et moyennes, elles doivent être accompagnées et dédramatisées. Elles peuvent être difficiles dans les formes sévères. Des documents permettant l'élaboration d'un projet d'accueil individualisé (PAI) sont délivrés par les établissements scolaires et remplis par l'équipe pédagogique, le médecin scolaire, les parents et le médecin référent.
  - La conduite à tenir en cas de fracture doit être apprise aux parents très précocement. Elle fait l'objet d'une fiche disponible auprès de l'AOI et d'une vidéo spécifique « Immobilisation "maison" d'une fracture de l'enfant ayant une fragilité osseuse » parmi les « Tutos d'OSCAR » ([https://www.youtube.com/channel/UCz1PsLVv7-YJd\\_HjxNq4xZQ](https://www.youtube.com/channel/UCz1PsLVv7-YJd_HjxNq4xZQ)).

#### **4.4.2 Planifier la prise en charge thérapeutique, le suivi général et l'accompagnement psychologique familial**

- Expliquer les modalités de la prise en charge et du suivi (intervenants, fréquence des consultations et des examens complémentaires, traitements indiqués) ;
- Remettre à la famille et/ou au patient les documents (carte de soins et d'urgence, disponible auprès du centre de référence et de l'Association de l'Ostéogénèse Imparfait) et les numéros de téléphone utiles ;
- Si enfant en âge scolaire, il faut préparer l'accueil à l'école avec l'équipe pédagogique qui mettra en place les adaptations nécessaires en concertation avec le médecin référent [voir sur le site Tous à l'école la fiche Fragilité osseuse/Ostéogénèse imparfaite/BEP (besoins éducatifs particuliers),

<http://www.tousalecole.fr/content/fragilit%C3%A9-osseuse-ost%C3%A9ogen%C3%A8se-imparfaite-bep>].

#### **4.4.3 Prise en charge des fractures, chez l'enfant et l'adulte, au domicile et dans les lieux de vie du patient**

La prise en charge est détaillée dans le guide Orphanet urgence ([http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE\\_URGENCE\\_O1](http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE_URGENCE_O1))

##### **– Antalgiques au domicile**

Les familles doivent disposer d'antalgiques adaptés, à administrer par voie orale, rangés en lieu sûr, afin de pouvoir les donner avant le transfert de l'enfant à l'hôpital.

##### **En cas de douleur d'intensité modérée**

- Paracétamol (15 mg/kg toutes les 6 heures) + ibuprofène (10 mg/kg toutes les 8 heures - AMM à partir de 3 mois).

##### **En cas de douleur d'intensité plus forte ou persistante**

- Si douleur plus marquée ou persistante : tramadol (0,5 à 2 mg/kg/prise selon l'intensité de la douleur, en espaçant les prises d'au moins 4 heures - AMM chez l'enfant de plus de 3 ans). Chez un enfant âgé de 6 mois à 3 ans : morphine solution buvable à 20 mg/ml toutes les 4 heures (dose initiale 0,1 mg/kg/prise entre 6 mois et 1 an, et 0,2 mg/kg/prise à partir de 1 an).
- Si la douleur est soulagée, continuer cet antalgique tant que nécessaire, jusqu'à la prise en charge hospitalière.

##### **En cas de douleur d'emblée très intense**

En première intention, le plus rapidement possible, donner :

- Si l'enfant a plus de 3 ans : tramadol (1 à 2 mg/kg/prise selon intensité de la douleur en espaçant les prises d'au moins 4 heures - AMM chez l'enfant de plus de 3 ans) ; si l'enfant a entre 6 mois et 3 ans : morphine orale (cf. ci-dessus).
- Si la douleur n'est pas soulagée, donner de la morphine (dose de charge : 0,4 à 0,5 mg/kg, maximum 20 mg - AMM à partir de 6 mois). Elle peut être donnée sans délai après échec du tramadol.

- En principe, après l'immobilisation, la douleur diminue, la morphine est arrêtée et le relai est pris par le paracétamol + ibuprofène.
- Si la douleur reste intense après l'immobilisation, continuer la morphine 0,2 mg/kg toutes les 4 heures jusqu'au transfert hospitalier. Quand la douleur a diminué, passer à paracétamol + tramadol (si enfant de plus de 3 ans).

– ***Immobilisation (après administration d'antalgiques)***

- L'immobilisation est le premier des antalgiques. Elle facilite les déplacements et le transfert éventuel vers un service d'urgences et/ou de radiologie.
- Le matériel d'immobilisation doit toujours être prêt et disponible. Ce matériel aura été préparé avec une personne qualifiée de l'équipe soignante hospitalière (masseur-kinésithérapeute, médecin de médecine physique et de réadaptation, orthopédiste...).
- L'immobilisation sera adaptée à la localisation de la fracture (cf. brochure « Immobilisation maison » en annexe 4).

## **4.5 Traitements orthopédiques**

### **4.5.1 Prise en charge hospitalière d'une fracture**

– ***Antalgiques en milieu hospitalier***

- En milieu spécialisé, il est possible de recourir :
  - au traitement morphinique : intraveineux (0,1 mg/kg [selon la méthode de titration] puis 0,025 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'à obtention d'une analgésie correcte), ou per os (morphine à libération immédiate 0,5 mg/kg, plus ou moins suivie de prises ultérieures à 0,2 mg/kg) ;
  - aux blocs nerveux.
- Avant prise de sang : crème anesthésiante.
- Avant toute manipulation (radiographie, plâtre) : mélange oxygène-protoxyde d'azote systématique. Mobiliser le patient avec douceur, notamment lors de l'examen radiologique.

– ***Immobilisation***

- Le matériel d'immobilisation doit être léger (résines).

- La durée d'immobilisation doit être plus courte que chez les patients sans fragilité osseuse. L'ablation précoce du plâtre peut être relayée au niveau des membres inférieurs par une attelle postérieure plâtrée.
- La trophicité musculaire de la zone immobilisée et du reste du corps doit être entretenue afin de limiter le risque d'ostéopénie liée à l'immobilisation (contractions sous plâtre, verticalisation, kinésithérapie après ablation de l'appareillage).

#### 4.5.2 Ostéosynthèse palliative des membres

L'ostéosynthèse palliative a pour but de protéger une diaphyse fragile, souvent déformée et siège de fractures à répétition. Les ostéosyntheses segmentaires doivent être proscrites en dehors de rares indications (par exemple à l'extrémité supérieure du fémur, associées à une synthèse centromédullaire).

L'enclouage centromédullaire d'une épiphyse à l'autre est la méthode de référence. Différents matériels peuvent être utilisés (broches, clous) avec recherche d'un effet télescopique par amarrage épiphysaire. Le matériel centromédullaire ne doit pas être trop volumineux.

Les ostéosyntheses centromédullaires sont souvent laissées en place toute la vie, en dehors de complications.

Le choix de la technique chirurgicale, de la voie d'abord (abord à foyer ouvert, abord mini invasif ou percutané, sous amplificateur de brillance) et du matériel utilisé va dépendre du site et du type de fracture ainsi que des habitudes des différentes équipes.

L'immobilisation par plâtre ou résine après ostéosynthèse n'est pas systématique mais la mobilisation est reprise de manière progressive.

Certaines situations nécessitent une prise en charge particulière :

- Coxa vara : fréquente, elle doit être prévenue par une ostéosynthèse fixant le col fémoral en valgus.
- Fracture sur enclouage : souvent sans conséquence, va guérir rapidement par une simple immobilisation. Rarement, elle peut conduire à un changement de matériel.
- Sepsis : peu fréquent, il peut nécessiter une ablation du matériel.
- Formes avec cal hypertrophique (type 5) : il est recommandé d'utiliser des anti-inflammatoires en postopératoire pendant 3 à 4 semaines pour limiter la formation de ces cals hypertrophiques.

Les bisphosphonates doivent être arrêtés au minimum 48 heures avant une chirurgie et ne doivent pas être prescrits pendant les trois mois suivant une chirurgie afin d'éviter un retard de consolidation osseuse.

#### 4.5.3 Traitement des déviations rachidiennes

La fréquence des déformations rachidiennes varie de 20 à 80 % selon les séries et l'âge des patients. Elles entraînent un handicap important, une diminution de la taille et la restriction des volumes pulmonaires.

- Le traitement orthopédique (corset) est réservé aux formes modérées.
- L'arthrodèse vertébrale postérieure est de plus en plus utilisée dans l'OI ; elle permet la stabilisation de la déformation rachidienne. Trois critères majeurs influent sur la décision chirurgicale : aggravation de la courbure, dégradation respiratoire, arrêt de la croissance. La traction par un halo péricrânien préopératoire permet une correction progressive de la déformation et une amélioration des capacités respiratoires grâce à la rééducation fonctionnelle.
- Des complications de la charnière cervicale (impression basilaire, instabilité de l'odontoïde, luxation cervicale) sont possibles dans les formes sévères et/ou progressives. Ces complications peuvent être silencieuses ou entraîner des céphalées, des vertiges, des névralgies, des torticolis ou des modifications des réflexes ; dans les cas graves, elles se traduisent par des troubles de déglutition, des paralysies, voire des malaises avec mort subite. Une IRM de la charnière cervicale doit être effectuée dans la première année de vie chez tous les enfants porteurs d'une forme sévère, ou avec une platybasie importante. Cette IRM doit être faite ou refaite en cas de survenue de symptômes décrits plus haut. Le traitement consiste en une immobilisation par minerve et une intervention chirurgicale de réduction de l'impression basilaire avec greffe osseuse.

#### 4.5.4 Particularités de la prise en charge chez l'adulte

Il est nécessaire d'accompagner les patients lors de la transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte (consultation de transition avec les équipes adultes et pédiatriques).

En général, il existe une diminution de l'incidence des fractures après la fin de la puberté, avec une certaine stabilisation de la maladie au début de l'âge adulte. Le risque fracturaire réapparaît à l'âge de la ménopause où de nouvelles fractures peuvent survenir. Leur prise en charge orthopédique reste celle des fractures hors OI en réinsistant sur la nécessité d'une immobilisation légère, d'une mobilisation précoce concernant les segments non immobilisés et le membre fracturé.

Les formes sévères, à l'âge adulte, sont marquées par des difficultés rachidiennes croissantes. Les cyphoscolioses peuvent être évolutives, affectant le pronostic fonctionnel, respiratoire et vital. La prise en charge est souvent délicate et peut parfois nécessiter une arthrodeuse vertébrale postérieure.

## **4.6 Prise en charge en médecine physique et de réadaptation**

La médecine physique et de réadaptation (MPR) vise à améliorer les capacités fonctionnelles des enfants et adultes atteints d'ostéogenèse imparfaite. Elle est indiquée dans toutes les formes d'ostéogenèse imparfaite et constitue le seul traitement dans les formes peu sévères. Elle associe un travail dans des services de MPR spécialisés et un relai par les masseurs-kinésithérapeutes de proximité.

Les objectifs de rééducation sont :

- prévenir la perte osseuse induite par l'immobilité ;
- renforcer globalement la musculation ;
- optimiser l'indépendance fonctionnelle et assurer autonomie, socialisation et qualité de vie.

Les recommandations de rééducation et réadaptation figurent en annexe 5.

## **4.7 Traitements par bisphosphonates chez l'enfant**

### **4.7.1 Objectifs du traitement**

- diminuer le nombre de fractures, diminuer le risque de survenue de nouveaux tassements vertébraux chez un enfant qui a déjà un ou plusieurs tassements vertébraux ;
- diminuer les douleurs osseuses chez l'enfant douloureux ;
- augmenter la mobilité lorsqu'elle est limitée.

#### 4.7.2 Indications

Aucun bisphosphonate n'a d'AMM pour l'enfant porteur d'une OI.

La décision d'un traitement par bisphosphonates et de sa place dans la stratégie thérapeutique doit être prise après concertation médico-chirurgicale impliquant orthopédistes, radiologues, médecins spécialistes des pathologies osseuses, médecins de médecine physique et de réadaptation et endocrinologues.

Les bisphosphonates sont indiqués sur des arguments cliniques et/ou radiologiques (et non pas densitométriques) et sont en particulier discutés en cas de :

- survenue de plus de 3 fractures, vertèbres comprises, pour des traumatismes bénins dans les 2 années précédentes ;
- tassements vertébraux avec ou sans trouble de la statique rachidienne (scoliose ou cyphose) ;
- impression basilaire menaçante, protrusion acétabulaire marquée ; ces signes sont en général associés aux formes sévères avec d'autres critères de mise sous bisphosphonates ;
- dans les formes néonatales d'allure sévère, notamment chez les enfants avec fractures de survenue anté- et périnatale.

Le suivi des enfants traités est clinique, biologique, radiologique et par densitométrie. L'imagerie, toujours en respectant le principe ALARA (justification de la demande et d'optimisation de la technique), sera adapté à la sévérité, particulièrement ciblé sur les sites ayant présenté des fractures, sur le rachis cervico-dorso-lombaire.

Aucune étude ni recommandation ne statue sur l'arrêt du traitement. La progression maximale de la DMO et de l'épaisseur de la corticale a lieu pendant les deux premières années de traitement. Du fait de l'absence de corrélation DMO/risque fracturaire en pédiatrie, certains ont proposé une durée de traitement de 2 à 4 ans selon l'évolution de l'incidence des fractures, de la hauteur vertébrale en cas de

tassements vertébraux, de la mobilité, des marqueurs de remodelage osseux et de la densitométrie osseuse.

Dans l'OI sévère, le traitement est poursuivi tout au long de la croissance en diminuant les doses cumulées annuelles, diminution des doses ou espacement des injections en fonction de l'évolution clinique et des marqueurs osseux.

L'utilisation d'un marqueur dynamique du remodelage osseux est en cours d'étude afin de déterminer une dose minimale efficace de bisphosphonate à administrer tout au long de la croissance.

### **4.7.3 Posologies et conditions d'utilisation**

Les bisphosphonates par voie veineuse semblent plus efficaces chez l'enfant. Sont utilisés essentiellement le pamidronate à la dose moyenne de 9 mg/kg/an (cures tous les 2 à 4 mois selon l'âge de l'enfant – voir annexe 6 –) ou plus récemment l'acide zolédronique à la dose 0,025 à 0,050 mg/kg 2 fois par an.

## **4.8 Traitement par bisphosphonates chez l'adulte**

Chez l'adulte atteint d'OI, il n'y a pas, à ce jour, de consensus sur l'utilisation des bisphosphonates. Les données de la littérature sont discordantes et n'ont pas démontré formellement de bénéfice, quelle que soit la voie d'administration. D'autres traitements anti-ostéoporotiques sont à l'étude.

## **4.9 Traitement par hormone de croissance chez l'enfant**

Les patients atteints d'OI peuvent présenter un retard statural, d'importance variable selon la gravité de la maladie. L'effet de l'hormone de croissance dans l'ostéogenèse imparfaite semble modéré et inconstant. L'hormone de croissance n'est pas indiquée de façon régulière à ce jour dans l'ostéogenèse imparfaite.

## **4.10 Prise en charge ORL**

La surdité est présente chez 22 à 58 % des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite. Elle apparaît progressivement et est le plus souvent bilatérale et tardive. Elle se révèle de façon variable, entre 15 et 40 ans. Elle peut être de transmission (par atteinte de l'étrier), de

perception ou mixte. Tous les degrés de surdité peuvent être observés.

Un déficit auditif lié à une otite séreuse chez le petit enfant OI semble plus fréquent que dans la population générale.

Il est recommandé que chaque enfant atteint d'OI ait, avant l'âge de 5 ans, un audiogramme. Celui-ci sera répété en moyenne tous les trois ans ou de manière plus rapprochée en cas de perte auditive.

La prise en charge de la surdité est variable selon le type de surdité et sa sévérité ; si la chirurgie est indiquée, elle doit être réalisée par une équipe habituée à la prise en charge des patients atteints d'OI en raison du risque plus élevé de complications (notamment hémorragies).

#### **4.11 Prise en charge odontologique et stomatologique**

La dentinogenèse imparfaite constitue la conséquence dentaire de l'ostéogenèse imparfaite, par anomalie du collagène dans la dentine. Sa fréquence varie de 36 à 65 % (voire 100 % selon certains auteurs). Elle affecte sévèrement les dents temporaires et les dents permanentes, préférentiellement les incisives et les 1<sup>res</sup> molaires :

- dyschromie, du gris au brun ;
- usure, attritions, voire fractures des dents ;
- modifications morphologiques de la couronne et de la racine.

La sévérité de l'atteinte dentaire n'est pas corrélée à celle de l'atteinte osseuse.

La prise en charge de la dentinogenèse imparfaite peut impliquer les chirurgiens-dentistes, les stomatologistes, les chirurgiens maxillo-faciaux et plasticiens et les prothésistes dentaires. Elle doit se faire au sein ou en lien avec un centre de référence/compétences dédié (listes en annexe 2).

La prise en charge est fonction de l'âge et de la gravité des atteintes osseuses/dentaires.

##### **4.11.1 Prévention des altérations dentaires**

Elle comporte :

- l'apprentissage de l'hygiène bucco-dentaire et des conseils diététiques adaptés à l'âge ;

- la fluorothérapie par voie orale et/ou topique (verniss ou gels en gouttières) selon les recommandations en vigueur (« Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans », Afssaps, 2008) ;
- des contrôles au moins annuels chez le chirurgien-dentiste. Ces contrôles seront renforcés chez les patients sous bisphosphonates.

#### **4.11.2 Prise en charge dentaire**

- Le traitement restaurateur est adapté à la perte de tissu dentaire ou au nombre de dents absentes. Différentes options sont possibles :
  - recours à des matériaux de reconstruction (verres ionomères, composites...) ou réalisation d'inlay-onlay ;
  - options prothétiques (couronnes, bridges, prothèses conventionnelles ou implanto-portées, implants).
- Le traitement endodontique : en fonction du degré d'atteinte de la pulpe et pour prévenir la survenue de lésion péri-apicale, un traitement endodontique peut être nécessaire. A noter que la dentinogénèse imparfaite est à l'origine d'une oblitération canalaire précoce qui doit être prise en compte.
- Les extractions dentaires sont difficiles en raison d'une tendance à la fracture de la dent hypominéralisée.
- Une prise en charge orthodontique peut être nécessaire comme chez tout enfant et n'est pas contre-indiquée.

Par ailleurs, les caractéristiques cranio-faciales dans l'OI favorisent le développement de dysmorphoses dento-maxillaires induisant des troubles de l'occlusion.

#### **4.12 Autres prises en charge médicales**

##### **– *Prise en charge respiratoire***

Dans les formes moyennes à sévères, marquées par une déformation thoracique, une cyphoscoliose ou un thorax court, il peut y avoir un retentissement sur la capacité respiratoire.

L'évaluation et la prise en charge respiratoires peuvent alors prendre une place très importante, chez l'enfant comme chez l'adulte. Elles doivent comporter :

- ▶ la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires chez tout enfant atteint d'une forme moyenne ou sévère d'OI (à partir de l'âge de 5 ans pour les formes ayant des tassements vertébraux, à répéter tous les 2 à 5 ans selon la gravité) et notamment avant chirurgie du rachis ;
- ▶ une polysomnographie en cas de forme sévère et/ou complication au niveau du rachis cervical (adultes, enfants) et en cas de suspicion de syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil ;
- ▶ une prévention des infections respiratoires (vaccination contre la grippe, éviction des contagés, personnes contagieuses et tabagisme) ;
- ▶ un traitement antibiotique « facile » en cas d'infection respiratoire d'allure bactérienne ;
- ▶ un examen cyto bactériologique des crachats en cas de bronchorrhée répétée ou chronique ;
- ▶ des techniques d'hyperinsufflation quotidienne, et/ou de ventilation non invasive nocturne selon le résultat des épreuves fonctionnelles respiratoires et de l'exploration du sommeil, instaurées et surveillées par un pneumo-pédiatre ou pneumologue habilité. On s'attachera à choisir une interface la moins traumatisante (embout buccal pour l'hyperinsufflation et des canules ou embouts nasaires pour la ventilation non invasive).

#### – *Prise en charge cardiovasculaire*

Les anomalies cardiovasculaires sont relativement rares dans l'ostéogénèse imparfaite, en général peu sévères, peu évolutives et souvent de découverte fortuite à l'âge adulte. Elles atteignent de façon prépondérante les valves des cavités gauches, la racine de l'aorte et l'aorte descendante. Ces anomalies sont décrites dans tous les types d'ostéogénèse imparfaite. Il n'y a pas de corrélation entre la gravité de l'ostéogénèse imparfaite et le risque de survenue de complications cardiovasculaires.

Il est usuel de recommander une échographie cardiaque chez tout patient ayant une ostéogénèse imparfaite à l'âge de 10 ans. Elle pourra être répétée tous les 2 à 3 ans dans les formes avec hyperlaxité marquée ou en présence de symptômes évocateurs.

Il est important de rechercher une hypertension artérielle pulmonaire sur l'échocardiographie en cas d'insuffisance respiratoire associée (nécessité d'une ventilation non invasive nocturne).

Compte tenu de la fragilité tissulaire et du risque hémorragique, la prise en charge chirurgicale peut être délicate et devra se faire en milieu spécialisé.

– **Prise en charge du risque hémorragique**

Les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite semblent présenter un risque hémorragique plus élevé, notamment en cas de chirurgie ou lors de la survenue de traumatismes modérés (saignement intracrânien). Ce risque reste mal expliqué à ce jour et des études physiopathologiques sont actuellement en cours. Sur le plan biologique, le temps de saignement est allongé.

La prise en charge est essentiellement basée sur la prévention : hémostase chirurgicale soigneuse, surveillance postopératoire prolongée.

Mais chez un patient présentant une tendance hémorragique certaine, un bilan d'hémostase est nécessaire pour rechercher une anomalie de l'hémostase associée, tel un déficit en facteur Willebrand, déficit très fréquent. En l'absence d'anomalies mises en évidence, il convient de discuter lors d'une chirurgie l'utilisation de desmopressine (DDAVP – à la dose de 0,3 µg/kg dans 30 ml de sérum physiologique à passer en 30 minutes) ou d'acide tranexamique (à la dose de 20 mg/kg/j en 3 prises) pour diminuer le risque hémorragique.

## **4.13 Prise en charge obstétricale des patientes atteintes d'ostéogénèse imparfaite**

### **4.13.1 Grossesse**

Pour les formes moyennes ou sévères, le suivi de grossesse et l'accouchement, doivent être réalisés au sein ou en lien avec le centre de référence/compétences maladies osseuses constitutionnelles, en maternité de type 2b ou 3 avec une structure de prise en charge adaptée pour la mère.

Pour les formes mineures, la grossesse peut être suivie dans les conditions habituelles de prise en charge.

– **Consultation pré-conceptionnelle**

Elle est indispensable pour les patientes présentant une forme moyenne ou sévère, et idéalement réalisée par le médecin du centre de référence et l'obstétricien qui va suivre la grossesse.

Au cours de cette consultation sera réalisé le bilan de la pathologie (radiologique si besoin), avec en particulier des épreuves fonctionnelles respiratoires en position debout et couchée afin d'évaluer quelle sera la tolérance de la fin de grossesse. Les traitements seront adaptés à la future grossesse.

– **Suivi de grossesse**

La tolérance de la grossesse est fonction du type et de la sévérité de la maladie, de la taille de la patiente et de sa fonction respiratoire. Elle peut également entraîner une diminution de taille de quelques centimètres.

La prise en charge spécifique comporte notamment :

- la prise en charge des douleurs : la grossesse accentue dans plus de 50 % des cas les douleurs dorso-lombaires (devant faire rechercher des tassements vertébraux par des radiographies au troisième trimestre). Elles seront améliorées par le repos et des antalgiques autorisés chez la femme enceinte ;
- dès le premier trimestre, l'utérus est intra-abdominal ce qui peut gêner la patiente notamment en cas de petite taille. De même l'utérus sera souvent anteversé en cours de grossesse en raison de la faiblesse musculaire de la paroi abdominale. L'augmentation du volume abdominal peut entraîner la nécessité d'un fauteuil roulant pour tout déplacement et une hospitalisation en fin de grossesse (sans oublier la prévention thrombo-embolique dans ce cas) ;
- dans les cas les plus sévères présentant des anomalies de bassin, le col de l'utérus peut être allongé. Cette notion est importante à connaître pour la prise en charge des fausses-couches et des interruptions médicales de grossesse chez ces patientes ;
- un suivi échographique fœtal habituel. En l'absence de réalisation du diagnostic prénatal, une échographie supplémentaire à 18 SA est conseillée ;
- une prise en charge psycho-sociale : la grossesse peut être mal vécue par les femmes porteuses d'OI en raison des limitations et des souffrances physiques induites. Un suivi psychologique doit être proposé. La fatigue physique du post-partum nécessite la mise en place d'aide à domicile ;
- une supplémentation en calcium et vitamine D : celle-ci doit être démarrée dès le début de la grossesse par des laitages

abondants et de la vitamine D quotidienne (ou une ampoule de vitamine D au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse).

– **Accouchement**

Le choix du mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) est fonction du type et de la sévérité de la maladie. Une césarienne n'est pas à proposer systématiquement dans les formes modérées et moyennes. Le bilan avant accouchement comporte un pelviscanner pour toutes les patientes car le bassin peut être généralement rétréci.

Dans les formes sévères, pour lesquelles une césarienne est obligatoire, l'anesthésie locorégionale est préférable à une anesthésie générale en raison des possibles difficultés d'intubation chez certaines patientes. La péridurale ou la rachianesthésie est possible si la patiente n'a pas de matériel d'arthrodèse en regard de la zone de ponction. Dans le cas contraire, ceci peut être discuté avec un orthopédiste spécialiste du rachis.

Il est rappelé que le risque hémorragique est théoriquement supérieur, même si aucune anomalie du bilan biologique n'est retrouvée, et doit être pris en compte dans les décisions de voie d'accouchement. L'utérus est également plus fragile et les protocoles obstétricaux suivis doivent être ceux des utérus cicatriciels.

#### **4.13.2 Diagnostic prénatal**

Le couple est le plus souvent au courant du risque de transmission de 50 % pour une personne porteuse de l'affection et le souhait d'un diagnostic prénatal a été discuté.

L'ensemble de la démarche préparatoire et effective du diagnostic prénatal doit être effectué dans un centre de diagnostic prénatal agréé (liste des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal disponible sur le site de la Fédération française des CPDPN : [http://www.cpdpn.fr/index.php?module=Contenus&tid=2&filter=pub\\_category^eq^841&page=1](http://www.cpdpn.fr/index.php?module=Contenus&tid=2&filter=pub_category^eq^841&page=1))

Une consultation avec conseiller en génétique et psychologue doit être systématiquement proposée au couple envisageant un diagnostic prénatal afin de rediscuter de la stratégie du diagnostic prénatal et de ses implications. Un suivi psychologique sera proposé tout au long de la procédure.

Si l'anomalie moléculaire est connue chez le parent porteur, le diagnostic prénatal est possible par biologie moléculaire soit sur biopsie de trophoblaste entre 11 et 12 SA, soit sur liquide amniotique lors d'une amniocentèse à partir de 16 SA. Si l'anomalie moléculaire

n'est pas connue chez le parent porteur, il n'y pas de diagnostic prénatal moléculaire possible à cause du délai d'identification souvent non compatible et de l'absence de valeur pronostique de l'altération moléculaire ; seul le suivi radiologique (échographie à partir de 14-16 SA et scanner osseux - pour lequel les paramètres d'acquisition seront adaptés - à partir de 26-28 SA) pourra mettre en évidence des signes d'atteinte fœtale.

Le diagnostic doit être le plus précoce possible chez les patientes porteuses de formes sévères en raison des possibles difficultés techniques lors d'une IMG (interruption médicale de grossesse) décrites plus haut chez ces patientes.

Un diagnostic préimplantatoire peut être proposé dans certains cas, avec la prudence et les contraintes qu'implique cette démarche.

#### **4.13.3 Allaitement**

L'allaitement doit être discuté avec la patiente, et évité de façon prolongée. Sur une longue période, il peut être à l'origine d'asthénie, de douleurs dorsales et majorer l'ostéopénie. Il est cependant possible avec des apports calciques alimentaires maternels très encadrés.

#### **4.14 Particularités anesthésiques**

Dans les formes sévères, l'anesthésie locorégionale est préférable à une anesthésie générale en raison des possibles difficultés d'intubation chez certains patients ; quelques cas d'hyperthermie maligne ont été rapportés. La péridurale ou la rachianesthésie est possible si le patient n'a pas de matériel d'arthrodèse en regard de la zone de ponction.

#### **4.15 Accompagnement psychologique tout au long de la vie**

##### **4.15.1 Lors de l'annonce du diagnostic**

L'annonce du diagnostic est un moment important qui peut nécessiter un accompagnement psychologique. L'annonce peut intervenir dans des conditions très différentes :

- selon l'existence ou non d'un antécédent familial connu d'OI. Dans le cas où la pathologie apparaît *de novo*, il peut y avoir suspicion de maltraitance, avec parfois mise en place de mesures judiciaires, jusqu'à l'enlèvement temporaire de l'enfant

du foyer familial. Il est particulièrement important d'aider les parents suspectés à tort de maltraitance. Ils peuvent rester culpabilisés et avoir des difficultés à assumer leur parentalité ;

- selon le degré de sévérité : il existe un spectre de sévérité très large, avec des répercussions variables sur la vie de la personne et de son entourage.

#### **4.15.2 Dès l'enfance**

Il faut éviter, par tous les moyens, que le caractère pessimiste ou la culpabilité de certains parents empêche l'enfant de pouvoir se projeter dans l'avenir et de trouver sa place dans la société. Il est donc nécessaire de :

- scolariser l'enfant avec les adaptations nécessaires ;
- ne pas le limiter plus qu'il est nécessaire ;
- s'il ne peut faire aucun sport, l'aider à trouver des centres d'intérêt différents : lecture, musique, dessin, maquettes, photos... ;
- éviter que l'entourage déprime autour de lui : il a un avenir, même avec de nombreuses déformations, ou dans un fauteuil roulant ;
- l'aider à trouver un emploi [renseignements au sein de la MDPH auprès de la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH)].

#### **4.15.3 Soutien psychologique ; contact avec l'association de patients**

Une prise en charge psychologique doit être proposée aux enfants mais également aux parents ou aux frères et sœurs, soit par un psychologue de proximité [centre médico-psycho-pédagogique (CMPP), psychologues libéraux], soit par un psychologue du centre de compétences le plus proche, ou par un psychologue du centre de référence.

Les contacts avec l'Association de l'Ostéogenèse Imparfaite sont aussi très importants pour les parents, comme pour les patients. Ne pas oublier de donner les coordonnées de celle-ci.

## 5. Suivi

### 5.1 Objectifs

- évaluer l'évolution du patient, l'efficacité des traitements et leur tolérance, les différentes prises en charge afin de les optimiser et de les adapter ;
- diagnostiquer et prendre en charge les complications et comorbidités de la maladie ;
- évaluer et adapter l'éducation thérapeutique de la famille/du patient ;
- améliorer la qualité de vie du patient et de sa famille à tous les âges ;
- évaluer et optimiser l'intégration sociale, scolaire et professionnelle.

### 5.2 Professionnels impliqués

- Le suivi régulier est assuré par un médecin hospitalier spécialisé dans la prise en charge de cette maladie (pédiatre, généticien, médecin de médecine physique et de réadaptation, orthopédiste, rhumatologue), en lien avec le médecin traitant. Ce suivi peut être effectué dans le cadre de consultations pluridisciplinaires. Le suivi radiologique est au mieux assuré, selon l'âge, par une structure spécialisée en imagerie pédiatrique ou en imagerie ostéo-articulaire. Chez ces enfants fréquemment radiographiés, des techniques d'acquisition basse dose (type EOS) doivent être privilégiées.
- Le médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste) :
  - surveille la croissance staturale et pondérale (incluant l'indice de masse corporelle) ;
  - surveille l'adhésion au traitement et s'assure de sa compréhension auprès de la famille ;
  - dépiste des changements dans l'évolution du patient (survenue de douleurs, inflexion statural, augmentation de la fréquence des fractures) et en informe le CR/CC.

Les professionnels impliqués sont identiques à ceux assurant la prise en charge (cf. chapitre 4.3).

### **5.3 Rythme et contenu des consultations**

Le rythme des consultations spécialisées hospitalières dépend de l'âge du patient : une visite par an chez les enfants, une visite tous les trois ans à l'âge adulte. Le suivi est également adapté en fonction de la sévérité et des complications de la maladie.

### **5.4 Examens complémentaires**

Ils sont résumés dans l'annexe 7.

## Annexe 1. Classification de Sillence modifiée et complétée

Tableau 1 : Classification des différents types d'ostéogénèses imparfaites selon Sillence (van Dijk et Sillence, 2014) et la Nosologie internationale des maladies osseuses (Bonafé et al., 2015), complétée par notre groupe de travail.

Type	Sévérité	Phénotype	Génotype potentiellement associé	Mode d'hérédité
1	Modérée (non déformante)	Nombre modéré de fractures ; taille normale ou subnormale ; SB ; présence ou non de DI	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>PLS3</i>	AD AD XLR
2	Létale périnatale	Fractures multiples ; déformations sévères ; déficit statural	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CREB3L1</i> <i>CRTAP</i> <i>P3H1</i> <i>PPIB</i> <i>SERPINF1</i> <i>TAPT1</i>	AD AD AR AR AR AR AR AR
3	Sévère et/ou progressivement déformante	Nombreuses fractures ; insuffisance staturale ; sclérotiques +/- grisées ; DI ; face triangulaire ; déformations ; scoliose	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>BMP1</i> <i>CREB3L1</i> <i>CRTAP</i> <i>FKBP10</i> <i>MBTPS2</i> <i>P3H1</i> <i>PLOD2</i> <i>PPIB</i> <i>SEC24D</i> <i>SERPINF1</i> <i>SERPINH1</i> <i>SP7</i> <i>SPARC</i> <i>TMEM38B</i> <i>WNT1</i>	AD AD AR AR AR AR AR XLR AR AR AR AR AR AR AR AR

4	Intermédiaire avec insuffisance staturale et sclérotiques normales	Fractures variables ; scoliose modérée ; DI ; tassements vertébraux	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>FKBP10</i> <i>MBTPS2</i> <i>PLS3</i> <i>PPIB</i> <i>SERPINF1</i> <i>SERPINH1</i> <i>SP7</i> <i>SPARC</i> <i>WNT1</i>	AD AD AR AR XLR XLR AR AR AR AR AR AR AR et AD
5	Variable, avec calcs hypertrophiques	Taille variable ; calcs hypertrophiques ; dislocation de la tête radiale et ossification de la membrane interosseuse ; pas de SB ; pas de DI	<i>IFITM5</i>	AD
Phénotypes chevauchants et/ou associés			Génotype potentiellement associé	Hérédité
	Ostéoporose liée à l'X		<i>PLS3</i>	XLR
	Ostéoporose primitive (+/- familiale)		<i>LRP5</i> <i>WNT1</i>	AD AD
	Ostéoporose idiopathique juvénile			Cas sporadiques
	Syndrome de Bruck		<i>FKBP10</i> <i>PLOD2</i>	AR AR
	Syndrome ostéoporose-pseudogliome		<i>LRP5</i>	AR
	Syndrome de Cole-Carpenter		<i>P4HB</i> <i>SEC24D</i>	AD AR
	Dysplasie spondylo-oculaire		<i>XYLT2</i>	AR
	Syndrome d'Ehlers-Danlos type progéroïde		<i>B3GALT6</i> <i>B3GAT3</i>	AR AR
	Gérodermie ostéodysplasique		<i>GORAB</i>	AR

AD : autosomique dominante ; AR : autosomique récessive ; DI : dentinogenèse imparfaite ; SB : sclérotiques bleues ; XLR : récessive liée à l'X.

## Annexe 2. Coordonnées des structures impliquées dans l'OI en France

### CR impliqué dans le diagnostic, le suivi et le traitement des OI

**Centre de référence maladies osseuses constitutionnelles**  
(CR MOC, <http://crmoc.aphp.fr>)

- **Sites pédiatriques**

Hôpital Necker-Enfants Malades (site coordonnateur)  
Coordonnateur : Pr Valérie CORMIER-DAIRE  
Département de Génétique  
149 rue de Sèvres 75015 PARIS  
Téléphone : 01 42 19 27 13, 01 44 49 51 53 - Fax : 01 44 49 51 50  
E-mail : [cr.moc.nck@aphp.fr](mailto:cr.moc.nck@aphp.fr)

Hôpital Armand-Trousseau  
Coordonnateur : Dr Véronique FORIN  
Unité pédiatrique de Médecine Physique et de Réadaptation  
26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 PARIS  
Téléphone : 01 44 73 62 26 (secrétariat) - 01 44 73 60 45 (accueil MPR)

- **Sites adultes**

Hôpital Cochin  
Coordonnateur : Pr Christian ROUX  
Service de Rhumatologie B  
27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS  
Téléphone : 01 58 41 25 84

Hôpital Lariboisière  
Coordonnateur : Pr Martine COHEN-SOLAL  
Service de Rhumatologie, Centre Viggo Petersen  
2 rue Ambroise Paré 75010 PARIS  
Téléphone : 01 49 95 88 25

## Centres de compétences MOC (CC MOC)

Caen : CHU de Caen - Hôpital Femme-Enfant-Hématologie Dr Alexandra DESDOITS (tél. : 02 31 06 44 86)
Clermont-Ferrand : CHU de Clermont-Ferrand - CHU Estaing Dr Christine FRANCANNET (tél. : 04 73 75 06 54)
La Réunion : CHU de La Réunion - Site Félix Guyon Nord, Saint-Denis Pr Bérénice DORAY (tél. : 02 62 90 64 00)
Lille : CHU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de génétique Guy Fontaine Dr Anne DIEUX-COESLIER (tél. : 03 20 44 49 11)
Lyon : Hospices civils de Lyon - Hôpital Femme Mère Enfant, Bron Dr Massimiliano ROSSI (tél. : 04 27 85 55 73)
Marseille : AP-HM - Hôpital de la Timone Dr Sabine SIGAUDY (tél. : 04 91 38 67 49)
Montpellier : CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve Pr David GENEVIEVE (tél. : 04 67 33 65 64)
Nancy : CHU de Nancy - Hôpital Brabois Enfants, Vandœuvre-lès-Nancy Pr Pierre JOURNEAU (tél. : 03 83 15 47 07)
Nantes : CHU de Nantes - Hôpital Femme-Enfant-Adolescent et Hôtel-Dieu Dr Bertrand ISIDOR (tél. : 02 40 08 32 45)
Nice : CHU de Nice - Hôpital l'Archet 2 Dr Fabienne GIULIANO (tél. : 04 92 03 62 43)
Rennes : CHU de Rennes - Hôpital Sud Dr Mélanie FRADIN (tél. : 02 99 26 67 44)
Strasbourg : CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre Dr Elise SCHAEFER (tél. : 03 88 12 81 20)
Toulouse : CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants Pr Jean-Pierre SALLES (tél. : 05 67 77 13 05)

## **Autres CR et CC impliqués dans la prise en charge et le traitement des OI**

- Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore (coordinatrice : Pr A. LINGLART, Bicêtre, Paris) ; <http://maladiesrares-paris-sud.aphp.fr/les-centres-de-referance/metabolisme-du-calcium-et-du-phosphore/>

- Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance (Coordinatrice : Pr J. LEGER, Hôpital Robert Debré, Paris) ; <http://crmerc.aphp.fr/>

- Plusieurs services hospitaliers de rhumatologie, d'endocrinologie, et d'orthopédie, pédiatriques et adultes, en lien avec les CR et CC régionaux, peuvent être impliqués pour la réalisation de certains traitements comme celui par bisphosphonates et la prise en charge de la douleur.

## **CR et CC impliqués dans la prise en charge dentaire**

### **Centres de référence prenant en charge les manifestations odontologiques de maladies rares**

Centre de référence des malformations de la face et de la cavité buccale (MAFACE)

Coordonnateur : Pr Marie-Paule VAZQUEZ

Site de l'hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres 75015 PARIS

Tél. : 01 44 49 43 16 - [secretariat.maface@nck.aphp.fr](mailto:secretariat.maface@nck.aphp.fr)

Site de l'hôpital Rothschild - Référent : Pr Ariane BERDAL

Service d'Odontologie

5 rue Santerre 75012 PARIS

Tél. : 01 40 19 39 14

Centre de référence des manifestations odontologiques des maladies rares

Coordonnateur : Pr Marie-Cécile MANIERE

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires

Service de Soins Bucco-Dentaires

1 place de l'hôpital - B.P. 426 - 67091 STRASBOURG cedex

Tél. : 03 88 11 67 68 (standard de l'hôpital) - Tél. : 03 88 11 69 10

Fax : 03 88 11 69 18 - [cref-odonto@chru-strasbourg.fr](mailto:cref-odonto@chru-strasbourg.fr)

**Centres de compétences des manifestations odontologiques de maladies rares**

CHU de Brest - Hôpital Morvan  
Service d'odontologie et chirurgie buccale  
2, avenue Maréchal Foch  
29200 BREST  
02 98 22 33 30

CHU de Lille - Hôpital Roger-Salengro  
Service d'odontologie et chirurgie maxillo-faciale  
Rue Émile Laine - 59037 LILLE cedex  
Tél. : 03 20 44 63 76

CHU Lyon - Groupement Hospitalier Centre  
Service de Consultations et Traitements Dentaires  
Unité Fonctionnelle d'odontologie Pédiatrique  
6-8 Place Depéret - 69007 LYON cedex 07  
Tél. : 04 27 85 40 28

CHU de Marseille - Hôpital de la Timone  
Pôle odontologie - Centre dentaire  
264 rue Saint-Pierre - 13385 MARSEILLE cedex 5  
Tél. : 04 91 38 59 55

CHU de Rennes - Centre de soins dentaires  
Service d'odontologie et chirurgie buccale  
2 place Pasteur - 35033 RENNES cedex 9  
Tél. : 02 99 38 84 22

CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil-Maraîchers  
Faculté de chirurgie dentaire  
Service d'Odontologie  
3 chemin des Maraîchers  
31400 Toulouse  
05 61 32 20 30

CHU de Tours - Hôpital Clocheville  
49 Boulevard Béranger  
37044 TOURS cedex 1  
02 47 47 38 21

## **Filière OSCAR**

La Filière OSCAR réunit les acteurs concernés par les maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage :

- Centres de soins : 3 centres de référence coordonnateurs (Maladies osseuses constitutionnelles, Maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, et Dysplasies Fibreuse des os), 10 centres de référence constitutifs et 39 centres de compétences ;
- 19 associations de patients ;
- 14 laboratoires d'explorations fonctionnelles spécialisées et de diagnostic moléculaire ;
- 18 unités de recherche ;
- 9 sociétés savantes.

La Filière OSCAR est basée à l'Hôpital Necker-Enfants malades  
149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France ;  
contact@filiere-oscar.fr  
<http://www.filiere-oscar.fr/>

## **Association de patients**

Association de l'Ostéogenèse Imparfait (AOI)  
BP 20075, 80082 Amiens cedex 2  
Téléphone : 03 22 66 84 70  
Fax : 03 22 66 87 80  
<http://www.aoi.asso.fr>  
E-mail : [info@aoi.asso.fr](mailto:info@aoi.asso.fr)

## **Annexe 3. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire**

### **Méthode d'élaboration du PNDS**

Le présent PNDS a été établi selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

### **Recherche documentaire**

#### **Sources d'information**

- Bases de données bibliographiques automatisées : PubMed, the Cochrane Library, Orphanet, Genatlas.
- Livres de référence :
  - Les maladies osseuses de l'enfant. 4e édition. Maroteaux P., Le Merrer M. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2002.
  - Taybi and Lachman's Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias. 5th edition. Lachman R. S. Mosby Elsevier, Saint-Louis, 2007.
  - L'ostéogenèse Imparfait. Maladie des os de verre. Verhaeghe P. Editions Frison Roche et AOI, Paris, 1999.
  - Traité des Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. de Vernejoul M. C., Marie P. (eds). Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2008.
  - Approche interdisciplinaire du traitement de l'ostéogenèse imparfaite chez l'enfant. Chiasson R. M., Munns C., Zeitlin L. (eds). Hôpital Shriners pour enfants, Montréal, 2004.

#### **Stratégie de recherche**

La recherche bibliographique a porté sur les études en anglais et en français, publiées entre 1992 et 2016 avec les mots clés suivants : osteogenesis imperfecta, genetic, diagnosis, bisphosphonates, growth hormone, orthopedics, hearing impairment, dentinogenesis imperfecta, hemostasis, cardiovascular, pregnancy, physiotherapy. Les articles retenus sont soit des articles princeps (1992-2016), soit des articles de synthèse ou éclairant un aspect particulier de l'ostéogenèse imparfaite publiés entre 2010 et 2016.

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en novembre 2016 sur les sites internet énumérés ci-dessus.

### **Critères de sélection des études**

Ont été sélectionnés :

- les articles en français et en anglais ;
- publiés dans des revues internationales à comité de lecture ;
- ont été sélectionnées les revues méthodiques, les revues générales, et les études cliniques correspondant aux questions traitées, quel que soit le niveau de preuve (y compris les études observationnelles).

## Annexe 4. Immobilisation « maison » dans le cadre des fragilités osseuses de l'enfant

Un des principaux problèmes de l'ostéogenèse imparfaite réside dans la prise en charge de la douleur entre le lieu de survenue de la fracture et le lieu de prise en charge médico-chirurgicale de cette fracture.

La prise d'antalgiques adaptés à bonne dose et l'immobilisation du segment de membre fracturé constituent une étape très importante permettant de limiter la douleur et transporter ensuite l'enfant de façon plus confortable.

**Pour le membre inférieur**, on réalise une attelle en carton légèrement galbée pour augmenter sa rigidité, dans laquelle on met du coton maintenu par des bandes Velpeau.



La longueur de l'attelle doit être calculée en fonction de la distance entre l'aisselle et le pied de l'enfant. En cas de fracture du fémur ou du tibia, on maintient le membre inférieur fracturé en traction douce, pendant quelques minutes, le temps d'obtenir une décontraction suffisante et un relâchement musculaire qui permet de placer l'attelle qui est mise tout le long du corps depuis le dessous du bras jusqu'au pied. L'attelle est fixée par des circulaires de bandes Velpeau.



**Pour le membre supérieur**, il faut confectionner une petite attelle qui a la longueur du bras et de l'avant-bras. Le coude est fléchi à 90°.



On immobilise l'ensemble du membre supérieur, coude au corps avec des bandes Velpeau comme il est montré sur la photographie.

Les bandes doivent passer sur l'épaule du côté de la fracture et ne doivent pas prendre l'épaule contro-latérale. Les bandes doivent venir bien vers le bas et l'avant de façon à maintenir convenablement l'avant-bras.

Il ne faut pas déshabiller l'enfant sur le lieu de la fracture, on peut parfaitement mettre en place les attelles sur les vêtements.

*Il faut, à l'arrivée aux urgences, expliquer que l'enfant est immobilisé et que dans la mesure du possible on ne doit pas changer cette immobilisation surtout si elle est confortable.*

- On peut très bien faire les premières radiographies avec l'attelle, ce qui supprime ou en tout cas réduit les douleurs en salle de radiographie.

- Les immobilisations « maison », pour toutes les petites fractures courantes sans gravité, peuvent permettre de réintégrer le domicile ou le centre hospitalier habituel, dans de bonnes conditions.

Le petit matériel de base (attelles et bandes Velpeau) doit être disponible dans tous les lieux de vie de l'enfant. On peut prévoir une petite trousse de toilette avec 2 ou 3 bandes Velpeau et les antalgiques adaptés au poids.

*Le plus difficile bien sûr est de mettre l'attelle correctement juste après une fracture : il faut bien expliquer l'intérêt de l'immobilisation à l'enfant et répéter sa mise en place. Les parents ne doivent pas se laisser impressionner par les cris de l'enfant qui refuse de se laisser toucher. Il faut d'abord le rassurer, lui dire que la douleur sera ainsi diminuée. Il faut maintenir le membre fracturé, ne plus le lâcher et éviter les mouvements source de douleurs. Avec la main la plus distale (celle qui est la plus proche de la main ou du pied) il faut exercer une traction douce dans l'axe du membre de façon à l'aligner suffisamment pour pouvoir le placer dans l'attelle. En pratique il est préférable de ne pas être seul et il ne faut pas hésiter à réclamer de l'aide.*

Ces immobilisations « maison » sont compatibles avec les matelas coquilles à dépressurisation utilisés par les divers services de secours et il n'est pas nécessaire de retirer ce premier maintien (artisanal) pour placer en plus le matelas coquille.

## Annexe 5. Recommandations de rééducation et de réadaptation

### Recommandations de rééducation

- Kinésithérapie précoce dans les formes sévères : éducation des parents pour la manipulation lors des soins (habillage, bain...) et des jeux, protection de l'environnement (capitonnage du lit à barreaux, siège de bain...), favoriser toute activité motrice et déplacement en accord avec l'âge neuromoteur (travail des retournements dans le plan horizontal, des tiré-assis latéraux et directs, du tonus du tronc, ramper, quatre pattes...).
- Kinésithérapie chez le plus grand : poursuite du travail selon les niveaux d'évolution motrice (mise debout, déambulation avec aides techniques, marche en terrain plat puis inégal, escaliers...), renforcement musculaire par des techniques globales et ludiques sans pouliothérapie (ballon de Klein, balnéothérapie...), travail proprioceptif progressif, assouplissement articulaire (hyperlaxité articulaire d'origine ligamentaire) après chirurgie avec ouverture articulaire, travail respiratoire en amplitude parfois avec relaxateur de pression, entraînement à l'effort.
- La kinésithérapie s'adapte aux périodes de chirurgie des os longs ou du rachis : respect des délais sans mise en charge, poursuite de certains exercices pendant la période d'immobilisation plâtrée...
- Travail des déplacements avec l'aide technique utilisée (déambulateur, cannes...). Si fauteuil roulant manuel utilisé en permanence ou à temps partiel (long déplacement, protection dans un groupe d'enfants – récréation –) : apprendre à monter dans son fauteuil et à en sortir, travail des transferts...

### Recommandations de réadaptation

La réadaptation vise à procurer une autonomie optimale dans les différents lieux de vie de l'enfant. Elle est le fruit d'un travail transversal et d'une réflexion collective d'une équipe pluridisciplinaire qui souhaite atteindre des objectifs précis pour un enfant donné.

- Aménagement du domicile : rationalisation des besoins (petite taille, faiblesse musculaire...) avec intervention d'un ergothérapeute et en relation avec la MDPH.
- Intégration en crèche puis à l'école : rédaction d'un projet d'accueil individualisé entre les différents partenaires (médecin référent, médecin scolaire ou de crèche, équipe éducative...) – prendre en compte différentes situations : fractures (avoir le matériel d'immobilisation et les antalgiques sur place), déplacement et installation en classe, cours de récréation (coin calme et/ou fauteuil roulant manuel...), sortie scolaire (accompagnant d'élève en situation de handicap, fauteuil...), éducation physique (dispense ? intégration partielle en fonction des possibilités de l'enfant favorisant la socialisation...)...
- Mise en place de l'outil informatique dans les formes sévères.
- Aide au projet de vie : contribuer à la réalisation d'activités sportives (handisport...) et/ou artistiques pour poursuivre les activités motrices ludiques jusque-là encadrées par des paramédicaux et contribuer à un épanouissement personnel.

## Annexe 6. Posologies et conditions d'utilisation des bisphosphonates chez l'enfant

### 1. Protocole pamidronate IV

Doses : 9 mg/kg/an

- < 2 ans : 0,5 mg/kg /jour X trois jours tous les 2 mois
- 2-3 ans : 0,75 mg/kg/jour X trois jours tous les 3 mois
- > 3 ans : 1 mg/kg/jour X trois jours tous les 4 mois

Demi dose à J1 de la cure 1 – perfusion lente de 3 à 4 heures dans du sérum physiologique – bien rincer la veine avant et après la perfusion.

Supplémentation calcique

- pendant toute la durée de la cure : supplémentation quotidienne systématique 1 g/m<sup>2</sup>/jour (m<sup>2</sup> de surface corporelle<sup>5</sup>)
- en intercure : supplémentation selon les besoins recommandés pour l'âge en tenant compte des apports alimentaires, 600-800 mg avant la puberté, 1000 mg à l'adolescence

Supplémentation en vitamine D : 100 000 U tous les trois mois ou 1 200 U quotidiennes.

Surveillance : température durant les premières cures – paracétamol aux doses habituelles.

### 2. Précautions d'emploi

- Bilan bucco-dentaire et conseils pour une bonne hygiène [risque d'ostéonécrose de la mâchoire, cf. Afssaps, 2007, « Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates »]
- Test de grossesse chez l'adolescente avant chaque cure (risque d'ostéocondensation chez le fœtus)

---

<sup>5</sup> Surface corporelle calculée selon la formule  $(4 \times \text{poids en kg} + 7) / (\text{poids en kg} + 90)$  pour un enfant de moins de 40 kg.

- En cas de chirurgie programmée de correction d'un os long (ostéotomie d'alignement et enclouage centromédullaire), pas de cure de bisphosphonates dans la semaine qui précède la chirurgie jusqu'à visualisation du cal de consolidation
- Surveillance de l'état respiratoire chez les nourrissons dont la fonction respiratoire est précaire.

### 3. Surveillance du traitement

A chaque cure :

- un suivi clinique (douleurs, nombre de fractures, déformations osseuses, mobilité, taille, poids, examen bucco-dentaire)
- des examens biologiques : dosages sanguins de calcémie, phosphorémie, vitamine 25(OH)D, PTH, ostéocalcine (formation osseuse), CTX (résorption osseuse), dosage urinaire de calciurie, créatininurie sur une miction.

Une fois par an :

- densitométrie lombaire pour évaluer l'efficacité du traitement et éviter la survenue d'une ostéopétrose
- Imagerie du rachis dorsolombaire : radiographie de profil pour rechercher des tassements vertébraux et évaluer l'efficacité sur la hauteur vertébrale. D'autres radiographies peuvent être nécessaires selon la clinique (douleurs, déformations...). On privilégie les techniques basse dose (type EOS) chez les enfants fréquemment radiographiés.

## Annexe 7. Examens complémentaires lors du bilan initial et du suivi

Forme modérée d'OI				
Âge	Intervenants et fréquence minimale indicative	Éléments cliniques	Examens complémentaires	Prise en charge
Au moment du diagnostic	- Généticien - Pédiatre - Orthopédiste - +/- Psychologue	- Annonce diagnostic - Croissance - Douleur	- Radios (membres, rachis, crâne, bassin) - +/- densitométrie osseuse et dosage des PAL si doute	- Précautions - Activité physique - Vitamine D, laitages - Éducation/fractures - Intégration collectivité
0 à 3 ans	- Pédiatre (annuel) - Orthopédiste (annuel) - ORL (au moins à l'âge de 2 ans)	- Fractures - Hypotonie modérée - Otite sérumqueuse	- Radios cervicales - +/- IRM - Audiométrie - Etude moléculaire	- Vitamine D, laitages - Antalgiques
3 à 10-12 ans	- Pédiatre (annuel) - Orthopédiste (annuel) - ORL (bilan à 5 ans et 10 ans) - Pédodontiste (annuel)	- Fractures - Tassement vertébral - Dentinogenèse imparfaite - Otite sérumqueuse - Déficit auditif mixte	- Radios rachis (EOS après 5 ans) / 2 ans - Bilan dentaire - Audiométrie à 5 ans et à 10 ans - Échographie cardiaque à 10-12 ans	- Vitamine D, laitages - Antalgiques - Intégration scolaire
Adolescence	- Généticien (/ 5 ans) - Pédiatre (annuel) - Orthopédiste (au moins tous les 2 ans) - ORL (au moins tous les 5 ans) - Dentiste (annuel)	- Fractures - Tassement vertébral - Déformations rares - Complications dentaires - Déficit auditif	- Radios EOS (/ 2 ans) - Bilan phosphocalcique (carence vitamine D surajoutée ?)	- Vitamine D, laitages - Antalgiques - Maîtrise du poids - Activité physique - Conseil génétique - Accompagnement psychologique
Age adulte	- Rhumatologue (/ 3 ans) - Rééducateur fonctionnel (selon besoin) - Orthopédiste (/ 3 ans) - ORL (/ 5 ans) - Dentiste (annuel) - Obstétricien spécialisé si grossesse	- Douleurs - Insuffisance staturale modérée - Complications dentaires - Déficit auditif - Difficultés psychologiques - Surcharge pondérale	- Radios EOS et IRM charnière selon besoin - Densitométrie osseuse si recrudescence fractures/tassements - Bilan phosphocalcique - Audiométrie tous les 5 ans - Échographie cardiaque tous les 10 ans	- Vitamine D, laitages - Antalgiques - Anti-inflammatoires - Intégration professionnelle - Activité physique, kinésithérapie - Conseil génétique - Accompagnement psychologique - Accompagnement grossesse

EOS : la technologie EOS<sup>®</sup>, très peu irradiante par rapport aux radios conventionnelles, permet de réaliser simultanément des clichés numériques de face et de profil d'un patient en position debout et d'obtenir une modélisation 3D de son squelette.

PAL : phosphatases alcalines

Forme compliquée/sévère d'OI				
Âge	Intervenants et fréquence minimale de consultations	Éléments cliniques	Examens complémentaires	Prise en charge
Au diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Généticien</li> <li>- Pédiatre</li> <li>- Orthopédiste</li> <li>- Psychologue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Annonce diagnostic</li> <li>- Déformations</li> <li>- Douleur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radios (membres, rachis, crâne, bassin)</li> <li>- Étude moléculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précautions</li> <li>- Vitamine D, laitages</li> <li>- Bisphosphonates</li> <li>- Éducation/fractures</li> <li>- Intégration collectivité</li> <li>- ALD, MDPH</li> <li>- Accompagnement psychologique familial</li> </ul>
0 à 3 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pédiatre (/ 6 mois)</li> <li>- Orthopédiste (/ 6 mois)</li> <li>- ORL (annuel)</li> <li>- Pneumologue à 2 ans</li> <li>- Neurochirurgien si besoin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fractures</li> <li>- Déformations membres, dos, thorax</li> <li>- Infections respiratoires</li> <li>- Douleurs (évaluation)</li> <li>- Otite sérumuqueuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radios rachis et bassin (/ 1 an)</li> <li>- IRM cervicale</li> <li>- Audiométrie</li> <li>- PSG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamine D, laitages</li> <li>- Antalgiques</li> <li>- Kinésithérapie</li> <li>- Bisphosphonates</li> <li>- Enclouages os longs après 12-18 mois</li> <li>- Accompagnement socio-familial</li> </ul>
3 à 10-12 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pédiatre (annuel)</li> <li>- Orthopédiste (annuel)</li> <li>- Méd. Physique et Réadaptation (annuel)</li> <li>- ORL (annuel)</li> <li>- Pneumologue à 5 ans puis selon besoin</li> <li>- Pédodontiste (annuel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fractures</li> <li>- Tassement vertébral</li> <li>- Douleurs</li> <li>- Otite sérumuqueuse</li> <li>- Dentinogenèse imparfaite</li> <li>- Déficit auditif mixte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radios rachis (EOS après 5 ans) / an</li> <li>- Audiométrie à 5 ans et à 10 ans au minimum</li> <li>- IRM médullaire à 10 ans</li> <li>- Bilan d'hémostase avant chirurgie</li> <li>- Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) à 5 ans et éventuellement exploration du sommeil</li> <li>- Échographie cardiaque à 10-12 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamine D, laitages</li> <li>- Antalgiques</li> <li>- Bisphosphonates</li> <li>- Intégration scolaire, MDPH</li> <li>- Corset</li> <li>- Enclouages os longs</li> </ul>

PNDS « Ostéogenèse imparfaite »

Adolescence	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Généticien (tous les 5 ans)</li> <li>- Pédiatre (annuel)</li> <li>- Orthopédiste (au moins tous les 2 ans)</li> <li>- ORL (au moins tous les 5 ans)</li> <li>- Dentiste (annuel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fractures</li> <li>- Tassement vertébral</li> <li>- Déformations</li> <li>- Complications dentaires</li> <li>- Déficit auditif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilan phosphocalcique (carence vitamine D surajoutée ?)</li> <li>- Explorations fonctionnelles respiratoires et du sommeil tous les 1 à 2 ans si anormal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthrodèse vertébrale</li> <li>- Vitamine D, laitages</li> <li>- Antalgiques</li> <li>- Maîtrise du poids</li> <li>- Activité physique</li> <li>- Conseil génétique</li> <li>- Accompagnement psychologique</li> </ul>
Age adulte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rhumatologue (/ 3 ans)</li> <li>- Orthopédiste (/ 3 ans)</li> <li>- Méd. Physique et Réadaptation</li> <li>- ORL (/ 5 ans)</li> <li>- Dentiste (annuel)</li> <li>- Pneumologue (/ 3 ans)</li> <li>- Obstétricien spécialisé si grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleurs</li> <li>- Insuffisance staturale variable</li> <li>- Complications dentaires</li> <li>- Déficit auditif</li> <li>- Difficultés psychologiques</li> <li>- Surcharge pondérale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radios selon besoin</li> <li>- Densitométrie osseuse si recrudescence fractures/tassements</li> <li>- Bilan phosphocalcique</li> <li>- Explorations fonctionnelles respiratoires et du sommeil tous les 1 à 2 ans si anormal</li> <li>- Audiométrie tous les 5 ans</li> <li>- Échographie cardiaque tous les 5 à 10 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamine D, laitages</li> <li>- Antalgiques</li> <li>- Anti-inflammatoires</li> <li>- Intégration professionnelle</li> <li>- Médicaments modulant le remodelage</li> <li>- Activité physique, kinésithérapie</li> <li>- Conseil génétique</li> <li>- Accompagnement psychologique</li> <li>- Accompagnement grossesse</li> </ul>

EOS : la technologie EOS<sup>®</sup>, très peu irradiante par rapport aux radios conventionnelles, permet de réaliser simultanément des clichés numériques de face et de profil d'un patient en position debout et d'obtenir une modélisation 3D de son squelette.

PAL : phosphatases alcalines

PSG : polysomnographie.

## Annexe 8. Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Geneviève Baujat, Praticien Hospitalier du Centre de référence des maladies osseuses constitutionnelles.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Groupe de de travail

- Dr **Geneviève Baujat**, Pédiatrie et Génétique, Département de Génétique et Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Necker, Paris
- Pr **Alexandra Benachi**, Gynécologie-obstétrique, Département de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Bécclère, Clamart
- Dr **Catherine Cormier**, Rhumatologie, Service de Rhumatologie et Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Cochin, Paris
- Pr **Valérie Cormier-Daire**, Génétique médicale, Département de Génétique et Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Necker, Paris
- Dr **Véronique Forin**, Médecine physique et de réadaptation, Unité pédiatrique de Médecine Physique et de Réadaptation et Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Trousseau, Paris
- Dr **Agnès Kamoun**, Chirurgien-dentiste spécialisée en orthodontie, Hôpital Bretonneau, Paris
- Mme **Béatrice Langellier-Bellevue**, Assistante sociale, Département de Génétique et Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Coordinatrice projet Transition AJA-« La « Suite », Hôpital Necker, Paris
- Dr **Graziella Pinto**, Endocrinologie pédiatrique, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris

### Groupe de lecture

- Mme **Bénédicte Alliot**, Association de l'Ostéogenèse Imparfaites, Amiens

- Dr **Brigitte Charron**, Analgésie Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris
- Pr **Hubert Ducou Le Pointe**, Radiologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris
- Pr **Brigitte Fauroux**, Pneumologie, Unité Ventilation noninvasive et Sommeil de l'enfant, Hôpital Necker, Paris
- Dr **Georges Finidori**, Chirurgie orthopédique, Service d'Orthopédie, Hôpital Necker, Paris
- Dr **Pauline Lobadowsky**, Médecin généraliste ; Ile de France
- Dr **Sophie Monnot**, Génétique moléculaire, Hôpital Necker, Paris
- Pr **Michel Panuel**, Service de Radiologie Pédiatrique, APHP Hôpital Nord, Marseille
- Dr **Zaga Pejin**, Chirurgie orthopédique, Service d'Orthopédie, Hôpital Necker, Paris
- Dr **Chantal Rothschild**, Hématologie, Service d'Hématologie, Hôpital Necker, Paris
- Dr **Frédéric Sailhan**, Chirurgie orthopédique, Service d'Orthopédie adulte et Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Cochin, Paris

**Déclarations d'intérêts :** Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration publique d'intérêts.

## Références bibliographiques

- 1) Abelin K, Vialle R, Lenoir T, Thévenin-Lemoine C, Damsin JP, Forin V. The sagittal balance of the spine in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J*. 2008 Dec;17(12):1697-704.
- 2) Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, Tatò L. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2003 Jan;18(1):126-30.
- 3) Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2010 Apr 9;86(4):551-9.
- 4) Alharbi M, Pinto G, Finidori G, Souberbielle JC, Guillou F, Gaubicher S, et al. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: a note of caution. *Horm Res*. 2009 Jan;71(1):38-44.
- 5) Al-Senaidi KS, Ullah I, Javad H, Al-Khabori M, Al-Yaarubi S. Echocardiographic Evidence of Early Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Children with Osteogenesis Imperfecta. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015 Nov;15(4):e456-62.
- 6) Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R. Osteotomy Healing in Children With Osteogenesis Imperfecta Receiving Bisphosphonate Treatment. *J Bone Miner Res*. 2015 Aug;30(8):1362-8.
- 7) Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, Kostiuik T, Tarima S, et al. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Feb 5;96(3):237-43.
- 8) Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, et al. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr*. 1996 Sep;129(3):432-9.
- 9) Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs*. 2000 Nov-Dec;2(6):465-88.
- 10) Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol*. 2010 Sep;163(3):479-87.
- 11) Arponen H, Mäkitie O, Waltimo-Sirén J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Dec 13;15:428.

- 12) Arponen H, Vuorimies I, Haukka J, Valta H, Waltimo-Sirén J, Mäkitie O. Cranial base pathology in pediatric osteogenesis imperfecta patients treated with bisphosphonates. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Mar;15(3):313-20.
- 13) Ashby E, Montpetit K, Hamdy RC, Fassier F. Functional Outcome of Humeral Rodding in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2016 Feb 10.
- 14) Ashournia H, Johansen FT, Folkestad L, Diederichsen AC, Brixen K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta - A systematic review. *Int J Cardiol.* 2015 Oct 1;196:149-57.
- 15) Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2002 May;86(5):356-64.
- 16) Bailey RW, Dubow HI. Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 Sep;(159):157-70.
- 17) Baldridge D, Schwarze U, Morello R, Lenington J, Bertin TK, et al. CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* 2008 Dec;29(12):1435-42.
- 18) Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int.* 2016 Dec;27(12):3607-3613.
- 19) Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2757-64.
- 20) Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):485-91.
- 21) Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2011 Mar 11;88(3):362-71.
- 22) Beecham E, Candy B, Howard R, McCulloch R, Laddie J, et al. Pharmacological interventions for pain in children and adolescents with life-limiting conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 13;(3):CD010750.
- 23) Bellur S, Jain M, Cuthbertson D, Krakow D, Shapiro JR, et al. Cesarean delivery is not associated with decreased at-birth fracture rates in osteogenesis imperfecta. *Genet Med.* 2016 Jun;18(6):570-6.

- 24) Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J.* 2014 Mar;59(1):9-19.
- 25) Biggin A, Briody JN, Ormshaw E, Wong KK, Bennetts BH, Munns CF. Fracture during intravenous bisphosphonate treatment in a child with osteogenesis imperfecta: an argument for a more frequent, low-dose treatment regimen. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(3):204-10.
- 26) Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014 Sep;12(3):279-88.
- 27) Biggin A, Zheng L, Briody JN, Coorey CP, Munns CF. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):183-9.
- 28) Bishop N, Harrison R, Ahmed F, Shaw N, Eastell R, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2010 Jan;25(1):32-40.
- 29) Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Oct 26;382(9902):1424-32.
- 30) Bojanić K, Kivela JE, Gurrieri C, Deutsch E, Flick R, et al. Perioperative course and intraoperative temperatures in patients with osteogenesis imperfecta. *Eur J Anaesthesiol.* 2011 May;28(5):370-5.
- 31) Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A.* 2015 Dec;167A(12):2869-92.
- 32) Bonita RE, Cohen IS, Berko BA. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography.* 2010 Jan;27(1):69-73.
- 33) Bozkurt S, Baysan Arabacı L, Vara S, Ozen S, Gökşen D, Darcan S. The impact of psycho-educational training on the psychosocial adjustment of caregivers of osteogenesis imperfecta patients. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):84-92.
- 34) Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, Hannon RA, Stuckey SL, et al. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):285-94.
- 35) Bratanic N, Dzodan B, Trebusak Podkrajsek K, Bertok S, Ostanek B, et al. Childhood Osteoporosis and Presentation of Two Cases with Osteogenesis Imperfecta Type V. *Zdr Varst.* 2015 Mar 13;54(2):119-25.

- 36) Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*. 2016 Jun 20;146:w14322.
- 37) Brizola E, Shapiro JR. Bisphosphonate treatment of children and adults with osteogenesis imperfecta: unanswered questions. *Calcif Tissue Int*. 2015 Aug;97(2):101-3.
- 38) Bronicki LM, Stevenson RE, Spranger JW. Beyond osteogenesis imperfecta: Causes of fractures during infancy and childhood. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Dec;169(4):314-27.
- 39) Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009 Jan;22(1):55-63.
- 40) Byra P, Chillag S, Petit S. Osteogenesis imperfecta and aortic dissection. *Am J Med Sci*. 2008 Jul;336(1):70-2.
- 41) Caparrós-Martin JA, Valencia M, Pulido V, Martínez-Glez V, Rueda-Arenas I, et al. Clinical and molecular analysis in families with autosomal recessive osteogenesis imperfect identifies mutations in five genes and suggests genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet A*. 2013 Jun;161A(6):1354-69.
- 42) Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012 Oct;23(10):2479-87.
- 43) Castillo H, Samson-Fang L; American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine Treatment Outcomes Committee Review Panel. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jan;51(1):17-29.
- 44) Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2017-20.
- 45) Chen CP, Lin SP, Su YN, Huang JP, Chern SR, et al. Uncomplicated vaginal delivery in two consecutive pregnancies carried to term in a woman with osteogenesis imperfecta type I and bisphosphonate treatment before conception. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;51(2):305-7.
- 46) Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V. *J Bone Miner Res*. 2007 Aug;22(8):1181-6.
- 47) Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis

- imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006 Feb;21(2):300-6.
- 48) Cho TJ, Lee KE, Lee SK, Song SJ, Kim KJ, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet.* 2012 Aug 10;91(2):343-8.
  - 49) Cho SY, Ki CS, Sohn YB, Kim SJ, Maeng SH, Jin DK. Osteogenesis imperfect Type VI with severe bony deformities caused by novel compound heterozygous mutations in SERPINF1. *J Korean Med Sci.* 2013 Jul;28(7):1107-10.
  - 50) Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaid A, Al Balwi M, et al. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010 Mar 12;86(3):389-98.
  - 51) Chu ML, Williams CJ, Pepe G, Hirsch JL, Prockop DJ, Ramirez F. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature.* 1983 Jul 7-13;304(5921):78-80.
  - 52) Cozzolino M, Perelli F, Maggio L, Coccia ME, Quaranta M, et al. Management of osteogenesis imperfecta type I in pregnancy; a review of literature applied to clinical practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jun;293(6):1153-9.
  - 53) Dahan-Oliel N, Oliel S, Tsimicalis A, Montpetit K, Rauch F, Dogba MJ. Quality of life in osteogenesis imperfecta: A mixed-methods systematic review. *Am J Med Genet A.* 2016 Jan;170A(1):62-76.
  - 54) de Lima MV, de Lima FV, Akkari M, Resende VR, Santili C. Roentgenographic evaluation of the spine in patients with osteogenesis imperfecta. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(47):e1841.
  - 55) DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006 Jan;21(1):132-40.
  - 56) Dogba MJ, Bedos C, Durigova M, Montpetit K, Wong T, et al. The impact of severe osteogenesis imperfecta on the lives of young patients and their parents - a qualitative analysis. *BMC Pediatr.* 2013 Sep 30;13:153.
  - 57) Dogba MJ, Rauch F, Tre G, Glorieux FH, Bedos C. Shaping and managing the course of a child's disease: parental experiences with osteogenesis imperfecta. *Disabil Health J.* 2014 Jul;7(3):343-9.
  - 58) Dogba MJ, Rauch F, Wong T, Ruck J, Glorieux FH, Bedos C. From pediatric to adult care: strategic evaluation of a transition program for patients with osteogenesis imperfecta. *BMC Health Serv Res.* 2014 Oct 31;14:489.

- 59) Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 19;10:CD005088.
- 60) Eddeine HS, Dafer RM, Schneck MJ, Biller J. Bilateral subdural hematomas in an adult with osteogenesis imperfecta. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009 Jul-Aug;18(4):313-5.
- 61) El-Adl G, Khalil MA, Enan A, Mostafa MF, El-Lakkany MR. Telescoping versus non-telescoping rods in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Belg.* 2009 Apr;75(2):200-8.
- 62) Evensen SA, Myhre L, Stormorken H. Haemostatic studies in osteogenesis imperfecta. *Scand J Haematol.* 1984 Aug;33(2):177-9.
- 63) Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2013 May;50(5):345-8.
- 64) Fahiminiya S, Majewski J, Al-Jallad H, Moffatt P, Mort J, et al. Osteoporosis caused by mutations in PLS3: clinical and bone tissue characteristics. *J Bone Miner Res.* 2014 Aug;29(8):1805-14.
- 65) FDA 2008. Food, Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical review and evaluation - clinical studies: Zometa (zoledronic acid) intravenous injection (i.v.) 4 mg lyophilized powder. Treatment of children with osteogenesis imperfecta (OI). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm072901.pdf>
- 66) Finidori G. Ostéogénèse imparfaite. Indications thérapeutiques chez l'enfant. In : Conférences d'enseignement 1988, pp.327-345. Cahier d'enseignement de la SOFCOT n°31. Paris, Expansion Scientifique Française, 1988.
- 67) Folkestad L, Hald JD, Canudas-Romo V, Gram J, Hermann AP, et al. Mortality and causes of death in patients with osteogenesis imperfecta: a register-based nationwide cohort study. *J Bone Miner Res.* 2016 Dec;31(12):2159-2166.
- 68) Folkestad L, Hald JD, Gram J, Langdahl BL, Hermann AP, et al. Cardiovascular disease in patients with osteogenesis imperfecta - a nationwide, register-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2016 Dec 15;225:250-257.
- 69) Forin V. Ostéogénèse imparfaite. *Presse Med.* 2007 Dec;36(12 Pt 2):1787-93.
- 70) Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016 Apr 16;387(10028):1657-71.

- 71) Ganesh A, Jenny C, Geyer J, Shouldice M, Levin AV. Retinal hemorrhages in type I osteogenesis imperfecta after minor trauma. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1428-31.
- 72) Garbes L, Kim K, Rieß A, Hoyer-Kuhn H, Beleggia F, et al. Mutations in SEC24D, encoding a component of the COPII machinery, cause a syndromic form of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet*. 2015 Mar 5;96(3):432-9.
- 73) Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfect type I. *Calcif Tissue Int*. 2013 Nov;93(5):448-52.
- 74) Germain-Lee EL, Brennen FS, Stern D, Kantipuly A, Melvin P, et al. Cross-sectional and longitudinal growth patterns in osteogenesis imperfecta: implications for clinical care. *Pediatr Res*. 2016 Mar;79(3):489-95.
- 75) Gil JA, DeFroda SF, Sindhu K, Cruz AI Jr, Daniels AH. Challenges of fracture management for adults with osteogenesis imperfecta. *Orthopedics*. 2016 Oct 13:1-6.
- 76) Goddeau RP Jr, Caplan LR, Alhazzani AA. Intraparenchymal hemorrhage in a patient with osteogenesis imperfecta and plasminogen activator inhibitor-1 deficiency. *Arch Neurol*. 2010 Feb;67(2):236-8.
- 77) Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001 Nov 16;107(4):513-23.
- 78) Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Dec 1;71(23):2029-36.
- 79) Groninger A, Schaper J, Messing-Juenger M, Mayatepek E, Rosenbaum T. Subdural hematoma as clinical presentation of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neurol*. 2005 Feb;32(2):140-2.
- 80) Górnik-Właszczuk E, Majewski J, Szczygiel R, Dusiel A. Anaesthesia in children with osteogenesis imperfecta - report of 14 general anaesthetics in three children. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013 Apr-Jun;45(2):85-8.
- 81) Ha-Vinh R, Alanay Y, Bank RA, Campos-Xavier AB, Zankl A, et al. Phenotypic and molecular characterization of Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genet A*. 2004 Dec 1;131(2):115-20.
- 82) Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Miner Res*. 2015 May;30(5):929-33.

- 83) Hartikka H, Kuurila K, Körkkö J, Kaitila I, Grénman R, et al. Lack of correlation between the type of COL1A1 or COL1A2 mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat.* 2004 Aug;24(2):147-54.
- 84) Hartikka H, Mäkitie O, Männikkö M, Doria AS, Daneman A, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res.* 2005 May;20(5):783-9.
- 85) Hassen-Zrour S, Korbâa W, Béjia I, Saidani Z, Bergaoui N. Maternal and fetal outcome after long-term bisphosphonate exposure before conception. *Osteoporos Int.* 2010 Apr;21(4):709-10.
- 86) Hathaway WE, Solomons CC, Ott JE. Platelet function and pyrophosphates in osteogenesis imperfecta. *Blood.* 1972 Apr;39(4):500-9.
- 87) Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res.* 2014 Jan 1;4(4):e1.
- 88) Hennies HC, Kornak U, Zhang H, Egerer J, Zhang X, et al. Gerodermia osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nat Genet.* 2008 Dec;40(12):1410-2.
- 89) Hill CL, Baird WO, Walters SJ. Quality of life in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: a qualitative interview based study. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Apr 16;12:54.
- 90) Hortop J, Tsipouras P, Hanley JA, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation.* 1986 Jan;73(1):54-61.
- 91) Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Sep 26;9:145.
- 92) Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effect of denosumab on the growing skeleton in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3954-5.
- 93) Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, Struebing N, Goebel O, Schoenau E. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014 Dec;14(4):445-53.
- 94) Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, Kron M, Netzer C, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta - a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016 Mar;16(1):24-32.

- 95) Janus GJ, Vanpaemel LA, Engelbert RH, Pruijs HE. Complications of the Bailey-Dubow elongating nail in osteogenesis imperfecta: 34 children with 110 nails. *J Pediatr Orthop B*. 1999 Jul;8(3):203-7.
- 96) Jones KL, Schwarze U, Adam MP, Byers PH, Mefford HC. A homozygous B3GAT3 mutation causes a severe syndrome with multiple fractures, expanding the phenotype of linkeropathy syndromes. *Am J Med Genet A*. 2015 Nov;167A(11):2691-6.
- 97) Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci*. 2008 Jun;116(3):195-8.
- 98) Keegan MT, Whatcott BD, Harrison BA. Osteogenesis imperfecta, perioperative bleeding, and desmopressin. *Anesthesiology*. 2002 Oct;97(4):1011-3.
- 99) Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steiner M, et al. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet*. 2013 Apr 4;92(4):565-74.
- 100) Kodama H, Kubota K, Abe T. Osteogenesis imperfecta: Are fractures and growth hormone treatment linked? *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):559. Antoniazzi F, Zamboni G, Tato L. Reply. *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):559-60.
- 101) Kumar C, Panigrahi I, Somasekhara Aradhya A, Meena BL, Khandelwal N. Zoledronate for Osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Aug 1;29(8):947-52.
- 102) Kusumi K, Ayoob R, Bowden SA, Ingraham S, Mahan JD. Beneficial effects of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta under 24 months of age. *J Bone Miner Metab*. 2015 Sep;33(5):560-8.
- 103) Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002 Oct;111(10):939-46.
- 104) Kuurila K, Kentala E, Karjalainen S, Pynnönen S, Kovero O, et al. Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2003 Jul 30;120A(3):350-8.
- 105) Kuurila K, Pynnönen S, Grénman R. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta in Finland. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):187-93.
- 106) Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, Kiviranta R, Tarkkonen K, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1809-16.

- 107) Lamanna A, Fayers T, Clarke S, Parsonage W. Valvular and aortic diseases in osteogenesis imperfecta. *Heart Lung Circ.* 2013 Oct;22(10):801-10.
- 108) Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone.* 2007 Mar;40(3):638-44.
- 109) Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparrós-Martín JA, Valencia M, et al. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2010 Jul 9;87(1):110-4.
- 110) Laron D, Pandya NK. Advances in the orthopedic management of osteogenesis imperfecta. *Orthop Clin North Am.* 2013 Oct;44(4):565-73.
- 111) Lee DY, Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Kim JH, Park YK. Clinical and radiological manifestations of osteogenesis imperfecta type V. *J Korean Med Sci.* 2006 Aug;21(4):709-14.
- 112) Lee RJ, Paloski MD, Sponseller PD, Leet AI. Bent telescopic rods in patients with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2016 Sep;36(6):656-60.
- 113) Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 2005 Jun;20(6):977-86.
- 114) Libman RH. Anesthetic considerations for the patient with osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 Sep;(159):123-5.
- 115) Lin CH, Chien YH, Peng SF, Tsai WY, Tung YC, et al. Cyclic pamidronate infusion for neonatal-onset osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neonatol.* 2014 Aug;55(4):306-11.
- 116) Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol.* 2014 Aug;171(2):R79-90.
- 117) Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, Grigelioniene G, Malmgren B et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet.* 2015 Aug;23(8):1042-50.
- 118) Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, Malmgren B, Grigelioniene G, et al. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone.* 2016 Jun;87:11-8.

- 119) Lindert U, Cabral WA, Ausavarat S, Tongkobpetch S, Ludin K, et al. MBTPS2 mutations cause defective regulated intramembrane proteolysis in X-linked osteogenesis imperfecta. *Nat Commun.* 2016 Jul 6;7:11920.
- 120) Liu Y, Wang J, Ma D, Lv F, Xu X, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Genetic and clinical findings in eleven Chinese patients. *Clin Chim Acta.* 2016 Nov 1;462:201-209.
- 121) Malfait F, Karimnejad A, Van Damme T, Gauche C, Syx D, et al. Defective initiation of glycosaminoglycan synthesis due to B3GALT6 mutations causes a pleiotropic Ehlers-Danlos-syndrome-like connective tissue disorder. *Am J Hum Genet.* 2013 Jun 6;92(6):935-45.
- 122) Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, et al. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res.* 2003 Feb;18(2):237-43.
- 123) Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res.* 2010 Jan;339(1):59-70.
- 124) Marini J, Smith SM. Osteogenesis Imperfecta. 2015 Apr 22. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
- 125) Mendoza-Londono R, Fahiminiya S, Majewski J; Care4Rare Canada Consortium., Tétéreault M, et al. Recessive osteogenesis imperfecta caused by missense mutations in SPARC. *Am J Hum Genet.* 2015 Jun 4;96(6):979-85.
- 126) Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, Fassier F, Rauch F. Multidisciplinary treatment of severe osteogenesis imperfecta: functional outcomes at skeletal maturity. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 Oct;96(10):1834-9.
- 127) Moosa S, Chung BH, Tung JY, Altmüller J, Thiele H, et al. Mutations in SEC24D cause autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Clin Genet.* 2015 Oct 14.
- 128) Muhney K, Campbell PR. Pediatric dental management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist.* 2007 Nov-Dec;27(6):240-5.
- 129) Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004 Jul;35(1):231-4.
- 130) Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res.* 2004 Oct;19(10):1742-5.

- 131) Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res.* 2004 Nov;19(11):1779-86.
- 132) Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005 Jul;20(7):1235-43.
- 133) Munns CF, Fahiminiya S, Poudel N, Munteanu MC, Majewski J, et al. Homozygosity for frameshift mutations in *XYLT2* result in a spondylo-ocular syndrome with bone fragility, cataracts, and hearing defects. *Am J Hum Genet.* 2015 Jun 4;96(6):971-8.
- 134) Ngan KK, Bowe J, Goodger N. The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in children. A case report and literature review. *Dent Update.* 2013 Nov;40(9):733-4, 736-8.
- 135) Nghiem T, Louli J, Treherne SC, Anderson CE, Tsimicalis A, et al. Pain Experiences of Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: An Integrative Review. *Clin J Pain.* 2016 Jun 1.
- 136) Oakley I, Reece LP. Anesthetic implications for the patient with osteogenesis imperfecta. *AANA J.* 2010 Feb;78(1):47-53.
- 137) Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2014 Feb;124(2):491-8.
- 138) Otaify GA, Aglan MS, Ibrahim MM, Elnashar M, El Banna RA, Temtamy SA. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):81-92.
- 139) Pabinger C, Heu C, Frohner A, Dimai HP. Pregnancy- and lactation-associated transient osteoporosis of both hips in a 32 year old patient with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2012 Jul;51(1):142-4.
- 140) Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, et al. Intravenous bisphosphonate therapy of young children with osteogenesis imperfecta: skeletal findings during follow up throughout the growing years. *J Bone Miner Res.* 2015 Dec;30(12):2150-7.
- 141) Palomo T, Andrade MC, Peters BS, Reis FA, Carvalhaes JT, et al. Evaluation of a modified pamidronate protocol for the treatment of osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2016 Jan;98(1):42-8.
- 142) Pandya NK, Baldwin K, Kamath AF, Wenger DR, Hosalkar HS. Unexplained fractures: child abuse or bone disease? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Mar;469(3):805-12.

- 143) Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab.* 2010 Jul;28(4):451-5.
- 144) Paterson CR, Monk EA, McAllion SJ. How common is hearing impairment in osteogenesis imperfecta? *J Laryngol Otol.* 2001 Apr;115(4):280-2.
- 145) Pepin MG, Byers PH. What every clinical geneticist should know about testing for osteogenesis imperfecta in suspected child abuse cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Dec;169(4):307-13.
- 146) Pereira EM. Clinical perspectives on osteogenesis imperfecta versus non-accidental injury. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Dec;169(4):302-6.
- 147) Pichard CP, Robinson RE, Skolasky RL, Fedarko NS, Leet AI. Surgical blood loss during femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop.* 2009 Aug;3(4):301-5.
- 148) Pillion JP, Shapiro J. Audiological findings in osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Audiol.* 2008 Sep;19(8):595-601.
- 149) Plante L, Veilleux LN, Glorieux FH, Weiler H, Rauch F. Effect of high-dose vitamin D supplementation on bone density in youth with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled trial. *Bone.* 2016 May;86:36-42.
- 150) Pollitt RC, Saraff V, Dalton A, Webb EA, Shaw NJ, et al. Phenotypic variability in patients with osteogenesis imperfecta caused by BMP1 mutations. *Am J Med Genet A.* 2016 Dec;170(12):3150-3156.
- 151) Pouliot-Laforte A, Veilleux LN, Rauch F, Lemay M. Physical activity in youth with osteogenesis imperfecta type I. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2015 Jun;15(2):171-6.
- 152) Puig-Hervás MT, Temtamy S, Aglan M, Valencia M, Martínez-Glez V, et al. Mutations in PLOD2 cause autosomal-recessive connective tissue disorders within the Bruck syndrome--osteogenesis imperfecta phenotypic spectrum. *Hum Mutat.* 2012 Oct;33(10):1444-9.
- 153) Pyott SM, Tran TT, Leistriz DF, Pepin MG, Mendelsohn NJ, et al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2013 Apr 4;92(4):590-7.
- 154) Radunovic Z, Wekre LL, Diep LM, Steine K. Cardiovascular abnormalities in adults with osteogenesis imperfecta. *Am Heart J.* 2011 Mar;161(3):523-9.
- 155) Radunovic Z, Steine K. Prevalence of cardiovascular disease and cardiac symptoms: left and right ventricular function in adults with osteogenesis imperfecta. *Can J Cardiol.* 2015 Nov;31(11):1386-92.

- 156) Ranganath P, Stephen J, Iyengar R, Phadke SR. Worsening of callus hyperplasia after bisphosphonate treatment in type v osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr.* 2016 Mar;53(3):250-2.
- 157) Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002 Nov;110(9):1293-9.
- 158) Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2003 Apr;18(4):610-4.
- 159) Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1268-74.
- 160) Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):511-6.
- 161) Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2009 Jul;24(7):1282-9.
- 162) Rauch F, Moffatt P, Cheung M, Roughley P, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. *J Med Genet.* 2013 Jan;50(1):21-4.
- 163) Rauch F, Fahiminiya S, Majewski J, Carrot-Zhang J, Boudko S, et al. Cole-Carpenter syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in P4HB. *Am J Hum Genet.* 2015 Mar 5;96(3):425-31.
- 164) Rijks EB, Bongers BC, Vlemmix MJ, Boot AM, van Dijk AT, et al. Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(1):26-42.
- 165) Roberts TT, Cepela DJ, Uhl RL, Lozman J. Orthopaedic Considerations for the Adult With Osteogenesis Imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016 May;24(5):298-308.
- 166) Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop.* 2011 Jun;5(3):217-24.
- 167) Ruiters-Ligeti J, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Tulandi T, Abenheim HA. Pregnancy outcomes in women with osteogenesis imperfecta: a retrospective cohort study. *J Perinatol.* 2016 Oct;36(10):828-31.

- 168) Rush ET, Li L, Goodwin JL, Kreikemeier RM, Craft M, et al. Echocardiographic phenotype in osteogenesis imperfecta varies with disease severity. *Heart*. 2016 Sep 19.
- 169) Sato A, Ouellet J, Muneta T, Glorieux FH, Rauch F. Scoliosis in osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/COL1A2 mutations - genotype-phenotype correlations and effect of bisphosphonate treatment. *Bone*. 2016 May;86:53-7.
- 170) Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc*. 2008 Jul-Aug;74(6):537-42.
- 171) Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Stabrey A, Schoenau E. Results of a prospective pilot trial on mobility after whole body vibration in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Clin Rehabil*. 2008 May;22(5):387-94.
- 172) Semler O, Garbes L, Keupp K, Swan D, Zimmermann K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*. 2012 Aug 10;91(2):349-57.
- 173) Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012 Sep;12(3):183-8.
- 174) Shaheen R, Al-Owain M, Sakati N, Alzayed ZS, Alkuraya FS. FKBP10 and Bruck syndrome: phenotypic heterogeneity or call for reclassification? *Am J Hum Genet*. 2010 Aug 13;87(2):306-7; author reply 308.
- 175) Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, Faqeih E, Alhashmi N, et al. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet*. 2012 Oct;49(10):630-5.
- 176) Shaker JL, Albert C, Fritz J, Harris G. Recent developments in osteogenesis imperfecta. *F1000Res*. 2015 Sep 7;4(F1000 Faculty Rev):681.
- 177) Shapiro JR, Germain-Lee EL. Osteogenesis imperfecta: effecting the transition from adolescent to adult medical care. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2012 Mar;12(1):24-7.
- 178) Shelmerdine SC, Arthurs OJ, Calder AD. Rib fractures in osteogenesis imperfecta: have we learnt anything about child abuse? *J Pediatr Orthop*. 2015 Oct-Nov;35(7):e81.
- 179) Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of bisphosphonates on bone mineral density and fracture rate in patients with osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2016 May-Jun;23(3):e894-904.

- 180) Sinikumpu JJ, Ojaniemi M, Lehenkari P, Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury*. 2015 Aug;46(8):1440-6.
- 181) Sousa T, Bompadre V, White KK. Musculoskeletal functional outcomes in children with osteogenesis imperfecta: associations with disease severity and pamidronate therapy. *J Pediatr Orthop*. 2014 Jan;34(1):118-22.
- 182) Steiner RD, Adsit J, Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. 2005 Jan 28 [updated 2013 Feb 14]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/>
- 183) Streeten EA, Ramirez S, Eliades M, Jaimungal S, Chandrasekaran S, et al. Fractures on bisphosphonates in osteoporosis pseudoglioma syndrome (OPPG): pQCT shows poor bone density and structure. *Bone*. 2015 Aug;77:17-23.
- 184) Stynowick GA, Tobias JD. Perioperative care of the patient with osteogenesis imperfecta. *Orthopedics*. 2007 Dec;30(12):1043-9.
- 185) Symoens S, Malfait F, D'hondt S, Callewaert B, Dheedene A, et al. Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 30;8:154.
- 186) Symoens S, Barnes AM, Gistelinc C, Malfait F, Guillemy B, et al. Genetic defects in TAPT1 disrupt ciliogenesis and cause a complex lethal osteochondrodysplasia. *Am J Hum Genet*. 2015 Oct 1;97(4):521-34.
- 187) Tanaka T, Yamazaki Y, Mii K, Suwa T, Yada K. Syringomyelia with basilar impression in osteogenesis imperfecta. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(7):888-9.
- 188) Teixeira CS, Santos Felipe MC, Tadeu Felipe W, Silva-Sousa YT, Sousa-Neto MD. The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta. *J Am Dent Assoc*. 2008 Jul;139(7):906-14; quiz 994.
- 189) Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Feb;14(1):1-9.
- 190) Topouchian V, Finidori G, Glorion C, Padovani JP, Pouliquen JC. Résultats des arthrodèses vertébrales postérieures dans les scolioses secondaires à une ostéogénèse imparfaite. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2004 Oct;90(6):525-32.
- 191) Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM, et al. Initial report of the osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Nov 14;10:146.

- 192) Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents- new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 2016 Dec;27(12):3427-3437.
- 193) Van Brussel M, Takken T, Uiterwaal CS, Pruijs HJ, Van der Net J, et al. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 2008 Jan;152(1):111-6, 116.e1.
- 194) van de Laarschot DM, Zillikens MC. Atypical femur fracture in an adolescent boy treated with bisphosphonates for X-linked osteoporosis based on PLS3 mutation. *Bone.* 2016 Oct;91:148-51.
- 195) van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, et al. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2009 Oct;85(4):521-7.
- 196) van Dijk FS, Byers PH, Dagleish R, Malfait F, Maugeri A et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):11-9.
- 197) van Dijk FS, Dagleish R, Malfait F, Maugeri A, Rusinska A, et al. Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jun;21(6).
- 198) van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, Riessland M, Marcelis CL, et al. PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1529-36.
- 199) van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014 Jun;164A(6):1470-81.
- 200) Vandersteen AM, Lund AM, Ferguson DJ, Sawle P, Pollitt RC, et al Four patients with Sillence type I osteogenesis imperfecta and mild bone fragility, complicated by left ventricular cardiac valvular disease and cardiac tissue fragility caused by type I collagen mutations. *Am J Med Genet A.* 2014 Feb;164A(2):386-91.
- 201) Vanz AP, Félix TM, da Rocha NS, Schwartz IV. Quality of life in caregivers of children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Health Qual Life Outcomes.* 2015 Apr 1;13:41.
- 202) Vasanwala RF, Sanghrajka A, Bishop NJ, Högler W. Recurrent Proximal Femur Fractures in a Teenager With Osteogenesis Imperfecta on Continuous Bisphosphonate Therapy: Are We Overtreating? *J Bone Miner Res.* 2016 Jul;31(7):1449-54.
- 203) Verra WC, Pruijs HJ, Beek EJ, Castelein RM. Prevalence of vertebral pars defects (spondylolysis) in a population with osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Jun 1;34(13):1399-401.

- 204) Vincent R, Wegner I, Stegeman I, Grolman W. Stapedotomy in osteogenesis imperfecta: a prospective study of 32 consecutive cases. *Otol Neurotol*. 2014 Dec;35(10):1785-9.
- 205) Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*. 2017 Jan;94:29-33.
- 206) Ward L, Bardai G, Moffatt P, Al-Jallad H, Trejo P, et al. Osteogenesis Imperfecta Type VI in Individuals from Northern Canada. *Calcif Tissue Int*. 2016 Jun;98(6):566-72.
- 207) Wekre LL, Kjensli A, Aasand K, Falch JA, Eriksen EF. Spinal deformities and lung function in adults with osteogenesis imperfecta. *Clin Respir J*. 2014 Oct;8(4):437-43.
- 208) Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 31;349(5):457-63.
- 209) Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoenecker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res*. 2008 Oct;23(10):1698-707.
- 210) Xu XJ, Ma DD, Lv F, Wang JY, Liu Y, et al. The clinical characteristics and efficacy of bisphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract*. 2016 Nov;22(11):1267-1276.
- 211) Youngblom E, Murray ML, Byers PH. Current practices and the provider perspectives on inconclusive genetic test results for osteogenesis imperfecta in children with unexplained fractures: ELSI implications. *J Law Med Ethics*. 2016 Sep;44(3):514-9.
- 212) Zarate YA, Clingenpeel R, Sellars EA, Tang X, Kaylor JA, et al. COL1A1 and COL1A2 sequencing results in cohort of patients undergoing evaluation for potential child abuse. *Am J Med Genet A*. 2016 Jul;170(7):1858-62.
- 213) Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. *Bone*. 2006 Jan;38(1):13-20.