UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

GROSSESSE CHEZ LA FEMME ATTEINTE D'OSTEOGENESE IMPARFAITE

A propos d'un cas et revue de la littérature

Christelle Romulus, Espérance, A beautiful experience

Emilie ABRAHAM

Directeur de mémoire : GUILLOT Pascale

Promotion 2002-2006

SOMMAIRE

INTRODUCTION **6**

PREMIERE PARTIE - LE SYSTEME OSSEUX EN GENERAL ET CHEZ LA FEMME ENCEINTE **7**

I. L'OS ET SON HISTOIRE **7**

1. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE 7
1.1. Première semaine du développement embryonnaire 7
1.2. Deuxième semaine : modifications morphologiques du blastocyste 7
1.3. Troisième semaine : formation de l'embryon tridermique 8
1.4. Fin de la troisième semaine : formation des somites 9
2. L'OSTÉOGENÈSE 10
2.1. L'histogenèse osseuse 10
2.1.1. L'ossification primaire 10
2.1.1.1. L'ossification intramembraneuse 10
2.1.1.2. L'ossification endochondriale 11
2.1.2. L'ossification secondaire 12
2.2. L'histogenèse des cartilages 12
2.3. Développement du squelette 13
2.3.1. Développement de la colonne vertébrale 13
2.3.2. Développement du crâne 14
2.3.3. Développement des côtes et du sternum 15
2.3.4. Développement des membres 15
3. MORPHOLOGIE OSSEUSE 15
3.1. Les os longs 15
3.1.1. Leur forme 15
3.1.2. Leur structure 16
3.2. Les os plats, courts et irréguliers 16
3.2.1. Leur forme 16
3.2.2. Leur structure 16
3.3. Les autres os 16
4. COMPOSITION OSSEUSE 16
4.1. La composition chimique 16
4.1.1. La fraction organique 16
4.1.2. La fraction minérale 16
4.2. La composition cellulaire 17
4.2.1. Les ostéoblastes 17
4.2.2. Les ostéocytes 17
4.2.3. Les ostéoclastes 17
4.3. La composition tissulaire 18
4.3.1. Le tissu osseux compact 18
4.3.2. Le tissu osseux spongieux 18
5. VASCULARISATION ET INNERVATION OSSEUSE 18

II. LE COLLAGÈNE NORMAL **19**

1. LE COLLAGÈNE DE TYPE I 19
2. STRUCTURE DU COLLAGÈNE DE TYPE I 19
3. BIOSYNTHÈSE DU COLLAGÈNE DE TYPE I 19

III. LE SYSTÈME OSSEUX PENDANT LA GROSSESSE 20

1. LES VARIATIONS DES PARAMÈTRES PHOSPHOCALCIQUES DE LA FEMME ENCEINTE 20
2. LE MÉTABOLISME PATHOLOGIQUE 21
2.1. L'ostéomalacie 21
2.2. L'ostéoporose spontanée de la grossesse 21
2.3. L'algodystrophie de la hanche 22
2.4. La carence magnésienne 22

DEUXIEME PARTIE- L'OSTEOGENESE IMPARFAITE : PHYSIOPATHOLOGIE CHEZ L'ADULTE ET CHEZ LA FEMME ENCEINTE 23

I. LA MALADIE ET SES GÉNÉRALITÉS 23

1. HISTORIQUE 23
2. GÉNÉTIQUE 25
2.1. Les mutations dans l'ostéogenèse imparfaite 25
2.1.1. Les mutations par substitution 25
2.1.2. Les mutations par délétion ou insertion 26
2.2. Modes de transmission 26
3. DIAGNOSTIC CLINIQUE 27
3.1. Manifestations cliniques en fonction de la classification 27
3.1.1. La classification de Sillence 28
3.1.1.1. Le type I 28
3.1.1.2. Le type II 28
3.1.1.3. Le type III 28
3.1.1.4. Le type IV 28
3.1.2. La classification de Maroteaux 30
3.2. Manifestations cliniques étudiées par systèmes 30
3.2.1. Manifestations osseuses 30
3.2.1.1. Les fractures 30
3.2.1.2. Les déformations 31
3.2.1.3. Le retard de croissance 32
3.2.2. Manifestations extra osseuses 32
3.2.2.1. Les sclérotiques bleutées 32
3.2.2.2. La perte auditive 32
3.2.2.3. La dentinogenèse imparfaite 32
3.2.2.4. Les anomalies cardiovasculaires 32
3.2.2.5. Les anomalies métaboliques 33
3.2.2.6. Les anomalies rénales 33
3.2.2.7. Les anomalies neurologiques 33
3.2.2.8. Les anomalies dermatologiques 33
3.3. Diagnostic différentiel 33
3.3.1. Le syndrome des enfants battus ou Syndrome de Silvermann 33
3.3.2. L'ostéopénie infantile 34
3.3.3. L'ostéoporose juvénile idiopathique 34
3.3.4. L'hypophosphatasie 34
3.3.5. Le syndrome de Bruck 34
3.3.6. Le syndrome de Cole Carpenter 34
3.3.7. L'achondrogenèse 34
3.3.8. Le nanisme thanatophore et le nanisme campomélique autosomique récessif 34
3.3.14. La maladie de Caffey ou syndrome de Caffey-Silvermann 35

4. EXAMENS PARA CLINIQUES 35
4.1. Examens biologiques 35
4.1.2. L'ostéocalcine 36
4.1.3. Les propeptides 36
4.1.4. L'hydroxyproline 36
4.1.5. les molécules de pontage 36
4.2. Histomorphométrie 36
4.2.1. La biopsie osseuse 37
4.2.2. La classification histologique 37
4.3. Radiologie 37
4.4. Tomodensitométrie 38
4.4.1. Absorptiométrie biphotonique 38
4.4.2. Mode d'expression et interprétation des résultats de l' absorptiométrie biphotonique 38
4.4.3. Densité minérale osseuse chez les patients O.I. 39
5. THÉRAPEUTIQUE 39
5.1. Traitement médical 39
5.1.1. Les biphosphonates 39
5.1.2. Les antalgiques 40
5.1.3. Le calcium et la vitamine D 40
5.2. Traitement orthopédique 40
5.2.1. Traitement orthopédique des membres 40
5.2.1.1. L'ostéosynthèse 41
5.2.1.2. L'arthroplastie 41
5.2.2. Traitement orthopédique du squelette rachidien 41
5.3. Traitements préventifs 42
5.3.1. La rééducation 42
5.3.2. Les conseils hygiéno-diététiques 42

II. OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE ET GROSSESSE D'APRÈS UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE 43

1. RETENTISSEMENT DE LA GROSSESSE SUR L'OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE 43
1.1. Troubles liés aux atteintes osseuses 44
1.2. Troubles liés aux atteintes tissulaires 44
1.3. Troubles liés à la fonction respiratoire 44
1.4. Autres troubles liés à la grossesse et pas forcément à l'ostéogenèse imparfaite 44
2. RETENTISSEMENT DE LA MALADIE SUR LA GROSSESSE 45
2.1. Complications obstétricales liées aux atteintes osseuses 45
2.2. Complications obstétricales liées aux atteintes tissulaires 45
2.3. Complications liées aux troubles de la coagulation 45
2.4. Autres complications liées à l'ostéogenèse imparfaite normalement indépendantes de la grossesse 46
3. A PROPOS DU DIAGNOSTIC ANTÉNATAL 46
3.1. Le conseil génétique 46
3.1.1. Le rôle du généticien 46
3.1.2. Les indications du conseil génétique 47
3.2. Le diagnostic anténatal 47
3.2.1. L'échographie fœtale 47
3.2.2. La biopsie trophoblastique 48
3.2.3. Le contenu utérin 49
3.2.4. L'examen foetopathologique 49
3.3. Prise en charge du couple à l'annonce du diagnostic anténatal 51
3.4. L'interruption médicale de grossesse (I.M.G.) 51
4. L'ANESTHÉSIE CHEZ LES PARTURIENTES ATTEINTES D'OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE 51
4.1. Anesthésie générale et ostéogenèse imparfaite 51
4.2. Analgésie péridurale et ostéogenèse imparfaite 52

5. LE POST-PARTUM ... 52
5.1. Les suites de couches maternelles ... 52
5.2. Les nouveaux-nés de mère malade ... 52

TROISIEME PARTIE- EXPOSITION D'UN CAS ET PROPOSITION D'UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE DE LA GROSSESSE CHEZ UNE PARTURIENTE ATTEINTE D'OSTEOGENESE IMPARFAITE ... **53**

I. EXPOSITION DU CAS CLINIQUE DE MADAME G. ... **53**

1. LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX ... 53
2. LES ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET CHIRURGICAUX ... 53
2.1. Antécédents médicaux ... 53
2.2. Antécédents chirurgicaux ... 54
3. LES ANTÉCÉDENTS GYNÉCOLOGIQUES ET OBSTÉTRICAUX ... 54
3.1. Antécédents gynécologiques ... 54
3.2. Antécédents obstétricaux et histoire de la grossesse ... 54
3.3. Le post-partum ... 55
3.3.1. Les suites de couches de Madame G. ... 55
3.3.2. La prise en charge du nouveau-né ... 56
4. ENTRETIEN AVEC MADAME G. : VÉCU PSYCHOLOGIQUE DE SA MALADIE ... 56

II. DISCUSSION ET PROPOSITION D'UNE CONDUITE À TENIR AU COURS D'UNE GROSSESSE CHEZ UNE PARTURIENTE ATTEINTE D'OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE ... **57**

1. CONSULTATION GYNÉCOLOGIQUE PRÉ-CONCEPTIONNELLE ... 57
2. SUIVI D'UNE GROSSESSE D'UNE PARTURIENTE MALADE ... 57
2.1. Les consultations prénatales ... 57
2.2. Les examens complémentaires pendant la grossesse ... 58
2.2.1. La surveillance biologique ... 58
2.2.2. La surveillance échographique ... 58
2.2.3. La surveillance radiologique ... 59
2.3. Les traitements proposés ... 59
3. QUEL MODE D'ACCOUCHEMENT ENVISAGER ? ... 60
3.1. L'accouchement par voie basse ... 60
3.2. L'accouchement par césarienne ... 60
3.3. La prise en charge de la douleur pendant le travail ... 61
4. PRISE EN CHARGE MATERNELLE ET PÉDIATRIQUE ... 62
4.1. Le post-partum maternel ... 62
4.2. La prise en charge du nouveau-né de mère malade en suite de couches ... 63

CONCLUSION ... **65**

ANNEXES ... **66**

BIBLIOGRAPHIE ... **81**

GLOSSAIRE ... **84**

RESUME ... **85**

INTRODUCTION

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie génétique héréditaire orpheline mal connue des professionnels de la maternité. Un désordre métabolique du tissu conjonctif en est la cause.
Cette maladie regroupe un ensemble d'affections de gravités variables toutes caractérisées par une fragilité osseuse, responsable souvent de fractures et/ou de déformations.

Le cas d'une patiente atteinte d'ostéogenèse imparfaite, rencontrée en cours de travail au Centre Hospitalier de Saint-Malo, a suscité notre intérêt.
Face à cette maladie, se sont aussitôt posées les questions du suivi à instaurer pendant la grossesse, du diagnostic anténatal, à terme du mode d'accouchement et enfin de la prise en charge maternelle et du nouveau-né à la naissance.

Nous avons voulu répondre au mieux à cette problématique.

Aussi, après un rappel général sur l'histogenèse du système osseux et les pathologies osseuses rencontrées au cours de la grossesse chez toutes femmes enceintes, nous exposerons la physiopathologie de l'ostéogenèse imparfaite.

Enfin, après l'étude d'une revue de la littérature et du cas de Madame G., nous proposerons une prise en charge de la grossesse, de la conception jusqu'au post-partum.

PREMIERE PARTIE - LE SYSTEME OSSEUX EN GENERAL ET CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie découlant d'une synthèse osseuse anormale. Cette anomalie est causée par un défaut de production de la molécule de collagène de type 1, composant principal de la matière osseuse. Aussi, un rappel embryologique général, et plus particulièrement de l'ostéogenèse (formation de l'os) et du système osseux s'avère nécessaire. Ensuite, une description anatomique et physiologique des os ainsi qu'un développement concernant la production du collagène 1 viendront compléter ce rappel. Enfin, le dernier chapitre décrit les répercussions diverses d'une grossesse physiologique sur la charpente osseuse d'une femme saine.

I. L'os et son histoire

1. Rappel embryologique [26]

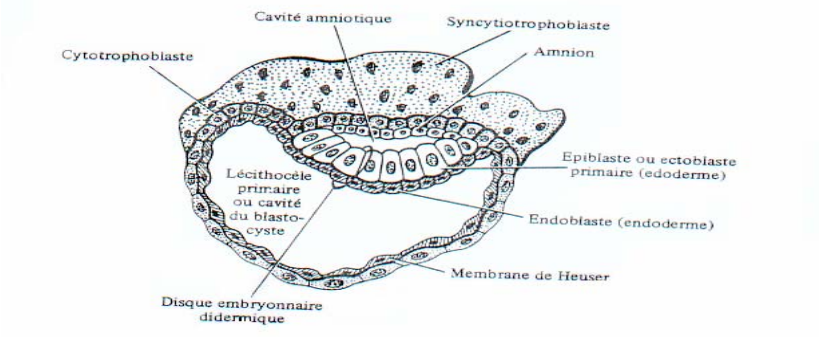
1.1. Première semaine du développement embryonnaire

La **fécondation** est l'union d'un spermatozoïde (gamète mâle) et d'un ovocyte (gamète femelle). Celle-ci permet la formation d'un œuf (zygote) et correspond au début d'une grossesse. En effet, la vie embryonnaire commence à l'instant même de la fécondation.
Le **zygote**, une fois formé, migre du pavillon de la trompe utérine maternelle vers la cavité utérine où il s'implantera dans l'endomètre.

Pendant cette migration, il subit une série de divisions cellulaires, jusqu'à l'obtention d'un **blastocyste,** composé de deux couches cellulaires ; une première externe appelée le trophoblaste (placenta) et une deuxième, masse cellulaire interne au centre du blastocyste nommée embryoblaste.
A la fin de la première semaine, le blastocyste s'implante dans la muqueuse endométriale de l'utérus.

1.2. Deuxième semaine : modifications morphologiques du blastocyste

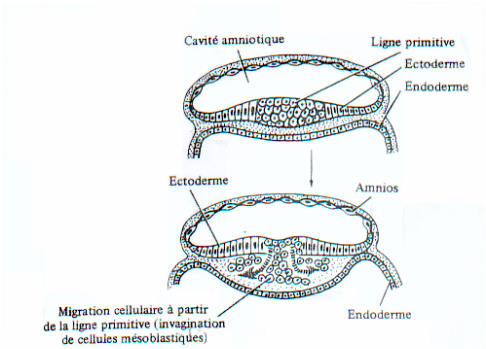
Au 8ème jour, les blastomères de l'embryoblaste se différencient en deux couches cellulaires distinctes ; une **couche endodermique** (entodermique) de petites cellules cuboïdes et une **couche ectodermique** de hautes cellules cylindriques. Toutes ces cellules forment un disque plat nommé **disque embryonnaire didermique**.
Les cellules ectodermiques accolées au trophoblaste vont s'écarter pour former entre elles de petites vacuoles lesquelles vont fusionner pour laisser apparaître la cavité amniotique.



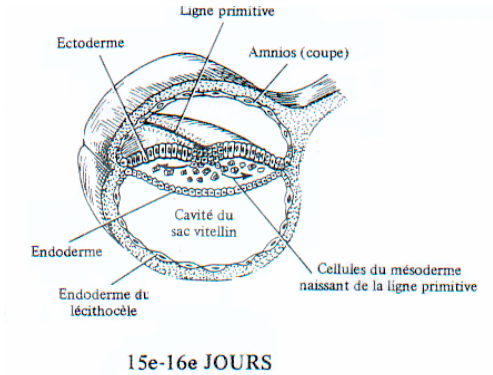
Sch 1

1.3. Troisième semaine : formation de l'embryon tridermique

La troisième semaine est marquée par la naissance du **mésoderme intra-embryonnaire,** formé par les cellules dérivées de l'entoblaste. En effet, les cellules entoblastiques migrent vers la ligne primitive dans laquelle elles s'invaginent, pour se placer latéralement entre l'entoblaste (entoderme) et l'ectoblaste (ectoderme). Par la suite, des cellules du **mésoderme intra-embryonnaire vont migrer pour devenir** des **cellules mésenchymateuses**. Ces cellules du mésenchyme vont se différencier en **fibroblastes, ostéoblastes et chondroblastes** ; le mésenchyme se comporte comme un tissu de soutien.

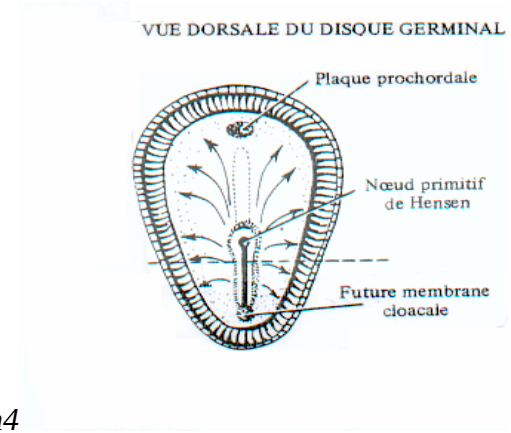


Sch2

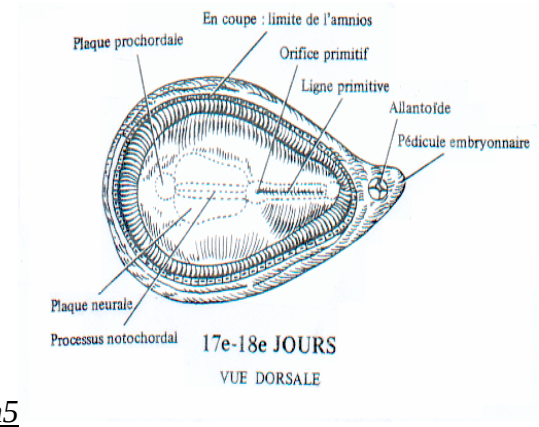


Sch 3

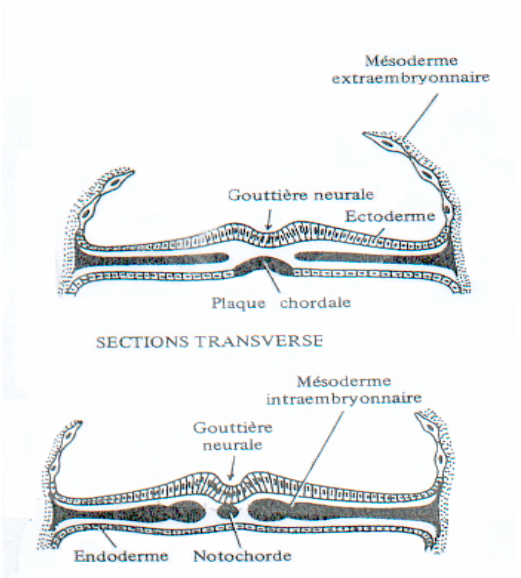
Par ailleurs, au début de la troisième semaine, est apparue la ligne primitive ; ligne médiane, étroite, épaissie de l'endoblaste embryonnaire se développant à partir du nœud primitif de Hensen vers l'extrémité caudale de l'embryon. Ensuite, les cellules entodermiques migrent du nœud de Hensen vers l'extrémité crâniale, formant un cordon médian, le processus prochordal, à partir duquel va se former la notochorde, une couche de cellules qui donne naissance au premier axe longitudinal médian autour duquel les corps vertébraux s'organiseront. Il s'agit de la base du squelette axial.



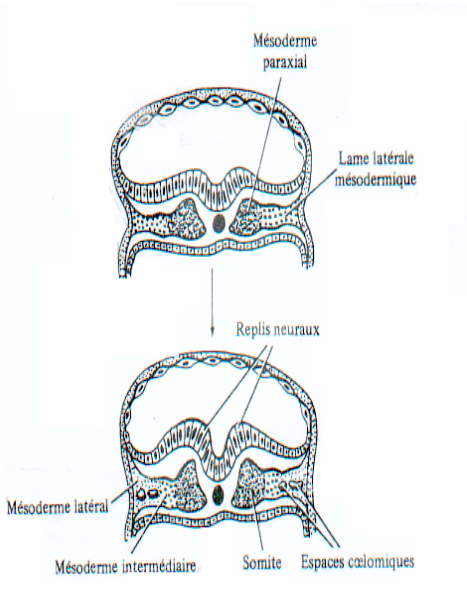
Sch4



Sch5

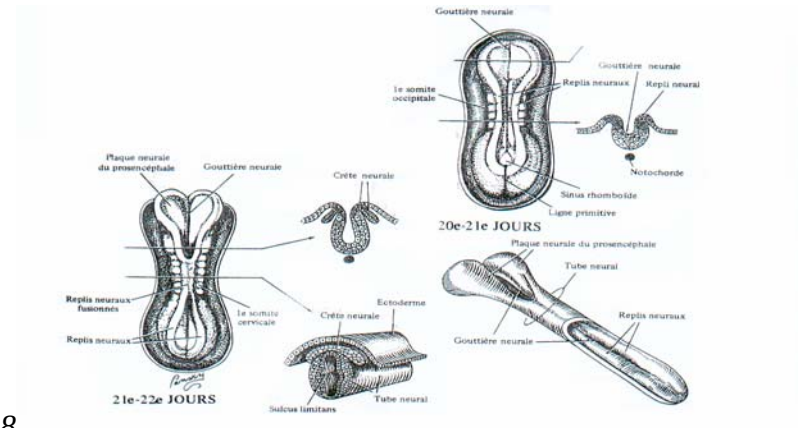


Sch6



Sch7

Enfin, l'ectoderme sous la notochorde s'épaissit et forme la plaque neurale ; débute, alors, le **développement du tube neural**, qui se poursuit par l'apparition d'une gouttière neurale créée par une invagination de la plaque, et se termine par un accolement et une fusion bidirectionnels des berges de cette gouttière, débutant au centre de l'embryon. La fermeture du tube neural aux extrémités est appelée neuropore et les cellules neurectodermiques situées sur le bord latéral du tube sont les futures cellules de la crête neurale.



Sch8

Formation du tube neural

1.4. Fin de la troisième semaine : formation des somites

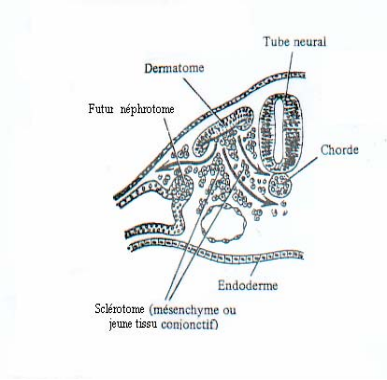
Le mésoderme intra embryonnaire s'est différencié en trois lames, para axiale, intermédiaire et latérale. La lame de mésoblaste para axiale se divise, ensuite, en métamères (paires de formations) nommés somites. Il existe quarante-deux à quarante-quatre paires de somites à la fin de la 5ème semaine.

Ces derniers se creusent d'une cavité, la myocèle et se transforment en **sclérotomes** (schéma 9) qui donnent naissance à leur tour aux ébauches vertébrales (os, cartilage, téguments) et aux dermomyotomes (cellules qui formeront les muscles squelettiques), lesquels se divisent en deux sortes de cellules, les **dermotomes** et les **myotomes** (schéma 10).

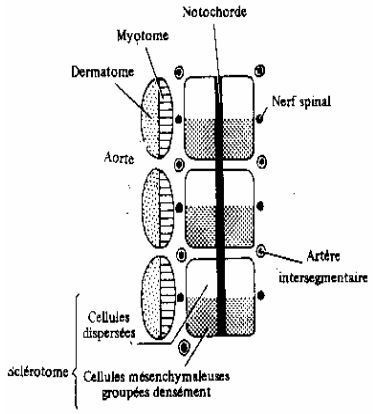
Les premiers correspondent au mésenchyme et se répandent sous l'endoblaste pour donner naissance au **derme** et au **tissu sous-cutané**, tandis que les seconds prennent un aspect en

fuseau devenant des **myoblastes** et subiront par la suite un développement considérable dans le but de former les **muscles squelettiques** .

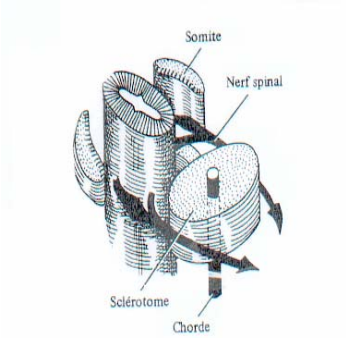
Sch9



Sch10



Sch11



2. L'ostéogenèse

2.1. L'histogenèse osseuse [26]

L'ostéogenèse s'effectue en deux temps :

- **l'ossification primaire** pendant la période anténatale
- **l'ossification secondaire** pendant la période postnatale jusqu'à l'âge approximatif de vingt ans.

Il existe deux types de tissu conjonctif : le mésenchyme et le cartilage.

2.1.1. L'ossification primaire

Elle s'effectue selon deux modes :

- l'ossification **intra membraneuse**
- l'ossification **endochondriale**.

2.1.1.1. L'ossification intramembraneuse

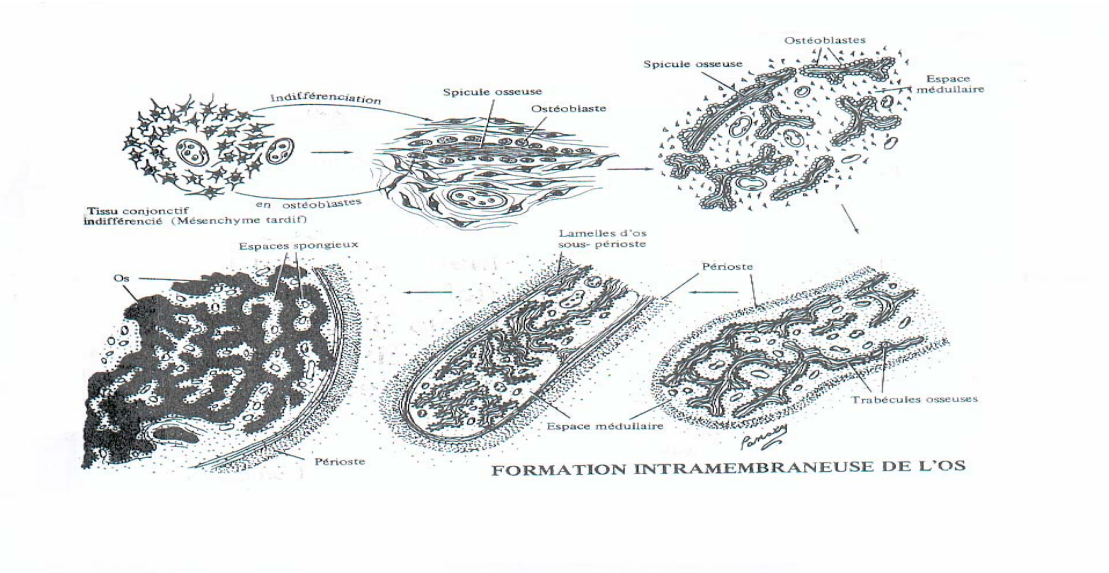
Elle se déroule au sein du mésenchyme. Ce dernier se condense et se vascularise, tandis que ses cellules se différencient en ostéoblastes (cellules synthétisant l'os) et se déposent afin de former la matrice osseuse.

Cette dernière, calcifiée, forme des spicules d'os spongieux ; des ostéoblastes se retrouvent, alors, bloqués au sein de la matrice et deviennent des ostéocytes (cellules osseuses) tandis que d'autres déposent des couches successives de lamelles osseuses.
Pendant ce temps, les spicules d'os spongieux s'épaississent, fusionnent et forment des lames d'os compact.

Se met ensuite en place le système de Havers, unité structurale de l'os (cf. composition tissulaire p. 19)

Entre les lames d'os compact, l'os est spongieux, et le mésenchyme forme la moelle osseuse.

Le remodelage de l'os est continu, grâce aux actions simultanées des ostéoblastes et des ostéoclastes.
L'**ossification** ne commence qu'à la fin de la période embryonnaire.



2.1.1.2. L'ossification endochondriale (cf annexe 2 p. 68)

Elle commence à l'intérieur de la matrice cartilagineuse préexistante.

Au niveau des os longs :

Le centre d'ossification primaire est visible dans la diaphyse (corps central de l'os entre les deux extrémités). C'est à ce niveau que le cartilage s'hypertrophie tandis que la matrice osseuse se calcifie.

Une fine couche osseuse se dépose autour de la diaphyse sous le périchondre qui se transforme en périoste.

Un tissu conjonctif vasculaire sort du périoste pour envahir le cartilage.

Les cellules du mésenchyme se différencient soit en cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, soit en ostéoblastes qui, se déposant sur les spicules ossifiés, continuent de les remodeler. Ce mécanisme se poursuit jusqu'aux deux extrémités de l'os (les épiphyses), tandis que l'os s'allonge au niveau de la jonction diaphyso-épiphysaire car les cellules cartilagineuses se multiplient par mitoses.

Au niveau de la diaphyse, les cellules cartilagineuses s'hypertrophient, formant la matrice osseuse, laquelle est pénétrée par le tissu vasculaire de la moelle.

La résorption osseuse par les ostéoclastes, simultanée à la production osseuse conduite par les ostéoblastes, rendent constante la longueur de la masse osseuse et permettent l'élargissement de la cavité médullaire.

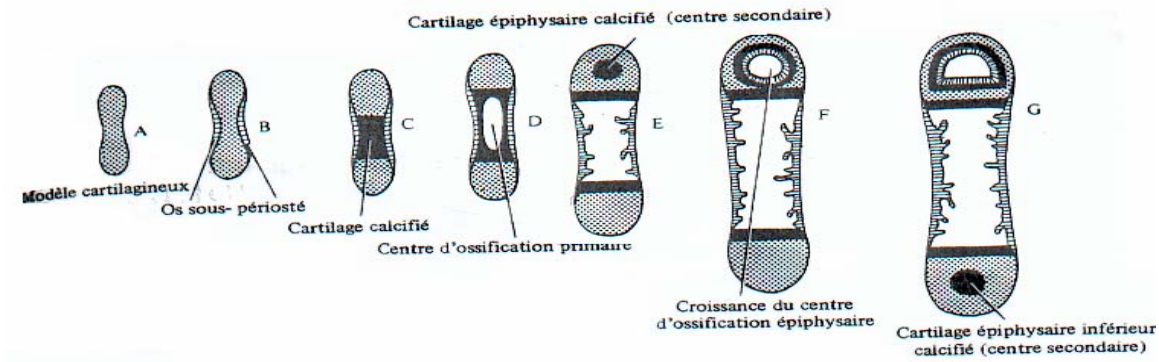
Ainsi, à la naissance, les diaphyses sont largement ossifiées mais les épiphyses restent pour la majorité cartilagineuses.

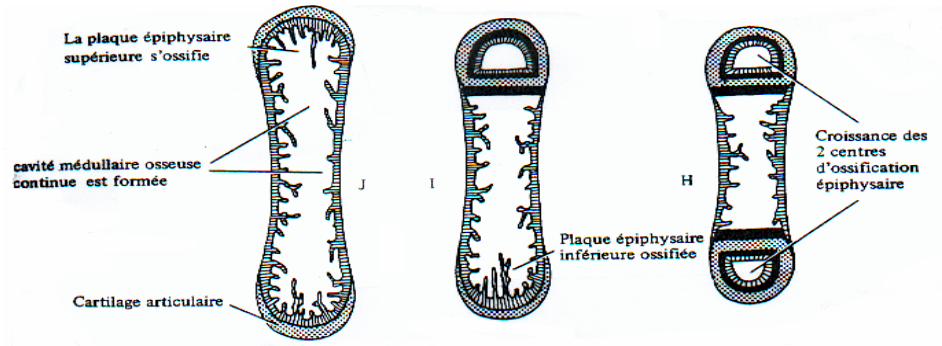
2.1.2. L'ossification secondaire

Au cours de la **période postnatale**, le centre d'ossification secondaire s'effectue au niveau des **épiphyses**.

Pendant les premières années de vie, les cellules du cartilage s'hypertrophient et le tissu conjonctif vasculaire envahit, cette fois, l'épiphyse. L'ossification se fait, alors, dans toutes les directions, et une fois cette dernière achevée, la croissance osseuse débute sur les versants diaphysaires de la plaque épiphysaire. Celle-ci est ensuite remplacée par de l'os spongieux.

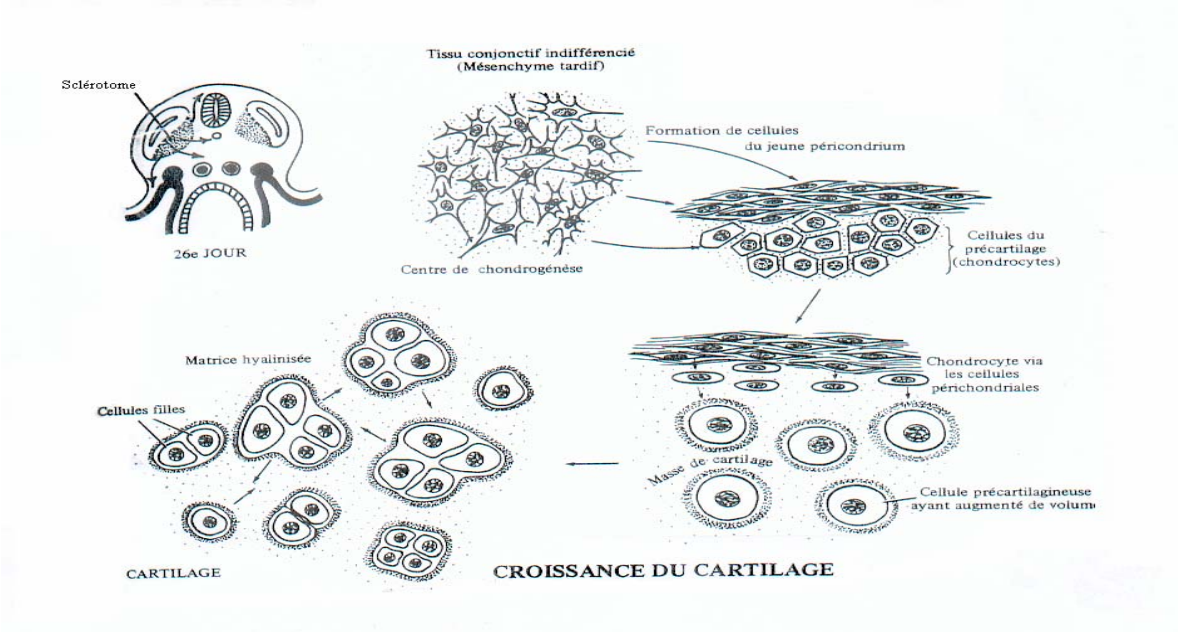
Vers l'âge de vingt ans, les épiphyses et les diaphyses fusionnent et la croissance osseuse s'interrompt.





2.2. L'histogenèse des cartilages

A la 5ème semaine, apparaissent des cellules cartilagineuses sous la forme de condensations du mésenchyme. Ces cellules prolifèrent, s'arrondissent et deviennent des fibres élastiques ou des fibres cartilagineuses qui vont se déposer dans la substance intercellulaire appelée également matrice.



Il existe trois types de cartilage : hyalin, fibrocartilage, élastique

Le cartilage hyalin et le fibrocartilage recouvrent les os des articulations cartilagineuses comme celle de la symphyse.

Il existe deux autres types d'articulations :

- Les **articulations synoviales** qui correspondent à l'épaule, au coude, au genou… leur mésenchyme interosseux se différencie . En périphérie, il donne naissance aux ligaments articulaires. Au centre et entre les os, il disparaît afin de former une cavité articulaire. Sur la surfaces articulaires, il devient la membrane synoviale.

- Les **articulations fibreuses** qui correspondent entre autre aux structures du crâne dans lesquelles le mésenchyme forme un tissu fibreux dense.

2.3. Développement du squelette

2.3.1. Développement de la colonne vertébrale

A la 4ème semaine les cellules des sclérotomes migrent pour aller entourer la notochorde et le tube neural, formant ainsi une longue colonne mésenchymateuse.

Les somites se dirigent vers trois directions :

- Au niveau ventromédian, ils entourent la notochorde ; la moitié inférieure de chaque somite se lie à la partie céphalique du somite sous-jacent et forme le corps vertébral précartilagineux.

- Au niveau dorsal, ils recouvrent le tube neural et forment l'arc vertébral.

- Au niveau ventrolatéral, ils forment les processus costaux (côtes du thorax).

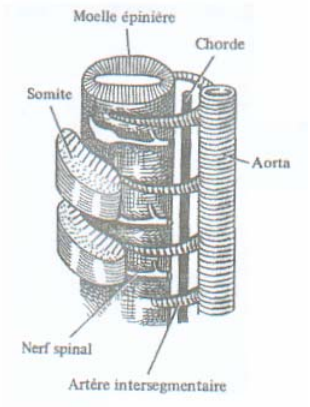
La zone de la moitié crâniale de chaque somite donne naissance à un disque inter vertébral.

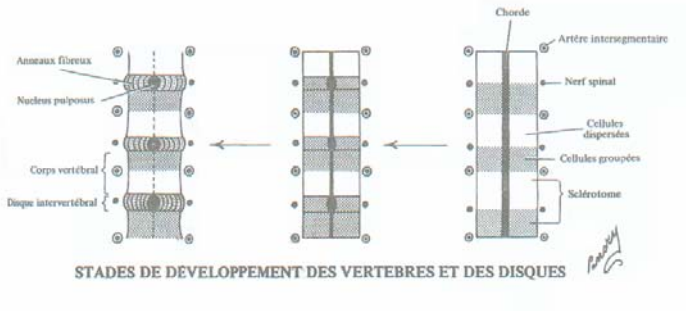
La notochorde régresse au niveau de chaque corps vertébral mais s'épaissit au centre des disques intervertébraux formant le nucleus pulposus.

A la 6ème semaine, les centres d'ossification apparaissent au niveau des vertèbres, il en existe deux dans chaque corps vertébral.
Ensuite la partie inférieure du corps vertébral fusionne avec la partie supérieure du corps vertébral sous-jacent, il y a donc naissance d'un centre cartilagineux.
Puis, les arcs vertébraux fusionnent entre eux et avec leurs corps vertébraux respectifs donnant, alors, naissance à un deuxième centre cartilagineux.
Une extension de la chondrification dans les arcs vertébraux permet la formation des apophyses épineuses et transverses.

Durant la période prénatale, trois centres d'ossification primaire sont visibles à la fin de l'embryogenèse, au niveau des corps vertébraux et de chaque hémi-arc vertébral. Ainsi, à la naissance, chaque vertèbre a trois parties osseuses reliées par du cartilage.

Durant la période postnatale, de nouveaux centres d'ossification secondaires apparaissent, il en existe cinq à la fin de la puberté, et à 25 ans, ils s'unissent tous avec le reste de la vertèbre.





2.3.2. <u>Développement du crâne (cf annexe 3 p. 69)</u>

Cette étape s'effectue à partir du mésenchyme qui entoure le cerveau. Le crâne se compose du neurocranium qui assure la protection du cerveau et du viscérocranium qui constituera plus tard le squelette de la face et de la mâchoire. Les deux se développent rapidement avec l'apparition des dents et des sinus para nasaux.
Le neurocranium et le viscérocranium sont tous les deux composés d'une partie cartilagineuse et d'une partie membraneuse.

A la naissance, les os plats du crâne sont séparés par des sutures de tissu conjonctif dense. A la réunion de plus de deux os du crâne, les sutures sont larges et sont nommées fontanelles. La souplesse des os et la laxité articulaire au niveau des sutures permettent le modelage et l'élargissement du crâne au cours de son développement.

La taille du crâne est grande par rapport au reste du corps à la naissance, de même que la face est petite comparée à celle du crâne. La taille de la voûte crânienne augmente jusqu'à l'âge de sept ans pour un bon développement cérébral.

2.3.3. Développement des côtes et du sternum

Celui-ci s'effectue à partir des apophyses costales des vertèbres dorsales cartilagineuses pendant l'embryogenèse.
L'ossification se fera plus tard.
Les **centres d'ossifications primaires** y sont visibles avant la naissance sauf pour le xiphoïde où il apparaît seulement pendant l'enfance.

2.3.4. Développement des membres

A la sixième semaine, une ébauche mésenchymateuse des os des bourgeons des membres entreprend une chondrification et donne naissance aux futurs os.
L'ossification des os longs débute à la fin de la période embryonnaire. Les centres primaires de cette ossification sont visibles à partir de la douzième semaine et concernent tous les os des extrémités. Les centres secondaires ne se constitueront qu'à partir de la naissance.

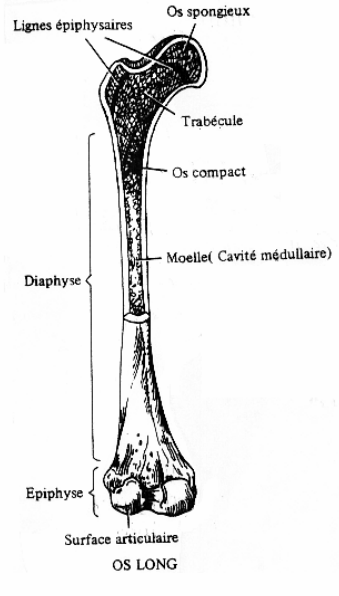
3. Morphologie osseuse [24]

Elle varie et dépend de la situation et de la fonction des os dans le corps. Ainsi, on distingue cinq formes d'os.

3.1. Les os longs

3.1.1. Leur forme

Ils sont composés d'une **diaphyse** qui correspond au corps de l'os, de **deux épiphyses** (extrémités) et d'un **canal médullaire** qui est une cavité creusée dans la diaphyse.
A la jonction de la diaphyse et de ses épiphyses, se situe une **ligne épiphysaire**, représentant le **cartilage hyalin** à partir duquel s'effectue la croissance des os.



3.1.2. Leur structure

Ils sont entièrement recouverts du **périoste**, membrane fibro-élastique, perforée d'une multitude de pores laissant entrer les vaisseaux nourriciers et les nerfs. Cette membrane est reliée à l'os par des fibres de collagène : les fibres de Sharpey.

Les **épiphyses** sont formées au centre, par de l'os spongieux et de la moelle osseuse rouge, et à l'extérieur, par un tissu osseux compact.

La **diaphyse** est constituée essentiellement par de l'**os compact**, formant un tube autour du canal médullaire, c'est l'épaisseur de ce tube que l'on appelle **corticale**.

Le **canal médullaire** est rempli de moelle adipeuse jaune et de tissu spongieux.

3.2. Les os plats, courts et irréguliers

3.2.1. Leur forme

Les os plats sont constitués de deux lames de tissu osseux. Leur épaisseur est minime comparée à la longueur et la largeur. (Ex : os du crâne.)

Les os courts sont de largeur, de longueur et d'épaisseur égales, ils sont quasiment cubiques. (Ex : vertèbres)

3.2.2. Leur structure

Leurs surfaces externe et interne sont constituées d'une couche d'os compact recouvrant la couche d'os spongieux.

3.3. Les autres os

Les os pneumatiques sont tapissés de muqueuses et limitent une cavité remplie d'air. (Ex : ethmoïde, sphénoïde)

4. Composition osseuse

4.1. La composition chimique

4.1.1. La fraction organique

Elle est constituée de fibres de collagène à 95% et de substance fondamentale, constituée de mucoprotéines (glycoprotéines).
Les fibres de collagène représentent la charpente osseuse et baignent dans la substance fondamentale.
Cette fraction organique donne la rigidité de l'os.

4.1.2. La fraction minérale

Elle est composée de sels minéraux, qui représentent environ 60 % du poids sec de la matrice osseuse. Ils sont disposés autour des fibres de collagène, pour la plupart sous forme de

cristaux d'hydroxyapatite [13] (phosphate de calcium à 80%). On trouve également une composition de:

- Carbonate de calcium (14%) ;
- Phosphate de magnésium ;
- Fluorure de calcium (6%).

L'association de l'hydroxyapatite avec les fibres de collagène donne aux os leur solidité. Un manque de sels minéraux entraînerait une décalcification et une flexibilité des os, tandis qu'un défaut de collagène rendrait l'os fragile et cassant.

4.2. La composition cellulaire

4.2.1. Les ostéoblastes

Ce sont les cellules qui forment la matière organique du tissu osseux (le collagène et la substance fondamentale) [13].

Elles se concentrent à la surface de l'os et changent de forme en fonction de l'activité de la synthèse osseuse (cubique si l'activité croît, aplatie si l'activité diminue).

Les substances organiques fabriquées par les ostéoblastes sont excrétées entre l'ostéoblaste et l'os déjà existant, formant l'**ostéoïde.**

La minéralisation de cette matrice osseuse nécessite un **apport alimentaire calcique** suffisant et une supplémentation en **vitamine D** pour aider à l'absorption intestinale du calcium.

Néanmoins, il existe deux hormones qui permettent la régularisation de cette étape : la **parathormone** (PTH, hormone parathyroïdienne) qui mobilise le calcium osseux pour le remettre en circulation et la **calcitonine** (hormone thyroïdienne) qui favorise le stockage du calcium et du phosphore.

4.2.2. Les ostéocytes

Ce sont des cellules de forme étoilée, enclavées dans des lacunes entre les lamelles osseuses, reliées entre elles par des prolongements longs et fins, appelés canalicules.
Elles sont des cellules du tissu osseux matures (ostéoblastes matures). [22]

Elles sont métaboliquement actives mais les échanges nutritifs par les canalicules sont difficiles, ainsi, il est possible que la survie des cellules dépende essentiellement du remaniement constant du tissu osseux. [13]

4.2.3. Les ostéoclastes

Ce sont d'énormes cellules très mobiles, pouvant contenir jusqu'à 300 noyaux .

Elles sécrèteraient des **acides faibles** (acide lactique, acide citrique), solubilisant les **cristaux minéraux** (hydroxyapatite) situés dans le milieu extracellulaire.

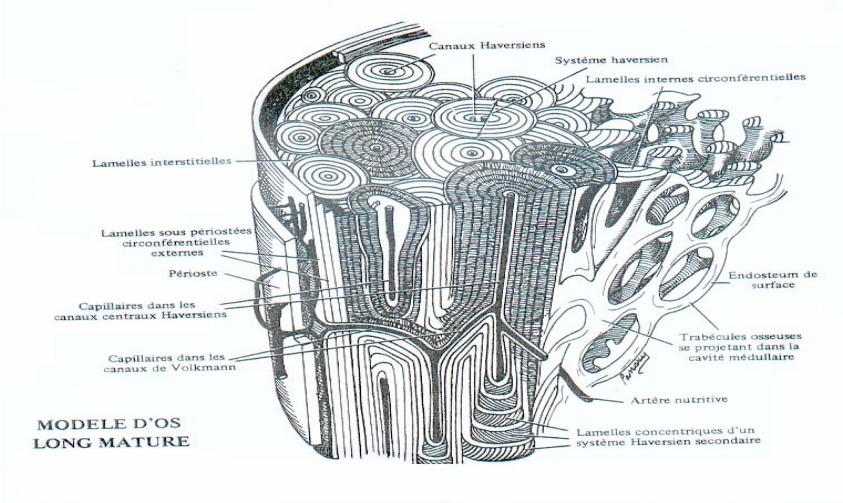
Le **collagène** serait, quant à lui, digéré dans les ostéoclastes par une collagénase.

L**'activation** des ostéoclastes se fait par le biais des ostéoblastes. En effet, il existe des récepteurs à la PTH (parathormone) à la surface des ostéoblastes, lesquels, activés par cette hormone, sécrètent une **cytokine** appelée « osteoclast stimulating factor » qui vient stimuler les ostéoclastes.

4.3. La composition tissulaire

4.3.1. Le tissu osseux compact

Ce tissu est constitué de lamelles serrées les unes contre les autres par une quantité importante de matrice organique (substance fondamentale et fibres collagéniques), qui rend l'os épais et résistant. Cette stratification osseuse alterne matière organique et ostéocytes de façon concentrique autour de canaux centraux appelés canaux de Havers, contenant les vaisseaux nourriciers de l'os. Chaque canal de Havers, entouré de ses lamelles, constitue l'unité structurale de l'os, l'ostéon ou système de Havers.



4.3.2. Le tissu osseux spongieux

Ce tissu est également constitué de lamelles osseuses, mais ces dernières sont arrangées en travées, répondant néanmoins à une résistance maximale contre les pressions et les forces que l'os doit subir.

Le tissu osseux spongieux est moins dense et plus léger que le tissu compact, contenant moins de matière organique ; on le retrouve dans les os plats et dans les os courts.

5. Vascularisation et innervation osseuse

Les os longs sont vascularisés par : une artère nourricière au centre de la diaphyse qui donne un réseau médullaire très riche, des artères diaphysaires sous-périostés irriguant la corticale et des artères épiphysaires. Ils sont également pourvus d'un sinus veineux, occupant la hauteur de la cavité médullaire, qui recueille le sang veineux.

Les os larges bénéficient d'un réseau périostal superficiel et d'un réseau profond qui provient d'une artère nourricière.

Les os courts ne bénéficient que d'un réseau périostal superficiel.

Parallèlement, certains nerfs suivent l'artère nourricière et se distribuent à la moelle osseuse tandis que d'autres naissent du périoste et se distribuent à l'intérieur de la corticale et de l'os spongieux.

II. Le collagène normal

Le collagène a été découvert au dix-neuvième siècle en France. Son nom provient du fait que l'on pouvait obtenir de la colle en faisant bouillir des carcasses animales.
C'est la classe de protéine la plus abondante dans l'organisme ; elle représente 90% du contenu protéique de l'os [25].
Il existe 19 types de collagène différents, mais en ce qui concerne l'ostéogenèse imparfaite, seul le collagène de type I nous intéresse.

1. Le collagène de type I (cf. Annexe 4 p. 70)

Le collagène de type I est la variété la plus abondante de collagène. Sa localisation est pluridisciplinaire. En effet, on le retrouve à la fois dans les os mais aussi dans la dentine, les tendons, le derme, les capsules des organes, la cornée…

2. Structure du collagène de type I

Le collagène de type I est codé par deux gènes COL1A1 et COL1A2 [37]. Il est composé de trois chaînes hélicoïdales, soit deux chaînes $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$.

Les fibres de collagène sont striées et constituées de molécules de collagène superposées les unes aux autres et de cristaux d'apatite.

Les fibres sont très allongées ; entre chaque fibre on trouve des petits espaces vides dans lesquels se glissent les cristaux d'apatites, pendant la phase initiale de minéralisation osseuse.

La molécule de collagène est formée par trois chaînes polypeptidiques distinctes qui s'enroulent les unes autour des autres donnant l'aspect d'une triple hélice.

- Deux chaînes identiques $\alpha 1$ codées par le même gène COL1A1 situé sur le chromosome 17.

- Une chaîne différente $\alpha 2$ codée par le gène COL1A2 situé sur le chromosome 7.

Un seul acide aminé occupe le cœur de la triple hélice, la glycine, qui est le plus petit acide aminé pouvant tenir cette place sans perturber la configuration de la triple hélice et donc la formation des fibres de collagène.

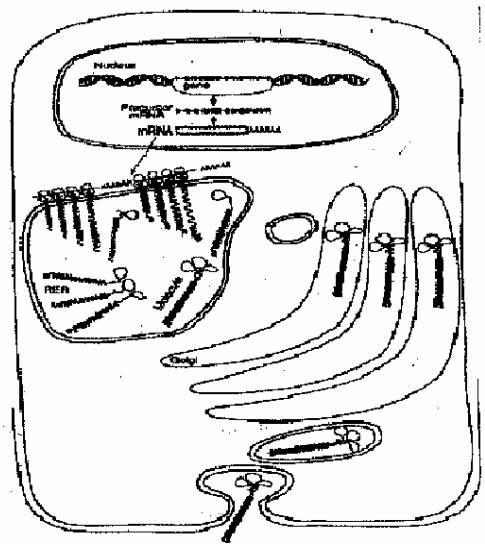
3. Biosynthèse du collagène de type I

- Les chaînes polypeptidiques α sont assemblées par les ribosomes des réticulums endoplasmiques granuleux intracellulaires et se retrouvent dans des citernes à l'état de préprocollagène. Ensuite, le peptide initial est clivé et la molécule de préprocollagène se transforme en molécule de procollagène.

- Ces molécules passent ensuite dans l'appareil de Golgi où elles subissent un phénomène de glycosylation

- Les chaînes α comportent à leurs extrémités une séquence de peptides appelés télopeptides qui permettent l'assemblage des chaînes au sein de la triple hélice.

- Le procollagène est excrété hors de la cellule, où des enzymes peptidases clivent les télopeptides, ce qui transforme le procollagène en tropocollagène.



Biosynthèse de la molécule normale de collagène de type I dans un fibroblaste [3]

Ces molécules s'associent formant des microfibrilles lesquelles s'assemblent pour constituer des fibres, ces associations sont favorisées par la présence des protéoglycanes et des glycoprotéines de structure.

La stabilité de la fibre est due à l'existence de liaisons covalentes (ponts d'hydrogène) entre les chaînes α favorisée par deux molécules de pontage, la **pyridinoline** (Pyr) et la **désoxypyridinoline** (D-Pyr).

III. Le système osseux pendant la grossesse

Chez les mammifères, la grossesse induit des modifications du métabolisme phospho-calcique. Elles permettent l'apport, pendant la grossesse des 25 à 30 g de Calcium nécessaires à la minéralisation du squelette fœtal. Cette demande est en général satisfaite sans problème pour l'organisme maternel. Cependant, on peut observer des fractures vertébrales, des algodystrophies de hanche, des ostéomalacies pendant la grossesse.

1. Les variations des paramètres phosphocalciques de la femme enceinte [41]

L'hémodilution et l'hypo albuminémie physiologique de la grossesse entraînent une chute de la **calcémie** mais le calcium ionisé est normal alors que la calciurie est augmentée.

Certaines études révèlent une augmentation significative du remodelage osseux au troisième trimestre de la grossesse ; elles observent une augmentation des marqueurs de la formation osseuse (les phosphatases alcalines osseuses) et des marqueurs de la résorption de l'os (CTX, produit de dégradation du collagène ; hydroxyprolinurie) (cf. p. 36-37).

Pendant la **résorption osseuse**, la synthèse de la **1,25- (OH) 2 D3** est augmentée pour permettre l'augmentation de l'absorption du calcium et du phosphore, nécessaires à la minéralisation du squelette fœtal. En effet, le rôle de la P.T.H. dans l'augmentation de la **1,25-(OH) 2 D3** est suspecté depuis quelques années. Son taux est augmenté chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes. Elle pourrait provenir du fœtus, du placenta ou de la glande mammaire. Elle permet d'apporter les minéraux nécessaires à la minéralisation du squelette fœtal grâce à une augmentation de l'os maternel.

Concernant la **formation osseuse**, il existe une augmentation importante des **oestrogènes**, qui ont un effet protecteur sur l'os par leur action anti-ostéoclastique.

Par ailleurs, la grossesse et la lactation augmentent les besoins quotidiens en **calcium** soit 1g et en **vitamine D** soit 1000 UI.
On comprend donc la nécessité pour la sage-femme et l'obstétricien, pendant le suivi de la grossesse, de prescrire une ampoule de vitamine D à 100 000 UI au sixième mois de grossesse.

2. Le métabolisme pathologique

2.1. L'ostéomalacie

Il s'agit d'un **déficit en calcium** et en **vitamine D**, d'autant plus important que l'équilibre vitamino-calcique était précaire avant la grossesse. Il faut savoir qu'une bonne exposition au soleil permet une meilleure synthèse cutanée de la vitamine D.

Un **diagnostic clinique** peut être établi face à des douleurs pelviennes, une fatigabilité musculaire, des fractures, ou des déformations notamment pelviennes.
Des **examens biologiques complémentaires** laissent généralement apparaître une hypocalcémie, une hypophosphorémie, une hypocalciurie, une élévation des phosphatases alcalines et une diminution des la 25- (OH) D.

2.2. L'ostéoporose spontanée de la grossesse

Une centaine d'observations de fractures (vertébrales, costales, pelviennes,…) survenant au cours de la grossesse ont été rapportées dans la littérature. Il s'agit le plus souvent de la première grossesse (70%). Le **diagnostic clinique** est établi devant des douleurs aigues dorsales ou lombaires et est confirmé par le **diagnostic radiologique** après l'accouchement. Dans la grande majorité des cas il n'y a pas d'anomalie biologique.

Plusieurs arguments plaident pour l'existence d'une maladie osseuse préexistante révélée par la grossesse :

- l'absence d'évolution de l'ostéoporose après la grossesse

- l'observation d'une femme ostéoporotique avant la grossesse

- le fait que les mères de ces femmes ont une plus grande prévalence de fractures par comparaison à un groupe contrôle ($p<0,02$)

- le fait que les filles de certaines de ces patientes ont une ostéoporose ou une ostéopénie

On sait maintenant qu'il existe au cours des derniers mois de la grossesse une perte osseuse trabéculaire entre 2 et 4,2 %, malgré l'hyperoestrogénie. Cette perte osseuse est récupérée en post-partum chez la femme qui n'allaite pas. Le remodelage osseux, quant à lui diminue.

Les variations physiologiques de la masse osseuse qui surviennent au cours de la grossesse pourraient aggraver une ostéopénie ou une ostéoporose préexistante et favoriser l'apparition d'une fracture. Cependant, la survenue d'une fracture au cours de la grossesse doit faire rechercher une maladie osseuse préexistante pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement.

2.3. L'algodystrophie de la hanche

Ce sont des troubles vasculo-sympathiques réflexes qui apparaissent habituellement au troisième trimestre de la grossesse.

2.4. La carence magnésienne

Tout comme pour le calcium, les besoins en magnésium sont augmentés pendant la grossesse ; une consommation quotidienne de **450 mg** est en effet recommandée. Un déficit en magnésium, traduit généralement par des crises de tétanie typiques et confirmé par un bilan biologique, accompagne souvent la grossesse.

DEUXIEME PARTIE- L'OSTEOGENESE IMPARFAITE : PHYSIOPATHOLOGIE CHEZ L'ADULTE ET CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Entre les premiers cas recensés dans la littérature et aujourd'hui, les progrès de la médecine et de la recherche ont permis une meilleure connaissance de la maladie, génétiquement et cliniquement. Ainsi, nous avons voulu retracer le plus précisément possible, l'historique de la pathologie et décrire les anomalies génétiques qui en sont responsables. Un diagnostic ne pourra être établi que si l'on connaît les manifestations cliniques, qui leur sont associées, ainsi que les examens complémentaires nécessaires. Les différents moyens thérapeutiques envisageables sont décrits ci-après, car ils favorisent une stabilisation de l'état général du patient. Le deuxième chapitre s'appuie sur une revue de la littérature et relate les principales étapes de la grossesse chez des parturientes atteintes d' OI, et les complications associées ainsi que les interrogations qu'elles suscitent chez les professionnels en obstétrique quant à la prise en charge obstétricale.

I. La maladie et ses généralités

1. Historique

L'ostéogenèse imparfaite est le terme donné pour qualifier plusieurs affections de gravité variable dont l'élément diagnostic principal est la **fragilité osseuse**, lequel est établi lors de fractures après traumatismes minimes et déformations du squelette.
Cette maladie est génétique à hérédité autosomique dominante et due à une mutation génique du collagène de type 1.

Dans l'histoire, on retrouve des cas d'ostéogenèse imparfaite remontant à l'antiquité [7] [18].

1000 ans avant J-C : découverte d'une momie de la nécropole de Béni- Hassan, près du Nil en 1907,présentant des signes de la maladie et étudiée en 1969 par **Gray**

VIIème siècle : découverte d'un squelette présentant une morphologie compatible avec une variété de déformations dues à la maladie ;

IXème siècle: **Ivar Benlos** (Ivar the boneless), le fils du roi du Danemark, allait au combat porté par ses hommes sur un bouclier, ses os étant trop fragiles pour qu'il puisse marcher ;

1678 : **Malebranche**, expose dans son **« Traité de la recherche de la vérité »** l'histoire d'un homme présentant autant de fractures qu'un prisonnier descendant de la roue ;

1788 : **Ekam**, chirurgien suédois, décrit une variété familiale de fragilité osseuse à hérédité autosomique dominante ;

1835: Reconnaissance des formes tardives d'ostéogenèse imparfaite et description détaillée de la maladie dénommée alors **ostéopsathyrose idiopathique** par **Lobstein,** médecin accoucheur strasbourgeois ;

1849 : **Vrolick,** médecin hollandais est le premier à distinguer nettement l'ostéogenèse imparfaite du rachitisme utérin, lui donnant son nom actuel ;

1889 : Etablissement des premières données histologiques de cette maladie par **Stilling** ;

1894 : **Porak et Durante** observent l'ostéogenèse imparfaite et mettent en évidence la prédominance des altérations du périoste dans le trouble de l'ossification, et **Moreau** soutient sa thèse sur la maladie de Lobstein ;

XXème siècle : Identification de l'association de l'ostéogenèse imparfaite avec les sclérotiques bleues par **Eddowes**;

1906 : **Loser** décrit les deux formes de gravité différente, la sévère appelée congenita et la moins grave, dénommée tarda ;

1918 : Van der Hoeve et **De Klein** décrivent l'association, nature héréditaire- fragilité osseuse- surdité- sclérotiques bleues, avec la maladie ;

1928 : **E.Apert** propose le terme de maladie des os de verre ;

1933 : Premier diagnostic radiologique établi in-utéro par **Danielus** qui raconte son désarroi devant une radiographie d'une femme enceinte de huit mois « montrant » un fœtus invisible ;

1949 : **Seedorf** fait remarquer qu'il existe au moins deux phénotypes de patients peu atteints, le premier montrant peu de déformations, des sclérotiques bleues et une taille normale, tandis que le deuxième n'est basé que sur des déformations, ce qui fut confirmé par Ibsen à la suite d'une large étude ;

De 1951 à 1987 : Les traitements orthopédiques s'améliorent, de l'enclouage centro-médullaire simple de **Sofield et Millar**, on passe à l'enclouage télescopique de **Bailey et Dubow** pour terminer par l'embrochage fasciculé élastique stable de **Métaizeau** ;

1979 : Classification en quatre types d'après la radiographie, la génétique et les signes cliniques établie par **Sillence**, médecin australien, qui reste celle la plus utilisée actuellement ;

1980 : Ouverture de nouvelles possibilités diagnostiques et thérapeutiques, grâce aux progrès de la biologie moléculaire dans la connaissance de la maladie.

- **1981-1982** : clonage des gènes par Ramirez, Procope et Bayer ;
- **1984** : Première identification de la mutation ;
- **1990 :** Mise en évidence du mosaïsme ;
- **Octobre 1998** : Glorieux publie ses résultats du traitement par le Pamidronate chez l'enfant ;
- **Fin 1998** : P-J Meunier et G. Chevrel débutent une étude prospective contrôlée en double aveugle chez l'adulte, dont le résultat n'a pas été publié.

Cet historique permet de comprendre le nombre important de ses appellations différentes [25].

Les termes de **Syndrome de Van der Hoeve**, **Fragilitas ossium**, **O.I. tarda levis**, **Syndrome d'Eddowes** caractérisent le type I à hérédité autosomique dominante avec sclérotiques bleues et déformations moyennes des os longs.

Ceux d'**O.I. périnatale létale**, de **maladie de Vrolick,** et d'**O.I. congénitale létale** correspondent au type II.

Les termes d'**O.I. congenita**, d**'O.I. tarda gravis**, de **dysplasie périostale de Porack et Durante**, d'**ostéopsathyrosis idiopathica**, de **maladie de Lobstein** caractérisent le type III avec des déformations progressives des membres et des sclérotiques normales.

Celui de **maladie d'Ekman-Lobstein** caractérise le type IV à hérédité dominante et avec des sclérotiques normales.

2. Génétique

Depuis plus de quinze ans, de nombreuses recherches ont établi que l'ostéogenèse imparfaite était due à une constitution anormale de l'os et du collagène de type 1. On la classifie en quatre types, de I à IV, selon Sillence [25] [37].

Néanmoins, trois nouvelles formes ont été mises à jour, qui ne seraient pas codées par le gène du collagène 1, mais par un autre gène non identifié à l'heure actuelle.

On évoquera donc seulement les gènes codant pour le collagène de type 1.

2.1. Les mutations dans l'ostéogenèse imparfaite

L'ostéogenèse imparfaite est la conséquence d'un déficit en collagène de type 1, constituant majeur de l'os. Ce collagène est une protéine codée par deux gènes, le COL1A1 et le COL1A2.
Ce déficit peut être expliqué par une mutation d'un nucléotide sur un codon d'une des trois cent trente-sept glycines occupant le centre de la triple hélice.

2.1.1. Les mutations par substitution

C'est une substitution d'un nucléotide par un autre sur un des codons d'une glycine de la chaîne centrale de l'hélice. Cette glycine est remplacée par un autre acide aminé codé par le codon muté, ce qui modifie la structure de la triple hélice et entraîne une synthèse de protéines de collagène de type 1 anormales

Cette mutation a pour conséquence :

- Un défaut quantitatif en collagène I, car les ostéoblastes contrôlent la qualité des molécules synthétisées et détruisent celle anormales avant même qu'elles soient sécrétées. De plus ce déficit quantitatif est augmenté puisqu'il existe une destruction simultanée des cellules normales par le mécanisme précédent mal contrôlé ;

- Un défaut qualitatif de cette protéine, car certaines molécules anormales ne sont pas détruites donc l'assemblage des molécules de collagène, normales et anormales, pour former les fibres est perturbé, ce qui conduit à un dysfonctionnement du collagène.

Le type d'ostéogenèse imparfaite varie en fonction de la position de la glycine substituée, de la chaîne affectée et de la nature de l'acide aminé remplaçant.

2.1.2. Les mutations par délétion ou insertion

Ces types de mutations existent mais conduisent très souvent à des phénotypes létaux.

2.2. Modes de transmission

En règle générale, l'ostéogenèse imparfaite est la conséquence d'une mutation à hérédité dominante avec au moins un des parents atteint, hétérozygotes pour ce gène.
Néanmoins, il peut exister des cas de récessivité rares.
Il s'agit de personnes atteintes issues de parents homozygotes sains.

Dans ce cas, on explique la maladie :

- soit par une mutation nouvelle apparaissant **pendant la conception** ou le développement embryonnaire mais qui n'est présente dans aucune des cellules parentales,

- soit par une mutation nouvelle **transmise par un des parents** dont une cellule germinale a muté, ainsi lors de la conception et du développement embryonnaire, cellules saines et cellules mutées se mélangent. Il s'agit d'un **mosaïcisme germinal** transmis de génération en génération qui au départ, est asymptomatique car les cellules saines sont plus importantes que les cellules mutées jusqu'au jour où l'inverse se produit. Dans ce cas, la maladie s'exprime. Les études de Byers et Steiner ont, en effet, démontré que 7% des cas d'ostéogenèses imparfaites létales sont issus de parents atteints de mosaïcisme germinal [3] (cf. arbre décisionnel p. 28).

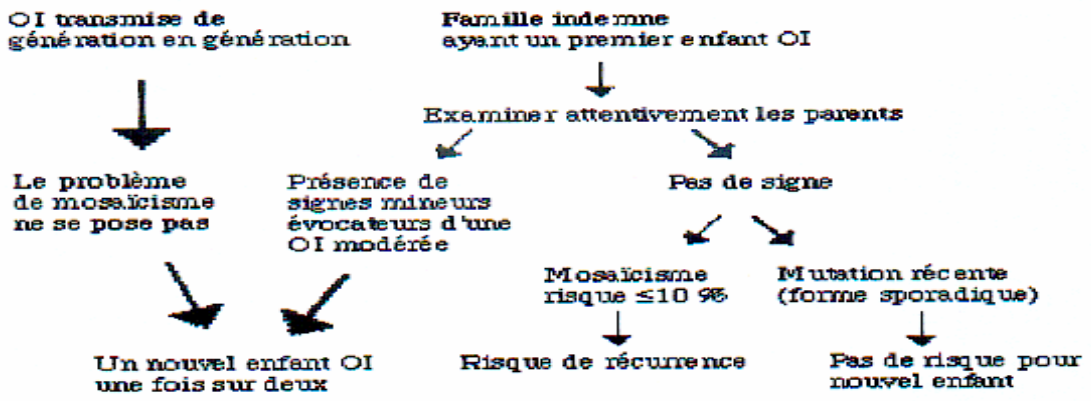
Dans une situation où des patients n'ont aucun membre de leur famille atteint ou présentent une fragilité osseuse mais aucune anomalie en dehors du squelette, l'analyse des gènes du collagène de type1 peut informer sur l'atteinte de la personne, ces informations sont fournies par la quantité et la structure des molécules de procollagène de type 1, lesquelles proviennent des cultures de fibroblastes cutanés prélevés chez les patients.

Sinon, un échantillon d'ADN peut être extrait des globules blancs du patient et les allèles des gènes COL1A1 et COL1A2 codant pour la synthèse des molécules de collagène 1, seront filtrés pour mettre en évidence les mutations.
Ces deux approches permettent de dépister 90 % des mutations concernant les gènes codant pour le collagène de type 1.

Si l'étude met en évidence une mutation, le diagnostic de l'ostéogenèse imparfaite est confirmé, en revanche si aucune mutation n'est détectée, il est possible qu'il s'agisse d'une autre mutation du collagène 1 non détectée ou d'une forme d'ostéogenèse imparfaite qui ne soit pas due à une mutation concernant le collagène de type 1.

Ainsi, si l'étude ne met en évidence aucune mutation concernant le collagène de type 1, cela ne permet pas d'exclure un diagnostic d'ostéogenèse imparfaite.

Arbre décisionnel d'un mosaïcisme germinal



3. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de l'ostéogenèse imparfaite est basé simplement sur les signes et les symptômes caractéristiques de la pathologie. Ce diagnostic est relativement évident chez les individus avec des antécédents familiaux de la maladie ou chez ceux présentant plusieurs caractéristiques typiques de l'ostéogenèse imparfaite.

L'ostéogenèse imparfaite est un ensemble complexe et hétérogène de plusieurs maladies génétiques. Ses différentes formes affectent principalement les tissus minéralisés et sont très différentes les unes des autres, de part leurs caractéristiques ; allant de la forme extrêmement sévère pouvant conduire à la mort in-utero à la forme très légère peu apparente et qui peut laisser croire à une ostéopénie associée à une fragilité squelettique relative que l'on peut éventuellement confondre avec une ostéoporose.

Chaque patient atteint d'ostéogenèse imparfaite est différent même si le type de la maladie est identique. Cette différence est due à **l'hétérogénéité du phénotype** de chaque patient (fragilité osseuse, présence ou absence de dentinogenèse imparfaite, retard de croissance important ou non…), ainsi qu'à **l'hétérogénéité génétique** (nature du gène muté et de la mutation, mode de transmission de la maladie).

3.1. Manifestations cliniques en fonction de la classification

Il était donc nécessaire d'établir une sorte de classement des différentes formes de la maladie tout en sachant que celui-ci ne pourrait être parfait.

Le Professeur **Sillence** a établi en 1979 une classification, aujourd'hui la plus utilisée dans le monde, qui subdivise la maladie en quatre types, allant du type I au type IV. Cette classification repose sur les critères cliniques et radiologiques.
Par ailleurs, d'autres équipes ont, elles aussi, mis en place un système de classification de l'ostéogenèse imparfaite ; on retrouve ainsi, celle de **Glorieux** ou encore celle de **Maroteaux**.

En ce qui concerne la classification de **Sillence**, il a été démontré que, la cause de la maladie dans le type I, réside en une anomalie quantitative dans la production de collagène de type 1

normal (diminution de la production), tandis que dans les autres types, c'est une anomalie qualitative dans la production de ce collagène.
Tous les cas mènent à la formation d'un os de moins bonne qualité et de moindre densité.
Aussi, n'existant pas une correspondance claire entre les types cliniques et les anomalies génétiques observées, l'importance de la classification par types cliniques ne doit pas être surestimée.

La forme la plus grave concerne l'ostéogenèse imparfaite de type II, on classe les différents types en fonction de leur gravité, dans l'ordre croissant, du moins sévère au plus sévère:

Type I < Types IV, V, VI, VII < Type III < Type II

3.1.1. La classification de Sillence (Tableau 1 p. 30) [30]

3.1.1.1. Le type I

Il est composé de deux sous-groupes, le type IA et le type IB, lesquels diffèrent par l'absence ou la présence, respectivement, de **dentinogenèse imparfaite**.
Cette forme de la maladie est celle rencontrée le plus fréquemment, elle se caractérise par des os dont la fragilité est variable en fonction des individus.
Très peu de fractures surviennent à la naissance, celles-ci débutent généralement vers l'âge de un an, mais dans ce type d'ostéogenèse imparfaite peu de déformations du squelette sont relevées.
En outre, ces patients ont généralement une **taille inférieure** à la moyenne et sont victimes très fréquemment d'une laxité des articulations.
Dans 50 % des cas, une **perte auditive** apparaît après la puberté.
La grande caractéristique de cette forme est la présence de **sclérotiques bleues**.

3.1.1.2. Le type II

Il s'agit de la forme la **plus grave** de la maladie, également considérée comme **létale**.
Les enfants atteints par ce type II naissent morts nés ou meurent peu après la naissance victimes de fractures avant ou à la naissance, de déformations des membres et des côtes et d'un manque voire d'une absence d'ossification du crâne (crâne mou).

3.1.1.3. Le type III

Ce type est marqué par une **grande fragilité du squelette**, une **ostéoporose** majeure avec de nombreuses fractures associées à un **retard de croissance** prononcé, des déformations des membres et de la colonne vertébrale (cyphoscoliose) pouvant conduire souvent à une invalidité physique. Les individus atteints ont en général un crâne volumineux avec une forme particulière, c'est-à-dire triangulaire à front large associée à un menton proéminent, ils peuvent également avoir les sclérotiques bleues évoluant vers le blanc à l'adolescence et un déficit auditif possible mais peu fréquent.

3.1.1.4. Le type IV

Tout comme le type I, celui-ci est différencié en deux sous-groupes, le type IVA et le type IVB. Le second marqué par la présence de dentinogenèse imparfaite.
Les sclérotiques sont blanches, ou parfois bleues mais évoluant vers le blanc.

En revanche, on ne note que très peu de perte de l'audition.

Ces individus sont atteints d'une **fragilité osseuse**, de **déformations** et d'un **retard de croissance**, modérés à sévères.

Tableau 1 : La classification selon Sillence [23]

Type	Sévérité	Fréquence	Mode de transmission	Aspects cliniques et radiologiques	Synonymes et éponymes
I	Légère	3 à 5/100.000	Autosomique dominant	▪ Naissance à terme (39 semaines en moyenne) ▪ Ostéoporose modérée ▪ 1ères fractures à l'âge de la marche ▪ Peu de déformations osseuses ▪ Sclérotiques bleutées ▪ Sans dentinogenèse imparfaite (sous-type I A), avec dentinogenèse imparfaite (sous-type I B) ▪ Hypoacousie (50% des patients) dont 20% découvertes avant l'âge de 20 ans	▪ OI dominante associée à des sclérotiques bleutées ▪ Syndrome de Van der Hoeve ▪ Trias fragilitas ossium ▪ OI tarda de Lewis ▪ OI tarda type II ▪ Syndrome d'Eddowe
II	Létale	1 à 6/100.000	Autosomique récessif ? Autosomique dominant (nouvelle mutation)	▪ Naissance prématurée et létale en périnatale ▪ Multiples fractures intra-utérines ▪ Déformations des os longs +++ (fémur en "accordéon", côte en "chapelet") ▪ Hyperminéralisation du crâne ▪ Sclérotiques bleutées voire de couleur bleu nuit	▪ OI letalis de Vrolik ▪ OI létale en période périnatale ▪ OI congénitale et létale
III	Sévère	1 à 2/100.000	Autosomique dominant (nouvelle mutation dans 75%) Autosomique récessif dans 25%	▪ Naissance à terme ▪ Ostéoporose majeure avec nombreuses fractures (os longs et côtes à la naissance, puis membres) ▪ Déformations importantes des membres associée à une cyphose-scoliose sévère ▪ Visage triangulaire avec bombement temporal et occipital ▪ Taille très réduite ▪ Sclérotiques bleutées à la naissance puis normales à l'adolescence ▪ Dentinogenèse imparfaite dans env. 50% des cas et touchant surtout la 1ère dentition ▪ Surdité (peu fréquente)	▪ OI déformante progressive avec des sclérotiques normales ▪ OI congenita ▪ OI tarda gravis ▪ OI avec une sévère déformation des os longs ▪ OI congenita de Vrolik ▪ Dysplasie périostale de Porak et Durante ▪ Ostéopsathyrosis idiopathica de Lobstein
IV	Modérée	?	Autosomique dominant	▪ Grande hétérogénéité ▪ Ostéoporose modérée (mais plus sévère que le type I) ▪ Taux de fractures variables ▪ Plus déformante que le type I ▪ Taille adulte variable en fonction de l'importance des fractures et de la déformation ▪ Sclérotiques blanches mais quelques cas de sclérotiques bleutées à la naissance ▪ Dentinogenèse dans le sous-type IV A; pas de dentinogenèse imparfaite dans le sous-type IV B ▪ Pas de surdité précoce	▪ OI dominante avec des sclérotiques normales ▪ Ostéopsathyrosis idiopathica de Lobstein ▪ Maladie d'Ehrman-Lobstein

Devant cette grande hétérogénéité du type IV, **Glorieux** (cf.annexe 5, Tableau 2, p.71) [30] a décidé de subdiviser cette catégorie en trois autres groupes :

- le type V d'une gravité allant de modérée à sévère
- le type VI d'une gravité allant de modérée à très sévère
- le type VII d'une gravité modéré

3.1.2. La classification de Maroteaux (cf. Annexe 5, Tableau 3 et 3',p. 72-73)

L'équipe de P. Maroteaux [20] proposa de distinguer les formes à début anténatal et les formes décelées après la naissance. Cette distinction correspond aux problèmes qui se posent à la fois aux pédiatres et aux obstétriciens. En effet, la découverte in-utero, par échographie, des formes anténatales de cette pathologie, peut soulever de réels problèmes éthiques.

Les formes à début anténatal concernent les enfants qui, dès la naissance sont porteurs de déformations des os longs, voire même du rachis et du crâne. Ces déformations laissent supposer qu'il existait une fragilité osseuse ayant débuté pendant la vie in-utero.

Selon cette équipe il convient de distinguer trois groupes dans ces formes à début précoce :

- les formes létales
- les formes sévères
- les formes régressives

Les formes découvertes après la naissance peuvent elles aussi revêtir des caractéristiques différentes ; elles sont elles aussi divisées en trois groupes :

- les formes généralisées les plus complètes
- les formes à localisation électives
- les formes modérées

3.2. Manifestations cliniques étudiées par systèmes

3.2.1. Manifestations osseuses (cf. Annexe 6 p. 74-76)

3.2.1.1. Les fractures

Elles sont de fréquence variable en fonction de la forme d'ostéogenèse imparfaite.
Dans les types II et III, les fractures sont présentes dès la naissance, et touchent plus particulièrement les côtes et les os longs.
A l'opposé, dans les formes modérées de type I, elles apparaissent à l'âge de la marche et se stabilisent après la puberté pour réapparaître, souvent, à la ménopause ; elles touchent généralement le rachis.
Dans les types III et IV, le nombre de fractures dans les dix premières années de la vie est quasi-identique, celles-ci touchent principalement les os longs, les côtes et les vertèbres.

La guérison se fait normalement mais le cal osseux se formant est anormal, de la même nature que l'os. Ce cal est appelé cal vicieux. Il est générateur de déformations des os longs ce qui donne à l'os une faiblesse biomécanique.

3.2.1.2. Les déformations

Elles affectent tout le squelette mais plus particulièrement les os longs.
Dans les cas sévères, la déformation est spontanée, l'os n'est plus apte à étirer les muscles et les parties molles adjacentes lors de sa croissance, ainsi il s'étire en se déformant en crosse antéro-externe du fémur et en lame de sabre antéro-interne du tibia.
Cette déformation accentue l'angulation osseuse et augmente alors la pression dans ces zones surtout pendant une mise en charge (station debout) ce qui entraîne un élargissement des métaphyses d'aspect kystique (type III). La plaque de croissance est dans ce cas, dysplasique avec un aspect radiologique de pop corn ayant pour conséquence une croissance très affectée.

- **Le pelvis**

Les déformations se traduisent par des **protusions acétabulaires.** L'acétabulum est la cavité qui reçoit la tête fémorale et la protusion est l'enfoncement de l'acétabulum dans le bassin et qui peut limiter les mouvements articulaires.
Ce phénomène se stabilise quand les lames quadrilatères sont quasiment en contact. Le contenu pelvien se retrouve, ainsi, comprimé pouvant entraîner des uropathies obstructives responsables d'une insuffisance rénale ou des douleurs abdominales traduisant une constipation, conséquence de cette compression.
Ces déformations sont présentes le plus souvent dans les types III et IV.

- **Le thorax**

60% des patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sont touchés par des déformations de la cage thoracique et 39 à 80% présentent une scoliose vertébrale thoracique. En effet les tassements vertébraux dus à la scoliose sont responsables d'un tronc court et donc d'une cage thoracique peu développée. Ce sont eux qui entraînent une détresse respiratoire chez ces malades pouvant même conduire jusqu'au décès. C'est le plus grand souci des anesthésistes face à ces patients.

- **Le rachis**

Les déformations du rachis sont la conséquence de la grande fragilité osseuse et de l'hyperlaxité ligamentaire. Cette dernière, observée dans 70% des cas, entraîne, également des entorses et des luxations. Les déformations rachidiennes, dont elle est responsable, progressent en fonction de plusieurs facteurs, à savoir le type de la maladie, l'âge du patient, son niveau d'ambulation et sa densité osseuse.
On retrouve ainsi des scolioses mais aussi des cyphoses (plus familièrement les personnes « bossues »).
L'hyperlaxité ligamentaire observée chez 70% de ces individus peut conduire chez certains nouveaux nés atteints à un étirement du plexus brachial au cours de l'accouchement.

- **L' algodystrophie de la hanche**

Chez l'adulte, l'algodystrophie touche les grosses articulations comme la hanche à la suite de fractures, de traumatismes mineurs ou peuvent apparaître sans facteur déclenchant.
Cette pathologie peut aussi survenir chez des patientes atteintes d'ostéogenèse imparfaite après un accouchement.

- **Le crâne**

La déformation du crâne a un aspect particulier. En effet dans le type I, on retrouve des faciès triangulaires dans 30% des cas, lesquels sont accentués par une bosse temporale et un périmètre crânien augmenté. De même dans le type III, on constate cette même macrocéphalie avec ce faciès triangulaire, auquel s'ajoute généralement un front large et bombé, un occiput aplati, et un nez saillant.
Radiologiquement le crâne des personnes atteintes d'ostéogenèse imparfaite se caractérise par de nombreux os wormiens constitués par une mosaïque d'îlots primaires dans l'os membraneux.

3.2.1.3. Le retard de croissance

Dans certaines formes d'ostéogenèse imparfaite, le retard de croissance débute très tôt. Ainsi, les individus du type III sont victimes d'un retard de croissance intra-utérin important laissant apparaître à la naissance une taille et un poids réduit. Ce retard de croissance persiste jusque vers l'âge de six ans, âge auquel la croissance s'arrête, généralement complètement.
Cependant, les sujets atteints du type I de la maladie ont une taille normale à l'âge adulte.
Tous les sujets atteints d'ostéogenèse imparfaite ont un retard de développement moteur à la naissance mais qui évolue de façon différente en fonction de la forme de la pathologie.

3.2.2. Manifestations extra osseuses

3.2.2.1. Les sclérotiques bleutées

Ce phénomène est le plus souvent observé dans le type I. La sclérotique devient translucide de par l'uniformité du diamètre des fibres de collagène. C'est donc la transparence de la cornée qui produit la couleur bleutée.
Dans le type I, les sclérotiques sont bleues tout au long de la vie, alors que dans les type III et IV, elles le sont à la naissance et dans l'enfance seulement.
Chez ces individus, l'hypermétropie est fréquente.

3.2.2.2. La perte auditive

Dans le type I, 50% des sujets sont touchés par cette défaillance auditive. Elle apparaît généralement vers l'âge de 30 ans de manière progressive.
Il s'agit, généralement, d'une surdité de transmission, mais plus rarement d'une surdité de perception, c'est-à-dire neurosensorielle, ou d'une surdité mixte.

3.2.2.3. La dentinogenèse imparfaite

La dentine est anormale dans 80% des cas de type III et dans 50% des cas de type I et IV. Ces individus ont des dents de lait altérées à l'émail fragile, mais peu de caries sont décelées.
Le degré de sévérité des manifestations dentaires est variable allant d'une structure de la dentine entièrement normale jusqu'à une dentinogenèse imparfaite et sévère.

3.2.2.4. Les anomalies cardiovasculaires

Ces anomalies correspondent le plus souvent à des insuffisances mitrales et aortiques, mais aussi à des communications interventriculaires comme une tétralogie de Fallot.

L'apparition d'hématomes est fréquente et la tendance hémorragique est due à une fragilité vasculaire associée à une anomalie des plaquettes et de la coagulation.

3.2.2.5. Les anomalies métaboliques

Le métabolisme basal est accentué ; on relève alors chez certaines personnes une intolérance à la chaleur, une température corporelle de base augmentée, une transsudation excessive, une tachycardie et une tachypnée.
La complication majeure pouvant survenir est l'hyperthermie maligne pendant une anesthésie générale ce qui implique une surveillance rigoureuse de la part des anesthésistes et une préférence pour les anesthésies locales ou locorégionales.

3.2.2.6.Les anomalies rénales

Des cas d'insuffisance rénale sont parfois relevés. Elles sont la conséquence d'une uropathie obstructive engendrée par une compression traumatique du bassin. Ce sont les multiples fractures dont ces individus sont victimes qui ont occasionné ces déformations pelviennes.

3.2.2.7.Les anomalies neurologiques

Comme expliqué précédemment, les déformations osseuses que subit le crâne engendrent une compression des structures neurologiques.

3.2.2.8.Les anomalies dermatologiques [14]

La peau est un tissu qui contient lui aussi du collagène de type I. Chez une personne atteinte d'ostéogenèse imparfaite, on peut éventuellement observer des complications cutanées ; les plus fréquentes étant des hématomes post-traumatiques ou des cicatrices atrophiques. Ces dernières tendent, en effet, à s'élargir pendant la cicatrisation prenant un aspect typique de « papier à cigarette ».

3.3. Diagnostic différentiel [25], [29]

3.3.1. Le syndrome des enfants battus ou Syndrome de Silvermann

Quand une fracture est décelée chez un nouveau-né ou un enfant, la question de la violence parentale est aussitôt évoquée. En effet, beaucoup de parents d'enfants atteints par cette maladie non décelée jusqu'alors, ont été accusés de maltraitance.
Par conséquent, lorsque des abus sont suspectés sur des enfants, les médecins doivent observer très attentivement les radiologies qui peuvent laisser supposer une ostéogenèse imparfaite.
Néanmoins, cette dernière ne possède que très peu de signes radiologiques spécifiques, comme les os wormiens du crâne.
Il est donc parfois très difficile de faire la différence entre O.I. et Syndrome de Silvermann.
Les problèmes médico-légaux que peuvent entraîner une erreur de diagnostic ont poussé les pédiatres à demander assez systématiquement la pratique d'une ostéodensitométrie aux nourrissons fracturés. Malheureusement cet examen est difficile à effectuer sur des enfants de quelques kilogrammes, dont la minéralisation osseuse n'est pas encore faite. En effet, la différence de densité osseuse entre un enfant normal et un enfant atteint d'O.I. n'est pas toujours significative.

3.3.2. L'ostéopénie infantile

D'autres étiologies en dehors de l'ostéogenèse imparfaite peuvent donner une fragilité osseuse avec une densité osseuse moindre. Cette ostéopénie peut apparaître chez des enfants immobilisés, prématurés, ou atteints d'un déficit en vitamine D ou encore victimes de maladies hématologiques.

3.3.3. L'ostéoporose juvénile idiopathique

Il s'agit d'une pathologie, généralement découverte chez l'enfant après une fracture, avant la puberté. Elle se caractérise par une douleur de la colonne vertébrale, des hanches, des pieds et une difficulté à la marche. Les fractures sont en général métaphysaires et vertébrales, lesquelles entraînent des déformations et une légère perte de taille.
Aucune anomalie biochimique ne caractérise cette maladie, laquelle disparaît dans les trois à cinq ans mais subsiste toujours une déformation vertébrale.
Par conséquent, le début récent de la maladie, associée à l'absence d'anomalies dentaires et de sclérotiques bleues infirme totalement un diagnostic d'ostéogenèse imparfaite.

3.3.4. L'hypophosphatasie

Il s'agit de l'anomalie qui ressemble le plus à l'ostéogenèse imparfaite. La maladie se caractérise par une micromélie et par une absence d'ossification de la voûte crânienne. L'hypophosphatasie, se traduisant par une diminution du taux des phosphatases alcalines, est généralement incompatible avec la vie.

3.3.5. Le syndrome de Bruck

Ce syndrome se traduit par une fragilité et des déformations osseuses allant de modérées à sévères, ainsi que par des contractures congénitales des articulations. Il s'agit d'une déficience en lysylhydroxylase (télopeptide).

3.3.6. Le syndrome de Cole Carpenter

Une crâniosténose associée à une fragilité sévère des os caractérisent ce syndrome.

3.3.7. L'achondrogenèse

Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive caractérisée par l'absence de formation de tissus cartilagineux. A l'échographie anténatale elle se traduit par un nanisme micromélique extrême laissant apparaître une macrocéphalie, un tronc court, un hydramnios quasi constant et une infiltration des téguments du cou.

3.3.8. Le nanisme thanatophore et le nanisme campomélique autosomique récessif

Le **nanisme thanathophore** est une affection rare de survenue isolée, d'évolution toujours létale. Le tableau clinique se traduit par des membres courts, trapus et incurvés, une taille fœtale de 40 cm environ, un thorax étroit, un abdomen proéminent. Une macrocéphalie est également présente associée à un front haut et une saillie des bosses frontales. Le crâne a un aspect de « feuille de trèfle ». On retrouve une racine du nez aplatie et des yeux peu saillants.

En ce qui concerne le **deuxième type de nanisme**, le gène responsable intervient dans le déterminisme du sexe, ainsi les patients atteints de cette forme et étant XY sont peu ou pas masculinisés. On parle alors d'ambiguïté sexuelle.
C'est une affection osseuse constitutionnelle associant un nanisme mésomélique (se rapportant aux segments moyens des membres) avec incurvation des membres inférieurs, un thorax étroit, un microrétrognatisme et parfois une division palatine. La taille est de 45 cm à la naissance. L'examen foetal révèle des cuisses en abduction, des jambes déformées, des pieds bots varus équins fréquents et des anomalies cardiaques et rénales associées.
Le contenu utérin quant à lui, montre une incurvation des membres, particulièrement les fémurs et les tibias ainsi qu'une absence de point d'ossification de Béclard et Todt.
Enfin, l'amniocentèse révèle une discordance entre le sexe chromosomique et le sexe échographique, une baisse des androgènes amniotiques.
Il est nécessaire de distinguer ce syndrome de l'ostéogenèse imparfaite car son évolution entraîne habituellement la mort.

3.3.14. La maladie de Caffey ou syndrome de Caffey-Silvermann

Le diagnostic anténatal est rare mais décrit un anasarque foeto-placentaire, une incurvation des os longs, un thorax court à côtes larges avec hyperostose des clavicules.

4. Examens para cliniques

Chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite la composition minérale osseuse est anormale. En effet, la composition en calcium et en phosphore du cristal osseux est modifiée, de plus la taille des cristaux d'apatite est diminuée.

4.1. Examens biologiques [13]

Le tissu osseux est en constant renouvellement c'est-à-dire que formation et résorption osseuses se font de façon simultanée et de manière constante. Les ostéoblastes (acteurs de la formation de l'os neuf) et les ostéoclastes (acteurs de la dégradation de l'os ancien) s'associent, formant les unités fonctionnelles du remodelage.
La résorption et la synthèse osseuses sont effectuées grâce à une activité enzymatique produite par ces deux types d'acteurs et suite à ces deux phénomènes les composants de la matrice osseuse sont libérés. Il est donc possible de doser les marqueurs biochimiques de la formation et de la résorption. Ces marqueurs devant varier dans la même direction reflètent l'activité globale du remodelage osseux. Ces marqueurs sont dosés dans le sérum ; il s'agit des **phosphatases alcalines**, de l'**ostéocalcine**, du **propepdite C** (carboxy) **terminal** et du **propeptide N** (amino) **terminal** du procollagène I en ce qui concerne les marqueurs de la formation osseuse et de l**'hydroxyproline** et des **molécules de pontage** du collagène et de leurs télopeptides (pyridinoline, désoxypyridinoline) en ce qui concerne les marqueurs de la résorption.

4.1.1. Les phosphatases alcalines

Elles sont codées par quatre gènes. On les retrouve dans le foie, le rein et le placenta au troisième trimestre de grossesse sous forme non spécifique et dans le placenta et l'intestin sous forme tissulaire spécifique. Elles agissent en hydrolysant les esters de phosphates, alors

utilisables pour la minéralisation osseuse. Leur activité totale est la somme de leurs activités respectives au sein de l'os du foie et de l'intestin.
Ainsi, l'activité enzymatique sérique mesurée par l'hydrolyse des esters de phosphates est le marqueur conventionnel de l'activité des ostéoblastes.

4.1.2. L'ostéocalcine

L'ostéocalcine est un acide monomérique de 49 acides aminés, secrété par les ostéoblastes, qui s'incorpore à la masse osseuse. Une fraction libre passe dans la circulation sanguine et est catabolisée. L'élimination rénale est rapide. Le taux plasmatique est plus élevé chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite puisque leur masse osseuse est moins importante.
Le dosage immunologique de ce marqueur s'effectue par la mesure des molécules intactes restantes.

4.1.3. Les propeptides

Le collagène 1 est composé de deux chaînes α1 et d'une chaîne α2. La molécule a alors deux domaines globulaires situés à chacune ce ses extrémités, appelées N et C terminales ; ces domaines sont les propeptides C et N terminaux.
Après l'assemblage des chaînes en triple hélice, la molécule de procollagène 1 est transférée par exocytose à l'extérieur de la cellule, milieu dans lequel des protéases cliveront les propeptides terminaux. Ces derniers deviendront des entités moléculaires libérées après protéolyse dans le milieu interstitiel jusqu'à la circulation sanguine.
Le dosage de ces deux propeptides a une efficacité semblable à celle du dosage des phosphatases alcalines osseuses et de l'ostéocalcine pour évaluer l'activité du remodelage osseux.

4.1.4. L'hydroxyproline

C'est une protéine constituée de 13% d'acides aminés. Elle n'est retrouvée quasiment que dans le collagène. Cette molécule libérée dans la circulation sanguine suite à la dégradation du collagène tissulaire est pratiquement réabsorbée en totalité au niveau rénal et sa concentration urinaire ne représente que10% du catabolisme collagénique.
Chez les patients malades cette concentration dans les urines est élevée (hydroxyprolinurie).

4.1.5. les molécules de pontage

Les chaînes α du collagène 1 sont liées par des molécules de pontage aux propeptides N et C terminaux. Ces molécules sont la pyridinoline (Pyr) et la désoxypyridinoline (D-Pyr). La première est retrouvée dans le cartilage, l'os, les vaisseaux sanguins, les ligaments, l'intestin et le muscle. La seconde, ayant une distribution tissulaire faible, est décelée en quantité très importante dans le tissu osseux. Le remodelage osseux est intense et, par le mécanisme de la résorption osseuse, la majorité de ces molécules est retrouvée dans les urines. Le dosage immunologique marque le reflet de cette résorption.

4.2. Histomorphométrie

Dans l'ostéogenèse imparfaite, le remodelage osseux est perturbé d'autant plus que le malade est immobilisé. De plus, les mutations observées en biologie moléculaires s'avèrent d'une extrême diversité au même titre que les phénotypes. On pourrait donc supposer que les

conséquences au niveau de l'os, cible de la mutation, seraient elles aussi variables. Par conséquent, afin d'étudier la structure des fibres de collagène et le remodelage de l'os, il convient d'effectuer au préalable une biopsie osseuse.

4.2.1. La biopsie osseuse [16]

La biopsie, effectuée sous anesthésie locale ou générale, est un prélèvement osseux rigoureux de 5 à 7 mm de diamètre en transiliaque (au niveau du bassin).
L'étude des spécimens a permis le développement d'une nouvelle classification.

4.2.2. La classification histologique (cf. Annexe 7 p. 77)

Dans l'ostéogenèse imparfaite, la croissance de l'os est anormale. Par ailleurs, la résistance mécanique dépend de la masse osseuse et de l'organisation spatiale du tissu ; une association précise entre la matrice (collagène) et les minéraux (phosphore et calcium) est donc nécessaire or chez certains patients, des anomalies sont relevées à ce niveau par analyse au microscope électronique. Ce dernier permet l'étude de la masse osseuse mais cette mesure ne fait qu'affiner la classification pour un meilleur traitement. Cependant, elle ne permet pas d'établir une relation précise entre les anomalies génétiques et les effets possibles sur la structure osseuse.

Par rapport à des fibres contrôles, il est observé une augmentation du diamètre des fibres de collagène chez les patients malades. Ce phénomène est dû à l'altération de la structure quaternaire fibrillaire et au fait que le diamètre des fibres dépende également du type d'ostéogenèse imparfaite. Les ostéoblastes ont, eux aussi, une structure modifiée.

L'étude histologique de la structure osseuse apportera un meilleur diagnostic et une meilleure évaluation thérapeutique.

4.3. Radiologie

Un complément diagnostique radiologique est souvent demandé soit suite à une échographie fœtale, soit suite à un tableau clinique post-natal laissant suspecter une ostéogenèse imparfaite. Seules les formes post-natales nous concernent ici, les premières seront exposées ultérieurement dans le cadre du diagnostic anténatal.

Cet examen complémentaire montre des fractures ; des os longs et des côtes, grêles et incurvés avec des déformations post-fracturaires ; des vertèbres plates et biconcaves dont la transparence est augmentée ; un crâne élargi.

On peut également observer une **impression basilaire** (cf. Annexe 6, Fig 3, p. 74) se traduisant par un enfoncement des vertèbres cervicales dans le crâne, exercée par le poids important de la tête sur une surface articulaire réduite et aggravée par la malléabilité de l'os occipital.

La radiographie du bassin révèle une **protusion acétabulaire**.

Par ailleurs, il existe également des **formes modérées** ; les radiographies montrent des os un peu grêles, une transparence légèrement exagérée avec des corticales minces. Dans ces cas là, les fractures sont moins fréquentes.

4.4. Tomodensitométrie [7]

Il s'agit de l'évaluation de la masse osseuse. C'est une méthode non invasive qui mesure la densité minérale osseuse du squelette par absorptiométrie.

4.4.1. Absorptiométrie biphotonique

Cette technique actuelle à rayons X (DXA) appelée Dual X-ray Absorptiometry permet donc la mesure du contenu minéral osseux à différents sites : au rachis lombaire, aux cols fémoraux, à l'avant-bras et au corps entier.

L'exactitude est excellente, supérieure à 95 % ; la reproductibilité est bonne (<0,5% au rachis lombaire chez les sujets sains) ; l'examen est rapide (<10 secondes d'acquisition au rachis lombaire) et l'irradiation faible.
Les résultats peuvent être artificiellement augmentés par l'arthrose lombaire et les calcifications aortiques. Il reste intéressant dans les cas d'ostéoporose.

4.4.2. Mode d'expression et interprétation des résultats de l' absorptiométrie biphotonique

La densité minérale osseuse (D.M.O) s'exprime en g/cm². C'est la mesure de la quantité d'hydroxyapatite par unité de surface de projection osseuse (la densité surfacique dépend du diamètre antéro-postérieur de l'os).
On compare le patient à des sujets témoins du même âge, du même sexe. Il faut connaître avec précision les caractéristiques de la population témoin utilisée comme référence (le C.M.O.(contenu minéral osseux)varie en fonction du sexe, du poids, de l'origine ethnique, …).
Le résultat est interprété selon 2 scores, le T-Score et le Z-Score.

Le **T-Score** se réfère à la valeur moyenne et à la déviation standard du C.M.O. observées dans une population témoin composée de sujets jeunes.
C'est la différence entre la mesure de la D.M.O d'un patient (mp) et la valeur moyenne de la D.M.O de sujets jeunes (mr) par rapport à l'écart type α des valeurs des D.M.O des sujets jeunes.

$$\textbf{T-Score} = (mp-mr)/\alpha$$

Le **Z-Score** situe le sujet par rapport à des personnes d'âge, de sexe et de race identiques en fonction de la D.M.O.
C'est la différence entre la mesure de la D.M.O du patient (mp) et la valeur moyenne de la D.M.O des sujets moyens (mr) par rapport à l'écart type α de la population référente.

$$\textbf{Z-Score} = (mp-mr)/\alpha$$

Le **Z-Score** apprécie le risque de fractures chez un sujet. Lorsqu'il diminue d'une unité, le risque de fracture double.
Selon les experts, il est préférable d'utiliser le Z-Score chez les enfants et le T-Score chez les adultes.

La **D.M.O.** est normale quand le T-Score est inférieur de moins d'un écart type à la moyenne référente des adultes jeunes (T-Score >-1).

On parle d'**ostéopénie** lorsque le T-Score est compris entre -2,5 et -1 écart type (-2,5<T-Score <-1).

On parle d'**ostéoporose** quand le T-Score est inférieur à -2,5 écart type.

4.4.3. Densité minérale osseuse chez les patients O.I.

La D.M.O des patients atteints d'O.I. est basse avec des T-Score parfois inférieurs à -4 DS.

5. Thérapeutique

5.1. Traitement médical

5.1.1. Les biphosphonates (cf. Annexe 8 p. 78)

Ce sont de puissants **inhibiteurs de la résorption osseuse** ostéoclastique. Ce traitement a démontré avoir une action **antalgique** et il permet, de part la réduction du nombre d'ostéoclastes qu'il occasionne, l'accroissement de la densité de la masse osseuse et de la taille des vertèbres en même temps qu'il réduit la fréquence des fractures. De plus, il n'existe que peu d'effets indésirables [6].

Le plus couramment prescrit est le **Pamidronate**®. Il empêche l'accession des précurseurs de l'ostéoclaste à l'os et donc leur transformation en ostéoclastes matures capables de résorber l'os. Il est très souvent utilisé par injections intraveineuses car celles-ci évitent le problème de la mauvaise absorption digestive.

Selon **Glorieux** et **Rauch** [30], les adultes, comme les enfants, peuvent bénéficier de ce traitement intraveineux. Ainsi, il a été prouvé que des intraveineuses de **Néridronate®**, un biphosphonate similaire du Pamidronate, induisaient une augmentation de la densité osseuse minérale du rachis et des hanches. De plus, le nombre de fracture apparaissait moins important durant le traitement.
Il est bon de préciser que le Pamidronate (Aredia®, Pamidronate de sodium Faulding®) est inscrit sur la liste I des médicaments car il appartient à la catégorie des drogues et que son utilisation est réservée aux hôpitaux. Il se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour perfusion IV [13].

Il existe également l'**Alendronate**, qui lui, est sur la liste II des médicaments et est commercialisé en officine sous le nom de Fosamax® sous la forme de comprimés blancs et administré par voie orale.
Dans des études sur les animaux, il se fixe sur les sites de résorption osseuse, proche des ostéoclastes, ainsi, il inhibe seulement l'activité des ostéoclastes sans interférer dans leur recrutement ou leur fixation.
Avant et pendant l'administration d'un tel traitement, il convient d'hydrater correctement le patient.

Le Pamidronate sera administré en perfusion lente sur 4 heures, dilué dans une solution compatible sans calcium ajouté.

L'Alendronate, quant à lui, doit être pris au lever, à jeun, avec un grand verre d'eau minérale mais faiblement minéralisée en calcium et en magnésium. Il doit être pris en position assise ou debout pour limiter le risque de reflux et donc d'irritation oesophagienne et au minimum une demie heure avant l'absorption des premiers aliments ou boissons ou autres médicaments, pour éviter le risque de diminution de l'absorption du médicament.

Les biphosphonates entraînent certaines **modifications biochimiques**, à savoir une baisse de l'hydroxyprolinurie, de la calciurie, de la phosphaturie et de la phosphatémie.

La prudence est vivement conseillée lorsque sont associés aminosides et biphosphonates car ils ont tous les deux des conséquences sur l'audition.

5.1.2. Les antalgiques

La douleur osseuse est habituelle et généralement intense dans l'ostéogenèse imparfaite. Elle est le plus souvent générée par les nombreuses déformations et les lésions dégénératives associées. Le traitement antalgique est donc symptomatique.

5.1.3. Le calcium et la vitamine D

Le **calcium associé à la vitamine D** limite l'augmentation de la parathormone, une hormone qui active les ostéoclastes.
Chez les personnes peu exposées au soleil, donc développant une carence en vitamine D, ou ayant un apport alimentaire insuffisant en calcium, la supplémentation en calcium et vitamine D permet de freiner la dégradation osseuse.

5.2. Traitement orthopédique

Ce traitement reste indispensable dans l'ostéogenèse imparfaite aussi bien au niveau des os longs des membres que du squelette rachidien.

5.2.1. Traitement orthopédique des membres

Même si la fréquence des épisodes fracturaires au cours de la maladie diminue à l'âge adulte, de vrais traumatismes peuvent encore en générer ; les patients rapportent le plus souvent des chutes de leur hauteur. Les membres inférieurs sont le siège de 83% des fractures avec une nette prédominance sur les fémurs.
De nombreux auteurs soulignent l'importance de sortir du cercle vicieux **fracture-immobilisation-déminéralisation-fragilisation** en réduisant les périodes d'immobilisation et en proposant cette réadaptation.

Une **réadaptation fonctionnelle précoce** doit alors débuter ; ce programme étant destiné à réduire le risque de nouvelles fractures.
Néanmoins, comme expliqué précédemment, la maladie, les fractures multiples et leur traitement sont responsables de déformations majeures des os longs. Plusieurs méthodes de correction de ces déformations, ont donc été testées comme l'ostéosynthèse et l'arthroplastie.

5.2.1.1. L'ostéosynthèse (cf. Annexe 8 p. 78)

L'**ostéosynthèse**, signifiant fixation osseuse est un terme général englobant différentes méthodes allant de l'utilisation de plaques et vis à celle de clous centromédullaires, à l'intérieur de l'os. La méthode la plus utilisée est le **clou centromédullaire**, les plaques offrant une protection trop limitée en augmentant le risque de fractures et de déformations de part et d'autre de celles-ci et les vis ne tenant jamais correctement dans l'os poreux de l'ostéogenèse imparfaite [15].
La technique d'insertion du clou télescopique a été décrite la première fois en 1963 par Bailey et Dubow mais a beaucoup évolué depuis.

Après l'insertion du clou sous anesthésie générale, un gros bandage voire un demi plâtre est posé pendant trois semaines afin de maintenir le membre étendu. L'utilisation d'un **plâtre pelvi-pédieux** qui permet l'immobilisation de la personne de la taille aux pieds n'est prescrit qu'en dernier recours car il limiterait trop les mouvements et engendrerait le cercle vicieux fracture-immobilisation-déminéralisation-fragilisation.

L'effet tuteur à l'intérieur de l'os augmente sa résistance et diminue le risque de fracture, ainsi même si une fracture survenait malgré la présence du clou, celui-ci limiterait le déplacement et faciliterait le traitement. De plus, le clou télescopique a pour avantage de s'allonger pendant la croissance osseuse ce qui diminue le nombre d'interventions chirurgicales pour remplacer le clou.

En outre, l'utilisation de ce matériel se limite aux os longs des membres inférieurs, ceux des membres supérieurs étant trop petits. Dans ce cas l'utilisation de broches est préférable.
Par ailleurs, peu de complications ont été relevées à ce jour.

5.2.1.2. L'arthroplastie

En dehors de toute complication orthopédique, les patients marchant, atteints d'ostéogenèse imparfaite, à l'âge adulte, peuvent nécessiter une arthroplastie en cas d'arthrose de hanche ou de genou [19].

Ce geste consiste en une pose de prothèse de hanche ou de genou, cette chirurgie majeure est lourde et peut poser de réelles difficultés techniques.
Néanmoins peu de patients sont candidats à un geste d'arthroplastie.

5.2.2. Traitement orthopédique du squelette rachidien

En ce qui concerne le traitement des déformations rachidiennes, les méthodes sont différentes selon le degré de la scoliose. En effet, ces déformations sont corrigées soit par des plâtres, soit par des corsets avec ou sans traitement chirurgical préalable [35].

Le **traitement orthopédique** comporte des indications strictes et des techniques précises : il ne doit être débuté que si l'on a la preuve de l'évolutivité de la scoliose. Il utilise des corsets sur mesure qui dégagent le thorax et ont un appui occipito-mentonnier adapté en forme de collier cervical. C'est un traitement temporaire qui permet d'attendre dans de meilleures conditions le moment du traitement chirurgical par arthrodèse vertébrale postérieure.
Dans les formes sévères de la maladie, la plupart des patients sont candidats à cette chirurgie permettant une stabilisation définitive des déviations rachidiennes.

Afin que cette **arthrodèse** soit effectuée, trois critères majeurs sont nécessaires :

- l'aggravation de la scoliose,
- la dégradation de la fonction respiratoire, aggravée par la déviation vertébrale,
- la perte de taille du tronc.

Après l'arthrodèse, on note une correction angulaire moyenne finale de 37%, une taille de tronc augmentée de six centimètres et une amélioration des capacités pulmonaires.

Ainsi, chez les adultes, comme chez les enfants, le but de la prise en charge d'une fracture est de rendre une autonomie au patient la plus complète et la plus rapide possible.

5.3. Traitements préventifs

5.3.1. La rééducation

La rééducation par **kinésithérapie** trouve sa place à tous les stades du traitement, dans la prévention médicale, lors du traitement orthopédique et après le traitement chirurgical.
Elle lutte contre l'ostéoporose par des exercices de renforcement musculaire, en même temps qu'elle permet une remise en charge progressive par la **verticalisation** et apporte une aide à la marche.
Elle a également un rôle prépondérant après enclouage des membres, la **balnéothérapie** trouve alors ici une indication privilégiée.

La kinésithérapie aide à la lutte contre les raideurs articulaires des membres ainsi que les anomalies posturales du tronc.

Par ailleurs, en ce qui concerne les déviations rachidiennes, la rééducation respiratoire après traitement orthopédique avec ou sans corset doit être poursuivie de même qu'une rééducation motrice semble nécessaire afin de maintenir le meilleur niveau fonctionnel possible.

5.3.2. Les conseils hygiéno-diététiques

L'ostéogenèse imparfaite est un désordre génétique en collagène et non en calcium ou autre nutriment, aussi aucune **supplémentation** ou **alimentation** ne pourra guérir cette maladie ou prévenir ses symptômes [28].

Néanmoins, pour obtenir une santé optimale, les patients malades doivent avoir une alimentation équilibrée incluant une variété de vitamines et de minéraux et limitant les graisses et les sucres rapides.

En effet, une prise de poids serait néfaste. La quantité des portions alimentaires, la fréquence des repas et le total des consommations caloriques peuvent également être ajustés en fonction de la sévérité de la maladie, de la taille corporelle et du niveau d'activité individuelle.
La santé dentaire peut elle aussi être affectée par la qualité des aliments ingérés et par la façon dont ils sont préparés.

Par ailleurs, le calcium n'améliore en aucun cas les défauts du collagène mais les individus malades ont besoin de trouver le calcium nécessaire dans leur alimentation afin de développer la masse osseuse et donc de limiter les effets de la résorption osseuse.

En 1997, l'Académie Nationale des Sciences a détaillé la consommation diététique quotidienne recommandée en calcium :

- jeunes enfants (1-3 ans) → 500 mg/jr
- enfants plus vieux (4-8 ans) → 800 mg/jr
- adolescents (9-18 ans) → 1,3 g/jr
- adultes → 1 à 1,2 g/jr
- femmes enceintes ou allaitantes → 1 à 1,3 g/jr

Ce guide a été élaboré en fonction d'individus de poids et de taille moyens.
Il est particulièrement recommandé que les personnes atteintes de la maladie, de plus petite taille que la moyenne, consultent leur généraliste ou un spécialiste en diététique pour évaluer leur besoin individuel en calcium. Un dosage de calciurie (quantité de calcium dans les urines) des 24 heures peut aider à déterminer si la quantité de calcium est suffisante chez cet individu.

Pour obtenir **300 mg de calcium** par l'alimentation, il faut ingérer, à titre d'exemple, soit 8 verres de lait par jour, soit 2 tasses de fromage blanc ou encore un yaourt. Certaines eaux minérales contiennent plus de vitamine D que d'autres. On peut également ajouter dans l'alimentation : brocoli, haricot, cacahuète sèche, saumon, sardine, et autres poissons gras.

De plus, un autre trouble plus particulièrement lié à la difficulté de déambulation de ces patients, apparaît. Il s'agit de la constipation. Ainsi, il est bon de conseiller une nourriture riche en fibres (pain complet, céréales), en fruits et légumes, en boissons et eaux, en fruits et légumes secs, en yaourts possédant des bactéries lactobacilles acidophiles. Des exercices physiques quotidiens peuvent être des remèdes à ces difficultés de transit.
Il est également conseillé de limiter les apports en café, thé, sucres rapides et en graisses.

Pour conclure, il est important d'avoir une alimentation quotidienne équilibrée afin d'apporter tous les nutriments dont l'organisme a besoin. La consommation en alcool et en café doit être modérée car elle se fait au détriment de la santé des os.

Il est également nécessaire de ne sauter aucun repas et de s'autoriser des encas dans la journée afin d'éviter une hyperphagie au repas suivant, de même qu'il est nécessaire de garder une activité quotidienne même chez les patients en fauteuil roulant : changer de position, la marche, la natation…

II. Ostéogenèse imparfaite et grossesse d'après une revue de la littérature

1. Retentissement de la grossesse sur l'ostéogenèse imparfaite

La grossesse est responsable de modifications physiologiques de l'organisme maternel.
Chez la femme enceinte, atteinte d'ostéogenèse imparfaite, ces modifications ont parfois des conséquences pathologiques.

1.1. Troubles liés aux atteintes osseuses

Pendant la grossesse, la prise de poids, lorsqu'elle est trop importante, peut entraîner des fractures ou des tassements de vertèbres augmentant les douleurs dorsales souvent déjà présentes chez les femmes atteintes d'ostéogenèse imparfaite.
De même, l'augmentation de l'utérus par la croissance fœtale peut perturber l'équilibre ergonomique de la parturiente et entraîner une chute de sa hauteur.
De tous petits traumatismes, voire des manipulations obstétricales ont la possibilité de causer des fractures. Néanmoins, peu de cas de fractures survenant pendant la grossesse sont rapportées dans la littérature ; un cas de fracture pubienne et un cas de fracture costale dû à l'extraction fœtale pendant une césarienne ont été relevées par **D. Messiaen [21]** dans son étude, sur six femmes atteinte de la maladie.

1.2. Troubles liés aux atteintes tissulaires

Le placenta secrète des hormones dont la progestérone. Cette dernière agit sur les ligaments des femmes enceintes entraînant une hyperlaxité.
Or, les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite développent généralement une hyperlaxité ligamentaire. C'est un des signes de la maladie.
Aussi la sécrétion de progestérone chez les parturientes atteintes d'ostéogenèse imparfaite ne fait qu'augmenter leur hyperlaxité ligamentaire, diminuant ainsi leur mobilité. La prise de poids n'arrange en rien la situation.

1.3. Troubles liés à la fonction respiratoire

L'utérus chez les femmes atteintes d'ostéogenèse imparfaite est souvent de petite taille et situé en intra abdominal, non en pelvien.
Aussi, la croissance de l'utérus pendant la grossesse conduit parfois à un essoufflement voire une détresse respiratoire maternelle. Un cas a été décrit par **T. Vogel et son équipe [40]**; la parturiente atteinte d'ostéogenèse imparfaite de type III a été césarisée à 34 SA pour risque d'insuffisance respiratoire chez la mère, due à la croissance utérine avec diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle.
Un autre cas a été noté par D. Messiaen conduisant à une césarienne à 36 SA pour mauvaise tolérance respiratoire maternelle et après un test de maturité pulmonaire fœtale par prélèvement de liquide amniotique.

1.4. Autres troubles liés à la grossesse et pas forcément à l'ostéogenèse imparfaite

D'autres complications ont été décelées dans la littérature et pas nécessairement liés à l'ostéogenèse imparfaite :

- Une prééclampsie,
- Un placenta praevia,
- Une rupture prématurée des membranes,
- Des infections urinaires à répétition,
- Une anémie,
- Un déficit en calcium,
- Des infections virales.

Une lithiase rénale sans dilatation a été décrite dans un dossier d'une patiente de D. Messiaen. Connaissant les risques de troubles de la fonction rénale chez les patients atteints par la maladie, on est en droit de se demander si cette lithiase ne peut pas être une conséquence de la maladie aggravée par la grossesse.

2. Retentissement de la maladie sur la grossesse

Plusieurs problèmes liés à l'ostéogenèse imparfaite sont à prendre en compte chez une femme atteinte d'ostéogenèse imparfaite et enceinte.

2.1. Complications obstétricales liées aux atteintes osseuses

Les déformations secondaires liées aux fractures de la mère peuvent rendre difficile le port de l'enfant.

De plus, chez des patientes atteintes de formes même modérées de la maladie, on peut également rencontrer des **disproportions céphalopelviennes**.

Ces disproportions sont dues souvent à des déformations du bassin, conséquence de fractures antérieures maternelles ou encore à une présentation céphalique mal fléchie, d'autant plus si le foetus présente une macrocéphalie, signe d'ostéogenèse imparfaite.

2.2. Complications obstétricales liées aux atteintes tissulaires

L'ostéogenèse imparfaite est connue pour être la conséquence d'un déficit en collagène I. Or, ce dernier présent en majorité dans les os, est également le composant d'autres tissus, en particulier des cellules musculaires lisses du myomètre utérin. En effet, une étude a été conduite par **Di Lieto et son équipe [10]**, sur la composition en collagène du segment inférieur utérin. Ils ont constaté une diminution des fibres de collagène 1 dans les cellules musculaires lisses du myomètre du segment inférieur de l'utérus d'une patiente atteinte du type IA de la maladie. Cette femme a eu deux ruptures utérines au cours de ses grossesses.
Ainsi, la **rupture utérine** est une complication liée à la maladie mais est d'une fréquence très rare.
En revanche, il semble que les **hernies** soient plus fréquentes chez ces parturientes, ce qui oblige à une bonne fermeture des tissus aponévrotiques après une césarienne.
Par ailleurs, des déchirures vaginales et périnéales semblent plus importantes et plus fréquentes chez les femmes atteintes d'ostéogenèse imparfaite.
De plus, l'utérus chez ces patientes étant souvent de petite taille, la croissance au cours de la grossesse peut engendrer des **contractions**, une **menace d'accouchement prématuré** ou une **rupture prématurée des membranes**.
Ainsi trois menaces d'accouchement prématuré (M.A.P) ont été relevées dans les dossiers étudiés par D. Messiaen (six dossiers dont deux gémellaires).

2.3. Complications liées aux troubles de la coagulation

Des troubles de la coagulation sont parfois décelés chez des individus atteints d'ostéogenèse imparfaite.

Ils se traduisent par des épistaxis récidivants, des hémorragies ou saignements importants au cours d'intervention chirurgicales, ou encore par des hématomes.
Ces troubles sont la conséquence d'une anomalie de la fonction plaquettaire, laquelle se compose :

- D'une diminution de l'adhésion plaquettaire au niveau de la brèche vasculaire,
- D'une diminution de l'agrégation plaquettaire,
- D'une diminution de la libération du facteur III de la coagulation par les plaquettes.

Même si ce phénomène est rare, des hémorragies graves ont été décrites. Ont été relevés des déchirures périnéales et un placenta praevia très hémorragiques, des troubles de la coagulation en post-partum dépistés par des hématomes aux points d'injection, ou encore des saignements très importants pendant l'accouchement ou la délivrance.

2.4. Autres complications liées à l'ostéogenèse imparfaite normalement indépendantes de la grossesse [39]

Une dentinogenèse imparfaite est un signe fréquent de la maladie. Les dents sont sujettes à des détériorations plus importantes et les caries sont difficiles à traiter.
De plus, ces patientes peuvent souffrir de trouble auditif ; un cas de perte auditive a été décelé chez une patiente dans le post-partum dans l'étude de D. Messiaen.
Ainsi, la grossesse est une période propice à une surveillance rapprochée de l'audition et de la dentition de ces parturientes.

3. A propos du diagnostic anténatal

Lorsqu'une parturiente est atteinte d'une maladie d'ordre génétique, il est logique de se demander si l'enfant à venir sera lui aussi atteint par cette pathologie.
C'est donc pour cette raison qu'ont été instaurées les consultations de génétique.

3.1. Le conseil génétique [3],[29]

Le conseil génétique a pour but d'évaluer le risque de survenue ou de récurrence d'une maladie ou d'une malformation dans la descendance d'un couple, de proposer à celui-ci les différentes solutions de prévention qui s'offrent à lui et de l'aider dans sa décision. C'est une démarche médicale originale dans le sens où elle s'adresse le plus souvent à un couple et non à un individu ; elle concerne une tierce personne, le foetus ou l'enfant à venir ; elle n'aboutit le plus souvent à aucune thérapeutique et la prévention repose sur l'interruption de grossesse ou plus rarement le don de gamètes.

3.1.1. Le rôle du généticien

C'est lui qui dirige la consultation ; il aide à faire le diagnostic d'une maladie génétique donnée et il retrace tous les antécédents familiaux afin de déterminer le rôle de l'hérédité dans l'apparition de la maladie et d'évaluer les risques de récurrence de l'affection. Il doit proposer, avec l'accord des parents, la conduite à tenir la plus appropriée en fonction des risques tout en essayant de ne pas être trop directif.

3.1.2. Les indications du conseil génétique

Les couples qui viennent en consultation peuvent avoir différents motifs :

- La consanguinité
- L'exposition à des agents tératogènes
- Un âge maternel élevé
- Un retard mental inexpliqué
- Une malformation congénitale
- Une maladie héréditaire connue ou suspectée chez la patiente ou la famille.

Le conseil génétique peut être demandé par différentes spécialités médicales.
Si une anomalie congénitale anténatale a été décelée chez un fœtus, ce conseil sera demandé par le gynécologue ou le radiologue ayant dépisté l'anomalie.

Si une maladie génétique est suspectée à la naissance ou plus tard, le conseil génétique sera consulté par le pédiatre hospitalier ou le chirurgien orthopédique voire le rhumatologue qui fait partie habituellement des médecins référents du patient.

Par ailleurs, si une femme est atteinte d'une de ces maladies, la consultation sera spontanée ou demandée par le médecin traitant avant toute conception. Il s'agira d'une évaluation de risque pour l'enfant désiré.

Avant tout diagnostic anténatal, une enquête familiale est menée car elle est nécessaire en génétique clinique et elle évalue le rôle de l'hérédité dans la survenue de la maladie et le risque de récurrence tout en apportant une aide au diagnostic. L'enquête est positive lorsque des antécédents familiaux de la maladie sont découverts et négative en l'absence de ces derniers.

3.2. Le diagnostic anténatal (cf.organnigramme décisionnel Figure 1 p. 51)

Les méthodes employées pour diagnostiquer en anténatal une maladie génétique, comme l'ostéogenèse imparfaite, sont variables ; les plus utilisées étant l'échographie fœtale en temps réel à haute résolution et l'étude moléculaire des gênes porteurs de l'anomalie sur des prélèvements obtenus par **choriocentèse** (ou amniocentèse).

3.2.1. L'échographie fœtale (cf. Annexe 9, Fig 1, p. 79)

L'échographie fœtale a pour intérêt principal de détecter ou d'exclure des formes trop sévères et/ou létales et de planifier la fin de la grossesse.

Elle peut déceler des anomalies au niveau des membres, du thorax et du rachis, du pôle céphalique, de la face et des complications obstétricales.

En effet, au niveau des **membres**, peuvent apparaître un raccourcissement des os longs, plus fréquemment le fémur, un élargissement des diaphyses, une incurvations des os longs et des cals osseux dus à des fractures multiples. Lorsque ces anomalies apparaissent tôt dans le second trimestre de grossesse, il s'agit souvent d'une forme sévère et létale.

En ce qui concerne le **thorax et le rachis**, des fractures et des cals osseux peuvent être visibles au niveau des côtes et leur donne un aspect typique en bambou ou en chapelet. Le thorax apparaît petit et étroit, en forme de cloche et, au niveau rachidien, des tassements vertébraux sont souvent décelés (platyspondylie).

L'examen échographique du **pôle céphalique** fait apparaître une augmentation du diamètre biparietal (B.I.P.) montrant une macrocéphalie et pouvant être la cause d'une déflexion céphalique souvent observée. L'amincissement et la faible échogénicité de la voûte osseuse rendent la visualisation des structures intracrâniennes trop importante.
Par ailleurs, l'échographie morphologique de **la face** peut laisser voir une dysmorphie faciale associant un front large, un nez crochu, une dépression de l'arête du nez et un microrétrognatisme.

Enfin, des **complications obstétricales**, parfois associées à cette maladie génétique, peuvent être relevées, comme un hydramnios ou un retard de croissance intra-utérin (R.C.I.U.) nécessitant un examen strict des os longs.

Le manque de développement des os du crâne a pour conséquence une protection inadéquate du cerveau. Ainsi, le pronostic fœtal est réservé car, il est grevé par la possibilité d'un céphalhématome, d'un hématome sous dural, d'une hémorragie intracrânienne ou d'un traumatisme crânien en cours de travail et pendant l'accouchement.

3.2.2. La biopsie trophoblastique

Il s'agit d'une méthode récente du diagnostic anténatal qui a vu le jour en France, en 1983.

Cette technique, réalisée entre 11 et 13 SA permet d'établir un caryotype fœtal en quelques heures, de dépister une maladie liée à un déficit enzymatique et d'étudier l'A.D.N. fœtal.

Elle consiste en un prélèvement des villosités choriales, qui s'effectue soit par voie transcervicale et sous guidage échographique, soit par aspiration par voie transabdominale à l'aide d'une aiguille échoguidée (technique la plus utilisée à Nantes). Le prélèvement est envoyé au laboratoire pour une lecture directe en quelques heures et pour une culture (résultat après trois semaines).

Ce prélèvement permet d'établir un **diagnostic d'ostéogenèse imparfaite**, soit par l'analyse biochimique du collagène de type I synthétisée par **les fibroblastes** des villosités chorioniques, soit par l'analyse de **l'A.D.N. fœtal** par biologie moléculaire.
En effet, les fibroblastes des fœtus atteints synthétisent un collagène de type 1 anormal pouvant être identifié par électrophorèse. Cette méthode n'est possible que si cette anomalie du collagène a déjà été identifiée dans la famille à partir de prélèvements cutanés.
Par ailleurs, le prélèvement trophoblastique, d'origine fœtale est riche en A.D.N. et permet une étude directe sans culture préalable. Cette dernière analyse ne s'adresse qu'aux familles à risques dont une étude familiale d'A.D.N. a pu être effectuée avant la grossesse [31].

N.B. : Contrairement à la choriocentèse, l'**amniocentèse** n'a pas une place de choix dans ce diagnostic anténatal, car l'analyse de l'ADN fœtal n'est pas possible à partir des cellules amniotiques, le prélèvement amniotique étant trop tardif (entre 16 et 18 SA) et le délai de culture nécessitant trois semaines . Elle pourrait éventuellement être utilisée pour la recherche

d'anomalies du collagène produit par les fibroblastes amniotiques, ou pour éliminer une possible anomalie chromosomique.

3.2.3. Le contenu utérin (cf. Annexe 9, Fig 2, p. 79)

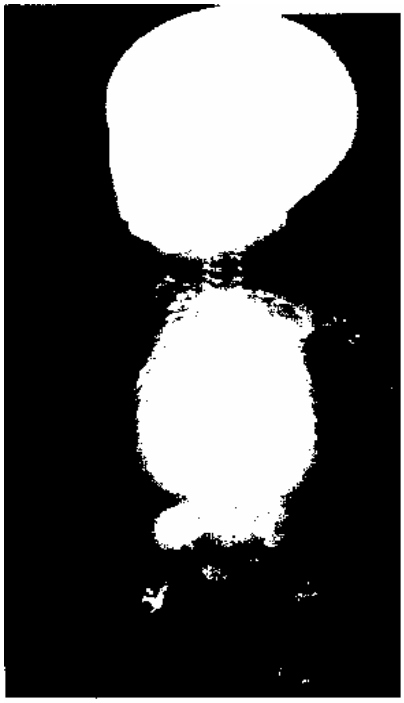
Il s'agit d'une radiographie du fœtus in utero, réalisée au troisième trimestre de grossesse. Cet examen, qui peut compléter le bilan échographique, demeure un moyen de confirmer le diagnostic de la pathologie en montrant une extrême transparence osseuse.

Il rend compte de la maturité et de la présentation du fœtus et de l'état de son squelette.

L'examen du contenu utérin confirme surtout le diagnostic échographique, dans les formes létales. On distingue, dans ce cas, un crâne mal minéralisé avec des sutures et des fontanelles très larges, la présence d'os wormiens (os surnuméraires) au niveau de la suture lambdoïde, les os longs des membres brefs et trapus et de nombreuses fractures costales. La transparence du fœtus est très importante à cause du manque de minéralisation, conséquence des cals osseux causés par de nombreuses fractures. On parle, alors, de fœtus invisible. **Danielius**, en 1933 fut le premier à diagnostiquer in utero cette maladie par la radiographie d'une parturiente enceinte de huit mois et dont le fœtus paraissait invisible.

3.2.4. L'examen foetopathologique

Dans les formes létales ou suite à une IMG, cet examen post-mortem est important. Il associe une radiographie complète du squelette et une autopsie fœtale. La collaboration est extrêmement étroite entre les radiologues et les anatomopathologistes car il n'est pas évident de trancher entre deux dysplasies squelettiques, avant l'autopsie foetale, par l'étude seule de la radiographie.



Radiographie post-mortem d'un fœtus atteint d'une forme létale de la maladie (type II) [3]

Figure 1 : Organigramme du diagnostic anténatal d'ostéogenèse imparfaite [17]

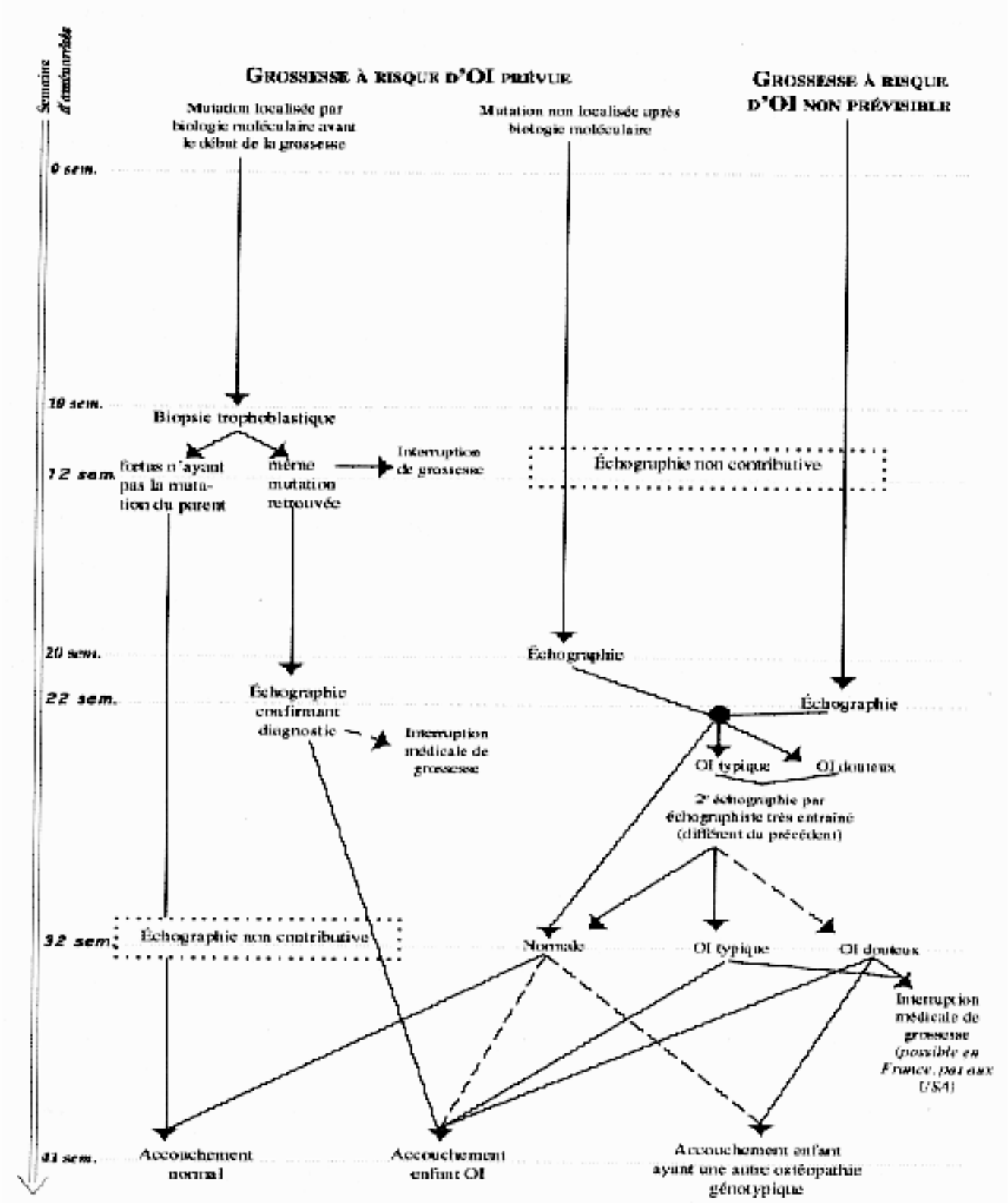


Fig. 1 : Diagnostic anténatal : du plus précoce au plus long et plus incertain

3.3. Prise en charge du couple à l'annonce du diagnostic anténatal

La **responsabilité** du médecin après avoir été lourdement engagée dans l'établissement du diagnostic, l'est également dans l'annonce de la malformation à la famille.
De la qualité de cette information va dépendre la **décision parentale** et donc la vie de l'enfant.

En effet, le médecin doit donner **tous les renseignements** sur la malformation découverte.
S'il s'agit d'une forme grave et en particulier létale, une interruption de grossesse est proposée.
Pour les formes viables, peuvent être envisagées les différentes possibilités thérapeutiques postnatales : appareillage, chirurgie, rééducation.

Enfin, un des points essentiels dans l'annonce du diagnostic est **l'écoute**.

3.4. L'interruption médicale de grossesse (I.M.G.)

Lorsqu'une interruption médicale de grossesse est proposée par le conseil génétique, la décision finale revient aux parents après qu'ils aient obtenu toutes les informations nécessaires de la part du corps médical. S'ils décident de pratiquer l'I.M.G, le geste sera effectué dans la semaine qui suit l'établissement du diagnostic (généralement entre 17 et 20 SA).

4. L'anesthésie chez les parturientes atteintes d'ostéogenèse imparfaite

Cette pathologie étant une maladie génétique rare, la plupart des anesthésistes réanimateurs n'ont à prendre en charge que très occasionnellement des patientes atteintes. De plus, il n'existe que peu de littérature anesthésiologique sur le sujet [8], [9], [40].

4.1. Anesthésie générale et ostéogenèse imparfaite

Plusieurs auteurs, dont **Cho et son équipe [8]**, affirment que l'ostéogenèse imparfaite se traduit parfois par une transpiration excessive, une tachycardie sinusale et une hyperthermie liée à une hyperthyroïdie (élévation du taux de thyroxine dans le sérum), conséquence de la maladie, et aussi par une augmentation de la consommation en oxygène.

Cette **hyperthermie** peut s'avérer maligne pendant une anesthésie générale et engendrer un risque vital pour la patiente.

En outre, lorsqu'une anesthésie générale est nécessaire, il faut pratiquer une **intubation endotrachéale** ; geste souvent difficile chez ces patientes car s'ajoutent au risque de régurgitation et d'inhalation (toute femme enceinte est considérée comme ayant un « estomac plein »), celui de fractures des vertèbres cervicales, des dents surtout si la parturiente souffre de dentinogenèse imparfaite. Un rétrognatisme éventuel peut s'avérer être une autre raison de la difficulté à intuber.

4.2. Analgésie péridurale et ostéogenèse imparfaite

Cette méthode consiste en l'introduction d'un cathéter dans l'espace péridurale de la moelle épinière, au niveau lombaire ; le geste est moins risqué et évite une intubation endotrachéale et donc un risque d'intubation et de blessure mandibulaire.

Des **déformations du rachis** (voire de la cage thoracique), à savoir des scolioses ou des tassements vertébraux à type de platyspondylie posent un réel souci pour la mise en place d'un cathéter péridural. Ces déformations constituent une contre-indication relative à la pose d'une analgésie péridurale.

5. Le post-partum

Peu d'études font état de **complications** dans le post-partum chez la **mère**. En revanche, ces mêmes études rapportent les examens cliniques et para cliniques effectués chez les **nouveaux-nés** de mère malade, qui eux ne naissent pas forcément indemnes.

5.1. Les suites de couches maternelles

Le seul rapport retrouvé évoquant des complications dans le post-partum chez des femmes atteintes de la pathologie, formes modérés et sévères confondues, est celui de D.Messiaen.
Elle a relevé une endométrite traitée par Méthergin® et Erythromycine®, une douleur costale liée à une fracture de la sixième côte suite à l'extraction fœtale par césarienne.
En revanche, aucune anomalie de cicatrisation n'a été décelée dans les suites des cinq césariennes effectuées sur les huit accouchements de son étude.

5.2. Les nouveaux-nés de mère malade

D'après cette même étude, trois catégories de nouveaux-nés sont décrites.

Le **premier groupe** comprend les enfants qui, in utero et à la naissance, ne présentent aucun signe d'ostéogenèse imparfaite. Le **deuxième groupe** concerne des enfants qui montraient des signes suspects lors des échographies anténatales, confirmés à l'examen clinique à la naissance et le **dernier groupe** se compose des enfants qui ne présentent aucun signe anténatal de la maladie mais qui, à la naissance, souffrent d'une ou plusieurs fractures.

Dans les autres cas de la littérature [4], [34], [39], les quatre enfants nés ne présentaient aucun signe anténatal et postnatal de la maladie, il se situe donc dans la première catégorie.

Un tableau récapitulatif du devenir des grossesses de parturientes atteintes d'ostéogenèse imparfaite a été établi par la fondation américaine en faveur des personnes touchées par cette maladie, en fonction des cas rapportés dans la littérature (cf. Annexe 11 p. 81).

TROISIEME PARTIE- EXPOSITION D'UN CAS ET PROPOSITION D'UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE DE LA GROSSESSE CHEZ UNE PARTURIENTE ATTEINTE D'OSTEOGENESE IMPARFAITE

A partir de l'étude des cas recensés dans la littérature et le cas clinique de Madame G., il nous a paru important de proposer une conduite à tenir au cours de la grossesse, pendant le travail, l'accouchement et le post-partum.

I. Exposition du cas clinique de Madame G.

Madame G. âgée de 24 ans, vit maritalement. Elle mesure 1m 68 et pèse habituellement 65 kg. Elle est atteinte du type III d'ostéogenèse imparfaite appelée aussi **maladie de Lobstein**.

1. Les antécédents familiaux

Il existe des **antécédents** de cette maladie dans la famille de la patiente. En effet sa mère et son frère sont atteints de la même forme de la pathologie (dépistée par biopsie osseuse chez la mère de Mme G.). Il s'agit donc d'une transmission verticale à caractère autosomique dominant.
A la naissance de Madame G., sa mère et son frère alors âgé de six ans avaient comme antécédents **plusieurs fractures osseuses**. Les **sclérotiques** de la mère de Mme G. sont **bleutées**. De plus, cette dernière présente dans ses antécédents médicaux une pathologie rénale bilatérale nécessitant une greffe de l'uretère gauche.

2. Les antécédents médicaux et chirurgicaux

2.1. Antécédents médicaux

Une **radiographie des hanches** de la patiente dans les jours suivant sa naissance a révélé des angles d'ouverture satisfaisants mais une tête fémorale gauche mal recouverte par le cotyle. Des langes en abduction (culotte de Becker) ont donc été conseillés.

La **première fracture** est survenue à l'âge de **cinq ans** au niveau du rachis avec un tassement vertébral, traitée par un corset plâtré.

A l'âge de 9 ans, elle consulte pour une douleur lombaire basse engendrant une difficulté à se mettre debout et à marcher. Cette douleur faisait suite à une chute de sa hauteur avec réception sur le dos, constituant donc un traumatisme mineur.
La radiographie du rachis lombaire révèle alors une fracture en L1 avec tassement vertébral, ce qui constitue une fracture vertébrale pathologique. Un corset plâtré est posé pour deux mois et la patiente est hospitalisée pour verticalisation précoce et rééducation kinésithérapique. Un traitement en stérogyl® et en zymafluor® est prescrit, ainsi qu'un régime peu calorique, laxatif (pour éviter la prise de poids et la constipation), et riche en calcium.

A l'âge de 10 ans, la patiente est de nouveau victime de multiples fractures étagées sur l'ensemble du rachis dorsolombaire, suite à une chute de sa hauteur. Aucun déficit moteur et aucune paresthésie ne sont décelés, la douleur se situe au point D12-L1. Un nouveau tassement vertébral est dépisté en D12. Une nouvelle hospitalisation est nécessaire pour poser

un corset plâtré du tronc avec verticalisation immédiate mais le retour à domicile sera rapide, la mère de la patiente étant très compétente de par son vécu personnel de la maladie.
Les **antalgiques** prescrits étaient du paracétamol à raison de 1,5 g/jour.

A l'âge de 13 ans, Madame G. est victime d'une fracture du coude, réduite à l'aide d'un plâtre.

Des **infections urinaires** à répétition sont également évoquées dans ses antécédents médicaux.
Par ailleurs, Madame G. présente des **sclérotiques bleutées**.

2.2. Antécédents chirurgicaux

La patiente n'a été opérée qu'une fois sous anesthésie générale des dents de sagesse. Elle a également déjà subi des anesthésies locales au niveau dentaire.
Le dossier anesthésique fait état d'**essoufflements rapides**, de fortes **céphalées** et d'une **légère anémie**.

3. Les antécédents gynécologiques et obstétricaux

3.1. Antécédents gynécologiques

Mme G. a eu ses premières règles vers l'âge de 10 ans, ses cycles menstruels sont réguliers. Avant la conception, elle avait une contraception oestro-progestative orale.

3.2. Antécédents obstétricaux et histoire de la grossesse

La patiente est une primigeste, primipare, dont le groupe sanguin est O rhésus positif ; elle est immunisée contre la rubéole mais pas contre la toxoplasmose, ses autres sérologies sont toutes négatives et elle ne présente aucune intolérance aux hydrates de carbone. Le test de la trisomie 21 n'a décelé aucune anomalie et les trois échographies anténatales ne révélaient aucun signe pathologique, ni faisant suspecter une ostéogenèse imparfaite.

A **6 SA**, elle est hospitalisée une journée pour une douleur abdominale sans étiologie retrouvée.

A **20 SA**, Mme G. consulte pour des métrorragies de faible abondance. A l'examen au spéculum, une mycose est diagnostiquée. Une échographie obstétricale vérifiant la position placentaire, montre un placenta antérieur normalement inséré.

A **29 SA**, elle a présenté un prurit vulvaire traité par Gynopevaryl L.P. ®.

La patiente a, également, souffert de **dorsalgies** à la fin de sa grossesse, traitée par paracétamol, aucun examen complémentaire n'a été effectué.

A **l'examen du neuvième mois**, à 36 SA et 4 jours, aucune anomalie obstétricale n'est détectée et l'examen clinique au toucher vaginal révèle un bassin cliniquement normal. Le prélèvement vaginal recherchant une infection au streptocoque B est négatif.

La prise de poids au long de la grossesse n'a pas excédé 10 kg ; la consultation anesthésique a été effectuée et le bilan de coagulation est tout à fait normal.

A **40 SA et 3 jours**, elle consulte pour des contractions utérines toutes les trois minutes : l'interrogatoire général et obstétrical associé à l'examen clinique ne décèle aucune complication. Mme G. est en début de travail.

Après 10 heures de travail sans complication, dirigé par **ocytociques**, et sous **analgésie péridurale** (dont la pose a été difficile à cause d'une scoliose lombaire) et après 4 heures d'ouverture de l'œuf (suite à une rupture artificielle des membranes), les efforts expulsifs sont débutés. L'obstétricien de garde est appelé pour défaut de progression de la présentation, ce qui nécessite une **extraction instrumentale par spatules**. Ainsi, 40 minutes après le début des efforts expulsifs, Mme G. donne naissance à une fille, d'apgar 10/10, pesant 3390g. A l'expulsion, le **liquide amniotique est teinté** donc un prélèvement gastrique chez le nouveau-né est effectué, lequel montre quelques colonies de **streptocoque B**.
Une **épisiotomie** a été pratiquée et la **délivrance** était dirigée et complète.
Néanmoins, devant des pertes sanguines importantes et un léger malaise, une perfusion de **syntocinon®** (ocytociques) est administrée après l'accouchement pour éviter une atonie utérine.

3.3. Le post-partum

3.3.1. Les suites de couches de Madame G.

Le post-partum de Mme G. est perturbé par des **douleurs dorsales** et par une **anémie**.
Les dorsalgies sont soulagées par des séances de kinésithérapie.

Les lochies étant très abondantes et les conjonctives pâles, une numération formule est prélevée. Le résultat laisse donc apparaître une anémie à **7 g/l d'hémoglobine**, bien tolérée par la patiente, laquelle est mise sous **Tardyferon**® B9 à raison de 3 comprimés par jour et sous **Spéciafoldine**® à raison d'1 comprimé par jour. En ce qui concerne les constantes, Madame G. a été apyrétique pendant tout le séjour, sa tension artérielle est restée stable (comprise entre 110/80 et 125/65). En revanche, son rythme cardiaque était tachycarde (entre 105 et 120 b.p.m.), phénomène fréquent lors d'une anémie.

Un contrôle sanguin est fait à J3 car la patiente se plaint d'étourdissements ; son résultat révéle alors une chute du taux d'hémoglobine **à 6,6 g/l**. Le Tardyferon est remplacé par deux cures de **Veinofer**® (soit deux fois 300 mg en intraveineux) à trois jours d'intervalle. Un relais par **Tardyferon 80** et **Spéciafoldine** est prescrit à raison d'une prise quotidienne de trois comprimés de chaque pendant quinze jours, puis d'une prise quotidienne d'un comprimé de chaque pendant deux mois.

Le **retour à domicile** s'effectue à J4, avec une surveillance par une sage-femme pendant trois jours, qui s'est révélée normale. La numération formule de contrôle à J11 montre une élévation du taux d'hémoglobine à **8,2 g /l.**
Lors de notre entretient, Madame G. a révélé qu'elle avait consulté un rhumatologue à cause de ses dorsalgies, quelques jours après sa sortie de la maternité. Ce dernier a diagnostiqué une décalcification et six fractures vertébrales (en D6, D7, D10, D11 et à la charnière dorsolombaire). Selon le rhumatologue, ces fractures étaient déjà présentes avant l'accouchement ce qui expliquerait les dorsalgies en fin de grossesse. Il a donc prescrit un

traitement antalgique, **Forstéo®**, à raison d'une injection quotidienne sous-cutanée pendant 18 mois ainsi qu'une supplémentation renforcée en Calcium. Madame G., qui avait choisi d'allaiter son enfant a été dans l'obligation d'arrêter suite à cette prescription d'antalgiques et afin de limiter la décalcification.

3.3.2. La prise en charge du nouveau-né

L'enfant dont le prélèvement gastrique est revenu positif au Streptocoque B a été mise sous antibiotiques.

Ses mensurations révèlent une taille à 51 cm, un périmètre céphalique à 36 cm.
L'examen clinique effectué par le pédiatre ne décèle **aucune fracture** ou déformation rachidienne et orthopédique. En revanche, un **reflet bleuté des sclérotiques** est décrit.

Un des conseils pédiatriques notés dans le dossier de l'enfant mentionne qu'en cas d'état algique pendant le séjour, il faudrait faire pratiquer une **radiographie** pour rechercher d'éventuelles fractures. En outre, il recommande de manipuler l'enfant **avec précaution**, et d'être vigilant quant à la posture du nourrisson.
En ce qui concerne l'**alimentation**, l'enfant a été nourri au sein maternel sans aucun souci pendant son séjour.
A deux semaines de vie, une nouvelle consultation avec le pédiatre est prévue ; une radiographie du squelette entier est réalisée et ne dépiste aucune anomalie. Le généticien et le pédiatre recommandent une surveillance très attentive de l'enfant surtout à l'âge de la marche. L'enfant a actuellement, à 11 mois, une alimentation riche en Calcium et une supplémentation quotidienne en vitamine D.

4. Entretien avec Madame G. : Vécu psychologique de sa maladie

Après avoir lu plusieurs témoignages, on s'aperçoit que le vécu de cette maladie est différent d'un individu à l'autre.

Pour Madame G., son plus grand regret est de n'avoir jamais pu pratiquer aucun sport, tous ayant été interdits par les médecins. Selon elle, la natation aurait pu être autorisée ; en effet, la balnéothérapie est une des techniques de rééducation utilisée chez les enfants car l'eau est le seul endroit où ces patients ne se « cassent pas ».
Elle fait part également de la pénibilité des immobilisations qui font suites aux fractures, surtout celles vertébrales.

Elle n'a rencontré aucune difficulté dans sa profession (contrôleur technique), les médecins lui ont seulement interdit le port de charges lourdes.

Concernant sa grossesse, la plus grande crainte de Madame G. et de son compagnon était que leur enfant soit atteint. Ils ont donc interrogé leur gynécologue concernant un éventuel diagnostic anténatal. Ce dernier a été effectué sur la seule base des échographies fœtales, qui ne révélaient aucun signe d'ostéogenèse imparfaite. Ils n'ont néanmoins été rassurés qu'à la naissance après l'examen clinique de l'enfant qui ne présentait aucun symptôme à par ce reflet bleuté des sclérotiques.

Par ailleurs, a posteriori, Madame G. aurait aimé avoir un interlocuteur, spécialiste de sa pathologie qui aurait pu apporter des réponses à certaines de ses questions. Un professionnel

de la santé lui ayant laissé entendre qu'ils n'auraient jamais dû avoir d'enfants, mais rassurée par son médecin rhumatologue, Madame G. a pris conscience de la méconnaissance de sa pathologie par la majorité du corps médical.

Par conséquent, pour d'éventuelles prochaines grossesses, Madame G. pense qu'il serait très important d'instaurer un suivi pluridisciplinaire.

II. Discussion et proposition d'une conduite à tenir au cours d'une grossesse chez une parturiente atteinte d'ostéogenèse imparfaite

Selon de nombreux auteurs, l'ostéogenèse imparfaite est une maladie très peu connue des obstétriciens et des sages-femmes. En effet, la fréquence des parturientes atteintes est très faible (de 1/25 000 à 1/30 000). Aussi, il est important de demander un avis multidisciplinaire afin d'établir une conduite à tenir globale quant à la prise en charge de ces patientes et de leurs enfants.

1. Consultation gynécologique pré-conceptionnelle

Tout d'abord, il faut savoir que l'ostéogenèse imparfaite n'altère en rien la **fécondité** ; tous les cas recensés dans la littérature sont des grossesses spontanées.

En revanche, si une patiente vient en consultation de gynécologie, et évoque un désir de grossesse, il est recommandé de lui proposer une **consultation de génétique** où elle pourra être informée sur les risques de transmission à son enfant. En ce qui concerne Madame G., aucune consultation de génétique n'a été effectuée, mais le fait que sa propre mère est elle-même atteinte et a eu deux enfants atteints eux aussi ne pose pas le problème de la méconnaissance de la maladie et de ses complications. De plus, notre patiente connaissait le risque de 50 % de mettre au monde un enfant atteint.

2. Suivi d'une grossesse d'une parturiente malade

Lorsqu'une femme atteinte d'ostéogenèse imparfaite est enceinte, il est bon d'organiser une surveillance pluridisciplinaire. La patiente pourra être suivie par un obstétricien qui dans les cas de formes modérées pourra déléguer le suivi obstétrical à une sage-femme. En outre tous ces professionnels de la grossesse doivent demander l'avis d'autres professionnels de santé plus spécialistes de la maladie et/ou de ses complications.

2.1. Les consultations prénatales

La **surveillance obstétricale** sera classique ; elle consiste, comme pour une grossesse physiologique, à réaliser des **visites mensuelles**, dans les cas où la patiente est atteinte d'une forme peu invalidante de la maladie. Les consultations seront **bimensuelles** si la patiente présente une forme plus sévère de la pathologie. En revanche, au cours du neuvième mois, il semble qu'il soit préférable de prévoir une **consultation hebdomadaire** quelque soit la gravité de l'atteinte.

A chaque consultation, la sage-femme ou l'obstétricien doit évaluer la **prise de poids** de la patiente et l'orienter, si nécessaire vers une consultation de diététique avec un professionnel compétent.

Un **examen obstétrical** doit être pratiqué à chacune de ces visites (hauteur utérine, état du col, contractions éventuelles, activité fœtale) et à la moindre consultation pour quelques complications que ce soit (contractions utérines, métrorragies…) ; les complications obstétricales chez ces parturientes étant essentiellement les menaces d'accouchement prématuré.

De plus, le professionnel de santé doit conduire une **anamnèse** recherchant des **troubles de la coagulation** (épistaxis, gingivorragies, hématomes, transfusion suite à des interventions chirurgicales), des anomalies de la **fonction respiratoire** et peut faire appel à un pneumologue si une telle complication apparaissait au cours de la grossesse. Par contre, si ces difficultés respiratoires persistent et rendent la grossesse insupportable, il faudrait mettre la patiente au repos. Dans les cas extrêmes, une **extraction fœtale** doit être envisagée après vérification de la maturité fœtale par ponction de liquide amniotique.

Le professionnel doit également, rechercher des signes **d'hypertension artérielle** (oedèmes, acouphènes, phosphènes, albuminurie), des signes **d'infections urinaires** et des signes de **complications digestives** (constipation, pyrosis).

Si des **douleurs lombaires** surviennent, suite à des déformations rachidiennes, des séances de **kinésithérapie**, voire de balnéothérapie, peuvent être prescrites. Par ailleurs, il est nécessaire d'encourager la mobilité chez ces patientes car elle réduit le risque d'ostéopénie liée à une longue immobilisation. Ainsi, il semble évident que la préparation à la naissance en **piscine** constitue la meilleure solution.

Enfin, il faut penser à prévoir, comme pour toute patiente une **consultation anesthésique**.

Une prise en charge **psychologique** peut être proposée dans les cas où le diagnostic anténatal révèlerait une atteinte du fœtus par l'ostéogenèse imparfaite.

2.2. Les examens complémentaires pendant la grossesse

Ces examens comportent une surveillance biologique et échographique.

2.2.1. La surveillance biologique

Elle comporte les bilans standard obligatoires et facultatifs demandés lors de toute grossesse. Cette surveillance doit également comporter **impérativement** avant l'accouchement :

- une numération formule sanguine et plaquettes ;
- un taux de prothrombine, de fibrinogène, un temps de céphaline activée ;
- une recherche d'anticorps irréguliers datant de moins de trois jours ;
- un ionogramme sanguin et un temps de saignement.

2.2.2. La surveillance échographique

Généralement, une échographie par trimestre est recommandée, à 12 SA, 22 SA et 32 SA.

La surveillance échographique permet de préciser le début de grossesse, d'observer la croissance et la morphologie du fœtus. Elle dépiste aussi les complications fœtales et

annexielles. C'est, également une méthode de diagnostic anténatal d'ostéogenèse imparfaite chez le fœtus d'une parturiente atteinte de la maladie.

Ainsi, des échographies de bonne qualité sont indispensables. Elles doivent donc être réalisées par des **spécialistes** qui prendront le temps de rechercher les signes de l'ostéogenèse développés plus avant.

Aux échographies habituelles s'ajouteront une échographie **entre 14 et 20 SA**, pouvant permettre de faire le diagnostic des formes les plus sévères, et une autre **entre 26 et 28 SA**, en cas de détection préalable d'une forme III, IV ou I de la maladie, afin d'en évaluer l'évolution. Cette surveillance fœtale est d'autant plus importante que le mode d'accouchement dépend en grande partie de l'atteinte fœtale.

2.2.3. La surveillance radiologique

Il s'agit d'une radiographie du **contenu utérin**.
Comme expliqué dans le chapitre réservé au diagnostic anténatal, cet examen peut être proposé par l'échographiste ou le professionnel chargé du suivi de la grossesse **entre 22 et 25 SA** pour préciser certains signes échographiques ou aider au diagnostic différentiel.

Une fois la radiographie analysée, deux situations sont possibles : soit le radiologue confirme le diagnostic car un trouble majeur de la croissance et de la maturation osseuse est détectée, soit il n'émet aucune conclusion car le diagnostic est difficile, les troubles de la croissance étant discrets, diffus ou localisés.

2.3. Les traitements proposés

Les **supplémentations** médicamenteuses (Tardyferon B9®, Spéciafoldine®, Mag 2®) chez ces femmes sont identiques que pour les autres.

Des **douleurs dorsales**, ligamentaires ou faisant suite à une fracture pendant la grossesse pourront être traitées par **paracétamol**.

Par ailleurs, en ce qui concerne une **supplémentation en calcium**, il est préférable d'évaluer au préalable les besoins nécessaires à la femme enceinte et atteinte de la pathologie par rapport à son alimentation habituelle. En effet, les besoins en calcium de l'enfant pendant la grossesse et l'allaitement sont apportés par la mère. Si cette dernière n'a pas une alimentation qui lui apporte sa quantité adéquate en calcium, une diminution de la densité minérale osseuse est possible. En revanche, une supplémentation calcique mal dosée peut conduire à un surdosage, responsable parfois de coliques néphrétiques.

De plus, comme chez toutes les femmes enceintes une **supplémentation en vitamine D** est conseillée ; en temps normal, l'obstétricien et la sage-femme prescrivent une dose unique de 100 000 unités internationales (UI) de vitamine D, mais dans le cas où la patiente est atteinte d'ostéogenèse imparfaite, il est parfois recommandé une supplémentation quotidienne de 400 UI.

En ce qui concerne le traitement par **biphosphonates** pendant la grossesse, aucun cas de patientes, sous traitement, atteintes d'ostéogenèse imparfaite en cours de grossesse (ni même Madame G.) n'a été rapporté dans la littérature. Des études faites sur le rat ayant décelé des

effets secondaires, aucune étude n'a donc été menée sur la femme enceinte. Par prudence, on évitera d'utiliser ces traitements pendant la grossesse.
La seule étude retrouvée est une évaluation du devenir maternel et fœtal après un traitement de Pamidronate au long court et préconceptionnel.

3. Quel mode d'accouchement envisager ?

La voie d'accouchement des parturientes atteintes d'ostéogenèse imparfaite varie en fonction de l'état clinique et de la morphologie de la femme, de l'atteinte présumée du fœtus et des conditions obstétricales. En effet, il faut choisir le mode d'accouchement le moins traumatisant pour le couple mère-enfant.

3.1. L'accouchement par voie basse

Il doit être envisagé chez toutes les parturientes atteintes d'une **forme modérée** de la maladie, sous réserve d'une **radiopelvimétrie normale** et d'**aucune complication obstétricale**.

Par ailleurs, si la patiente est atteinte d'une forme modérée (fragilité osseuse légère, taille normale) mais que le fœtus montre des signes d'ostéogenèse imparfaite ou une présentation pathologique, il est préférable d'envisager une **extraction foetale par voie haute.** Le passage du petit bassin par un fœtus atteint pourrait être extrêmement traumatisant pour ce dernier. En outre, certains auteurs pensent que dans ces cas-là, un accouchement par voie vaginale est possible si et seulement si le professionnel de santé s'est assuré au préalable de la bonne minéralisation du crâne par échographie.

Néanmoins, si l'accouchement par voie basse est accepté par l'équipe obstétricale et la patiente, il sera tout de même nécessaire de manipuler celle-ci avec **précaution** lors de l'installation en position gynécologique ; aussi, un accouchement en décubitus latéral gauche serait peut-être plus approprié.

En ce qui concerne les **extractions instrumentales** (forceps, ventouse, spatules), nous n'avons retrouvé aucun cas dans la littérature, seule Madame G. a accouché avec l'aide de spatules. Selon certains auteurs, l'utilisation d'instruments est probablement sans danger ; les spatules étant l'instrument le moins traumatique pour l'enfant car elles n'exercent aucune pression ni traction sur la tête fœtale.

Pendant le travail, la surveillance fœtale sera continue comme pour tout autre fœtus. En ce qui concerne la surveillance de l'activité de l'utérus, certains auteurs évoquent le risque connu de rupture utérine pendant le travail de ces parturientes et se posent la question d'une éventuelle tocographie interne.

3.2. L'accouchement par césarienne

A ce jour, une extraction par voie haute est donc réalisée :

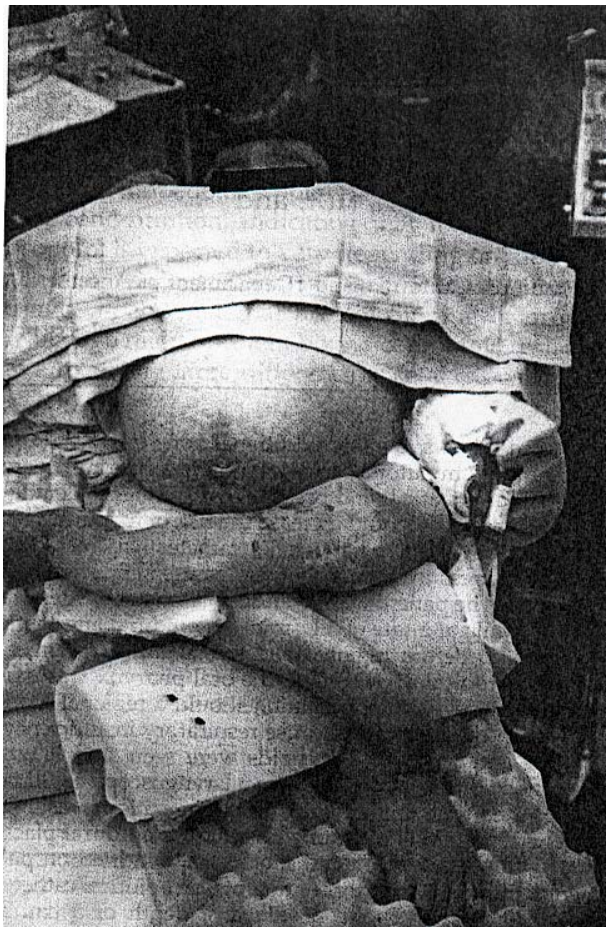
- si la patiente est atteinte d'une forme sévère de la maladie (fragilité osseuse extrême, petite taille, déformations osseuses) quelque soit l'atteinte du fœtus, afin d'éviter les fractures souvent décrites lors de l'accouchement par voie vaginale ;

- si la patiente est atteinte d'une forme modérée mais que le fœtus est lui aussi atteint ;

- si la patiente refuse la voie basse, préalablement accordée par l'équipe médicale ;

- si les conditions obstétricales sont défavorables à un accouchement par voie vaginale (défaut de dilatation ou de progression du mobile fœtal en cours de travail, présentation pathologique, souffrance fœtale, utérus cicatriciel, infections vaginales…).

Pendant, l'intervention, la patiente devra, là aussi, être manipulée avec précaution, et les zones d'appui de la table d'opération devront être amorties par des coussins en gélatine.
Sur le plan technique, l'obstétricien doit pratiquer une hystérotomie large et une fermeture aponévrotique solide pour éviter les hernies.



Les déformations du squelette de la patiente peuvent nécessiter une installation dans une position particulière avec des coussins ou des oreillers en mousse et/ou en gélatine pour éviter d'autres fractures[40].

Quelque soit le mode d'accouchement, **l'extraction de l'enfant devra être le moins traumatique possible**. De même, dans les deux cas, après la délivrance, on surveillera les pertes sanguines et on préviendra l'hémorragie comme pour toute autre femme.

3.3. La prise en charge de la douleur pendant le travail

Avant tout accouchement, une consultation doit être prévue afin que la patiente et l'anesthésiste décident d'un commun accord du mode d'anesthésie pendant le travail ou la césarienne. L'ostéogenèse imparfaite pose, en effet, de nombreux soucis quant à la prise en

charge de la douleur chez ces parturientes, qui sont causés par les anomalies anatomiques et physiologiques découlant de la maladie.

Si la césarienne est le mode d'accouchement choisi, l'anesthésie sera soit **générale**, soit **régionale** (péridurale). Comme développé dans le chapitre précédent, l'**anesthésie générale** nécessite une intubation endotrachéale, laquelle peut provoquer de nombreuses fractures. De plus, ce type d'anesthésie peut également constituer un risque vital pour la patiente atteinte d'ostéogenèse imparfaite. Toutes ces complications liées à l'anesthésie générale font nettement préférer l'anesthésie régionale.

Néanmoins, il faut que cette dernière soit possible. En effet, même si cette technique évite l'intubation et les risques de l'anesthésie générale, elle peut être difficilement posable voire totalement imposable à cause des éventuelles **déformations rachidiennes** ou des troubles de l'hémostase imputables à l'ostéogenèse imparfaite.

Dans le cas où une **anesthésie générale** serait tout de même réalisée, il faudra être particulièrement **attentif** au cours de l'intubation, à l'hyper extension du cou, à la mâchoire et aux dents. Certains anesthésistes préconisent une intubation par fibroscopie avec un repérage préalable sous anesthésie locale par laryngoscope et fibroscope électronique.
La **température** devra être surveillée constamment en même temps que les fréquences respiratoire et cardiaque, une couverture et des solutés intraveineux refroidissants devront être disponibles. Si la patiente est pyrétique avant l'intervention, il est préférable de repousser celle-ci. Ainsi, le pronostic obstétrical doit faire preuve de prudence afin de parer à une extraction en urgence par voie haute.
Il faut également préciser que les **antipyrétiques** à base de salicylates et les **atropiniques** sont contre-indiqués car ils augmentent la production de chaleur.

Dans les deux techniques, surtout chez les patientes atteintes d'une forme sévère de la maladie, il ne faut pas oublier que le brassard à tension artérielle automatique peut provoquer des fractures de l'humérus lors du gonflage.

Enfin, dans le choix de l'anesthésie à pratiquer pour une césarienne, il convient de garder à l'esprit que la patiente a la possibilité de **refuser** l'anesthésie péridurale et privilégier l'anesthésie générale.

4. Prise en charge maternelle et pédiatrique

4.1. <u>Le post-partum maternel</u>

La surveillance du post-partum chez une mère malade sera identique à toute autre femme, si aucune complication n'est décelée.

Dans le post-partum immédiat, une hémorragie de la délivrance ou des saignements plus importants qu'à l'accoutumée peuvent survenir et engendrer une anémie ; dans cette situation une **supplémentation** plus élevée en fer (Tardyferon B9®, voire du Veinofer®) sera apportée.

Si la patiente se plaint de douleurs dorsales, souvent présentes en post-partum chez ces femmes, des séances de **kinésithérapie** sont à prescrire, car elles permettent généralement un bon soulagement.

Des **antalgiques**, à type de paracétamol, seront délivrés en cas de douleurs dorsales, abdominales ou périnéales.

Concernant les patientes ayant eu une césarienne, on préviendra le risque de phlébite par des injections quotidiennes d'**anticoagulants**. On surveillera également la cicatrisation abdominale ; ou périnéale si la patiente a accouché par voie basse et a eu une déchirure du périnée ou une épisiotomie.

L'**allaitement** peut être choisi par la mère car il n'y a aucune contre-indication liée à l'ostéogenèse imparfaite. Une supplémentation ou un régime riche en **calcium** peuvent être conseillés si les besoins de la mère et de son enfant ne sont pas satisfaits par une simple alimentation.

Le risque de baisse de l'audition suite à une grossesse doit conduire à la prescription d'un **audiogramme** dans les suites de couches.

Enfin, quand la patiente est atteinte d'une forme sévère de la maladie, l'important pour les sages-femmes est d'aider ces nouvelles mères à trouver **l'autonomie nécessaire** pour effectuer les soins de leur enfant, en cherchant avec elles, malgré leur petite taille et/ou leur handicap, la meilleure façon de donner le bain à leur bébé, de le changer, de le manipuler et de le porter.

A la sortie du couple mère-enfant, un suivi par une **sage-femme à domicile** ou un service de P.M.I. peut être conseillé dans un premier temps.

4.2. La prise en charge du nouveau-né de mère malade en suite de couches

Si l'enfant présente des fractures à la naissance, il devra être pris en charge par un **orthopédiste**. La fracture engendre une douleur qui se traduit généralement, chez l'enfant, par des pleurs excessifs et prolongés. En revanche, un enfant continue souvent, à bouger le membre fracturé. Il faut donc être vigilant.

La fracture dépistée par radiographie sera réduite par une immobilisation de courte durée afin d'éviter l'apparition d'une ostéoporose, qui fragiliserait encore plus l'os et une prise en charge kinésithérapique sera envisagée.

Le traitement de la douleur consiste en une prescription d'**antalgiques de palier 1** (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoire) mais ces médicaments ont souvent une puissance insuffisante pour contrôler seuls l'intensité de la douleur générée par une fracture.
Aussi, un **protocole** de prise en charge de la douleur après une fracture chez ces enfants a été instauré (cf. Annexe 10, p. 80).

Si l'enfant ne montre **aucun signe de fracture**, ni aucun signe d'ostéogenèse imparfaite, les manipulations devront cependant être très précautionneuses.

Dans tous les cas, une **radiographie du squelette entier** devra être prescrite pour rechercher des signes d'atteinte. L'absence de fractures et de toutes autres anomalies révélant une ostéogenèse imparfaite n'exclut en rien la possibilité d'une apparition plus tardive de la pathologie.

Des recommandations sur les soins quotidiens d'un nouveau-né atteint d'ostéogenèse imparfaite (ou éventuellement susceptible de l'être) [12] ont été décrites par les pédiatres de l'association de l'ostéogenèse imparfaite, elles sont valables à la fois pour le personnel soignant en maternité et pour les mamans :

- la première des précautions est de **libérer** l'espace environnant de tout obstacle pouvant entraver les mouvements ou les déplacements avec l'enfant dans les bras ;

- il faut **limiter** le nombre de manipulations ; il faut maintenir la tête, le tronc et les fesses dans le même axe, il ne faut jamais soulever un enfant par les membres ; un oreiller léger et épousant le corps de l'enfant peut être utilisé mais la meilleure solution reste le contact corporel mère-enfant ;

- il est préférable de recouvrir de **mousse épaisse** le dessus de la table à langer ; et de conseiller aux parents lors de la sortie de baigner l'enfant dans leur baignoire plutôt que dans une baignoire à bébés plus étroite ;

- les **manipulations** au moment du change peuvent être diminuées en utilisant des **changes complets** dans le fond desquels on place des coto-couches qui peuvent se changer régulièrement et limite le remplacement du change à une ou deux fois par jour seulement ;

- le **choix des vêtements** fait l'objet d'une attention particulière ; ils doivent être d'une taille supérieure au-dessus de celle de l'enfant, leurs ouvertures doivent être larges si possible sur toute la hauteur, les tissus en fibres naturelles sont à privilégier pour leur
- qualité d'absorption de la transpiration souvent excessive chez les individus atteints d'ostéogenèse imparfaite ;

- le **coucher** se fera dans un lit dans lequel on peut superposer deux matelas, et où l'enfant sera recouvert d'une couette légère non bordée ;

- entre autre, il ne faut pas proscrire les jouets dans le berceau du nouveau-né, au contraire les jouets du premier âge sont très bien adaptés à cette pathologie (mousse, tissu, éponge, peluche…) et ils favorisent le développement psychomoteur de l'enfant.

A la sortie du couple mère-enfant, il faut proposer une aide à domicile, en laissant libre choix à la patiente. L'enfant sera suivi régulièrement en pédiatrie en fonction de son atteinte. En outre, si l'enfant est bien portant, il est bon de préconiser aux parents une inscription chez les bébés nageurs car cette activité permet de renforcer la musculature et de diminuer le risque de fractures possibles.

CONCLUSION

L'association de l'ostéogenèse imparfaite et d'une grossesse est un phénomène rare (1/25000 à 1/30000). Mais les progrès de la médecine et de la recherche ont permis une meilleure prise en charge des patients atteints. On sera donc probablement amené, dans l'avenir, à côtoyer un plus grand nombre de parturientes malades.

Une étude des complications rencontrées chez ces patientes au cours de leur grossesse est possible, mais le nombre de cas rapportés dans la littérature est restreint et ne permet pas de conclure sur un lien évident entre ces complications observées et la maladie.

Le diagnostic anténatal et le conseil génétique, quant à eux, ont une place importante dans la prise en charge obstétricale d'une parturiente atteinte d'ostéogenèse imparfaite. L'obstétricien, et/ou la sage-femme, a pour rôle de proposer une consultation de génétique à toute femme atteinte ou suspecte de l'être. Il ne faut pas oublier que cette consultation peut être refusée par le couple ou la future mère et que c'est à eux que revient la décision, personne ne pouvant les y contraindre.

Par ailleurs, certains auteurs recommandent aux femmes atteintes d'ostéogenèse imparfaite, en âge de procréer, et/ou désirant un enfant, de consulter leur médecin gynécologue ou traitant avant la conception. Le médecin fera le point des anomalies osseuses et extra osseuses liées à la maladie et préexistantes chez ces patientes ; ainsi, il évaluera les risques de complications éventuelles au cours de leur grossesse. Néanmoins, la majorité des patientes, recensées dans la littérature, mènent à bien leur grossesse.

Enfin, les patientes devront être suivies tout au long de leur grossesse, de la conception au post-partum, par une équipe pluridisciplinaire (obstétricien, sages-femmes, généticiens, échographistes, biologistes, radiologues, psychologues, rhumatologues, pédiatres, voire cardiologues, pneumologues,…). Elles doivent avoir le sentiment d'une prise en charge maîtrisée, cohérente et à l'échelle de leur maladie.

ANNEXES

ANNEXE 1 : AOI (Association de l'Ostéogenèse Imparfaite)

En France, en 1982, fut mise en place une première association pour l'Ostéogenèse imparfaite appelée l'A.P.A.F.O. (Association des Personnes Atteintes de Fragilité Osseuse). Elle a été, ensuite, remplacée en 1985 par l' A.O.I. (Association de l'Ostéogenèse Imparfaite).
Ses objectifs sont de promouvoir l'information et l'insertion dans la vie active des personnes atteintes d'Ostéogenèse Imparfaite ainsi que faciliter les échanges et la recherche sur cette maladie.
Elle est entourée d'un conseil scientifique, chargé d'orienter les actions en faveur de la recherche. Depuis 1992, elle publie un journal OI Infos trimestriel. Une journée nationale de formation pour les personnels de la santé amenés à prendre en charge des patients atteints de cette maladie est fixée tous les ans.
L'association réunit à ce jour plus de 400 personnes atteintes d'O.I. et entretient des relations avec les principales associations sœurs à l'étranger.
Voici donc les coordonnées de l'A.O.I. et des autres associations :

A.O.I.
B.P. 075
F80082 AMIENS Cedex 2
Tel : 03.22.66.84.70
06.73.31.50.55
Fax : 03.22.66.87.80
Site internet : http://www.aoi.asso. fr

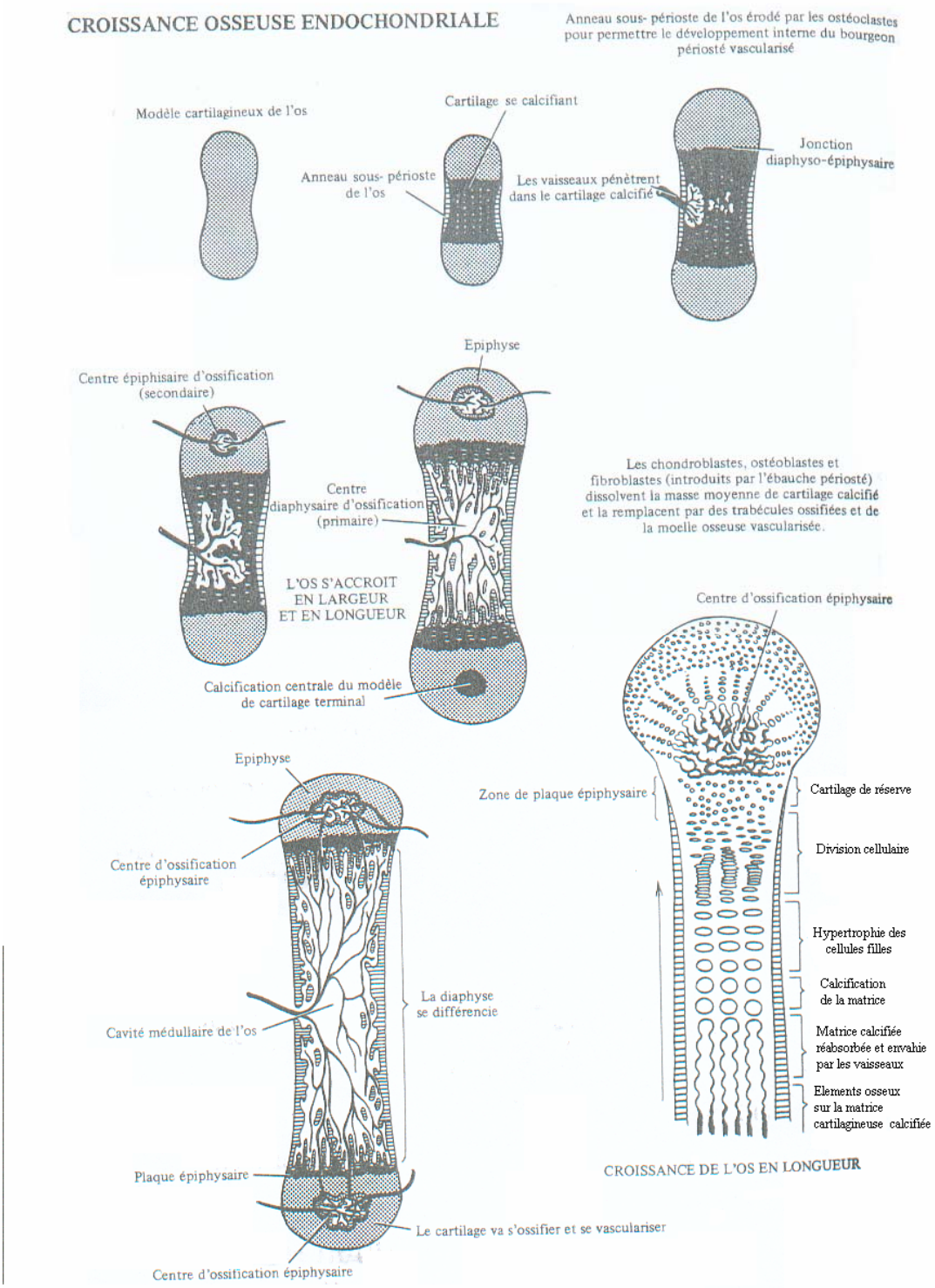
A.F.B.O.I.
Association franco-belge de l'Ostéogenèse Imparfaite
email : afboi@be.tf

Association Suisse Osteogenesis Imperfecta
Site internet : http://www.svoi-asoi.ch/de/index.php

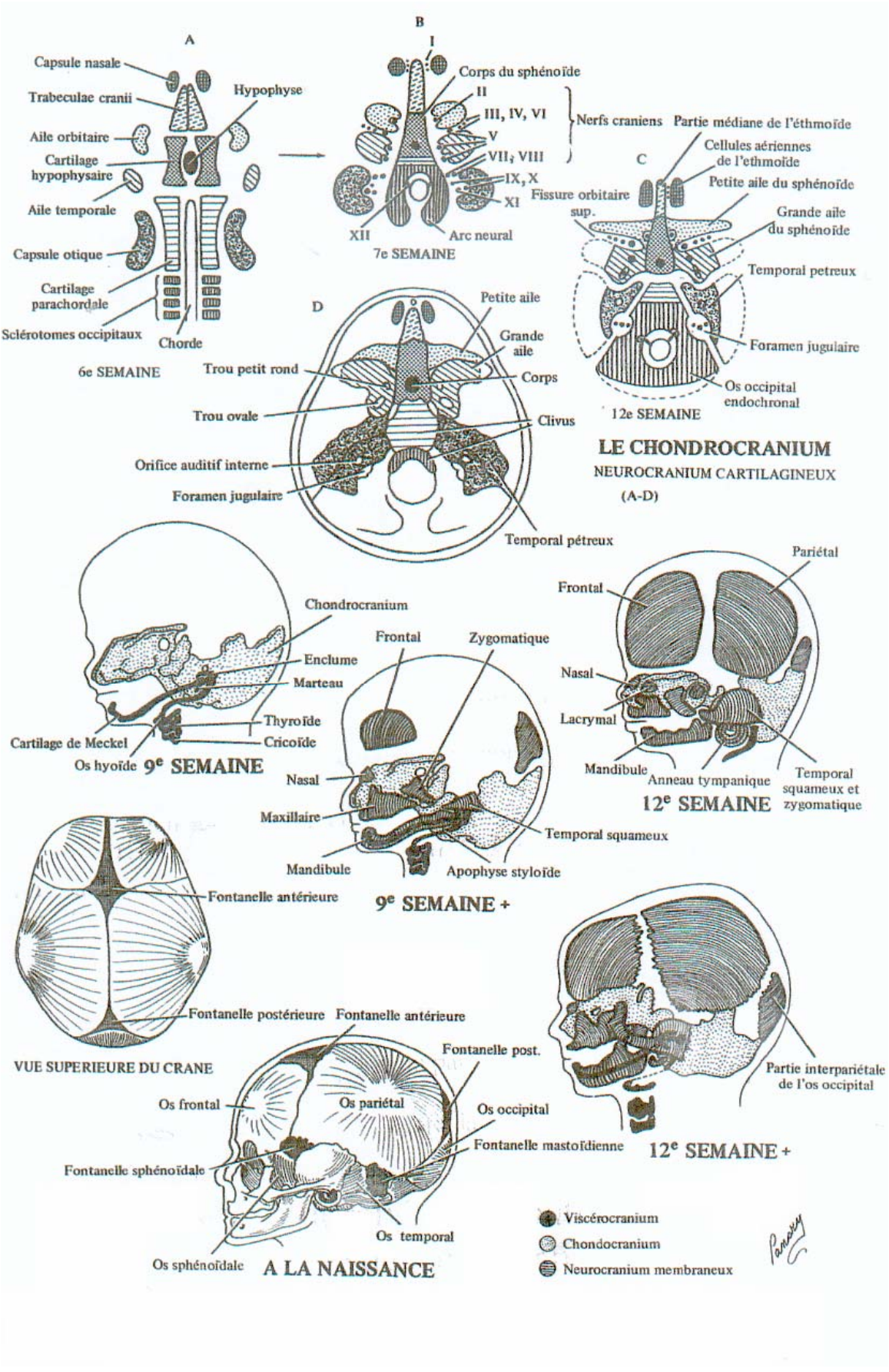
OI Foundation
Association américaine de l'Ostéogenèse Imparfaite
Site internet : http://www.oif.org/site/PageServer?pagename=AboutOIF

OIFE
Osteogenesis Imperfecta Federation Europe
Site internet : http://www.oife.org

ANNEXE 2 : Croissance osseuse endochondriale [26]



ANNEXE 3 : Le développement du crâne [26]



ANNEXE 4 : La molécule normale du collagène de type I [37]

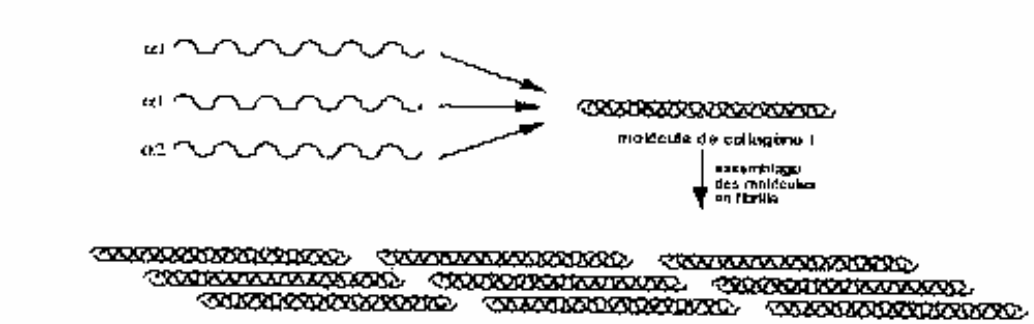


Fig. 1 : Constitution des fibrilles du collagène

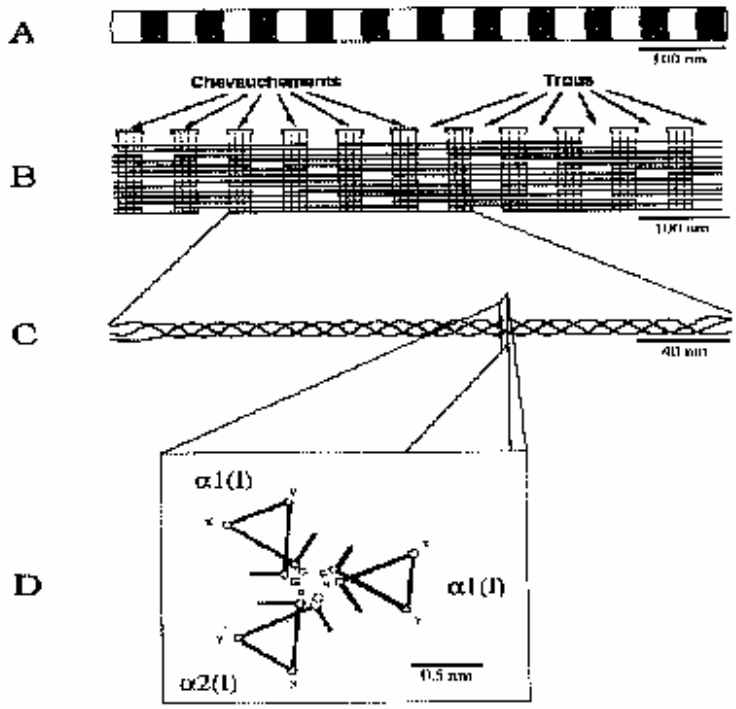


Fig 2 : Les différents niveaux d'organisation du collagène

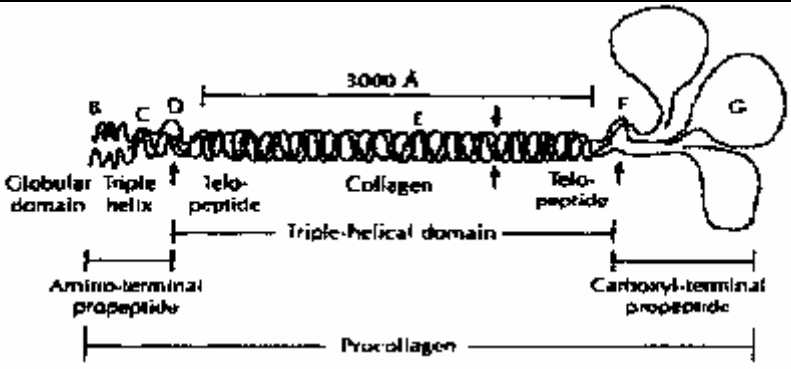


Fig 3 :Structure normale d'une molécule de collagène de type I ; en triple hélice

ANNEXE 5 : Les différentes classifications de l'ostéogenèse imparfaite [25]

Tableau 2 : La classification modifiée de Sillence par Glorieux

Type	Sévérité	Fréquence	Mode de transmission	Aspects cliniques et radiologiques
V	Modérée à sévère	?	Autosomique dominant	▪ Ostéoporose modérée à sévère ▪ Nombreux cals hypertrophiques pseudotumoraux (diagnostic différentiel : ostéosarcome) ▪ Limitation de la prosupination de l'avant-bras, associée à une calcification des membranes interosseuses et des bandes métaphysodiaphysaires à la radio. Luxation de la tête radiale ▪ Hyperlaxité ligamentaire +++ ▪ Sclérotiques normales ▪ Pas de dentinogenèse imparfaite
VI	Modérée à très sévère	?	?	▪ Ostéoporose légère à modérée ▪ 1ère fracture entre 4 et 18 mois. Les fractures sont plus nombreuses que dans le type IV ▪ Tassements vertébraux ++ ▪ Pas de signe radiologique de rachitisme ▪ Laxité ligamentaire dans 50% des cas ▪ Les sclérotiques sont blanches ou légèrement bleutées ▪ Pas de dentinogenèse imparfaite ▪ Accumulation d'os ostéoïdes par défaut de minéralisation à la biopsie osseuse
VII	Modérée	? (découverte chez les indiens américains et au nord du Québec)	Autosomique récessif	▪ Fractures à la naissance ▪ Fréquence augmentée de coxa varum ▪ Sclérotiques bleutées ▪ Pas de dentinogenèse imparfaite

Tableaux 3 et 3' : La classification selon Maroteaux

Tableau 3 : Les formes à début anténatal

Type	Sévérité	Fréquence	Mode de transmission	Aspects cliniques et radiologiques
Forme létale	Très sévère avec décès par détresse respiratoire ou enfant mort-né	?	• Monomutation dominante • Autosomique récessif rare (presque toujours consanguinité parentale) • Mosaïcisme parental évoqué en cas de récurrence, sans consanguinité	• Dysmorphie faciale caractéristique avec nez à arête saillante (en bec d'aigle) et petit menton • Crâne volumineux, élargi transversalement et volute non minéralisée avec présence de quelques îlots ossifiés (os wormien) • Membres courts, incurvés avec des crépitations à la palpation liées aux fractures. Les os longs sont larges at tapus à la radiographie, déformés par des cals multiples. • Thorax étroit et côtes en bambou du fait des fractures • Sclérotiques ? • Dentinogenèse imparfaite ?
Forme sévère	Imprévisible mais état précaire	Les plus fréquente	• Mutation dominante • Autosomique récessif rare (presque toujours consanguinité parentale) • Mosaïcisme parental évoqué en cas de récurrence, sans consanguinité	• Nombre de fractures très variables mais surtout déformations importantes pouvant entraîner une grabatérisation en l'absence de traitement orthopédique • Membres courts et incurvés. Les os longs sont larges et tapus à la radiographie, devenant grêles par la suite, déformés par des cals multiples. • Crâne élargi transversalement avec saillie occipitale postérieure et minéralisation de la voûte mais moins défectueuse que dans les formes létales, avec présences d'os wormiens multiples. • Hydrocéphalie • Jamais de côte en bambou malgré les fractures de côtes multiples • Taille adulte « 1m30 • Les sclérotiques sont bleutées à la naissance et le restent ou éclaircissent à l'âge adulte • Dentinogenèse imparfaite inconstante
Forme régressive	Modérée	Plus rare	Autosomique dominant avec beaucoup de cas isolés	• Ostéoporose généralisée et modérée • Pas de dysmorphie faciale • Crâne déformé avec élargissement transversal et front large à la naissance. Os wormiens multiples dans la région occipitale à la radiographie • Fractures variables en nombre et en fréquence • Brièveté du segment proximal des membres inférieurs avec incurvation fémorale, tendant à se corriger dans le temps. Les os longs sont grêles à la radiographie • Tronc et membres supérieurs peu modifiés • Les corps vertébraux ont une transparence excessive mais sont peu modifiés • Taille adulte à la limite inférieure de la normale • Sclérotiques bleutées à la naissance. Coloration persistante ou disparaissant à l'âge adulte • Dentinogenèse imparfaite inconstante

Tableau 3' : Les formes découvertes à la naissance ou plus tard

Type	Sévérité	Fréquence	Mode de transmission	Aspects cliniques et radiologiques
Forme généralisée	Risque important de grabatérisation mais tendance à l'espacement des fractures et à la stabilisation à l'âge adulte	?	Autosomique dominant	▪ Découverte lors d'une fracture provoquée par un traumatisme minime ou notion de fractures à répétition ▪ Fracture des diaphyses des os longs (surtout aux membres inférieurs et touchant aussi les bras, le crâne et le rachis ▪ Consolidation normale ▪ Hyperlaxité ligamentaire ▪ Déformations osseuses conséquentes des fractures mais aussi de la malléabilité anormale des os (fémur en cross, tibia en lame de sabre) ▪ Crâne élargi transversalement avec sensation de rebord à la palpation des régions temporales. Présence d'os wormiens anormalement nombreux (aspect en mosaïque avec impression basilaire à l'âge adulte) ▪ A la radiographie, transparence excessive des os longs avec trame anormalement visible et parfois image en "pop corn" (clarté,festonnée, limitée par un liseré plus dense, visible au niveau de la métaphyse et des diaphyses des membres inférieurs surtout) ▪ Tronc court et sternum saillant en avant avec aspect en lentille biconcave des corps vertébraux ▪ Taille adulte réduite ▪ Les sclérotiques sont de couleur normale, foncée bleu porcelaine, présentant un léger reflet bleuté ou se normalisant avec l'âge ▪ Dents souvent jaunâtres et translucides ▪ Dentinogenèse imparfaite touchant surtout la dentition de lait ▪ Surdité exceptionnelle chez l'enfant, débutant après l'adolescence chez l'adulte
*Forme à localisation élective**	Variable	?	Mal défini (néomutation, autosomique dominant, notion de consanguinité)	▪ Grande hétérogénéité ▪ Ostéoporose généralisée mais la croissance des os longs n'est pas perturbée ▪ Aspect particulier de ces sujets avec une brièveté élective du tronc alors que les membres ne sont pas spécialement courts ▪ Morphologie crânio-faciale normale ▪ platyspondylie,généralisée avec des vertèbres biconcaves et déviation rachidienne ▪ Insuffisance staturale notable due à la localisation rachidienne ▪ Sclérotiques bleutées ou normales
Forme modérée	Légère	Les plus fréquentes	Autosomique dominant	▪ Découverte à l'occasion de fractures à répétition, lors de l'acquisition de la marche. Fractures à répétition en nombre variable mais souvent peu élevé ▪ Peu d'anomalies morphologiques. Discret élargissement du crâne, légère incurvation des membres ▪ Croissance staturale peu perturbée ▪ Sclérotiques bleutées ▪ Dentinogenèse imparfaite ▪ Surdité de transmission à l'âge adulte

ANNEXE 6 : Les signes morphologiques et radiologiques de l'ostéogenèse imparfaite

Fig 1 : Morphologie faciale de patients atteints d'ostéogenèse imparfaite (OI) [3]

Forme modérée (maladie de Lobstein) ***Forme régressive d'OI*** ***Forme sévère d'OI***

Fig 2 : Déformation du crâne en chignon, os wormiens et impression basilaire [3]

Fig3 :Importante impression basilaire chez un enfant de 10 ans.

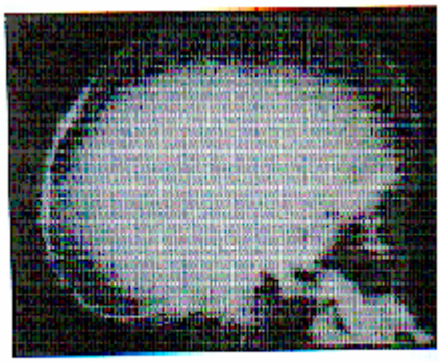


Fig 4 : Déformations en « crosse » des fémurs et en « lames de sabre » des tibias [3]

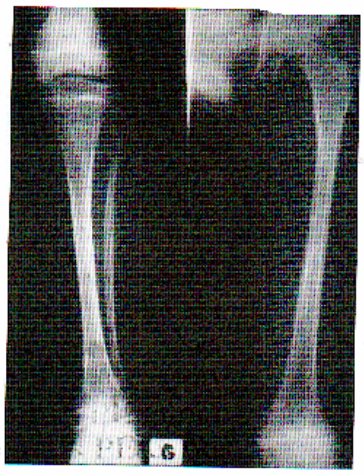


Fig 5 : Os longs, ostéoporotiques, grêles et incurvés, aux corticales amincies, chez un patient de 10 ans

Fig 6 : Radiograhie des membres inférieurs chez un nourrisson ; position caractéristique des membres inférieurs en « pattes de grenouilles ».

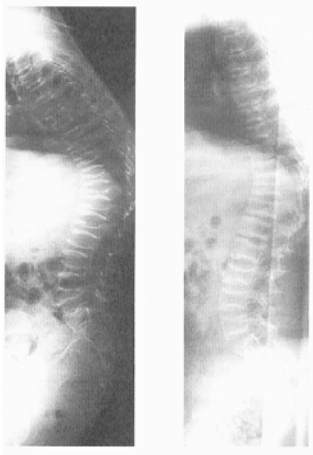


Fig 7 : Fractures vertébrales multiples chez une jeune fille de 13 ans porteuse d'une OI de type IV

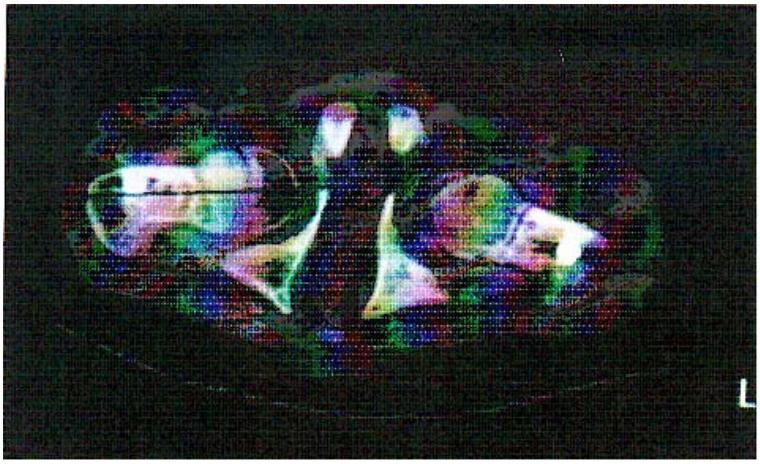


Fig 8 : Aspect tomodensitométrique d'une protusion acétabulaire sévère. L'espace pelvien est réduit.

Fig 9 : OI de Type III avec macrocéphalie, visage triangulaire, dépression de la racine du nez et déformations des quatre membres

Fig 10 : Radiographie d'un thorax en « cloche » [3]

ANNEXE 7 : Coupes histologiques visualisées après biopsie osseuse [16]

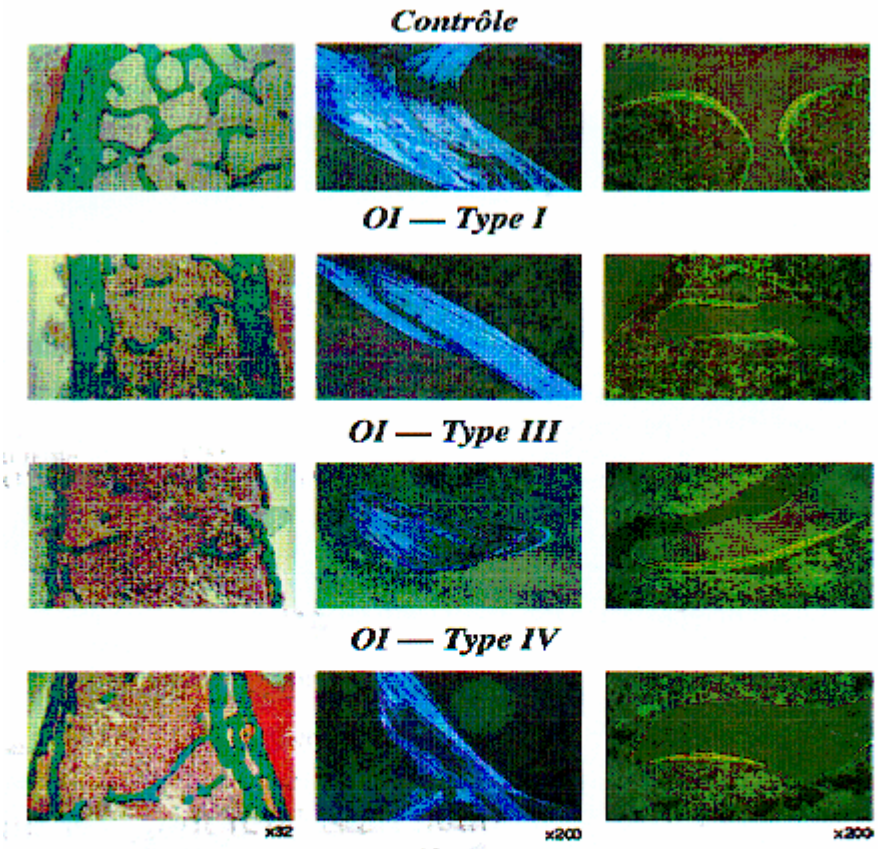


Fig. 1 : Coupes histologiques minces d'os non décalcifiés

Panneaux de gauche *: en coloration en trichrome la matrice calcifiée est verte.*

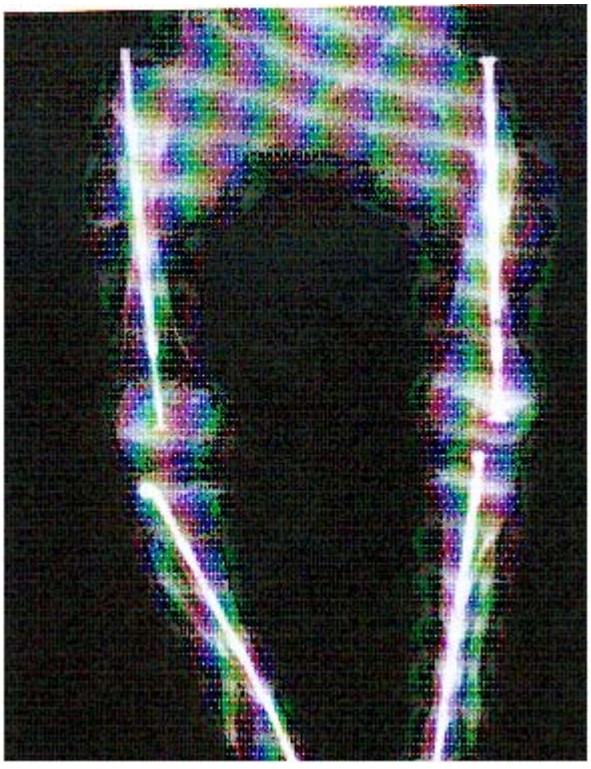
Panneaux centraux *: aspect biréfringent de l'os normal en lumière polarisée et perte de cette caractéristique dans les O.I. type III et IV.*

Panneaux de droite *: Les doubles marquages à la tétracycline sont linéaires dans l'os normal et dans l'O.I. type I, irréguliers dans l'O.I. type III et IV.*

ANNEXE 8 : Traitement médical et chirurgical de l'ostéogenèse imparfaite [13]

Classe-organe	Pamidronate	Alendronate	Zolédronate
Signes généraux	Hyperthermie transitoire Syndrome pseudogrippal, Malaise, Rigidité, Asthénie		Dyspnée, Toux
Réactions locales	Réactions au point d'injection douleur, Rougeur, Tuméfaction, induration, Phlébite, thrombophlébite)		
Troubles de l'appareil locomoteur	Douleurs osseuses transitoires, Myalgies, Arthralgies	Douleurs ostéoarticulaires et musculaires	Douleurs osseuses, Myalgie, Arthralgie, Crampes musculaires
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, Vomissements, Douleurs abdominales, Dyspepsie	Dysphagie, Oesophagite, Douleurs abdominales, Dyspepsie, Méléna, Vomissements, Nausées	
Troubles du système nerveux central	Céphalées, Tétanie, Agitation, Confusion, Insomnie, Somnolence	Céphalées	Céphalées, Etourdissements, Anxiété, Troubles du sommeil
Troubles sanguin	Lymphocytopénie		Anémie, Leucopénie
Troubles du système cardiovasculaire	Variation de la tension		
Troubles rénaux	Insuffisance rénale		Insuffisance rénale
Troubles cutanés	Eruption cutanée, Prurit	Rash, Erythème, Urticaire	Prurit, Transpiration accrue
Troubles des organes des sens	Conjonctivite, Uvéite		Conjonctivite, Vision trouble
Troubles biologiques	Hypocalcémie, Hypophosphatémie, Hypomagnésémie	Hypocalcémie	

Tableau représentant les effets secondaires d'un traitement par biphosphonates



Aspect postopératoire après enclouage des deux fémurs et des tibias, chez un enfant atteint du type III.

ANNEXE 9 : Exemples d'échographie et de radiographie du contenu utérin en anténatal chez des fœtus atteints d'ostéogenèse imparfaite [31]

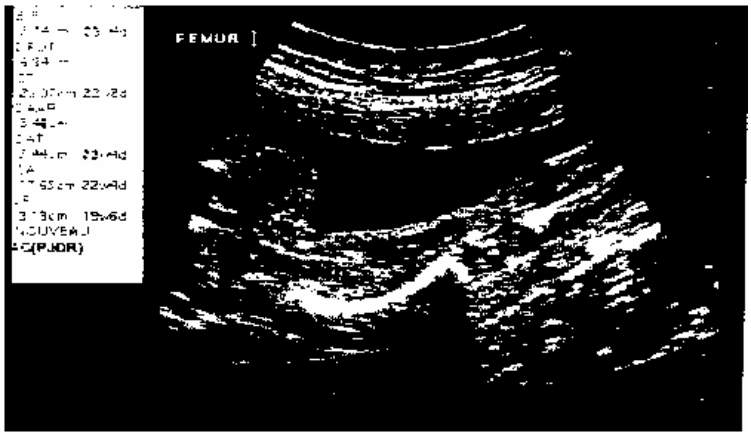


Fig 1 : Echographie réalisée à 24 SA ; elle montre un fémur incurvé et raccourci

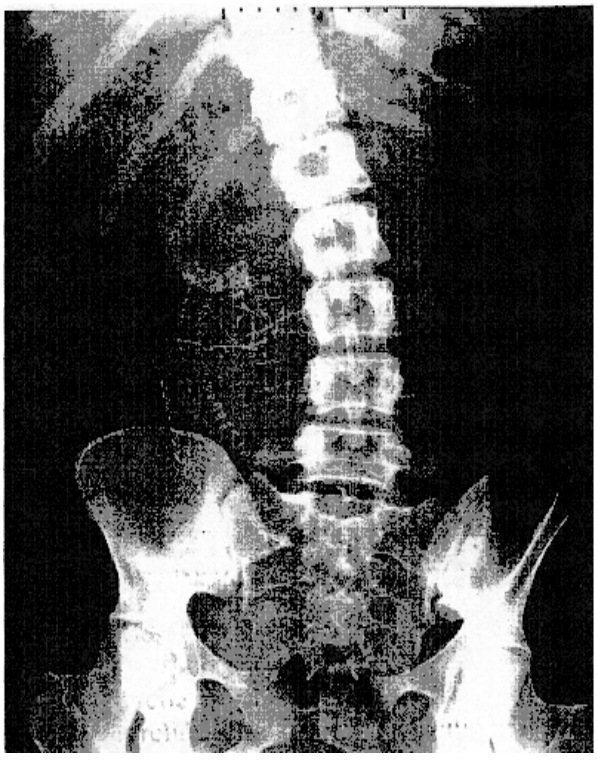


Fig 2 : contenu utérin pratiqué à 34 SA ; il montre une voûte crânienne amincie, une faible minéralisation osseuse et une transparence accrue du foetus

ANNEXE 10 : Protocole antalgique mis en place pour des enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite [1]

FRACTURE CHEZ UN ENFANT PORTEUR D'OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE

MEOPA

Aux urgences, cette méthode simple permet de démarrer le protocole antalgique (pose voie veineuse, ponction du bloc crural) ; la puissance limitée de ce mélange ne lui permet pas d'assurer à lui seul l'analgésie de la mobilisation du foyer de fracture.

Bloc crural

En cas de fracture du fémur.

Possibilité de réaliser une anesthésie loco-régionale (technique simple pouvant être faite par tout médecin).

0,5 ml : kg de xylocaïne 1 % sans dépasser 20 ml

Nubain®

Voie rectale : 0,4 mg/kg

Voie veineuse : 0,2 - 0,3 mg : kg/kg (injection en 5 minutes)

Les voies IM et sous-cutanées sont déconseillées (douleur liée à l'effraction cutanée)

Morphine

Voie veineuse : 0,1 mg/kg puis 0,025 mg/kg toutes les 5 minutes jusqu'au soulagement de l'enfant

Voie orale : 0,5 mg/kg puis 0,2 mg/kg toutes les 30 minutes jusqu'au soulagement

ANNEXE 11 : Tableau récapitulatif du devenir des grossesses de parturientes atteintes d'ostéogenèse imparfaite, établi par la fondation américaine en faveur des personnes touchées par cette maladie, en fonction des cas rapportés dans la littérature [21]

auteur	type OI	âge maternel	parité	DAN Radio / Echo	compli° pdt grossesse	compli° per partum	compli° post partum	DFF	mode d'accl	terme/poids de l'enfant	état de l'enfant
Greyman JP1962	M	19	1		0	0	0		VBS	T / 4040g	SB
Plummer 1982	M	27	1	Rx : os grêles	0	0	0		VBS	41 / 3600	SB, Fracture fémur
Carlson JW 1993	M	27	1		MAP	0	0		VBS	37 / ?	OI Type I
					FCS					8SA	
			2		MAP	?	?		VBS	T / 3090	non atteint
			3		0	0	0		VBS	38 / 3000	non atteint
Tsipouras 1987	M	18	1	Ponction de villosités choriales à 8SA : RAS	MAP 28SA	?	?		C	34 / 2100	non atteint
Chamnanak, 1982	M	18	1	Echo à 24SA : et 28 SA Fémur courbé,	0	0	?		C	38 / 2600	SB, ostéoporose, crâniotabès avec os wormiens: OI
Sanguineta 1987	S	28	1	radio : os courbés et fractures anciennes crâne mal minéralisé,	Difficultés respiratoires en décubitus Prééclampsie	0	hémorragie à H72	oui	C	36	fracture de l'humérus; crâniotabès avec os wormiens: OI
Phillips D 1982	S	21	1	Echo : déformations des fémurs	0	?	?		C	34 / 1685	OI type III
Willard 1993	S	?	1		Diminution de la capacité respiratoire	Difficultés respiratoires en décubitus	0		Hystérectomie	24SA / ?	?
Bender S. 1965	S	34	1		Diminution de la capacité respiratoire	0	0		Hystérectomie	16SA	non atteint

S= sévère ; M= modérée ; SB= sclérotiques bleues ; C= césarienne ; VBS= voie basse spontanée ; FCS= Fausse couche spontanée ; T= Terme
DFP= Disproportion foeto-pelvienne ; DAN= Diagnostic anténatal ; MAP= Menace d'accouchement prématuré

BIBLIOGRAPHIE

[1] ANNEQUIN, Daniel. *Prise en charge de la douleur lors d'une fracture chez l'enfant porteur d'ostéogenèse imparfaite.* L'ostéogenèse imparfaite: Maladie des os de verre/ Pierre Verhaeghe. 2ème édition. Paris : Frison Roche, 1999, p. 54-58

[2] BOUHASSOUN N., CATANZARIT J.F., THEVENON A. *Douleurs ostéo-articulaires favorisées par la grossesse*. Lombalgies et grossesse. Rev. Rhum. 5ed.Fr, 1998, 65 (3 bis)

[3] BUNEL-THIRION, Cécile. *Le conseil génétique pour l'ostéogenèse imparfaite: bilan de 10 années de consultation de génétique de Rennes (1987-1996).* Th : Med. : Rennes I : 1999, 203 p.

[4] CARLSON Jay W., HARLASS Frederick E. *Management of osteogenesis imperfecta in pregnancy: A case report.* The journal of reproductive Medicine,march 1993, vol. 38, n° 3

[5] CHEVREL G. *Enfin un essai thérapeutique dans l'ostéogenèse imparfaite chez l'adulte.* OI INFOS, Journal de l'ostéogenèse imparfaite, octobre 1998, n° 28, p. 7. Disponible sur : http:// www.aoi.fr

[6] CHEVREL, Guillaume. *Osteogenesis imperfecta*. Orphanet encyclopedia, june 2004, 6 p. Disponible sur: http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-OI.pdf

[7] CHEVREL, Guillaume. *Ostéogenèse imparfaite de l'adulte, étude absorptiométrique et thérapeutique*. Th : Med.: Lyon I: 1996, p. 1- 40

[8] CHO E., DAYAN S.S., MARX G.F. *Anesthesia in a parturient with osteogenesis imperfecta*. British Journal of Anesthesia, 1992, 68, p. 422-423

[9] CUNNINGHAM Anthony.J, **DONNELLY Maria, COMERFORD James.** *Osteogenesis Imperfecta: Anesthetic Management of a Patient for Cesarean Section: A Case Report.* Anesthesiology, 1984, 61, p. 91-93

[10] DI LIETO Andrea, POLLIO Fabrizio, DE FALCO Marianna. *Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis iperfecta : Relationship with recurrent uterine rupture inpregnancy.* Am. J obstet.Gynecol, august 2003, vol. 189, n° 2

[11] DAMEN Léonie, MUZAFFER BUYRUK H., GÜLER-UYSAL Füsun. *Pelvic pain during pregnancy is associated with asymetric laxity of the sacroiliac joints*. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, november 2001, vol 80, issue 11, p. 1019

[12] DOIDY Ch., FERRON A. *Le nourrisson O.I. : conseils pratiques pour le quotidien.* L'ostéogenèse imparfaite: Maladie des os de verre/ Pierre Verhaeghe. 2ème édition. Paris : Frison Roche, 1999, p. 215-223

[13] DUPONT, Véronique. *L'ostéogenèse imparfaite.* Th : Pharma. : 2004, p. 4-30, 100-104

[14] DUPUY, Patrick. *Ostéogenèse imparfaite et peau.* L'ostéogenèse imparfaite: Maladie des os de verre/ Pierre Verhaeghe. 2ème édition. Paris : Frison Roche, 1999, p. 162-165

[15] FASSIER, Françoise. *L'enclouage télescopique : technique, avantage, incidents.* L'ostéogenèse imparfaite: Maladie des os de verre/ Pierre Verhaeghe. 2ème édition. Paris : Frison Roche, 1999, p. 71-76.Images radiologiques disponibles sur : http://srvsofcot.sofcot.com.fr/Apcort/CONF/99_70/art14/ART14_i.htm

[16] GLORIEUX, Francis H. *Biopsie osseuse : Classification fiable et suivi objectif.* L'ostéogenèse imparfaite: Maladie des os de verre/ Pierre Verhaeghe. 2ème édition. Paris : Frison Roche, 1999, p. 51-53

[17] GONDRY Jean, MATHIEU Michèle. *Diagnostic anténatal de l'ostéogenèse imparfaite.* L'ostéogenèse imparfaite: Maladie des os de verre/ Pierre Verhaeghe. 2ème édition. Paris : Frison Roche, 1999, p. 51-53

[18] KREPS-SELLAM Monique, KREPS Françoise. *L'ostéogenèse imparfaite à travers l'histoire…en quelques dates*. L'ostéogenèse imparfaite: Maladie des os de verre/ Pierre Verhaeghe. 2ème édition. Paris : Frison Roche, 1999, p. 18-19

[19] MADI, Faouazi. *Le devenir orthopédique. Cas cliniques commentés.* Ostéogenèse imparfaite : qu'advient-il après l'enfance ? Devenir à l'âge adulte. OI Infos, journal de l'ostéogenèse imparfaite, avril 2004, n°50 spécial, p. 6-9

[20] MAROTEAUX P. *Ostéochondrodysplasies*. Les maladies osseuses de l'enfant. 3ème édition, 1995, p.165-176

[21] MESSIAEN D. *La grossesse chez la femme atteinte d'O.I. Accompagnement et prise en charge*. Mémoire de fin d'étude pour l'école de sage-femme. Hôpital Foch, Suresnes : 1998

[22] MOUCHEL J. *Conséquences potentielles de la grossesse et de l'accouchement sur la statique pelvienne*. Groupement Européen de Périnéologie, Réseau Sécurité naissance dans les pays de la Loire, 16 Août 2000. Disponible sur : http://www.perineology.com

[23] MUNNS Craig FJ., RAUCH Frank, WARD Leanne, GLORIEUX Francis H. *Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: A case report of two cases*. Journal of Bone and Mineral Research, october 2004, vol. 19, n° 10, p. 1742-47. Disponible sur: http://www.jbmr-online.com/fulltext/01910/17420/JBMR0191017420_doc.html

[24] NGUYEN S.H. *L'os*. Manuel d'anatomie et de physiologie, Chapitre 11. 3ème édition. Paris : Lamarre, 2005, p. 134-143

[25] NAJI, Afif. *Actualités de l'Ostéogenèse imparfaite en 2002 : revue de la littérature*. Th : Med. : Strasbourg: 2002, p. 4-33, 44-52

[26] PANSKY Ben. *Embryologie humaine*. Ellipse, 1986, p.31-53, p.168-183

[27] OSTEOGENESIS IMPERFECTA FOUNDATION. *OI Issues : Pregnancy considerations for women with OI*. 6p. Disponible sur: http:// www.oif.org

[28] OSTEOGENESIS IMPERFECTA FOUNDATION. *OI Issues: Nutrition.* 5p. Disponible sur: http:// www.oif.org

[29] RAILLARD-MAGNE, Camille. *L'ostéogenèse imparfaite. A propos de deux cas repérés en anténatal.* Th : Med. : Lorient : 2000, p. 67-86

[30] RAUCH F., GLORIEUX F.-H. *Osteogenesis imperfecta*. Lancet, 2004, 363: 1377-85

[31] ROGER, Valérie. *Diagnostic anténatal de l'ostéogenèse imparfaite.* Th :Med. :Bordeaux II : 1997, p.51-97

[32] SCHAEFFER, Véronique. *Gynécologie et accouchement de la femme OI.* Ostéogenèse imparfaite : qu'advient-il après l'enfance ? Devenir à l'âge adulte. OI Infos, journal de l'ostéogenèse imparfaite, avril 2004, n°50 spécial, p. 13-15

[33] SILLENCE D.O., SENN A., DANKS D.M. *Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta*. J.Med. Genet., 1979, vol 16, p. 101-106

[34] SHARMA A., GEORGE L., ERSKIN K. *Osteogenesis imperfecta in pregnancy : Two cases reports and review of literature.* Obstetrical and Gynecological Survey, 2001, vol. 56, n° 9

[35] TANGUY, Danielle. *Le rachis OI.* Ostéogenèse imparfaite : Maladie des os de verre. OI Infos, journal de l'ostéogenèse imparfaite, avril 2003, n° 46 spécial, p. 20-23

[36] THOULON J.-M. *Petits maux de la grossesse*. Encycl. Méd. Chir., Gynécologie-Obstétrique, 5-012-A-20, p.5

[37] VAN DER REST, Michel. *L'ostéogenèse imparfaite : Mécanisme, Transmission*. AOI, 1999, Frison Roche, 2ème édition. Disponible sur : http://aoi.asso.fr

[38] VENDITTELLI, Françoise. *Le syndrome douloureux pelvien gravidique.* Syndrome douloureux abdomino-pelvien pouvant motiver une consultation en urgence au cours d'une grossesse. Corpus medical PDA, septembre 2003, n° 196. Disponible sur : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/gyneco/obstetr/196/lecon196.html#T6.

[39] VERNIQUET-TURQUIER, Anne. *A propos d'une observation de grossesse chez une parturiente atteinte d'ostéogenèse imparfaite.* Th : Med. : Caen : 1996, 128p.

[40] VOGEL Tracey M., RATNER Emily F., THOMAS Robert C. *Pregnancy Complicated By Severe Osteogenesis Imperfecta: A Report Of Two Cases.* Anesth. Analg., 2002, 94, p. 1315-1317

[41] WECHSLER B., JANSE-MAREC J., PECHERE J.-C. *Pathologies maternelles et grossesse*. MEDSI/ McGraw-Hill, 1988, p.261-272, 286-290

GLOSSAIRE

A.D.N. : Acide désoxyribonucléïque

B.I.P. : Diamètre bipariétal

D.A.N. : Diagnostic anténatal

D12-L1 : vertèbres dorsale 12 et lombaire 1

D.M.O. : Densité minérale osseuse

D-Pyr : Desoxy-pyridinoline

g/jr : grammes par jour

g/l : grammes par litre

H.L.P. : Hormone lactogène placentaire

I.M.G. : Interruption médicale de grossesse

J3 : Troisième jour après la naissance

L.P. : Lente propagation

M.A.P. : Menace d'accouchement prématuré

O.I. : Ostéogenèse imparfaite

P.M.I. : Protection maternelle et infantile

P.T.H. : Hormone parathyroïdienne

Pyr : Pyridinoline

R.C.I.U. : Retard de croissance intra-utérin

S.A. : Semaines d'aménorrhées

U.I. : Unités internationales

RESUME

L'ostéogenèse imparfaite est une maladie génétique héréditaire rare, découlant d'une synthèse osseuse anormale. Elle reste mal connue des professionnels de la maternité. Or, les progrès de la médecine ayant permis une meilleure prise en charge des patients atteints, il est possible que nous soyons plus souvent confrontés à des parturientes atteintes d'OI dans l'avenir.

Le cas d'une patiente atteinte d'OI, rencontrée en cours de travail a suscité notre intérêt.

Aussi, après un rappel embryologique, anatomique et physiologique du système osseux, et une description des pathologies osseuses rencontrées parfois au cours de la grossesse, nous avons exposés la physiopathologie de l'OI.

Enfin, après l'étude d'une revue de la littérature et du cas de Madame G., nous nous sommes attachés à proposer une prise en charge globale de la grossesse, de la conception au post-partum.