



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Acide zolédronique (ZOMETA®) :

Evaluation de l'efficacité et de la sureté à court et moyen terme

dans le traitement des ostéoporoses pédiatriques

Présentée et soutenue publiquement le 18 février à 18heures
au Pôle Formation

Par Aline VALLE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Louis VALLEE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur François DUBOS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jacques WEILL

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
AVERTISSEMENT	5
TABLE DES MATIERES	6
TABLE DES ILLUSTRATIONS	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
A. GENERALITES	15
B. PHYSIOLOGIE OSSEUSE NORMALE	16
A. COMPOSITION DE L'OS	16
i. <i>Trame protéique</i>	16
ii. <i>Phase minérale</i>	17
B. STRUCTURE DU TISSU OSSEUX.....	17
i. <i>Texture osseuse</i>	17
ii. <i>Architecture de l'os</i>	18
C. CELLULES OSSEUSES.....	18
i. <i>Ostéoclastes</i>	19
ii. <i>Ostéoblastes</i>	19
iii. <i>Ostéocytes</i>	19
iv. <i>Cellules bordantes</i>	19
D. MODELAGE OSSEUX	20
i. <i>Ossification endochondrale</i>	20
ii. <i>Ossification membranaire</i>	20
E. REMODELAGE OSSEUX.....	20
i. <i>Phase d'activation</i>	21
ii. <i>Phase de résorption</i>	21
iii. <i>Phase de réversion</i>	21
iv. <i>Phase de formation</i>	21
v. <i>Phase quiescente</i>	22
F. REGULATION DU REMODELAGE OSSEUX	22
i. <i>Facteurs locaux</i>	22

ii.	<i>Facteurs systémiques</i>	23
iii.	<i>Adaptation à la contrainte mécanique</i>	26
iv.	<i>Adaptation aux apports énergétiques</i>	26
G.	EXPLORATIONS BIOLOGIQUES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET DU REMODELAGE OSSEUX	27
i.	<i>Métabolisme phosphocalcique</i>	27
ii.	<i>Remodelage osseux</i>	28
C.	BIPHOSPHONATES	30
A.	GENERALITES	30
B.	MOLECULE	30
C.	MODE D’ACTION DES BP	32
i.	<i>Action sur les ostéoclastes</i>	32
ii.	<i>Autres actions</i>	33
D.	FORME PHARMACOLOGIQUE	34
i.	<i>Formes intraveineuses</i>	34
ii.	<i>Biphosphonates oraux</i>	34
E.	EFFETS CLINIQUES	34
F.	EFFETS SECONDAIRES	35
i.	<i>Immédiats</i>	35
ii.	<i>Effets secondaires à moyen et long terme</i>	36
D.	OSTEOPOROSE DE L’ENFANT	37
A.	DEFINITION.....	37
B.	ETIOLOGIES DES OSTEOPOROSSES DE L’ENFANT.....	37
C.	METHODES D’EVALUATION : IMAGERIE	39
i.	<i>Absorptiométrie biphotonique (DXA)</i>	39
ii.	<i>Radiographies de squelette</i>	40
iii.	<i>Autres techniques d’évaluation</i>	40
D.	TRAITEMENT DE L’OSTEOPOROSE	41
i.	<i>Mesures préventives</i>	41
ii.	<i>Mesures médicamenteuses</i>	42
E.	OSTEOGENESE IMPARFAITE	43
A.	DEFINITION.....	43
B.	CLASSIFICATION DE SILLENCE.....	43
i.	<i>Ol type I</i>	43
ii.	<i>Ol type II</i>	43
iii.	<i>Ol type III</i>	44

iv.	<i>OI type IV</i>	44
v.	<i>Autres types d'OI</i>	44
C.	SIGNES EXTRA-OSSEUX.....	44
D.	GENETIQUE.....	45
E.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	45
F.	TRAITEMEN.....	45
F.	OSTEOPOROSE D'IMMOBILISATION.....	46
A.	DEFINITION.....	46
B.	FACTEURS FAVORISANT LES FRACTURES.....	46
i.	<i>Facteurs mécaniques</i>	46
ii.	<i>Facteurs nutritionnels</i>	47
iii.	<i>Facteurs médicamenteux</i>	47
iv.	<i>Autres facteurs</i>	47
C.	PREVENTION DES FRACTURES.....	48
i.	<i>Mesures générales</i>	48
ii.	<i>Mesures physiques</i>	48
iii.	<i>Médicamenteux</i>	48
D.	DOULEURS OSSEUSES.....	48
i.	<i>Généralités</i>	48
ii.	<i>Prise en charge des douleurs</i>	49
G.	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	49
A.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	49
B.	OBJECTIFS SECONDAIRES.....	49
	MATERIELS ET METHODES.....	50
A.	PATIENTS.....	50
A.	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES SUJETS.....	50
B.	FLOW-CHART.....	51
B.	PROTOCOLE.....	51
C.	PARAMETRES RECUEILLIS.....	52
A.	CONCERNANT LES DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	52
i.	<i>A l'introduction du traitement</i>	52
ii.	<i>A 2 ans et 4 ans du début du traitement</i>	53
B.	LES PARAMETRES BIOLOGIQUES : A L'INTRODUCTION, A 2 ANS ET A 4 ANS DU DEBUT DU TRAITEMENT.....	53

C.	L'IMAGERIE : A L'INTRODUCTION, A 2 ANS ET A 4 ANS DU DEBUT DU TRAITEMENT.....	53
D.	DESCRIPTION DES CRITERES DE JUGEMENT.....	54
A.	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : EFFICACITE DES PERFUSIONS D'AZ.....	54
B.	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE.....	54
i.	<i>Indications du traitement</i>	54
ii.	<i>Sureté du traitement</i>	55
E.	ANALYSES STATISTIQUES	56
	RESULTATS	57
A.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	57
B.	INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR ACIDE ZOLEDRONIQUE.....	61
C.	DEVENIR DES PATIENTS A 2 ET 4 ANS	63
A.	DEVENIR A 2 ANS.....	63
B.	DEVENIR A 4 ANS.....	64
C.	NOMBRE DE CURES	65
D.	EFFICACITE DU TRAITEMENT A 2 ET 4 ANS	66
A.	CLINIQUE	66
i.	<i>Succ� du traitement</i>	66
ii.	<i>Fractures</i>	67
iii.	<i>Douleurs</i>	68
B.	BIOLOGIQUE : MARQUEURS DE REMODELAGE OSSEUX	70
C.	IMAGERIE	71
i.	<i>Evaluation radiologique</i>	71
ii.	<i>Absorptiométrie biphotonique</i>	72
iii.	<i>Index corticodiaphysaires</i>	73
iv.	<i>Tassements vertébraux</i>	74
E.	SURETE DU TRAITEMENT.....	74
A.	EFFETS SECONDAIRES.....	74
B.	EFFETS SECONDAIRES IMMEDIATS.....	75
i.	<i>Hypocalcémie</i>	75
ii.	<i>Syndrome pseudo-grippal</i>	75
iii.	<i>Autres effets secondaires majeurs</i>	76
C.	EFFETS SECONDAIRES A MOYEN TERME.....	77
i.	<i>Sur-correction</i>	77

ii. <i>Autres</i>	79
D. CROISSANCE	80
DISCUSSION.....	81
A. PRINCIPAUX RESULTATS : EFFICACITE DU TRAITEMENT	81
A. GLOBALE.....	81
B. EFFICACITE DU TRAITEMENT SELON L'INDICATION	81
i. <i>Choix du critère de jugement principal</i>	81
ii. <i>Efficacité sur les Fractures</i>	82
iii. <i>Efficacité sur les douleurs osseuses</i>	82
iv. <i>Prévention</i>	83
C. PAR ETIOLOGIE	84
i. <i>Population</i>	84
ii. <i>Ostéogénèse Imparfait</i>	85
iii. <i>Ostéoporose d'immobilisation</i>	86
iv. <i>Autres étiologies</i>	87
C. EFFICACITE RADIOLOGIQUE	89
i. <i>Absorptiométrie biphotonique</i>	89
ii. <i>Tassements vertébraux</i>	90
D. EVALUATION BIOLOGIQUE DU REMODELAGE OSSEUX	90
B. SURETE DU TRAITEMENT.....	91
I. GLOBALE.....	91
II. IMMEDIATE	91
i. <i>Hypocalcémie</i>	91
ii. <i>Syndromes pseudo-grippaux</i>	92
iii. <i>Autres</i>	93
iv. <i>Comparaison avec la littérature</i>	94
III. A MOYEN TERME	95
i. <i>Croissance</i>	95
ii. <i>Sur-correction de la DMO et complications osseuses</i>	95
iii. <i>Ostéonécrose de la mâchoire</i>	96
iv. <i>Grossesse</i>	96
C. LIMITES	97
i. <i>Données manquantes</i>	97
ii. <i>Patients non inclus</i>	97

CONCLUSION ET PERSPECTIVES	99
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXE 1 RECOMMANDATIONS POUR LES APPORTS CALCIQUES ET EN VITAMINE D.....	110
ANNEXE 2 : NORMES DU BILAN PHOSPHOCALCIQUE EN FONCTION DE L'AGE.....	111
ANNEXE 3 : NORMES DES CROSS-LAPS SANGUINS EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE	112
ANNEXE 4 : NORMES DES PAL OSSEUSES EN FONCTION DE L'AGE.....	113
ANNEXE 5 : CLASSIFICATION DE SILLENCE, REVISITEE EN 2014	114
ANNEXE 6 : EVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT HANDICAPE : ECHELLE FLACC	115
ANNEXE 7 : EVALUATION DES DOULEURS CHRONIQUES CHEZ L'ENFANT	117

Table des illustrations

FIGURE 1 : DIFFERENTES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX	22
FIGURE 2 : STRUCTURE MOLECULAIRE DES BIPHOSPHONATES ET DU PYROPHOSPHATE INORGANIQUE	31
FIGURE 3 : DEUX TYPES DE BIPHOSPHONATES EN FONCTION DE LEUR STRUCTURE MOLECULAIRE	32
FIGURE 4 : REPARTITION DES DIFFERENTES ETIOLOGIES DES PATIENTS TRAITES PAR BIPHOSPHONATES	57
FIGURE 5 : REPARTITION DU NOMBRE DE PATIENTS PAR AGE ET PAR ETIOLOGIES AU DEBUT DU TRAITEMENT PAR AZ.....	58
FIGURE 6 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ANNEE DE DEBUT DU TRAITEMENT PAR AZ.....	58
FIGURE 7 : NOMBRE MOYEN DE CURES D'AZ CHEZ LES PATIENTS AGES DE PLUS DE 5 ANS AU DEBUT DU TRAITEMENT	66

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : ETIOLOGIES DES OSTEOPOROSSES DE L'ENFANT (BACHRACH 2009)	38
TABLEAU 2 : ETIOLOGIES DES OSTEOPOROSSES D'IMMOBILISATION.....	59
TABLEAU 3 : DETAILS DES DIFFERENTES ETIOLOGIES DES PATIENTS AYANT UNE AUTRE ETIOLOGIE, SELON LA CLASSIFICATION DE BACHRACH	60
TABLEAU 4 : INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR AZ EN FONCTION DES ETIOLOGIES	61
TABLEAU 5 : DESCRIPTION DES PATIENTS TRAITES A TITRE PREVENTIF	62
TABLEAU 6 : CAUSES D'ARRET DU TRAITEMENT D'AZ A 2 ANS, EN FONCTION DES DIFFERENTES ETIOLOGIES	64
TABLEAU 7 : NOMBRE DE PATIENTS AYANT PRESENTE DES FRACTURES ET NOMBRE MOYEN DE FRACTURES PAR PATIENT A L'INTRODUCTION, A 2 ANS ET A 4 ANS DE TRAITEMENT, EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE	67
TABLEAU 8 : NOMBRE DE PATIENTS RAPPORTANT DES DOULEURS A L'INITIATION DU TRAITEMENT, A 2 ANS ET A 4 ANS DE TRAITEMENT PAR AZ.....	68
TABLEAU 9 : REPARTITION DES LOCALISATIONS DES DOULEURS OSSEUSES CHEZ LES PATIENTS	69
TABLEAU 10 : PARAMETRES BIOLOGIQUES DU BILAN PHOSPHOCALCIQUE ET DU REMODELAGE OSSEUX A L'INITIATION DU TRAITEMENT AINSI QU'A 2 ET 4 ANS DE TRAITEMENT	70
TABLEAU 11 : EVALUATION RADIOLOGIQUE A L'INITIATION DU TRAITEMENT, A 2 ANS ET 4 ANS (CHEZ LES PATIENTS QUI ONT POURSUIVI LE TRAITEMENT A 2 ANS) DE TRAITEMENT SELON LES ETIOLOGIES.....	71
TABLEAU 12: EVALUATION RADIOLOGIQUE A L'INITIATION DU TRAITEMENT, A 2 ANS ET 4 ANS (CHEZ LES PATIENTS QUI AVAIENT POURSUIVI LE TRAITEMENT A 4 ANS) SELON L'INDICATION DU TRAITEMENT.....	72
TABLEAU 13 : MOYENNE DES Z SCORES VERTEBRAUX ET CORPS ENTIER A L'INITIATION, A 2 ANS ET A 4 ANS DE TRAITEMENT	73
TABLEAU 14 : EFFETS SECONDAIRES MAJEURS DE L'AZ.....	77
TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT UNE SURCORRECTION DE LA DMO A 4 ANS	79
TABLEAU 16 : INDICATIONS, DOSES, EFFICACITE DE L'ADMINISTRATION DE L'AZ DANS LES SERIES D'OSTEOGENESES IMPARFAITES PEDIATRIQUES.....	86
TABLEAU 17 : INDICATIONS, DOSES, EFFICACITE DE L'ADMINISTRATION DE L'AZ DANS LES SERIES D'OSTEOPOROSSES SECONDAIRES PEDIATRIQUES.....	88
TABLEAU 18 : INDICATIONS, DOSES, EFFETS SECONDAIRES IMMEDIATS ADMINISTRATION DE L'AZ DANS LES SERIES D'OSTEOPOROSSES SECONDAIRES PEDIATRIQUES	94

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

ATP : Adénosine TriPhosphate

AZ : Acide Zolédronique

BP : Biphosphonates

CaSeR : Récepteurs Sensibles au Calcium

DMO : Densité Minérale Osseuse

DXA : Absorptiométrie biphotonique

DS : Déviations standards

EVA : Echelle Visuelle Analogique

GTP : Guanine TriPhosphate

IC : Intervalle de Confiance

ICD : index corticodiaphysaire

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IV : Intraveineux

OI : Ostéogénose Imparfait

PPi : Pyrophosphate Inorganique

PTH : Parathormone

INTRODUCTION

A. Généralités

L'acide zolédronique est un médicament appartenant à la famille des biphosphonates, utilisés depuis 35 ans, au départ pour le traitement des maladies de Paget et des hypercalcémies secondaires aux métastases osseuses. Les premiers biphosphonates utilisés étaient l'etinodrate, le clonodrate et le pamidronate. Les indications furent étendues au traitement de l'ostéoporose, notamment post ménopausique, dans les années 1990. A partir de ce moment, de nombreux autres biphosphonates furent créés et mis sur le marché, notamment l'acide zolédronique. Les indications étaient au départ réservées à une population adulte mais le médicament fut rapidement prescrit également pour le traitement des ostéoporoses de l'enfant. (1)

Les ostéoporoses de l'enfant sont très différentes de celles des adultes. En effet, chez l'enfant, les os sont en perpétuel remaniement afin d'assurer la croissance en longueur et en épaisseur de l'os (modelage osseux) avec l'acquisition d'un pic de masse osseuse en fin de puberté. Tout défaut d'acquisition de ce pic de masse osseuse est responsable d'une fragilité osseuse pouvant être à l'origine d'une ostéoporose.(2) Bachrach définissait deux types d'ostéoporoses chez l'enfant : les ostéoporoses primaires et les ostéoporoses secondaires. Les ostéoporoses primaires, représentées essentiellement par l'ostéogénèse imparfaite et les ostéoporoses idiopathiques juvéniles, sont liées à un défaut qualitatif ou quantitatif de la structure osseuse et notamment du collagène. Les ostéoporoses secondaires représentent un panel de pathologies très hétérogènes qui seront décrites ultérieurement, dont principalement dans notre population lilloise, les ostéoporoses d'immobilisation liées à des désordres neuromusculaires.(3)

Les biphosphonates utilisés par voie intraveineuse (IV) sont le traitement de 1^{er} intention dans le traitement des ostéoporoses de l'enfant, en plus du traitement étiologique dans le cas des ostéoporoses secondaires. Il n'existe pas actuellement de consensus sur le choix du biphosphonate à utiliser, ni sur la durée optimale du traitement dans la population pédiatrique (4) , d'autant plus qu'aucun d'entre eux n'a d'autorisation de mise sur le marché en pédiatrie. La plupart des études ont utilisées le pamidronate comme biphosphonate IV de référence, étant le plus ancien et pour lequel les effets et la sureté étaient les mieux connus. Depuis sa mise sur le marché en 2001, notre équipe lilloise utilisait principalement l'acide zolédronique (AZ) dans

le traitement des ostéoporoses pédiatriques en raison de sa puissance (850 fois plus puissant que le pamidronate (5)) et de sa simplicité d'administration (1 injection de 15 minutes deux fois par an, contre 2 à 3 injections en hospitalisation complète tous les 3 mois pour le pamidronate).

Les dernières publications Cochrane sur l'utilisation des biphosphonates pour les ostéogénèses imparfaites (OI) (6) et des ostéoporoses secondaires (7) ne montraient pas de différence en terme d'efficacité clinique (fractures et douleurs) entre l'AZ et le pamidronate. Les effets secondaires n'étaient pas décrits dans ces publications. L'AZ étant beaucoup plus puissant que le pamidronate, notamment en terme de fixation sur l'os, avec un risque potentiel d'effets secondaires plus fréquent et plus sévère, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'efficacité et de la sureté de l'AZ dans notre population de patients lillois ayant reçu l'AZ entre 2001 et 2014 afin de réviser nos pratiques.

B. Physiologie osseuse normale

Le tissu osseux est un tissu conjonctif qui assure des fonctions mécaniques, de soutien et qui a un rôle dans l'homéostasie minérale. Tout au long de la vie, il est constamment détruit et reconstruit au cours des différentes phases du remodelage osseux. Un bon équilibre entre résorption et formation permet de conserver les propriétés mécaniques de l'os.

a. Composition de l'os (8)

L'os est constitué d'une trame protéique sur laquelle se fixe la phase minérale.

i. Trame protéique

Elle est constituée à 90% de fibres de collagène de type I et d'une substance interfibrillaire. La molécule de collagène est composée de 3 chaînes polypeptidiques disposées en hélice. Chaque fibre de collagène est constituée de faisceaux de fibres primitives, elles même constituées de faisceaux de fibrilles. Les fibres sont arrangées de manière parallèle au sein d'une même lamelle osseuse mais leur orientation varie d'une lamelle à l'autre, ce qui confère à l'os sa structure lamellaire.

La substance fondamentale interfibrillaire est constituée de composants variés tels que des glycoprotéines (ostéonectine, ostéopontine, sialoprotéine osseuse), des protéines contenant

des résidus d'acide glutamique carboxylés (ostéocalcine), des phosphoprotéines, des phospholipides, des protéoglycanes, des cytokines et des facteurs de croissance.

ii. Phase minérale

La phase inorganique de la matrice osseuse confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique et représente une importante réserve minérale. Elle représente, en effet, 99% du calcium de l'organisme, 85% du phosphore, entre 40 et 60 % du sodium et du magnésium. Ces minéraux sont incorporés dans les cristaux qui constituent la substance minérale osseuse. Celle-ci est essentiellement composée de cristaux de phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite, disposés dans les espaces interfibrillaires.

b. Structure du tissu osseux

i. Texture osseuse

1. Structure primaire

L'os adulte est constitué d'os lamellaire résultant de l'orientation différente des fibres de collagène entre deux lamelles contigües. Cette texture lamellaire confère à l'os sa résistance mécanique.

L'os tissé ou fibreux est au contraire un os immature, non lamellaire caractérisé par une disposition anarchique des fibres de collagène. Il est synthétisé rapidement et est mécaniquement peu résistant. Il est normalement présent chez l'embryon et l'enfant où il est progressivement remplacé par de l'os lamellaire.

2. Structure secondaire

Le tissu osseux est constitué de la juxtaposition d'unités de bases appelées ostéons. Ils sont centrés sur des vaisseaux sanguins associés à des fibres nerveuses dont la forme dépend du type d'os auquel elles appartiennent (os trabéculaire ou cortical). Leur limite externe est constituée par la ligne cémentante, un peu plus dense en lumière polarisée. Le tissu interstitiel osseux se trouve entre les ostéons et est le fruit du remodelage d'ostéons anciens.

ii. Architecture de l'os

Elle s'organise en quatre compartiments. L'os compact et l'os trabéculaire diffèrent selon l'agencement des lamelles osseuses.

1. Os cortical

Il représente 80% du squelette et constitue la paroi externe de toute pièce osseuse, ainsi que la diaphyse des os longs. Il est formé par la juxtaposition d'ostéons, unités structurales élémentaires de l'os cortical, dans lesquels les lamelles osseuses sont disposées de façon concentriques autour d'un canal de Havers. Dans ces canaux circulent les vaisseaux, canaux eux même reliés entre eux par des canaux transversaux, dits canaux de Volkmann.

2. Os trabéculaire

Appelé également os spongieux, il est constitué d'un réseau tridimensionnel de travées osseuses faites d'unités structurales élémentaires en plaque ou en arches, à texture lamellaire régulière. Entre les travées osseuses, se trouve la moelle osseuse hématopoïétique. Il représente une surface d'échange considérable avec les liquides interstitiels.

3. Endoste et le périoste

L'endoste représente la zone intermédiaire entre l'os cortical et l'os spongieux. L'enveloppe externe de l'os est le périoste.

c. Cellules osseuses

Les cellules osseuses proviennent de la moelle osseuse qui produit deux types de cellules souches :

- les cellules souches de la lignée hématopoïétique qui vont donner les cellules sanguines et immunitaires, dont la lignée monocytes-macrophage qui produisent les ostéoclastes ;

- les cellules souches mésenchymateuses ou stromales, qui sont à l'origine des cellules de la lignée ostéoformatrice (ostéoblastes et chondroblastes) mais aussi des fibroblastes, des adipocytes et des cellules endothéliales.

i. Ostéoclastes

Les ostéoclastes sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Ils sont produits à partir des monocytes-macrophages issus des cellules souches hématopoïétiques et sont riches en enzymes lysosomales. Ils sont localisés au fond des lacunes de résorption au contact de la matrice osseuse calcifiée. A ce niveau, l'ostéoclaste est capable d'acidifier le milieu extracellulaire par la sécrétion de protons, ce qui permet la solubilisation de la fraction minérale. La digestion de la trame organique s'effectue ensuite sous l'action des enzymes protéolytiques contenues dans les lysosomes.

ii. Ostéoblastes

L'ostéoblaste est la cellule sécrétrice des constituants de la matrice organique. Ils tapissent les surfaces osseuses en cours de formation. Leur cytoplasme renferme un appareil de Golgi très développé et de nombreuses mitochondries, témoins d'une synthèse protéique importante. La fonction principale est la synthèse de la trame protéique de l'os (collagène et protéines non collagéniques) et d'extruder des vésicules matricielles tractées le long des fibres de collagène et contenant les éléments susceptibles d'assurer l'augmentation du produit phosphocalcique conduisant à la minéralisation : calcium, phosphore organique, transformé en phosphore inorganique grâce à la phosphatase alcaline. A l'issue de la période de formation, les ostéoblastes se transforment en cellules bordantes ou en ostéocytes.

iii. Ostéocytes

Les ostéocytes proviennent de la transformation de certains ostéoblastes emmurés dans le tissu osseux. Durant cette transformation, ils perdent une grande partie de leurs organites et établissent de nombreux contacts avec les autres ostéocytes et cellules bordantes. Ils interviennent essentiellement dans la transmission des signaux mécanosensoriels et dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement.

iv. Cellules bordantes

Elles recouvrent les surfaces osseuses en quiescence. Leur fonction principale serait d'assurer la communication entre la surface osseuse, l'environnement cellulaire et les

ostéocytes emmurés dans la matrice osseuse. Elles jouent un rôle également durant la phase initiale du remodelage osseux.

d. Modelage osseux

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

i. Ossification endochondrale

Elle assure la formation des os longs chez l'embryon. Les cellules mésenchymateuses se différencient en chondroblastes puis en chondrocytes, responsables de la synthèse d'une matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et collagène de type II qui se calcifie secondairement. Ce cartilage calcifié est envahi de bourgeons vasculaires qui véhiculent les cellules précurseurs des ostéoblastes et ostéoclastes. Les ostéoblastes synthétisent un tissu osseux immature, tissé qui sera résorbé par les ostéoclastes et remplacé par un tissu lamellaire.

ii. Ossification membranaire

Elle siège au niveau des os plats. Les cellules mésenchymateuses se différencient directement en ostéoblastes qui élaborent une matrice osseuse de texture tissée, elle-même progressivement remplacé par un os mature lamellaire.

e. Remodelage osseux

La séquence du remodelage osseux se déroule selon une chronologie bien précise en un même site résultant de l'activité d'une unité multicellulaire de base. Elle débute par une phase d'activation des ostéoclastes qui conduit à une résorption osseuse suivie d'une phase de transition qui aboutit au recrutement des cellules ostéogénitrices, puis à la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse.

A chaque instant, 5% des surfaces inter-corticales et 20% des surfaces trabéculaires sont le siège d'un remodelage. La durée moyenne d'une séquence de remodelage est de 4 à 6 mois.

i. Phase d'activation

En un point d'une surface osseuse quiescente, les cellules bordantes reçoivent un signal d'initiation qui conduit à la dégradation de la fine couche de matrice non minéralisée située sous les cellules bordantes, exposant ainsi la matrice minéralisée à l'action des ostéoclastes.

ii. Phase de résorption

Elle débute par l'activation des précurseurs ostéoclastiques présents dans la moelle osseuse au site de remodelage et conduit leur différenciation en ostéoclastes matures et à leur attachement sur la surface osseuse. L'ostéoclaste crée alors un microenvironnement acide qui permet la dissolution de la phase inorganique. Ensuite, l'ostéoclaste, grâce à son équipement enzymatique, dégrade la fraction protéique de la matrice osseuse. La lacune de résorption créée est appelée lacune de Howship. Cette phase de résorption dure environ 30 jours.

iii. Phase de réversion

La surface osseuse libérée par les ostéoclastes qui correspond au fond de la lacune de Howship, est appelée ligne cémentante. La ligne cémentante est riche en ostéopontine, protéine qui activerait les ostéoblastes. Cette phase aboutit au recrutement des cellules ostéogénitrices dans la moelle osseuse au bout de 1 à 2 semaines.

iv. Phase de formation

Cette phase débute par la prolifération des cellules ostéogénitrices, qui vont tapisser le fond de la lacune de Howship. Les ostéoblastes vont synthétiser les constituants de la matrice osseuse non encore minéralisée, appelée ostéoïde. La vitesse d'apposition de la matrice osseuse est d'environ 2 à 3 $\mu\text{m}/\text{jour}$. Après un délai de 10 à 15 jours, le tissu ostéoïde se minéralise par l'apposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces interfibrillaires du collagène.

La phase de formation se déroule en 2 étapes : une phase rapide appelée minéralisation primaire, et une phase dite de minéralisation secondaire qui se poursuit lentement pendant une durée variable selon la fréquence du remodelage. La durée de la cette phase d'ostéoformation est de 4 à 5 mois.

v. Phase quiescente

Une fois la phase de formation achevée, les ostéoblastes se transforment en cellules bordantes qui vont recouvrir la surface osseuse. Elles demeurent quiescentes jusqu'à une prochaine activation focale des ostéoclastes.

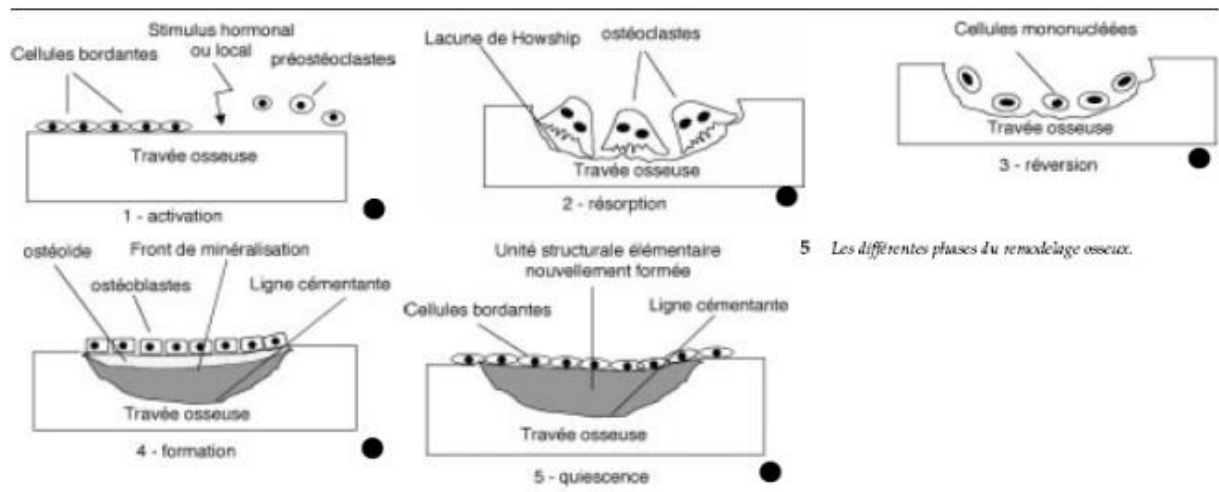


Figure 1: Différentes phases du remodelage osseux

f. Régulation du remodelage osseux (9)

i. Facteurs locaux

Ils sont produits essentiellement par les ostéoblastes et les cellules du microenvironnement environnant.

1. Système RANK ligand / ostéoprotégrine

La cytokine RANKL, sécrétée par les ostéoblastes, se fixe sur son récepteur spécifique RANK au niveau des ostéoclastes et stimule la résorption osseuse : en favorisant la survie, la différenciation et l'activité enzymatique des ostéoclastes. L'ostéoprotégrine est un antagoniste naturel de RANKL et bloque l'effet de RANKL sur les ostéoclastes. Le système RANK L/ ostéoprotégrine est l'un des médiateurs majeurs de la communication entre les ostéoblastes et les ostéoclastes. La plupart des hormones et cytokines qui modulent la résorption osseuse agissent en partie par cette voie.

2. TGF β (Transforming Growth Factor Beta)

Il constitue l'un des facteurs de croissance le plus abondamment stockés dans la matrice osseuse. Il est sécrété par les ostéoblastes et peut agir sur les ostéoclastes en inhibant leur prolifération, leur formation ou sur les ostéoclastes matures en induisant leur apoptose.

3. Prostaglandines

Produites localement par les ostéoblastes, leurs effets sur le métabolisme osseux avec des effets stimulants ou inhibiteurs de la formation et de la résorption, sont multiples et dépendent de leurs doses et de leurs modes d'administration.

4. IGF1 (insulin- like growth factor)

Le tissu osseux est riche en IGF qui ont une action mitogène sur les ostéoblastes. Ils stimulent la différenciation ostéoblastique en augmentant la transcription de collagène, d'ostéocalcine, ainsi que la production de cytokines.

5. Autres

De nombreux autres facteurs de croissance et polypeptides, impliqués dans les processus inflammatoires, peuvent jouer un rôle de messenger. Ils sont circulants et peuvent agir de manière autocrine ou paracrine.

ii. Facteurs systémiques

1. Hormones calciotropes (9)

i. Parathormone / Récepteurs sensibles aux calcium

Sécrétée par les glandes parathyroïdes, la parathormone (PTH) est essentielle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux. L'hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH grâce aux récepteurs sensibles au calcium (CaSeR) exprimée par les parathyroïdes qui stimule elle-même la résorption osseuse en augmentant notamment le nombre et l'activité des ostéoclastes. La stimulation de la résorption osseuse aboutit à une majoration de la dissolution de la phase inorganique entraînant une libération du calcium osseux et ainsi à corriger l'hypocalcémie. La PTH a également un effet indirect en stimulant la production d'interleukine 6, d'IGF et en modulant l'action de TGF β . Elle stimule également la synthèse

rénale du calcitriol à partir de la 25 OH vitamine D circulante et augmente la réabsorption tubulaire du calcium.

ii. *Vitamine D* (10)

Sa fonction physiologique essentielle est d'augmenter la calcémie, de maintenir l'homéostasie des phosphates et de favoriser la minéralisation du squelette. La vitamine D active est la 1,25(OH)₂ vitamine D₃ ou calcitriol. Elle a une double origine : endogène par la synthèse cutanée et exogène par les apports alimentaires et médicamenteux.

Elle stimule l'absorption digestive du calcium et du phosphate. La vitamine D augmente la calcémie en activant la différenciation et l'activité des ostéoclastes et en libérant le calcium à partir de l'os minéralisé. Mais elle inhibe en même temps la synthèse de PTH, ce qui réduit le risque de déminéralisation excessive du squelette.

Elle favorise la minéralisation osseuse par une action locale sur la différenciation et l'activité des ostéoblastes via l'ostéocalcine, le collagène de type I et les phosphatases alcalines.

iii. *Calcitonine*

Elle est synthétisée par les cellules C de la thyroïde, en réponse à la calcémie détectée par les CaSeR et est hypocalcémiante. Elle inhibe la résorption osseuse directement à travers des récepteurs portés exclusivement par les ostéoclastes. Elle agit également sur la réabsorption tubulaire de Calcium.

iv. *FGF23*

Acteur majeur de la régulation du métabolisme phosphocalcique, il est sécrété par les ostéocytes et les ostéoblastes. Il résulte du clivage d'un précurseur par des peptidases dont PHEX. Il inhibe la minéralisation osseuse par son action phosphaturiante et par sa contribution à la baisse de la calcémie par inhibition de la production rénale de 1,25- dihydrocalciférol et de la sécrétion de parathormone.

v. *Sclérostine* (11)

La sclérostine est une protéine anti anabolique du métabolisme osseux, sécrétée essentiellement par les ostéocytes. Elle inhibe l'action des ostéoblastes, en favorisant

notamment leur apoptose. Elle est exprimée différemment en réponse aux contraintes mécaniques, aux protéines de l'inflammation, aux hormones telles que l'œstradiol ou la PTH.

2. Autres facteurs systémiques

i. *Hormones sexuelles*

En dehors des mécanismes calciotropes, les œstrogènes sont les principaux régulateurs hormonaux du remodelage osseux. Ils inhibent l'ostéoclastogénèse en ayant une action sur les ostéoblastes et inhibent la résorption ostéoclastique. Ils inhibent également la synthèse de la cytokine interleukine 6 et de RANK-L par les cellules stromales et ostéoblastiques. La progestérone stimule également la formation osseuse, indépendamment des œstrogènes.

Les androgènes ont des effets sur le tissu osseux de manière indirecte grâce à leur conversion oestrogénique sous la dépendance des aromatasés, largement exprimées par les ostéoblastes. (9)

40 à 50% de la masse osseuse se constituent lors du modelage osseux pendant la puberté. Chez le sujet masculin, la testostérone permet une meilleure apposition de l'os cortical, permettant une expansion progressive des os longs. La minéralisation trabéculaire se fait en parallèle. Il en résulte un os plus large et plus épais, qui est moins à risque de fracture après la période pubertaire.

Chez les filles, la sécrétion d'œstrogènes inhibe l'apposition corticale osseuse et l'épaississement endocortical, ce qui maintient une cavité médullaire étroite avec un contour osseux mince. La minéralisation trabéculaire se majore de manière identique dans les deux sexes. A la fin de la puberté, un os féminin est plus épais qu'avant la puberté et sera moins enclin aux blessures mais ne sera jamais aussi robuste qu'un os masculin. (12)

En cas de retard pubertaire ou d'hypogonadisme, l'absence d'exposition aux hormones sexuelles induit un retard voire une absence de pic d'acquisition de masse osseuse, qui peut être responsable d'une ostéoporose à long terme. (13)

ii. Hormones thyroïdiennes

Elles ont un rôle essentiel dans la formation des os longs et des os plats et sont essentielles à la croissance, la maturation et le maintien de la densité minérale osseuse. Les hormones thyroïdiennes influencent à la fois la formation et la résorption osseuse avec toutefois un effet plus marqué sur la résorption, ce qui explique l'accélération de la perte osseuse chez les patients atteints d'hyperthyroïdie. (14)

iii. Hormone de croissance

Elle a des effets stimulateurs sur la formation osseuse par action directe sur des récepteurs spécifiques ou indirecte en stimulant la production locale d'IGF.

iii. Adaptation à la contrainte mécanique (9)

Les effets des contraintes mécaniques sur la masse et l'architecture du tissu osseux impliquent une modulation du remodelage osseux, répondant au concept de mécanostat. Selon ce concept, il existe en fonction du niveau de contrainte appliqué à l'os, une fenêtre au sein de laquelle le tissu osseux est capable de s'adapter en augmentant l'activité de formation osseuse tout en réduisant de manière découplée la résorption. A l'inverse, dans les situations dans lesquelles le niveau de contrainte est insuffisant ou excessif, il se produit une perte osseuse par le fait d'une balance résorption /formation osseuse défavorable.

Les mécanismes contrôlant ce mécanostat sont complexes. Ils font intervenir différents facteurs locaux, comme les prostaglandines, et mettent en jeu des structures cellulaires mécanoréceptrices, comme le cytosquelette et les molécules impliquées dans l'adhérence des cellules à la matrice osseuse. Les ostéocytes, grâce à leur localisation intra matricielles et au réseau de connexion qu'ils établissent avec les cellules de leur voisinage, semblent les meilleurs candidats pour être les maîtres d'œuvre de cette adaptation.

iv. Adaptation aux apports énergétiques (9)

Le poids corporel est un des déterminants de la densité minérale osseuse et les deux composantes essentielles du poids : la masse grasse et la masse maigre, contribuent à cette interrelation. Les effets de la masse grasse sur le squelette peuvent s'expliquer par

l'augmentation de la charge mécanique sur les os porteurs. La production d'œstrogènes, par aromatisation des androgènes dans l'adipocyte, peut contribuer à ces effets chez les patients obèses. En cas de dénutrition, les carences d'apports en minéraux et en vitamine sont à l'origine d'une mauvaise minéralisation osseuse.

g. Explorations biologiques du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux

i. Métabolisme phosphocalcique (15) (16) (17)

1. Calcium

Le calcium osseux représente 99,9% du calcium total du corps humain, soit environ 1kg chez l'adulte. Les cristaux d'hydroxyapatite renferment 99% de ce calcium et constituent une réserve lentement mobilisable en cas de besoin. Le reste (1%) est complexé sous forme d'un pool calcique rapidement mobilisable pour compenser en quelques dizaines de minutes les variations brutales de calcémie.

Le calcium extracellulaire représente les 0,1 % restants du calcium de l'organisme. Le calcium ionisé (45% du calcium extracellulaire) est la forme active et permet l'homéostasie rapide du calcium. Il régule, en effet, l'excitabilité neuromusculaire et la régulation de la coagulation. Les normes varient en fonction de l'âge mais aussi en fonction des protéines auxquelles il se lie (albumine, protidémie) et du pH environnant, ce qui nécessite parfois la correction des valeurs obtenues. (18) (Annexe 2)

Les concentrations de calcium intracellulaire sont très faibles ($1/1000^{\text{ème}}$ de la calcémie), avec par conséquent, un gradient transmembranaire puissant, favorisant l'entrée cellulaire du calcium, qui est un puissant messenger cytosolique.

L'absorption du calcium se fait au niveau duodénal et jéjunale à la fois de manière passive et de manière active. L'absorption du calcium est très variable (10 à 50% des apports alimentaires), finement régulée par la 25OH vitamine D.

Le turn over osseux joue un rôle important dans l'homéostasie minérale. Chaque jour, chez un adulte sain, 500g de calcium sont mobilisés via la solubilisation des cristaux d'hydroxyapatite dans les zones de résorption osseuse. De manière parallèle, la même quantité

de calcium se dépose au sein de la phase minérale des zones d'accrétion. Tout déséquilibre dans cette balance entraîne une déminéralisation osseuse progressive.

L'élimination du calcium se fait par excrétion rénale. Seul le calcium ionisé est filtré. 98% du calcium filtré est réabsorbé au niveau tubulaire. Ce mécanisme est finement régulé par la 1-25 OH vitamine D, par les CaSR, par la PTH et par les apports alimentaires.

2. Phosphore

Le phosphore est un minéral peu abondant dans l'organisme humain. Sa répartition est très inhomogène : 85% dans l'os et les dents, 14 % dans les tissus mous, 0,4 % dans les hématies et 0,1% sous forme extracellulaire. Le phosphore osseux est un des composants essentiels des cristaux d'hydroxyapatite. En cas de carence, il existe un risque d'ostéoporose et d'ostéomalacie.

Le phosphore extracellulaire se trouve soit sous forme organique, au sein des phospholipides, soit sous forme inorganique. Le phosphore inorganique est celui que l'on dose lors des bilans. Ses normes varient en fonction de l'âge.

L'absorption intestinale se fait au niveau duodénal et jéjunal, à la fois de manière passive au cours du repas et de manière active grâce au symports sodium/phosphore NPT2b. 85% du phosphore inorganique est filtré au niveau du tubule proximal. Son excrétion rénale au niveau du tubule contourné proximal dépend de l'expression des symporteurs NPT2a et NTP2c, modulé par la vitamine D qui augmente l'expression des symporteurs et par la PTH et le FGF 23 qui inhibent l'expression des symporteurs.

ii. Remodelage osseux (19) (20)

1. Résorption osseuse

i. *Hydroxyproline*

Longtemps considéré comme le reflet de la résorption osseuse, l'hydroxyproline est produite par le catabolisme tissulaire et est dans sa grande majorité réabsorbé par les tubules rénaux, puis elle subit le catabolisme hépatique. Son utilisation est aujourd'hui délaissée, car elle est très peu spécifique de l'os et est influencée par les apports alimentaires de collagènes.

ii. Molécules de pontage du collagène osseux

Dans la matrice extracellulaire, les fibres de collagène nouvellement déposées sont stabilisées par les molécules de pontage (cross-links) intra et intermoléculaires. La désoxypyridinoline (D-Pyr) et la pyridoline (Pyr) sont les principales molécules de pontage de l'os. La pyridoline est peu spécifique et présente dans la plupart des tissus. La D-Pyr est la plus abondante dans l'os et considéré comme le marqueur osseux le plus spécifique. En effet, elle est formée au stade finale de la formation des fibrilles collagénique et leur libération sanguine est le reflet de la résorption osseuse uniquement. Elles peuvent être mesurées dans la circulation sanguine ou dans les urines.

iii. Télopeptides associés aux molécules de pontage

Au cours de la résorption ostéoclastique, les Pyr et D-Pyr sont libérées sous formes peptidiques et associées à des fragments des télopeptides C-terminaux (CTX) ou N-terminaux (NTX). Les CTX sériques (cross-laps) sont de bons marqueurs de la résorption osseuse mais varient en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant. (21) (Annexe 3)

2. Formation osseuse

i. Ostéocalcine

L'ostéocalcine est la protéine non collagénique la plus abondante de l'os, sécrétée par les ostéoblastes. Elle constitue un index spécifique de l'anabolisme osseux et de l'activité des ostéoblastes. Son dosage nécessite des précautions particulières : mesure le matin à jeun en raison d'un cycle nyctéméral, congélation rapide du prélèvement en raison de la fragilité de la protéine. Son interprétation doit prendre en compte les variabilités liées à la croissance et les grandes variabilités de dosage selon les fabricants.

ii. Phosphatase alcaline osseuse (PAO)

Les phosphatases alcalines osseuses sont un bon reflet de l'activité ostéoblastique. La fonction exacte des PAO n'est pas clairement identifiée mais elle paraît impliquée dans la minéralisation de la matrice osseuse de l'activité ostéoblastique. Ses valeurs sont influencées par l'âge et le sexe. (22) (Annexe 4)

iii. Peptides du procollagène

Lors de la synthèse collagénique, les polypeptides du collagène I sont synthétisés sous forme de pré-prochaînes α . Le clivage de ces pré-prochaînes libère des polypeptides d'extension Amino (PINP) et Carboxy (PICP) terminaux qui sont libérés dans la circulation sanguine. Le PICP est faiblement corrélé à la DMO rachidienne mais le PINP reflète les variations du taux de synthèse du collagène.

C. Biphosphonates

a. Généralités

Connus comme agents thérapeutiques depuis 40 ans, les biphosphonates (BP) sont utilisés pour le traitement des pathologies osseuses associées à une résorption excessive. Les principales indications chez l'adulte sont la prévention des complications osseuses et ioniques : éviction des fractures pathologiques, des compressions médullaires, des hypercalcémies chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse. L'utilisation des BP s'est progressivement étendue aux patients d'âge pédiatrique, notamment dans l'ostéogénèse imparfaite.

L'etidronate fut le premier biphosphonate utilisé chez l'humain. Depuis, des dizaines de molécules ont été synthétisées et ont pour objectif de trouver le bon équilibre entre une majoration de l'activité anti-résorptive et la prévention de l'inhibition de la minéralisation osseuse.

b. Molécule (5)

Les biphosphonates ont une analogie structurale avec le pyrophosphate inorganique (PPi) mais sont résistants au catabolisme enzymatique et chimique. La figure ci-dessous compare la structure des BP et celle du PPi. Les BP possèdent deux chaînes latérales R1 et R2.

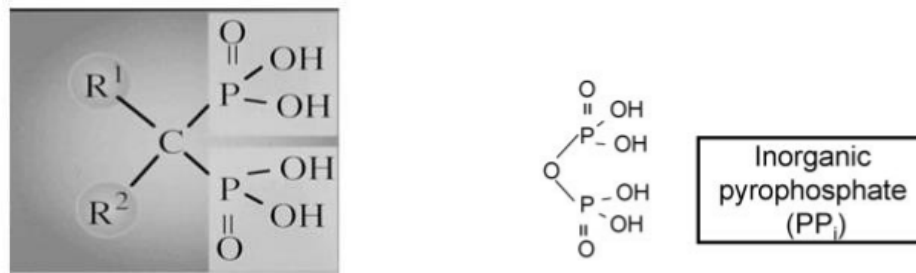


Figure 2 : Structure moléculaire des biphosphonates et du pyrophosphate inorganique

Les biphosphonates utilisés dans notre pratique possèdent sur leur chaîne R1 un groupe hydroxyle (OH). Leur affinité pour l'os minéral et ainsi que leurs capacités de fixation sur l'os sont accrues. C'est ce qui leur confère une sélectivité pour l'os importante et une action rapide.

Lorsque se trouve sur la chaîne R2 un groupe nitrogène, l'activité biologique du biphosphonate est accrue et sa capacité à interagir avec les cellules environnantes est majorée.

Il existe 2 types de biphosphonates classés selon leur chaîne R2 :

- - Les Biphosphonates « simples » ne contenant pas de groupe nitrogène en R2 (clodronate, etidronate)
- - Les Biphosphonates « nitrogénés » contenant un groupe nitrogène en R2 (pamidronate, zoledronate, alendronate, risedronate...)

Les biphosphonates « nitrogénés » sont 10 à 100 fois plus efficaces pour inhiber la résorption osseuse que les biphosphonates « simples » et ceux possédant un anneau hétérocyclique, comme l'acide zolédronique et le risedronate, sont jusqu'à 10 000 fois plus efficaces.

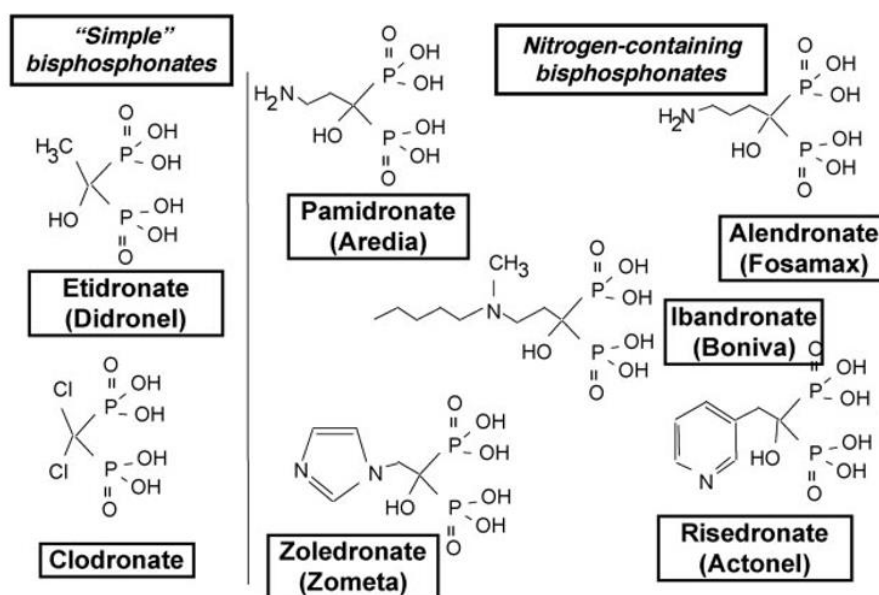


Figure 3 : Deux types de bisphosphonates (simples à gauche ou nitrogénés sur chaîne latérale R2 à droite) en fonction de leur structure moléculaire

c. Mode d'action des BP (5)

Les bisphosphonates ont une forte affinité pour la minéralisation osseuse. Chez le rat, ils sont actifs par voie orale et intraveineuse pour inhiber la calcification des tissus mous tels que le rein, la peau et les vaisseaux et pour inhiber la minéralisation d'os ectopique. Ils empêchent la résorption osseuse en inhibant la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite et en étant adsorbés par la phase minérale osseuse. Ils ont également une action cellulaire sur les ostéoclastes.

i. Action sur les ostéoclastes

Ils inhibent la résorption osseuse grâce à une adsorption sélective aux surfaces minérales et une internalisation par les ostéoclastes. Leurs actions sur les ostéoclastes sont multiples et dose-dépendantes : ils agissent sur le recrutement des ostéoclastes, sur leur différenciation et peuvent induire leur apoptose, ce qui inhibe la résorption osseuse. Les bisphosphonates induiraient également une désorganisation du cytosquelette des ostéoclastes par inhibition de protéine-kinases ou de phosphatases qui régulent la structure du cytosquelette.

Les modes d'actions sont différents dans les 2 groupes de biphosphonates.

1. BP sans groupe nitrogène en R2 :

Ils sont incorporés aux analogues non hydrolysables de l'adénosine triphosphate (ATP) et inhibent ainsi les réactions enzymatiques intracellulaires ATP-dépendantes. L'accumulation intracellulaire de ces métabolites provoquerait un dysfonctionnement des ostéoclastes et aboutirait à leur apoptose. Ils agissent comme des pro-drogues, convertis en métabolites actifs après leur incorporation dans les ostéoclastes.

2. BP avec groupe nitrogène en R2 :

Ils inhibent une enzyme clé : la Farnesyl pyrophosphate synthase dans la voie métabolique mévalonate. Ceci empêche la biosynthèse des composants isoprénoïdes qui sont indispensables aux Guanine TriPhosphate (GTP) binding protéines, telles que Rho, Rac et Rab. Ces GTPases sont des protéines de signalisation indispensables qui régulent de nombreux processus intracellulaires comme l'architecture du cytosquelette, le trafic intracellulaire, l'apoptose de la cellule... La conséquence est l'inhibition de la prénylation (addition de molécule hydrophobique aux autres protéines pour améliorer leur attachement aux membranes cellulaires) et la perte de ces fonctions des protéines régulatrices. Ceci mène à la formation d'ostéoclastes avec une bordure en brosse altérée et donc fonctionnellement inactifs en face des lacunes osseuses, inhibant ainsi la résorption osseuse et favorisant l'apoptose des ostéoclastes.

La composition chimique du groupe R2 influence la capacité d'inhibition de prénylation à différents degrés et module ainsi l'efficacité du biphosphonate.

ii. Autres actions

Les biphosphonates protègent les ostéocytes et les ostéoblastes de l'apoptose, notamment grâce à des signaux extracellulaires médiés par des kinases.

Ils retardent le remodelage métabysaire avec une action à la fois sur l'os et le cartilage, il en résulte un os plus dense, que l'on peut observer en radiologie.

Les biphosphonates sont rapidement éliminés de la circulation sanguine puisque la moitié se fixe dans l'os et l'autre moitié est éliminée dans les urines.(23) L'élimination tissulaire

est très lente lors de la résorption osseuse mais de manière continue, amenant à une faible concentration de traitement actif expliquant leurs effets prolongés.(24)

d. Forme pharmacologique

Il n'existe pas de consensus concernant la molécule à utiliser, la dose et la durée de traitement actuellement (11).

i. Formes intraveineuses

Le pamidronate fut le premier biphosphonate intraveineux utilisé. Le zolédronate est de plus en plus utilisé car il est 850 fois plus puissant que le pamidronate. L'acide zolédronique peut être administré en hôpital de jour en une injection tous les 6 mois plutôt que par deux injections sur deux jours consécutifs en hospitalisation complète tous les 3 mois pour le pamidronate.

L'acide zolédronique possède la plus grande puissance d'inhibition de l'enzyme farnésyle pyrophosphate synthase et la plus forte affinité pour l'hydroxyapatite, amenant à une meilleure efficacité avec une durée d'action prolongée. Ceci peut être expliqué en partie par un recyclage continu du biphosphonate vers la surface osseuse. (5)

ii. Biphosphonates oraux

Les biphosphonates par voie orale tels que l'alendronate et le risedronate ont été largement utilisés pour l'ostéoporose post-ménopausique. Leur utilisation en pédiatrie est actuellement en seconde ligne pour les ostéoporoses de gravité moindre. (24)

e. Effets cliniques

Grâce à l'inhibition de la résorption osseuse, les biphosphonates permettent une augmentation de la densité minérale osseuse avec une action simultanée sur l'épaisseur corticale et une augmentation du nombre de travées osseuses. Ceci rend l'os plus solide, diminuant ainsi le risque de fracture.

Parallèlement, ils diminuent les douleurs osseuses, améliorent la mobilité des patients, leur croissance, développent leur force musculaire, améliorant ainsi leur qualité de vie. (24)

f. Effets secondaires

i. Immédiats

Un effet bien connu des biphosphonates contenant un groupe nitrogène est le syndrome pseudo grippal incluant une fièvre, des vomissements, des douleurs diffuses, parfois un rash. Il survient en général dans les 12 à 24 heures après l'administration, typiquement après la 1^{ère} exposition au traitement, et plus fréquemment en cas d'administration intraveineuse. Les symptômes sont soulagés par de simples antipyrétiques, comme le paracétamol. Le syndrome pseudo grippal ne récidive pas habituellement lors des administrations ultérieures. Ces effets sont médiés par le relargage de cytokines pro inflammatoires, relargage dont le mécanisme n'est pas élucidé à l'heure actuelle. (5) (24)

Un autre effet habituel des biphosphonate est l'hypocalcémie. Elle reflète une inhibition immédiate de la libération du calcium osseux et elle s'accompagne d'une diminution brutale de l'excrétion urinaire du calcium. L'hypocalcémie survient généralement après la 1^{ère} perfusion et est maximale au 3^{ème} jour après la perfusion. L'hypocalcémie est en général asymptomatique mais peut avoir des conséquences majeures telles que des convulsions, laryngospasmes, troubles du rythme cardiaque par allongement du QT.

Il est donc indispensable de veiller à optimiser les apports calciques et vitaminiques (25 OH vitamine D) avant l'administration du traitement et de contrôler le bilan phosphocalcique au 3^{ème} jour après la perfusion pour introduire une éventuelle supplémentation calcique (24). La réalisation préalable d'un électrocardiogramme à la recherche d'un QT long congénital est importante, contre indiquant l'administration du biphosphonate en raison des risques de troubles du rythme induit par l'hypocalcémie.

La phosphatémie et la magnésémie baissent également mais elles ne doivent pas être compensées car elles se normalisent spontanément dans les 5-7 jours qui suivent la perfusion. (10)

ii. Effets secondaires à moyen et long terme

Chaque cure de biphosphonate laisse une fine strie ostéocondensante métaphysaire ou diaphysaire parallèle au cartilage de croissance. L'espace des stries est corrélé à la vitesse de croissance de l'os après la cure et à la durée séparant 2 cures. Ces stries transversales contribuent à la résistance mécanique de l'os. Cependant, les différences de densité osseuse entre ces stries ostéocondensantes et l'os adjacent moins minéralisé peuvent amener à une fragilité osseuse. Des fractures sur ces zones ont été rapportées. (24)

L'administration des biphosphonates de 1^{ère} génération, type étidronate, était associée à des troubles de formation et de minéralisation osseuse (rachitisme vitamino-résistant). Ces effets ne sont plus observés avec les biphosphonates de dernière génération, leur action anti-résorbante étant très supérieure à leur effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse. (10)

Les biphosphonates s'accumulent dans l'os et nécessitent donc un suivi à long terme du fait de leur rémanence (une libération des biphosphonates stockés dans l'os a été démontrée jusqu'à 8 ans après l'arrêt du traitement chez un enfant). Des études semblent montrer que les biphosphonates s'accumulent à l'état inactif dans l'os et qu'ils n'auraient pas d'effet anti-résorptif prolongé à long terme. Il y aurait donc peu de risque qu'ils provoquent une inhibition du turn-over osseux et, par conséquent, peu de risque de fragilisation osseuse à long terme. (5)

Chez l'enfant, des cas de sclérose métaphysaire voire d'ostéopétrose avec fragilité osseuse ont été rapportés chez les patients traités avec de fortes doses de pamidronate. (10)

Chez l'animal, des utilisations prolongées de biphosphonates à fortes doses étaient associées à une majoration des microtraumatismes et de fractures. Chez l'homme, la notion d'os adynamique a été reportée après utilisation prolongée des biphosphonates. En effet, la suppression de la résorption osseuse interfère avec le remodelage osseux avec un risque de fragilisation osseuse à long terme et une mauvaise consolidation des foyers de fractures. (10)

L'ostéonécrose de mâchoire est une complication bien décrite chez les adultes. (25) (26)
Il n'existe pas à ce jour de cas décrit chez l'enfant à notre connaissance.

D. Ostéoporose de l'enfant (3)

a. Définition

Chez l'adulte, l'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse inférieure à - 2,5 déviations standards (DS) par rapport à une référence adulte (T Score). L'ostéoporose est qualifiée de sévère si elle est associée à des fractures.

Chez l'enfant, le diagnostic est plus difficile à établir car la densité minérale osseuse évolue au cours de la croissance. En 2008, un panel d'experts pédiatriques propose que l'ostéoporose soit définie par la présence simultanée d'un élément clinique, les antécédents de fractures, ainsi qu'un élément d'imagerie, le contenu minéral osseux ou une densité minérale osseuse basse. La faible masse osseuse est définie par un Z score $< -2DS$ après ajustement sur l'âge, la taille et le sexe de l'enfant. Il n'a pas été établi de valeur seuil en dessous de laquelle le risque fracturaire est majoré.

Concernant les antécédents de fracture, on considère comme significatifs la présence d'une ou plusieurs fractures des os longs des extrémités inférieures, au moins 2 fractures des os longs des extrémités supérieures ou d'au moins un tassement vertébral.

b. Etiologies des ostéoporoses de l'enfant

Les étiologies principales des ostéoporoses de l'enfant sont listées dans le tableau 1 .

Tableau 1: Etiologies des ostéoporoses de l'enfant (Bachrach 2009)

Causes	Maladies
Ostéoporose primitive	Ostéogénèse imparfaite Ostéoporose des pseudogliomes Maladie d'Elhers Danlos, maladie de Marfan Ostéoporose idiopathique Juvénile
Maladies neuro-musculaires	Polyhandicap, souffrance cérébrale ou maladie dégénérative Myopathies de Duchenne et autres myopathies Spina bifida et paraplégies Immobilisation prolongée Syndrome de Rett
Maladie chronique	Leucémie et cancers de l'enfant Maladies inflammatoires articulaires ou digestives Mucoviscidose Insuffisance rénale VIH Anorexie mentale Autres : Maladie cœliaque, Thalassémie, Transplantation d'organes, Brûlures sévères
Pathologies endocriniennes	Hypogonadisme, syndrome de Turner Déficit en hormone de croissance Syndrome de Cushing Hypo et hyperthyroïdie, Hyperprolactinémie Diabète de type I
Iatrogènes	Corticothérapie Agoniste de la GnRH, Inhibiteurs de l'aromatase Radiothérapie, Ciclosporine, Methotrexate, antiprotéases Anticonvulsivant, lithium, neuroleptiques Héparine LT4 à doses excessives
Erreurs innées du métabolisme	Homocystéinurie Glycogénose Maladie de Gaucher Galactosémie

Les pathologies les plus fréquentes à l'origine de la prescription d'AZ sont l'ostéogénèse imparfaite et l'ostéoporose d'immobilisation secondaire à des maladies neuromusculaires. Ces pathologies sont détaillées dans les parties E et F.

c. Méthodes d'évaluation : imagerie

i. Absorptiométrie biphotonique (DXA) (27) (28)

La DXA est la méthode de référence pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO) chez l'enfant. La DMO correspond à la masse d'hydroxyapatite rapportée à la surface de projection (en g/cm^3). La DXA est basée sur la mesure de la densité surfacique des tissus (tissus mou et os) par la mesure de l'atténuation d'un rayon de faisceau de rayons X à travers les tissus étudiés.

Deux sites sont utilisés préférentiellement chez l'enfant : le rachis lombaire (L1 à L4) et le corps entier. L'interprétation doit prendre en compte le sexe, l'âge, le stade pubertaire et la taille de l'enfant. Les résultats sont donc rendus en Z score qui représente l'écart type de la densité osseuse étudiée par rapport à la moyenne d'une population du même âge alors que le T score représente l'écart type de la densité osseuse étudiée par rapport à la moyenne d'une population au moment du pic de masse osseuse (vers l'âge de 25-30 ans).

Les avantages de cette technique sont la faible irradiation (1 à $5\mu\text{Sv}$), sa rapidité et sa reproductibilité. La principale limite de cet examen est qu'il s'agit d'une projection d'un volume tridimensionnel à partir d'une surface bidimensionnelle. En effet, pour une masse osseuse ayant une même masse volumique mais une épaisseur plus importante, la DMO sera plus grande puisqu'une plus grande quantité de matériel sera projeté sur une même surface. On risque donc de sous-estimer la DMO chez les enfants de petite taille et de la surestimer chez ceux de grande taille. Les autres limites de cet examen sont : la non distinction entre l'os trabéculaire et l'os cortical ainsi que la non appréciation de la microarchitecture osseuse. La valeur pronostique de la DXA en terme de risque fracturaire est mal connue chez l'enfant.

ii. Radiographies de squelette

Bien que les radiographies soient une méthode très imprécise pour quantifier l'ostéoporose, celles-ci sont utilisées en pratique car elles sont faciles d'accès, peu coûteuses avec un taux d'irradiation acceptable. L'ostéoporose peut être estimée par l'index corticodiaphysaire (ICD) mesuré au milieu de la diaphyse du fémur ou de l'humérus. L'ICD est le quotient de la somme de la largeur des corticales divisé par la largeur totale diaphysaire.

Les normes de l'ICD sont comprises entre 0,39 et 0,57 entre l'âge de 18 mois à 50 ans. Chez le nourrisson de moins de 18 mois, l'ICD n'est pas interprétable car entre 0 et 6 mois, la corticale est physiologiquement épaisse, en rapport avec une ostéosclérose physiologique. Entre 6 mois et 18 mois, l'ICD diminue progressivement.

Les radiographies de squelette peuvent remplacer l'absorptiométrie biphotonique pour estimer et suivre l'ostéoporose de l'enfant, notamment lorsque celle-ci ne peut être interprétée par exemple lors de déformations rachidiennes importantes (scoliose), de matériels d'ostéosynthèse ou pour les enfants de moins de 5 ans pour lesquels il n'existe pas de normes de DMO.

iii. Autres techniques d'évaluation (29) (30)

1. Tomodensitométrie

Cette technique est basée sur l'absorption des rayons X et permet une évaluation de la taille, de la géométrie, des densités osseuses avec une distinction entre l'os trabéculaire et l'os cortical. Elle permet d'étudier la microarchitecture osseuse avec le calcul du nombre et de la distribution spatiale des travées osseuses, de l'épaisseur et de la porosité corticale. Il s'agit de techniques prometteuses car elles sont non-invasives et peu irradiantes (environ $3\mu\text{Sv}$) mais réservées pour le moment à la recherche car elles nécessitent des équipements spécialisés et les normes pédiatriques sont peu nombreuses.

2. Ultrasons

On mesure la vitesse de propagation et de l'atténuation de l'onde ultrasonore qui sont corrélées à la DMO et à la résistance osseuse. Néanmoins, cette technique est opérateur-dépendante, est applicable uniquement pour les tissus osseux accessibles facilement (calcanéum, phalange, métacarpe) et il existe très peu de normes pédiatriques.

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet l'étude de la microarchitecture des structures osseuses axiales et périphériques et peut également distinguer les compartiments corticaux et trabéculaires. C'est une technique prometteuse également car non invasive mais son coût et la longue durée d'acquisition des images en restreignent son utilisation dans cette indication.

d. Traitement de l'ostéoporose

i. Mesures préventives (12)

Les mesures générales visant à réduire voire à éliminer les facteurs de risque de fractures chez les sujets à risque ont prouvé leur efficacité sur l'amélioration de la DMO.

Les apports quotidiens de calcium amenés soit par l'alimentation ou soit grâce à des compléments oraux doivent être adaptés aux recommandations pour l'âge de l'enfant mais aussi en fonction de leur pathologies (exemple : malabsorption, mucoviscidose...). Les apports de 25 OH vitamine D peuvent être quotidiens ou trimestriels et doivent suivre les recommandations afin de parvenir à des taux supérieurs à 50nmol/L (ou 20 ng/ml). (31) (Annexe 1)

Un traitement étiologique est mis en place s'il existe, par exemple, le traitement d'un hypogonadisme primaire ou secondaire par des hormones substitutives. La prise en charge d'une hypotrophie ou d'une dénutrition est indispensable pour améliorer le métabolisme osseux, notamment dans le cadre d'une pathologie neuromusculaire ou d'une anorexie mentale. Les traitements par glucocorticoïdes et thyroïdiens doivent être utilisés préventivement à la dose minimale efficace.

Une activité physique régulière, adaptée si besoin est nécessaire pour favoriser le remodelage osseux. En cas d'immobilisation prolongée, la kinésithérapie peut améliorer de façon modeste la DMO également.

ii. *Mesures médicamenteuses* (23) (24)

1. Biphosphonates

Les biphosphonates sont le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention pour le traitement des ostéoporoses de l'enfant.

2. PTH recombinante (teriparatide)

Il agit sur les ostéoblastes et les ostéocytes en augmentant leur activité et en diminuant leur apoptose, tout en promouvant la différenciation des préostéoblastes en ostéoblastes. Il ne peut être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en raison du risque de développement d'ostéosarcome.

3. Inhibiteurs de RANKL

Le denosumab est un anticorps monoclonal ayant un effet similaire à celui de l'ostéoprotégine. Il se fixe sur RANKL et empêche sa liaison sur son récepteur, permettant un traitement ciblé anti résorptif. Il n'y a pas d'étude à moyen et long terme sur la tolérance chez l'enfant.

4. Autres thérapeutiques

De nouvelles molécules visant d'autres cibles sont à l'essai pour le traitement de l'ostéoporose, comme les inhibiteurs des cathepsines K ou les Anticorps monoclonaux anti sclérostine.

a. Inhibiteur des cathepsines K

Les cathepsines K sont des enzymes ostéoclastiques qui permettent la promotion de la dégradation du collagène de type I. Dans les études précliniques, les inhibiteurs de cathepsine K réduisent la résorption osseuse sans suppression de la formation osseuse. Dans les essais chez les femmes ayant une ostéoporose post ménopause, l'odanacatib était bien toléré et améliorait la DMO. Les études en pédiatrie sont en cours.

b. Anticorps anti-sclérostine

La sclérostine est une glycoprotéine produite par les ostéocytes qui inhibe la différenciation des ostéoblastes par action sur la voie Wnt. Chez l'animal, les anticorps anti

sclérostine, Romosozumab, améliore la minéralisation osseuse en favorisant la voie Wnt. Des essais de phase II sont entrepris chez l'adulte.

E. Ostéogénèse imparfaite (OI)

a. Définition

L'ostéogénèse imparfaite est un groupe de maladies génétiques hétérogènes, caractérisée par une faible masse osseuse responsable d'une fragilité osseuse associée à des signes extra-osseux. La prévalence est de 1 personne sur 10 à 20 000 avec un sex ratio de 1, sans prédominance ethnique.

b. Classification de Sillence (32) (33) (18)

Proposée en 1979, elle comporte 4 types reposant sur le degré de sévérité clinique et comportant des particularités cliniques et radiologiques.

i. OI type I

La fragilité osseuse est peu sévère, les fractures débutent à l'âge de la marche. Leur fréquence est inférieure à 2 par an pour diminuer après la puberté. Les tassements vertébraux peuvent apparaître en période péripubertaire, responsables de douleurs et de troubles de la statique rachidienne. La croissance est normale ou inférieure à la normale. Les sclérotiques sont bleutées.

ii. OI type II

Il s'agit de la forme la plus sévère car létale, de diagnostic anténatal le plus souvent. Les nouveaux nés décèdent d'insuffisance respiratoire, secondaire aux déformations thoraciques et de dysfonctionnements cardiovasculaires liés à l'atteinte parenchymateuse. Les os longs sont déformés et très courts. Les os du crane sont très peu visibles en échographie car très peu minéralisés.

iii. OI type III

Cette forme est la plus sévère compatible avec la survie de l'enfant. Les anomalies squelettiques sont nombreuses et sévères : fractures fréquentes anté et post natales, troubles de la statique rachidienne, déformations thoraciques responsables d'insuffisance respiratoire restrictive. Les patients sont de très petite taille et ont une dysmorphie caractéristique. Les sclérotiques sont grisâtres. Le crane est mou à la naissance et se déforme durant les premiers mois de vie. 80% des patients présentent une dentinogénèse imparfaite.

iv. OI type IV

Elle est une forme clinique intermédiaire entre le type I et le type III.

v. Autres types d'OI

La classification de Sillence a été révisée régulièrement depuis les années 1980. En effet, les progrès génétiques ont permis de découvrir, pour le moment, 14 gènes avec différentes mutations amenant à des phénotypes distincts. (34) (annexe 2)

c. Signes extra-osseux

Les manifestations extrasquelettiques sont nombreuses, liées à la mauvaise qualité du collagène de type I :

- Hyperlaxité ligamentaire
- Sclérotiques bleutées
- Dentinogénèse imparfaite liée à un trouble du fonctionnement des odontoblastes (trouble de la coloration dentaire, fragilité dentaire à l'origine de fracture et d'usure prématurée, troubles de l'occlusion dentaire)
- Perte de l'audition (surdité de transmission, mixte ou neurosensorielle)
- Troubles respiratoires par déformations de la paroi thoracique
- Anomalies des tissus vasculaires peu fréquentes, hypertrophie du ventricule Gauche
- Troubles de l'hémostase avec épistaxis et ecchymoses fréquents
- Hypercalciurie, liée à l'hyperremodelage osseux

d. Génétique

Les formes I à IV représentent la majorité des OI (90%) et sont transmises sur un mode majoritairement autosomique dominant et sont liées à des mutations des gènes COL1A1 et COL1A2 (gènes codant pour les chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ du collagène de type 1). (35) Quinze autres gènes, récemment identifiés sont responsables de formes autosomiques dominantes ou récessives d'OI.

e. Physiopathologie (6)

Le collagène de type I est la protéine la plus abondante de l'os et est également présente dans les ligaments, les tendons, les sclères, la dentine et la peau. Une matrice osseuse normale comprend 90% de fibres de collagène de type I et 10% de protéines dites « non collagène ». Les fibres de collagènes sont orientées dans une direction préférentielle avec les cristaux d'hydroxyapatites localisés au sein de cette substance fondamentale. Les cristaux d'hydroxyapatites apportent la rigidité et la force de l'os, alors que les fibres de collagènes apportent la résistance.

Les sujets avec une OI possèdent un collagène moindre de manière qualitative et/ ou de manière quantitative, amenant à une fragilité osseuse importante, à l'origine des fractures et déformations osseuses.

f. Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif de l'OI mais uniquement un traitement symptomatique. Concernant les fractures et les déformations osseuses, des traitements orthopédiques et chirurgicaux sont indiqués associés à une rééducation par kinésithérapie. Un traitement par hormone de croissance est indiqué en cas de mauvais pronostic de taille finale. Une supplémentation vitaminocalcique est administrée en prévention des fractures.

Les biphosphonates intraveineux ou oraux sont utilisés de manière courante en pédiatrie car les études cliniques montrent une amélioration de la densité minérale osseuse (DMO) et certaines études rapportent une diminution du risque de fracture et une amélioration de la vitesse de croissance.

F. Ostéoporose d'immobilisation

a. Définition

L'ostéoporose d'immobilisation touche les enfants ayant un handicap neuromoteur sévère, à l'origine d'une ostéoporose profonde de cause multifactorielle dont la fréquence est mal évaluée. Les conséquences cliniques sont les fractures pour des traumatismes minimes ou lors de transfert et / ou les douleurs fracturaires ou chroniques. Ces effets ont un impact négatif sur la qualité de vie des enfants. (36)

b. Facteurs favorisant les fractures

i. Facteurs mécaniques

Le handicap moteur est associé à une diminution de la mobilité responsable d'une ostéopénie. Le degré de mobilisation et de masse musculaire est clairement corrélé à la masse minérale osseuse chez ces enfants (36). L'os se développe pour résister aux forces mécaniques qui s'exercent sur lui tous les jours. L'ordre de grandeur de ces forces et la capacité du squelette à les ressentir et à y répondre ont une influence majeure sur le contenu minéral osseux ainsi que sur la microarchitecture, contribuant à sa force.

Chez les enfants sains, les pressions exercées sur l'os résultent de l'étirement musculaire et de la croissance osseuse. La mobilité réduite et / ou la faiblesse musculaire sont des causes majeures de réduction de la résistance et de la masse osseuse. L'os est ainsi de plus petite taille avec des corticales amincies et un volume trabéculaire réduit. L'ensemble favorise la survenue de fractures (37). La survenue d'une fracture est un facteur prédictif des fractures ultérieures, l'immobilisation induite par la fracture majorant la diminution de force et de mobilité (13).

ii. Facteurs nutritionnels

Des apports nutritionnels, notamment protéiques, et vitaminocalciques adéquats sont indispensables pour le maintien d'une densité minérale osseuse normale. Or chez les patients ayant un handicap neuromoteur, la malnutrition est fréquente et résulte de l'impossibilité de se nourrir seul, d'un syndrome de dysoralité sensorielle responsable d'un appétit diminué, d'une toux périprandiale liée à des troubles de déglutition ou à un reflux gastro-œsophagien, de troubles du transit (malabsorption, constipation). Le déficit en vitamine D peut être favorisé par des apports oraux insuffisants, une malabsorption liée à des troubles hépatiques ou rénaux ou médicamenteux, à un mode de vie plutôt en milieu intérieur avec une mauvaise exposition solaire. (38) (36)

iii. Facteurs médicamenteux

Tous les traitements antiépileptiques peuvent diminuer la masse osseuse. Les mécanismes invoqués seraient une augmentation du renouvellement osseux par action directe sur les cellules osseuses, la diminution de l'absorption de la vitamine D, l'altération du métabolisme hépatique de la vitamine D.

Les corticothérapies prolongées, utilisées notamment dans les myopathies de Duchenne, favorisent l'ostéoporose en diminuant la masse osseuse et augmentent le risque de fracture vertébrale et de hanche. Ils inhibent la formation osseuse en diminuant le nombre d'ostéoblastes par ralentissement de leur différenciation, en diminuant la synthèse d'ostéocalcine et en diminuant la synthèse d'IGF1 qui prive l'os d'un effet anabolisant puissant. La résorption osseuse est augmentée grâce à une activité ostéoclastique majorée par l'augmentation de synthèse de RANKL et à la répression de la synthèse d'ostéoprotégrine. (33)

iv. Autres facteurs

La puberté retardée, voire incomplète de ces enfants, liée au déficit nutritionnel et à la maladie neurologique, retarde le pic d'acquisition de la masse minérale osseuse et favorise donc l'ostéoporose. (cf : B.f.ii.2.a) (37) Les facteurs génétiques causant la maladie à l'origine du retard neuromoteur peuvent eux-mêmes favoriser l'ostéoporose. (36)

c. Prévention des fractures

i. Mesures générales

Pour maintenir un capital osseux optimal, les apports protéiques et calciques doivent correspondre aux normes pour l'âge et le sexe de l'enfant. En cas d'alimentation orale difficile, la pose d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie percutanée peut améliorer l'état nutritionnel du patient et permettre d'apporter une supplémentation si les apports oraux sont insuffisants. L'apport de vitamine D doit être systématique. (36)

ii. Mesures physiques

L'activité physique quotidienne est indispensable pour le maintien du capital osseux. Les activités de mise en charge permettant la marche ou la verticalisation passive sont associées à une amélioration de la densité minérale osseuse (39). Des résultats similaires ont été montrés avec des traitements par vibrations mécaniques. (40)

iii. Médicamenteux

Les bisphosphonates sont le traitement de 1^{ère} intention pour les fractures dans le cadre des ostéoporoses d'immobilisation.

En cas de retard pubertaire, une correction du statut nutritionnel associée à une induction pubertaire permet d'améliorer le pic d'acquisition de masse osseuse et de réduire le risque d'ostéoporose.

d. Douleurs osseuses

i. Généralités

Des études montrent une fréquence élevée (71, 2%) de douleurs chroniques chez les patients atteints de pathologies neuromusculaires, douleurs qui sont souvent sous estimées par les praticiens mais aussi par les patients. Les localisations de ces douleurs sont la plupart du temps multiples, avec une prédominance pour les membres inférieurs. Il existe souvent un fond douloureux chronique avec des accès d'exacerbations aiguës pouvant être déclenchés par de

nombreux facteurs (par exemple : l'exercice physique, la marche, les séances de kinésithérapie, le stress...). Ces douleurs ont un retentissement important sur la qualité de vie des enfants et des adolescents, amenant à des souffrances psychologiques et à un risque de dépression. (41) La physiopathologie de ces douleurs n'est pas encore connue. Certaines sont d'origine osseuse, d'autres d'origine musculaire ou neuropathique. (42)

ii. *Prise en charge des douleurs* (41) (43)

Outre les traitements symptomatiques des douleurs par des techniques non médicamenteuses (telles que la kinésithérapie, la relaxation, la neurostimulation cutanée...) et les traitements médicamenteux (antalgiques classiques, myorelaxants, traitement des douleurs neuropathiques...), les biphosphonates sont souvent utilisés. La sédation rapide des douleurs quelques jours après son administration permet d'imputer ces douleurs à une origine osseuse.

G. Objectifs de l'étude :

Evaluation de l'efficacité et de la sûreté à court et à moyen terme de l'acide zolédronique dans la population pédiatrique lilloise de 2001 à 2014.

a. Objectif principal :

L'objectif principal de notre étude était l'évaluation de l'efficacité du traitement par l'acide zolédronique sur la survenue de fractures et / ou le soulagement des douleurs osseuses selon l'indication du traitement à 2 ans et à 4 ans du début de traitement.

b. Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires étaient :

- La recherche de paramètres prédictifs de l'efficacité clinique de l'acide zolédronique
- L'évaluation de la sûreté du traitement à court et à long terme, principalement hypocalcémies et états grippaux :
 - o Etude des effets secondaires à court terme : hypocalcémies, syndrome pseudo grippaux, autres
 - o Etudes des effets secondaires à moyen terme : action sur la croissance, ostéopétrose, ostéonécrose de la mâchoire, autres.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, longitudinale, en intention de traiter.

A. Patients

Les patients étaient suivis au sein du service d'endocrinopédiatrie du centre hospitalier régional universitaire de Lille de 2001 à 2014.

a. Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets

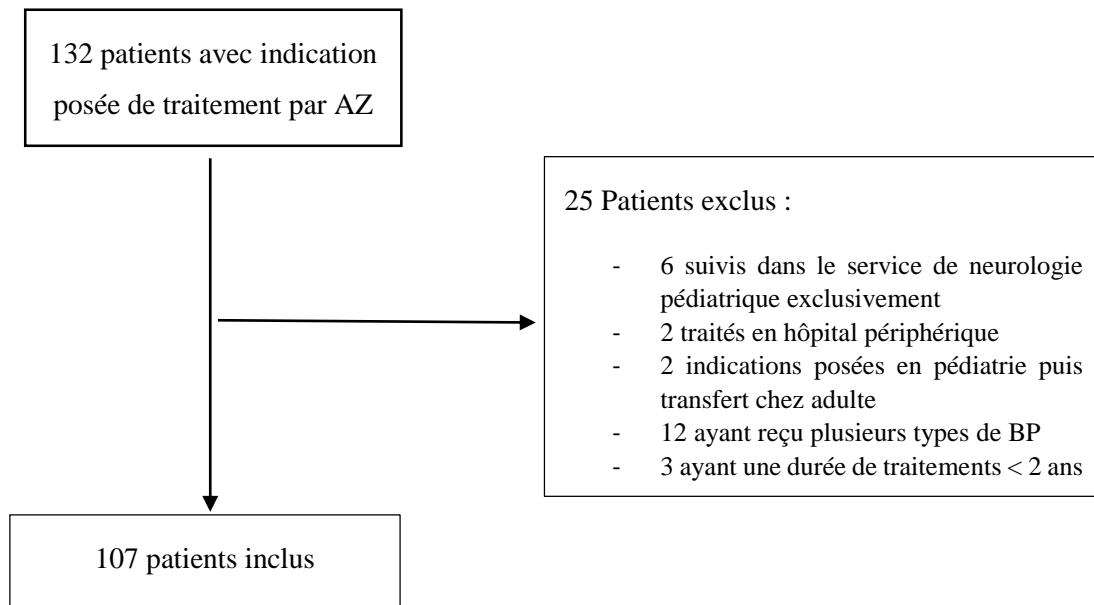
Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Patients de moins de 18 ans au moment de l'indication
- Ayant reçu au moins 1 perfusion d'acide zolédronique
- Suivi par le service d'endocrinologie pédiatrique

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients ayant reçu d'autres biphosphonates (pamidronate, alendronate...) avant l'introduction de l'AZ
- Patients pour lesquels l'indication des cures d'AZ a été posée par le service d'endocrinologie mais qui ont reçu leurs cures dans d'autres hôpitaux ou dans d'autres services du CHRU sans suivi dans le service d'endocrinopédiatrie
- Patients n'ayant pas reçu leur 1^{ère} cure au CHRU de Lille

b. Flow-chart



B. Protocole

Le patient est adressé en consultation d'endocrinologie pédiatrique pour avis concernant la mise en route d'un traitement par acide zolédronique. Après examen clinique, des examens complémentaires biologiques et radiologiques étaient prescrit pour faire le diagnostic étiologique de la fragilité osseuse ou des douleurs osseuses avant la convocation pour la mise en route du traitement en hôpital de jour.

Les patients étaient admis en hôpital de jour pour la perfusion d'AZ. On vérifiait avant l'administration de la perfusion qu'il n'y avait pas d'infection en cours, ni de fracture en cours de traitement. Un bilan phosphocalcique et le dosage de la 25 OH vitamine D était réalisé avant la perfusion.

L'AZ était administré par voie intraveineuse après pose d'une voie veineuse périphérique. Le médicament était apporté par les patients. Il était conditionné en ampoule de 4 milligrammes (mg) sous forme de poudre et était reconstitué avec 5 millilitres (ml) de solution de préparation injectable, fournie avec l'ampoule. Les doses habituelles étaient de 0,025mg/kg tous les 3 mois pour les patients âgés de moins de 5 ans et de 0,05mg/kg (dose maximale : 4mg)

tous les 6 mois pour les patients de plus de 5 ans. Pour la 1^{ère} perfusion, la dose habituelle était divisée par deux pour les patients de plus de 5 ans afin d'améliorer la tolérance des cures. Le volume nécessaire était prélevé et dilué dans du sérum salé isotonique ou du sérum glucosé à 5%. L'injection se faisait sur une durée de 15 minutes. Après l'injection, le patient était surveillé de manière clinique et scopée pendant 1 heure.

On réalisait un électrocardiogramme avant l'injection d'AZ et pendant l'heure de surveillance à la recherche d'un espace QT trop long qui pourrait favoriser la survenue de troubles du rythme cardiaque. Un QT corrigé supérieur à 440 millisecondes contre-indiquait la cure et nécessitait un avis cardiologique.(44) Un bilan de contrôle biologique (calcémie, phosphorémie) était réalisé en externe à 48 heures de la perfusion et était faxé dans le service d'endocrinopédiatrie. Une supplémentation était prescrite en cas d'hypocalcémie ou de carence en vitamine D sur le bilan réalisé lors de la perfusion.

Le patient était convoqué 3 mois plus tard pour les moins de 5 ans et 6 mois plus tard pour les patients de plus de 5 ans. Il recevait 1 semaine avant sa convocation une ordonnance pour réaliser un bilan biologique (25 OH vitamine D, cross-laps sanguins, phosphatase alcalines osseuses) et urinaire (rapport calciurie / créatinurie) en ville afin d'étudier la faisabilité de la cure. Si le rapport calciurie / créatinurie était supérieur à 0,20, la cure était autorisée. En cas de rapport inférieur à 0,20, une supplémentation vitamino-calcique était prescrite pour une durée de 4 semaines avant contrôle du bilan urinaire jusqu'à l'obtention d'un rapport calciurie / créatinurie supérieur à 0,20. Le bilan radiologique était contrôlé tous les 2 ans afin de réévaluer l'intérêt de la poursuite du traitement et la recherche d'effets secondaires.

C. Paramètres recueillis

a. Concernant les données démographiques et cliniques :

i. A l'introduction du traitement

On recueillait les données concernant la date de naissance, les antécédents personnels et familiaux en cas d'OI, l'indication du traitement par biphosphonates (fractures, douleurs, prévention), le type de pathologie pour lequel était indiqué le traitement (OI, ostéoporose d'immobilisation, ostéoporose juvénile idiopathique, ostéoporose génétique, iatrogène, maladie

chronique, endocrinopathie, autre), la date de début du traitement, le nombre de fractures et de tassements vertébraux avant traitement, l'existence de douleurs osseuses et leur localisation. On notait le poids, la taille de l'enfant, l'âge à l'introduction du traitement, la tolérance de la cure immédiate et les effets secondaires (hypocalcémie, syndrome pseudo-grippal, autres effets indésirables).

ii. A 2 ans et 4 ans du début du traitement

On notait le nombre de cures totales, le nombre de fractures depuis l'introduction du traitement, l'existence de douleurs osseuses, leur localisation et l'efficacité de l'acide zolédronique sur les douleurs. On recueillait également le poids, la taille du patient ainsi que les effets secondaires du traitement (hypocalcémie, syndrome pseudo-grippal, autres effets indésirables).

b. Les paramètres biologiques : à l'introduction, à 2 ans et à 4 ans du début du traitement

On récupérait le rapport calciurie /créatinurie, le calcium, le phosphore, les phosphatases alcalines, les cross laps sanguins et la 25 OH vitamine D avant la cure et le bilan de contrôle à 72 heures réalisé au laboratoire de ville comportant la calcémie ainsi que la phosphorémie pour les patients inclus après 2008. On notait la présence ou non d'une supplémentation calcique avant la cure.

c. L'imagerie : à l'introduction, à 2 ans et à 4 ans du début du traitement

On notait la présence d'une imagerie par absorptiométrie biphotonique avec calcul du Z score au niveau vertébral et sur le corps entier (sans le crane). On notait s'il y avait eu des radiographies de l'humérus et du fémur avec le calcul de l'index cortico-diaphysaire et des radiographies du rachis à la recherche de tassements vertébraux.

D. Description des critères de jugement

a. Critère de jugement principal : efficacité des perfusions d'AZ

Les perfusions d'AZ étaient considérées comme efficaces si les deux conditions suivantes étaient réunies :

- Absence de fracture depuis l'introduction du traitement,
- Efficacité de l'AZ sur les douleurs osseuses avec disparition complètes des douleurs ou douleurs récidivantes au bout de quelques mois et soulagées après la cure d'AZ

En outre, on arrêta le traitement devant la normalisation de la DMO et/ou l'arrêt des douleurs osseuses.

Le traitement était considéré comme un échec dans les cas suivants

- Arrêt du traitement en raison de la mauvaise tolérance de l'AZ
- Inefficacité de l'AZ sur les douleurs osseuses
- Survenue de fracture ou de tassement vertébral depuis l'introduction du traitement

b. Critères de jugement secondaire

i. Indications du traitement

Nous avons utilisé la classification de Bachrach pour établir les différents groupes d'étiologies responsables de l'ostéoporose de l'enfant. Parmi les étiologies, nous formions 3 groupes à partir des étiologies les plus fréquentes de notre population : les ostéogénèses imparfaites, les ostéoporoses d'immobilisation et les Autres étiologies regroupant toutes les autres étiologies.

Les indications de la mise en route du traitement étaient soit un traitement curatif en présence de fracture et/ ou de douleurs osseuses, soit un traitement à visée préventive pour éviter la survenue de fracture.

ii. Sureté du traitement

1. Sureté globale

On notait la survenue des effets secondaires qui pouvaient être immédiats après la cure (hypocalcémie, syndrome pseudo-grippal, autres) ou à moyen terme (surcorrection DMO, autre).

2. Effets immédiats après la cure

a. Syndrome pseudogrippal

Le syndrome pseudo-grippal regroupe un ensemble de symptômes pouvant comporter une fièvre, des frissons, des myalgies, des arthralgies, des céphalées, des douleurs abdominales avec nausées et vomissements. L'intensité était différente selon les patients, pouvant aller d'un simple fébricule à une fièvre élevée pendant quelques jours avec polyarthralgies et myalgies nécessitant une mise au repos pendant quelques jours. Les symptômes étaient soulagés par la prise d'antipyrétiques.

b. Hypocalcémie

L'hypocalcémie était définie par une calcémie < 85 mg/L sur le bilan réalisé à 72 heures de la perfusion d'AZ en externe.

3. Effets à moyen terme de la cure

a. Sur la Croissance

Etant donné la grande variabilité d'âge des patients, la taille était exprimée en déviations standards ajustées sur le sexe selon les courbes de Sempé. Pour étudier l'évolution de la taille, les tests étaient appariés pour un même patient.

b. Sur correction de la DMO

Au niveau de la DMO, le Z score vertébral ou du corps entier était considéré comme normal entre -2 DS et +2 DS. Des résultats de Z score supérieurs à +2 DS indiquait une surcorrection de la densité minérale osseuse.

e. **Analyses statistiques**

La saisie des données et les réalisations de graphiques et tableaux étaient réalisés à l'aide du logiciel Excel pour la partie descriptive. Les analyses statistiques étaient réalisées par le Docteur Francis Vasseur à la plateforme d'aide méthodologique du CHRU de Lille grâce au logiciel JMP Pro 9.02.

Les variables qualitatives indépendantes ont été comparées au moyen du test du Chi2 ou du test de Fischer exact quand les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5, avec correction de Bonferroni en cas de tests multiples. Les variables qualitatives sur patients appariées (avant-après) ont été comparées par le Test de Mc Nemar. Les corrélations entre les variables numériques ont été évaluées par le coefficient de corrélation de Pearson. Le test de Wilcoxon et le test de Tukey Kramer ont été utilisés pour la comparaison des variables numériques. La comparaison des variables numériques pour sujets appariés (avant-après) a été réalisée via le test t sur données appariés ou sa variante non paramétrique dans le cas de petits échantillons ou de distribution non normale du paramètre numérique. La régression logistique multivariée a été utilisée pour l'identification des variables explicatives de la variable à expliquer : succès oui/non. Le seuil de significativité (p) retenu était de 0,05.

RESULTATS

A. Caractéristiques des patients

107 patients de 0 à 18 ans ont été inclus dans l'étude entre les années 2001 et 2014. 51,4 % des patients étaient de sexe féminin. La répartition des étiologies en 3 groupes principaux (ostéogénèse imparfaite, ostéoporose d'immobilisation, Autre étiologies) était rapportée dans la figure 4. Les OI représentaient 28% des patients, les ostéoporoses d'immobilisation représentaient 46% des patients et les Autres étiologies comprenaient 26% des patients.

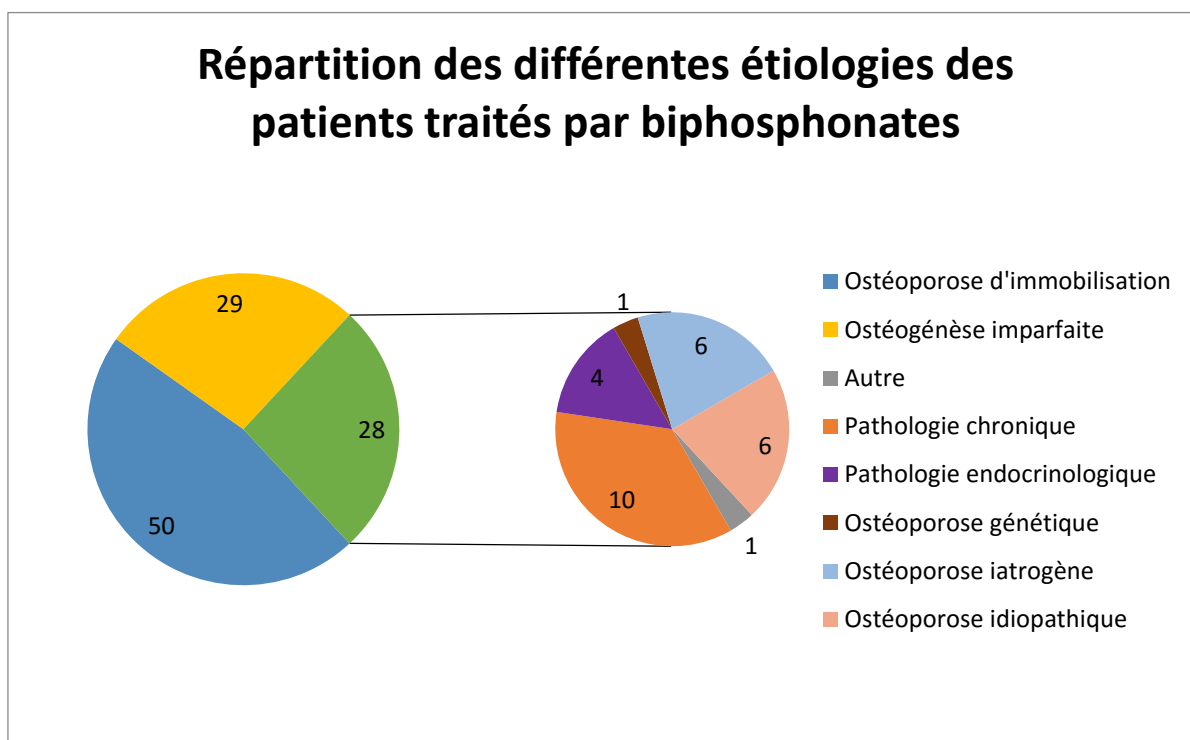


Figure 4 : Répartition des différentes étiologies des patients traités par Biphosphonates

L'âge moyen au début du traitement était de 10,9 ans. La figure 5 montre l'âge de début de traitement en fonction des différentes étiologies. Les patients ayant une OI étaient beaucoup plus jeunes que les patients traités pour les Autres étiologies ou les ostéoporoses d'immobilisation.

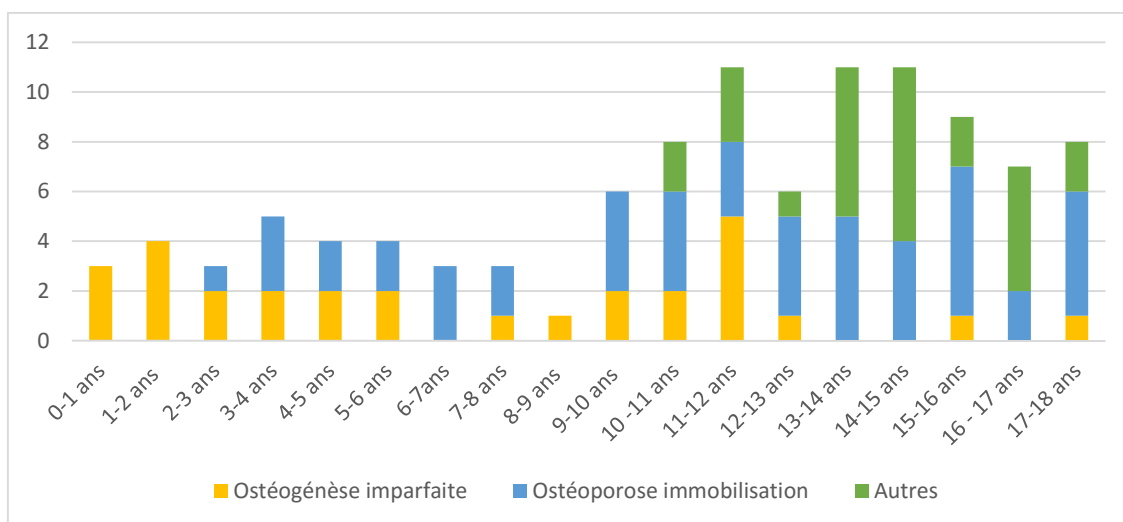


Figure 5 : Répartition du nombre de patients par âge et par étiologies au début du traitement par AZ

Les dates de début de traitement en fonction des différentes étiologies sont rapportées dans la figure 6. Depuis l’AMM obtenue en 2001, le nombre de patients recevant de l’AZ n’a fait quasiment que croître. Les premières prescriptions concernaient majoritairement des patients ayant une OI ou une ostéoporose d’immobilisation. Les indications furent progressivement élargies par la suite. On constate que quasiment un tiers des patients a été inclus après 2011 et qu’ils ne seront donc pas comptabilisés dans le devenir à 4 ans de nos patients.

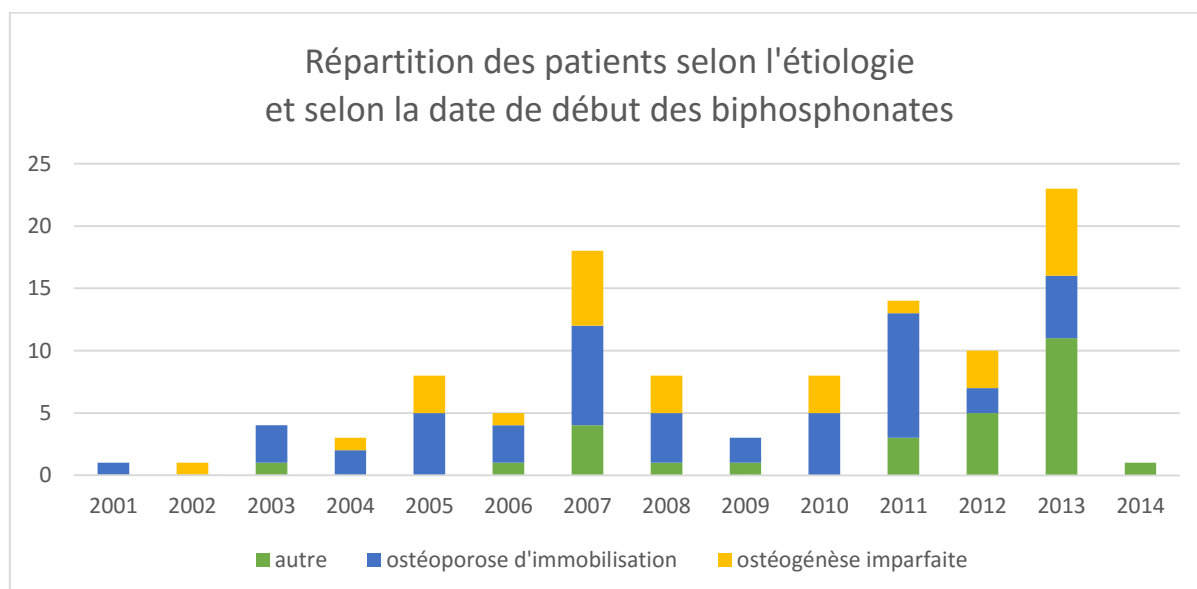


Figure 6 : Répartition des patients selon l’année de début du traitement par AZ

Parmi les patients ayant une ostéogénèse imparfaite, 17 patients (58,6%) avaient des parents du 1^{er} ou 2nd degré atteints d'ostéogénèse imparfaite.

Les étiologies des patients ayant une ostéoporose d'immobilisation et une Autre étiologie sont rapportées dans les tableaux 2 et 3.

Tableau 2 : Etiologies des ostéoporoses d'immobilisation

Etiologies des ostéoporoses d'immobilisation	n=
Encéphalopathies (malformative, épileptique, métabolique...)	17
Amyotrophie spinale infantile	10
Myopathies	7
Infirmité Motrice Cérébrale	6
Traumatisme avec polyhandicap séquellaire	4
Polyradiculonévrites	2
Tétraplégie / Accident Vasculaire Cérébral hémorragique	1
Lipoatrophie sévère avec rétractions tendineuses	1
Myéломéningocèle	1
Syndrome de Di George avec insuffisance cardiorespiratoire, trachéotomie	1

Tableau 3 : Détails des différentes étiologies des patients ayant une Autre étiologie, selon la classification de Bachrach

Autres Etiologies	n=	Détails
Chronique	10	Mucoviscidose avec cirrhose biliaire et diabète insulino-réquerant : 1 Maladie de Crohn : 2 Thalassémie majeure et hémochromatose, insuffisance gonadotrope :1 Maladie cœliaque et asthme sévère :1 Tubulopathies : 2 (maladie de Lowe et syndrome de Bartter) Anorexie mentale :1 SAPHO dont ostéomyélite multifocale chronique :1 Hypophosphatasie :1
Idiopathique	6	
Iatrogène	6	Tumeurs cérébrales avec RT et CT:4 Sarcome Ewing avec RT et CT :1 Arthrite juvénile idiopathique et corticothérapie prolongée :1
Endocrinologique	4	Syndrome de Turner avec hypogonadisme :2 Diabète de type 1 : 1 DDS avec germinome ovarien (hypogonadisme) : 1
Autre	1	Dysplasie épiphysaire
Génétique	1	Syndrome d'Hadju Cheney

Abrev : CT : Chimiothérapie, DDS : désordre de la différenciation sexuelle, RT : Radiothérapie

B. Indications du traitement par acide zolédronique

Les indications du traitement par AZ en fonction des 3 groupes d'étiologies sont rapportées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Indications du traitement par AZ en fonction des étiologies

	Ostéogénèse imparfaite (n=29)	Ostéoporose d'immobilisation (n= 50)	Autres (n=28)	Total (n=107)
Fractures	28 (96,5%)	32 (64%)	14 (50%)	74 (69,1%)
Douleurs	8 (24,1%)	28 (56%)	13 (46,4%)	48 (44,8%)
Prévention	1 (3,4%)	4 (8%)	10 (35,7)	15 (14,0%)

Les indications des cures d'AZ visaient à la fois la réduction du nombre de fractures et le traitement des douleurs osseuses pour 30 patients (28%) dont 8 traités pour OI (24% des OI), 14 traités pour ostéoporose d'immobilisation (28% des ostéoporoses d'immobilisation) et 9 traités pour Autre étiologie (32% des Autres étiologies).

Le nombre de fracture moyen avant traitement était de 2,18 avec une médiane à 1 fracture (Q1 0 –Q3 2, valeurs extrêmes 0-18). Le groupe des patients ayant une OI avait en moyenne 4 fractures (médiane 3 fractures, Q1 :1-Q3 :2, valeurs extrêmes 0-18) et avait significativement plus de fractures que les autres (Test de Wilcoxon $p<0,0001$, Test de Tukey Kramer $p<0,001$). Les patients ayant une ostéoporose d'immobilisation avaient 0,92 fractures (médiane : 0, Q1 : 0-Q3 : 1, valeurs extrêmes 0-4). Les patients ayant une Autre étiologie avaient 1,46 fractures (médiane 0, Q1 :0 -Q3 :2, valeurs extrêmes : 0-12).

La description des patients traités à titre préventif était rapportée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Description des patients traités à titre préventif

Sexe	Age (ans)	Année début AZ	Etiologie	Antécédents
F	16,2	2013	Autre	Thalassémie majeure, hémochromatose, insuffisance gonadotrope partielle, somatotrope, thyrotrope
M	16,5	2012	Autre	Maladie de Crohn, retard staturopondéral et pubertaire
F	14,1	2014	Autre	RCIU, anorexie mentale avec TCA
M	11,4	2006	Autre	Hypophosphatasie, nanisme
F	11,8	2013	Autre	Syndrome de Bartter, hyperparathyroïdie, déficit somatotrope
F	16,3	2007	Autre	DDS, germinome ovarien
F	16,7	2007	Autre	Syndrome de Turner, déficit somatotrope, IOP, thyroïdite
F	13,4	2003	Autre	Syndrome de Turner, déficit somatotrope
M	14,3	2011	Autre	Diabète insulino-dépendant
F	15,8	2011	Autre	Téatome du 3 ^{ème} ventricule avec RT et CT, hypopituitarisme, diabète insipide
F	12,4	2010	immob	ASI type 2, scoliose sévère, insuffisance respiratoire
F	7	2003	immob	ASI type 2, scoliose sévère, insuffisance respiratoire
F	15,3	2011	immob	IMC diplégie spastique, RCIU, insuffisance somatotrope
M	15	2004	immob	Encéphalopathie fixée, hypogonadisme, scoliose sévère, arthrodèse
M	2,9	2008	OI	Diagnostic sur signes extra-osseux et antécédents familiaux (tassements vertébraux répétés chez sœur)

Abréviation : F : féminin, M : Masculin, AZ : Acide Zolédronique, OI : ostéogénèse imparfaite, immob : ostéoporose immobilisation, ASI : Amyotrophie Spinale Infantile, CT : chimiothérapie DDS : désordre de différenciation sexuelle, IMC : infirmité motrice cérébrale, IOP : insuffisance ovarienne précoce, RCIU : retard de croissance intra utérin, RT : Radiothérapie, TCA : troubles du comportement alimentaire

Les patients traités à titre préventif n'avaient présenté ni fracture ni douleurs osseuses. Ils avaient tous eu une imagerie au départ par DMO ou radiographie avec calcul de l'ICD. Sur les 12 patients ayant eu une DMO, les moyennes des Z scores étaient à -3,14 DS en vertébral et -2,59 DS pour le corps entier. Les ICD étaient normaux chez le patient ayant une OI et la patiente de 12,4 ans ayant une ASI et ils étaient bas chez le patient de 15ans ayant encéphalopathe.

C. Devenir des patients à 2 et 4 ans

a. Devenir à 2 ans

A 2 ans, le traitement était poursuivi chez 64 patients (59,8 %) dont 18 patients ayant une ostéogénèse imparfaite (62,0 % des patients ayant une OI), 35 patients ayant une ostéoporose d'immobilisation (70,0 %) et 11 patients traités pour Autre étiologie (39, 3%). Le traitement était arrêté plus fréquemment chez les patients ayant une Autre étiologie ($p=0,029$). Le traitement a été arrêté après la 1^{ère} cure en raison de la mauvaise tolérance de la cure chez 6 patients (5,6%).

Les causes d'arrêt du traitement étaient rapportées dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Causes d'Arrêt du traitement d'AZ à 2 ans, en fonction des différentes étiologies

Causes d'arrêt de l'AZ à 2 ans	Ostéoporose immobilisation (n=15)	Ostéogénèse imparfaite (n=11)	Autre étiologie (n= 17)
Effets secondaires ou mauvaise tolérance cure	3	-	6
Normalisation de la DMO et/ou absence de fracture	4	9	5
Non efficacité du traitement sur les douleurs	2	-	1
Disparition des douleurs	1	-	2
AZ reçu à titre Préventif	1	1	5
Remplacement par autre BP	-	-	1
Perdu de vue	1	3	2
Absence d'information	1	-	1

Abrév : AZ : Acide Zolédronique, BP : biphosphonates, DMO : Densitométrie osseuse

Parmi les 7 patients ayant reçu les cures à titre préventif dont le traitement a été arrêté à 2 ans (soit 46,6% des patients des patients ayant reçu le traitement à titre préventif), une patiente a stoppé le traitement après la 1^{ère} cure en raison d'un syndrome pseudo-grippal mal toléré. Pour les 6 autres patients, le nombre de cures (2 ou 3) avait été décidé avant la mise en route du traitement.

b. Devenir à 4 ans

L'efficacité et la sureté du traitement à 4 ans ont été évalué sur 46 patients. Sur les 107 patients de départ, le traitement avait été arrêté après 2 ans chez 43 patients, 19 patients avaient

débuté le traitement par AZ depuis moins de 4 ans, 1 patient a déménagé juste après l'évaluation à 2 ans et 3 patients ont eu un relai du suivi chez les adultes dans la période allant de 2 à 4 ans après le début du traitement.

Parmi ces 46 patients, le traitement était poursuivi à 4 ans chez 33 patients (30,8% sur les 46 patients) dont 25 traités pour ostéoporose d'immobilisation (50%), 6 traités pour ostéogénèse imparfaite (60%) et 2 traités pour autre étiologie (50%).

Les causes d'arrêt du traitement chez les 13 patients étaient :

- Disparition définitive des douleurs pour 4 patients ayant une ostéoporose d'immobilisation,
- Absence d'efficacité sur les douleurs, avec remplacement par un autre Biphosphonate (alendronate) pour un patient ayant une ostéoporose d'immobilisation,
- Arrêt provisoire devant disparition des douleurs et reprise du traitement 1 an plus tard pour récurrence des douleurs pour 1 patient avec Autre étiologie,
- Normalisation de la DMO et/ou absence de fracture pour 2 patients ayant une ostéoporose d'immobilisation et pour 1 patient avec ostéogénèse imparfaite,
- Grossesse chez une patiente ayant une Autre étiologie,
- Surcorrection de la DMO chez 3 patients ayant une ostéogénèse imparfaite et 2 patients ayant une ostéoporose d'immobilisation.

c. Nombre de cures

Le nombre de cures d'AZ par patients chez les enfants âgés de plus de 5 ans au début du traitement est représenté dans la figure 7.

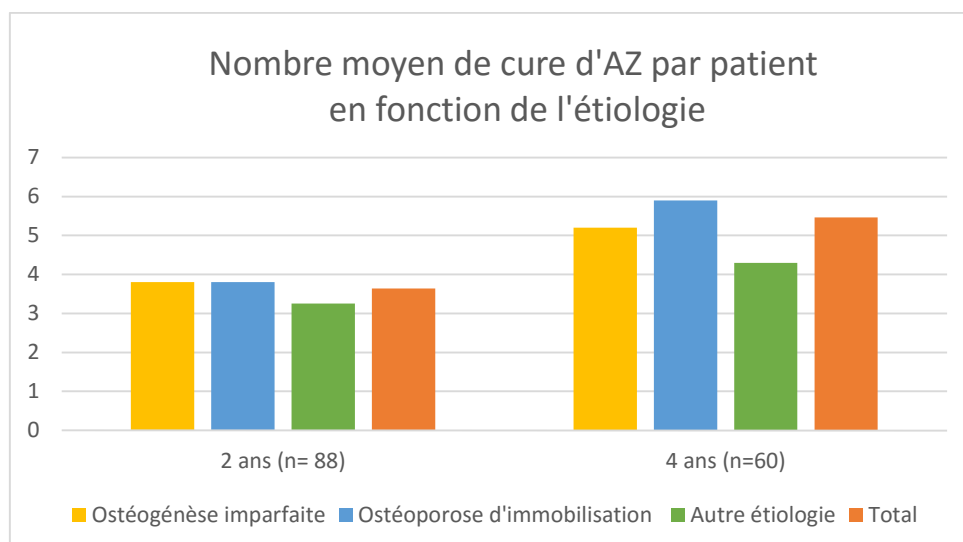


Figure 7 : Nombre moyen de cures d'AZ chez les patients âgés de plus de 5 ans au début du traitement

Les données des 19 patients âgés de moins de 5 ans (0 – 4,6) ont été exclues car avant 5 ans, ils recevaient une cure d'AZ tous les 3 mois au lieu d'une cure tous les 6 mois. Les 13 patients ayant une OI avaient en moyenne 5,8 cures à 2 ans et 8,5 cures à 4 ans (sur les 8 patients ayant plus de 4 ans de traitement) et les 6 patients ayant une ostéoporose d'immobilisation avaient en moyenne 5,3 cures à 2 ans et 9,5 cures à 4 ans (pour 4 patients ayant plus de 4 ans de traitement).

D. Efficacité du traitement à 2 et 4 ans

a. Clinique

i. Succès du traitement

A 2 ans, le traitement était jugé comme efficace du fait de l'absence de fracture et /ou de la disparition des douleurs osseuses complète ou encore de douleurs récurrentes soulagées pendant plusieurs mois par l'AZ, chez 76 patients soit 71% (IC 95% : 62-78).

L'efficacité du traitement à 4 ans était évaluée chez les 56 patients qui avaient débuté le traitement depuis plus de 4 ans et qui avaient poursuivi le traitement à 2 ans (46 patients) ou ceux qui avaient arrêté le traitement à 2 ans en raison d'un succès (normalisation de la DMO et/ou absence de fracture et/ou disparition des douleurs) et pour qui l'évolution à 4 ans était

connue (10 patients sur les 12 patients ayant arrêté le traitement à 2 ans en raison de son succès). Le traitement était efficace à 4 ans chez 54 patients soit 90,1% (IC95% : 79-95).

La régression logistique multivariée avec ajustement sur l'étiologie (OI, ostéoporose d'immobilisation, Autres), sur le sexe, sur l'âge et sur le nombre de fracture avant le début du traitement ne montrait pas de facteur prédictifs de succès du traitement à 2 ans ($p = 0,40$) et à 4 ans ($p=0,85$).

ii. Fractures

Le nombre de patients ayant présenté des fractures, ainsi que le nombre moyen de fractures étaient rapportés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Nombre de patients ayant présenté des fractures et nombre moyen de fractures par patient à l'introduction, à 2 ans et à 4 ans de traitement, en fonction de l'étiologie

Etiologie	Effectifs			T0		A2		A4	
	TO	A2	A4	Nb patients	Moyenne Nb Fractures	Nb patients	Moyenne Nb Fractures	Nb patients	Moyenne Nb Fractures
Ostéogénèse Imparfaite	29	29	12	28	5,1	8	2,8	2	1,5
Ostéoporose d'immobilisation	50	47	29	32	1,4	3	1	2	1,5
Autres	28	26	6	14	2,9	2	1,5	1	1
Total	107	102	47	74	3,1	13	2,1	5	1,4

Abrev : T0 : initiation du traitement, A2 : 2 ans de traitement, A4 : 4 ans de traitement

A 2 ans, l'incidence des nouvelles fractures était significativement réduite ($p<0,001$) avec un risque de fracture toujours plus important chez les patients ayant une OI par rapport aux patients ayant une ostéoporose d'immobilisation ($=0,0044$) et aux patients ayant une Autre

étiologie ($p=0,026$). A noter que les 5 patients qui ont été perdus de vue à 2 ans, ont arrêté le traitement après la 1^{ère} cure pour mauvaise tolérance.

A 4 ans, il n'y avait pas de différence d'incidence des fractures selon les étiologies ($p=0,59$) ni d'amélioration significative de l'incidence des fractures par rapport aux résultats à 2 ans ($p=0,79$, IC 95% 0,37 ;4,68).

Parmi les patients traités de manière préventive par AZ, il n'y avait aucune fracture ni à 2 ans ni à 4 ans.

iii. Douleurs

Le tableau 8 montrait le nombre de patients qui se plaignaient de douleurs osseuses à l'initiation du traitement, avant le traitement à 2 ans et à 4 ans de traitement.

Tableau 8 : Nombre de patients rapportant des douleurs à l'initiation du traitement, à 2 ans et à 4 ans de traitement par AZ

Etiologie	Effectifs			T0	A2	A4
	T0	A2	A4			
Ostéogénèse Imparfaite	29	29	12	7	8	3
Ostéoporose d'immobilisation	50	47	29	28	17	10
Autres	28	26	6	13	7	2
Total	107	102	47	48	32	15

Abrev : T0 : initiation du traitement, A2 : 2 ans de traitement, A4 : 4 ans de traitement

A l'initiation du traitement, les patients avec ostéoporose d'immobilisation avaient significativement plus souvent des douleurs que les patients avec OI ($p=0,038$).

A 2 ans, les cures d’AZ étaient efficaces chez 18 patients permettant une disparition définitive des douleurs et un arrêt du traitement. Il était aussi efficace chez 15 patients sur les 32 patients qui se plaignaient encore de douleurs à 2ans, permettant une disparition des douleurs pendant plusieurs mois après chaque cure. Il existait une amélioration significative des douleurs à 2 ans pour tous les patients ($p=0,012$) et pour les patients ayant une ostéoporose d’immobilisation ($p=0,0027$). On ne mettait pas en évidence d’amélioration significative chez les patients avec OI ($p=0,15$) et chez les patients avec une Autre étiologie ($p=0,15$) mais les effectifs étaient restreints.

A 4 ans, les cures d’AZ étaient efficaces sur les douleurs chez 12 patients sur les 15 qui présentaient des douleurs au moment de la cure (80,0%). Les douleurs avaient définitivement disparu chez 4 patients, chez qui le traitement avait pu être arrêté.

La localisation des douleurs était rapportée dans le tableau 9. Les atteintes les plus fréquentes étaient les membres inférieurs, le rachis ainsi que des douleurs diffuses. L’intensité des douleurs n’était pas précisée dans les dossiers. Il n’y avait pas d’utilisation d’échelles spécifiques pour qualifier les douleurs.

Tableau 9 : Répartition des localisations des douleurs osseuses chez les patients

Localisation des douleurs	Au début du traitement (n=48)	A 2 ans (n=32)	A 4 ans (n=15)
Membres inférieurs	28	15	12
Membres supérieurs	3	4	3
Rachis	10	11	2
Douleurs diffuses	10	6	2
Geignements	2	1	-
Douleurs neuropathiques	1	-	-

b. Biologique : Marqueurs de remodelage osseux

Les caractéristiques du bilan phosphocalcique, les paramètres du remodelage osseux et de l'ostéoformation à l'initiation du traitement ainsi qu'à 2 ans et à 4 ans étaient rapportées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Paramètres biologiques du bilan phosphocalcique et du remodelage osseux à l'initiation du traitement ainsi qu'à 2 et 4 ans de traitement

	Début de traitement		2 ans de traitement		4 ans de traitement	
	Moyenne (écart type)	N=	Moyenne (écart type)	N=	Moyenne (écart type)	N=
Ca (mg/L)	95,5 (+/- 4,4)	107	95,7(+/- 5,4)	72	96,5 (+/- 5,1)	40
P (mg/L)	42,9 (+/- 8,5)	107	39,7(+/- 7,42)	72	40,4 (+/- 5,1)	40
25OH vitD (ng/ml)	27,1 (+/-14,5)	100	28,6 (+/-12,5)	70	27,9 (+/-14,8)	40
Crosslaps (ng/ml)	10327 (+/- 4645)	51	8034 (+/- 3030)	27	5564 (+/- 3072)	12
PAL os (UI/L)	62,4 (+/-31,0)	32	49,2 (+/- 29,1)	21	31,2 (+/- 26,4)	8
Ca U/ creat U	0,25 (+/- 0,24)	72	0,28 (+/- 0,22)	60	0,29 (+/-0,27)	33
Ca 72h (mg/L)	81,3 (+/- 9,0)	90	89,7 (+/- 5,82)	70	91,2 (+/- 5,79)	30

Abrev : Ca : Calcémie, P : Phosphore, 25OH vit D : 25 OH vitamine D, PAL os : Phosphatase alcalines osseuses, Ca U/creat U : rapport Calciurie / créatinurie, Ca 72h : Calcémie sur le bilan à 72h.

Pour les 15 patients qui avaient eu une mesure au départ et à 2 ans, il existait une réduction significative du taux de cross laps sanguins ($p=0,0035$). Pour les 9 patients qui avaient une mesure des PAL osseuses (les patients chez qui les PAL totales et non pas osseuses

ont été exclus de l'analyse) au départ et à 2 ans, la diminution des PAL était significative ($p=0,025$).

Une supplémentation vitaminocalcique par voie orale avait été prescrite avant la cure en raison d'une calciurie inférieure à 0,20 ou d'un taux de 25OH vitamine D inférieur à 30ng/mL chez 37% des patients à 2 ans et chez 46% des patients à 4 ans.

c. Imagerie

i. Evaluation radiologique

La fréquence des évaluations radiologiques chez les patients selon l'étiologie était présentée dans le tableau 11 et selon les indications dans le tableau 12. Les évaluations radiologiques pouvaient être soit la réalisation d'une absorptiométrie biphotonique, soit la réalisation de radiographies des os longs avec calculs de l'index cortico-diaphysaire, soit la réalisation des 2 types d'examens.

Tableau 11 : Evaluation radiologique à l'initiation du traitement, à 2 ans et 4 ans (chez les patients qui ont poursuivi le traitement à 2 ans) de traitement selon les étiologies

Nombre de patients ayant eu une évaluation radiologique (n à l'initiation et 2 ans / n à 4 ans)	Avant traitement n= (%)	2 Ans n= (%)	4 Ans n= (%)
Ostéogénèse imparfaite (n=29/10)	22 (75%)	18 (62%)	10 (100%)
Ostéoporose d'immobilisation (n=50/33)	35 (70%)	25 (50%)	21 (63%)
Autres (n=28/6)	26 (92%)	20 (71%)	5 (83%)
Total (n=107/49)	83 (77%)	63 (58%)	36 (73%)

Les résultats des évaluations radiologiques spécifiques étaient retrouvés dans les dossiers pour 77% des patients à l'inclusion. Les patients qui avaient présenté des fractures pathologiques avec un ICD bas sur les radiographies n'ont peut-être pas tous eu d'évaluation spécifique des autres membres. L'indication de la mise en route d'un traitement par AZ chez les patients ayant une Autre étiologie se discute plus que pour les patients ayant une OI ou une

ostéoporose d'immobilisation. C'est chez ces patients que les évaluations radiologiques à l'instauration du traitement étaient le plus réalisées.

Les patients étaient globalement moins évalués sur le plan radiologique à 2 ans ($p=0,005$) mais le taux d'évaluation s'améliorait à 4 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de patients ayant reçu une évaluation radiologique selon les groupes.

Tableau 12: Evaluation radiologique à l'initiation du traitement, à 2 ans et 4 ans (chez les patients qui avaient poursuivi le traitement à 4 ans) selon l'indication du traitement

Nombre de patients ayant eu une évaluation radiologique (n à l'initiation et 2 ans / n à 4 ans)	Avant traitement n= (%)	2 Ans n= (%)	4 Ans n= (%)
Fracture (n=74/32)	55 (74%)	46 (62%)	24 (75%)
Douleurs (n=49/24)	38 (77%)	32 (65%)	16 (66%)
Fractures et/ou douleurs (n=92/ 43)	68 (73%)	55 (59%)	31 (72%)
Prévention (n=15/6)	15 (100%)	9 (60%)	5 (83%)

Les patients traités à titre préventif avaient tous une évaluation radiologique au départ. En effet, l'indication du traitement n'est pas consensuelle chez ces patients étant donné qu'ils ne rentrent pas dans la définition stricto sensu de l'ostéoporose de l'enfant devant l'absence d'éléments cliniques (fracture ou de douleur). Les indications de traitement se basait sur les chiffres de DMO basse associées à d'autres facteurs de risque (maladie chronique avec retentissement osseux, iatrogénie, diagnostic d'OI sur les signes extra-osseux et l'histoire familiale). Les évaluations à 2 ans et à 4 ans étaient similaires pour les différents types d'indications du traitement.

ii. Absorptiométrie biphotonique

L'évolution du Z score vertébral et du corps entier au cours du traitement était rapporté dans le tableau 13.

Tableau 13 : moyenne des Z scores vertébraux et corps entier à l'initiation, à 2 ans et à 4 ans de traitement

	T0 (n=54)	A2 (n=37)	A4 (n=12)
Z score vertébral	- 2,2 DS (+/-1,63)	- 0,76 DS (+/-1,52)	- 0,01 DS (+/-1,70)
Z score corps entier	-1,70 DS (+/- 1,70)	-0,8 DS (+/- 1,20)	-0,08 DS (+/-1,98)

Abrev : T0 : initiation du traitement, A2 : 2 ans de traitement, A4 : 4 ans de traitement

Il existait une amélioration significative des Z scores de DMO entre 0 et 2 ans ($p < 0,001$ en vertébral et corps entier) et entre 0 et 4 ans ($p = 0,004$ vertébral, $p = 0,009$ corps entier). En revanche, on ne mettait pas en évidence d'amélioration entre 2 et 4 ans de traitement en vertébral ($p = 0,37$) ni au niveau du corps entier ($p = 0,50$). Le nombre de patients était insuffisant pour faire des analyses par étiologie.

iii. Index corticodiaphysaires

La réalisation des radiographies pour calculer les ICD se faisait en ville et les patients venaient avec leurs clichés lors des consultations ou hôpitaux de jour. La plupart des index corticodiaphysaires n'était pas calculé et était décrit comme bas, normaux ou élevés sans valeurs précises. Ces résultats n'étaient donc pas comparables entre eux et n'étaient pas interprétables. En effet, avant l'initiation du traitement, des radiographies ont été réalisées chez 54 patients mais sans données chiffrées pour 30 d'entre eux (55%). Pour les patients pour lesquels les données étaient présentes, l'ICD moyen était de 0,42 (+/-0,11) au niveau huméral et de 0,39 (+/- 0,09) au niveau fémoral.

A 2 ans du début du traitement, 28 patients avaient un contrôle radiographique pour calculer les ICD. Sur les 28 patients étudiés, des données chiffrées étaient retrouvées pour 17 patients avec un ICD moyen de 0,47 (+/-0,13) en huméral et de 0,44 (+/- 0,12) en fémoral.

A 4 ans du traitement, 14 patients étaient évalués dont 9 avec des données chiffrées. L'ICD moyen était à 0,44 (+/-0,11) en huméral et à 0,49 (+/- 0,09) en fémoral.

iv. Tassements vertébraux

Les tassements vertébraux étaient évalués sur des clichés de radiologie dorsolombaire de face et de profil. La recherche de tassements vertébraux était réalisée chez 45 patients (42%) avant le début du traitement. 12 patients (11% des patients totaux) avaient au moins 1 tassement vertébral, dont 8 patients ayant une ostéogénèse imparfaite (27% des ostéogénèses imparfaites), 2 patients avec ostéoporose d'immobilisation (4%) et 2 patients avec Autre étiologie (7,1%) dont l'un ayant une pathologie endocrinologique et l'autre ayant une ostéoporose iatrogénique.

A 2 ans, on retrouvait une évaluation chez 24 patients (22% des patients totaux). 2 patients présentaient des nouveaux tassements vertébraux dont 1 patient ayant une ostéogénèse imparfaite et 1 patient ayant une ostéoporose d'immobilisation.

A 4 ans, 11 patients (15% des patients ayant débuté le traitement depuis plus de 4 ans) avaient été évalués. 2 patients présentaient de nouveaux tassements vertébraux dont 1 patient ayant une ostéogénèse imparfaite et 1 patient ayant une ostéoporose d'immobilisation.

E. Sureté du traitement

a. Effets secondaires

Au total, 95 patients sur les 107 (88,8%) ont présenté au moins un effet secondaire qu'il soit immédiat ou à moyen terme au cours du traitement par AZ.

Après la 1^{ère} cure, 70% des patients ont présenté au moins un effet secondaire (principalement hypocalcémie, syndrome pseudogrippal). La survenue d'effets secondaires était identique dans les 3 groupes ($p=0,11$) avec 81,4% des patients ayant une OI (22 patients/27), 61,7% des patients ayant une ostéoporose d'immobilisation (29/47 patients) et 78,5% des patients ayant une Autre étiologie (22/28).

A 2 ans du traitement, il y avait une diminution significative de survenue d'effets secondaires après les cures ($p<0,001$) mais pas de différence de survenue d'effets secondaires entre les groupes ($p=0,38$). 20,2% des patients avaient présenté des effets secondaires dont 15,3 % des patients ayant une OI (4/26), 21,6 % des patients ayant une ostéoporose d'immobilisation (8/37) et 23,8% des patients ayant une Autre étiologie (5/21)

A 4 ans du début du traitement, 23,4 % des patients présentaient des effets secondaires (hypocalcémie, surcorrection de la DMO) dont 36,3 % des patients ayant une OI (4/11), 14,2 % des patients ayant une ostéoporose d'immobilisation (4/28) et 24% des patients ayant une Autre étiologie (3/8). Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes ($p=0,18$).

Les 15 patients traités à titre préventif ont tous présenté au moins 1 effet secondaire au cours du traitement.

b. Effets secondaires immédiats

i. Hypocalcémie

Après la 1^{ère} cure d'AZ, la calcémie post cure était en moyenne à 82,3mg/L (+/- 9,0) sur les 100 patients chez qui le bilan phosphocalcique à 72 heures nous avait été communiqué. 48 patients (48%) ont présenté une hypocalcémie dont 13 patients ayant une OI (50%), 21 patients ayant une ostéoporose d'immobilisation (45,6%) et 14 patients ayant une Autre étiologie (50%). Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes de patients. Aucun patient n'a présenté de convulsions hypocalcémiques.

A 2 ans du début du traitement, sur les 70 patients chez qui les données étaient disponibles, la calcémie moyenne était de 89,6mg/L (+/-5,8) et 13 patients (18,5%) présentaient une hypocalcémie dont 4 ayant une OI (17,3%), 5 avec ostéoporose d'immobilisation (14,2 %) et 4 ayant une autre étiologie (25%).

A 4 ans du début du traitement, sur les 33 patients chez qui les données étaient disponibles, la calcémie moyenne était de 91,2 mg/L (+/- 6,2) et 6 patients (18%) présentaient une hypocalcémie dont 4 ayant une OI (57,1%), 1 avec ostéoporose d'immobilisation (4,5%) et 3 ayant une autre étiologie (75 %).

La comparaison des fréquences d'hypocalcémie post cure entre la 1^{ère} cure et à 2 ans grâce au test de McNemar montrait une diminution significative de survenue d'hypocalcémie ($p<0,0001$).

ii. Syndrome pseudo-grippal

Cinquante-deux patients soit 61,1% (IC 95% : 50-70) ont présenté un syndrome pseudo-grippal après la 1^{ère} cure d'AZ. Pour 22 patients (20,5%), il n'était pas mentionné si la cure

avait été bien tolérée. Parmi les différents groupes, le syndrome pseudo-grippal était significativement plus reporté ($p=0,032$) pour les patients ayant une Autre étiologie (20 patients soit 76,9%) par rapport aux patients ayant une ostéoporose d'immobilisation (19 patients soit 51,3 %) mais il n'y avait pas de différence significative avec les patients ayant une OI (13 patients soit 59,1%).

Sur les 52 patients qui ont eu un syndrome pseudo-grippal, le traitement était interrompu chez 4 patients (7,6%) en raison de la mauvaise tolérance de cette 1^{ère} cure et 2 patients (3,8%) ont été perdus de vue suite à cette 1^{ère} cure.

iii. Autres effets secondaires majeurs

Les effets secondaires majeurs survenaient pendant la cure ou immédiatement après et nécessitait un traitement spécifique, une hospitalisation ou une surveillance accrue.

Après la 1^{ère} cure, 5 enfants ont présenté d'autres effets secondaires liés à la cure, entraînant un arrêt définitif de l'AZ. Les autres effets secondaires immédiats survenaient après les 3^{èmes} cures et 5^{èmes} cures.

Le détail des patients étaient rapportés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Effets secondaires majeurs de l'AZ

Sexe/Age	Étiologie	Indication	Effets secondaires majeurs
F 14,7 ans	Mucoviscidose, cirrhose biliaire	Préventif	Bronchospasme /hCa sévère
F 16,3 ans	Germinome ovarien	Préventif	Polyarthralgie / opiacés 2 mois
M 14,9 ans	Ostéoporose idiopathique	Fractures Douleurs	Raideurs articulaires 2 mois
M 14,6 ans	Ostéoporose idiopathique	Fractures Douleurs	Recrudescence douleurs invalidantes 2 mois
M 10 ans	Dysplasie épiphysaire	Douleurs	Colite lymphocytaire
F 17 ans	Immobilisation (NF1)	Douleurs	Confusion (5 ^{ème} cure), Ca N
F 16 ans	Immobilisation (schizencéphalie)	Douleurs Fractures	EDME (3 ^{ème} cure), Ca N
M 13,2 ans	Immobilisation (Duchenne)	Douleurs	Douleurs thoraciques / dyspnée (3 ^{ème} cure), Ca N

Abrev : F : féminin, M : masculin, Ca N : calcémie normale, hCa : hypocalcémie, NF1 : neurofibromatose de type1, EDME : état de mal épileptique

Il n'y avait pas de causes retrouvées au syndrome confusionnel post-cure, à l'état de mal épileptique ni au douleurs thoraciques. Il n'y avait pas de trouble calcique associé.

c. Effets secondaires à moyen terme

i. Sur-correction

1. DMO élevées à 2 ans du traitement

Un patient de 3ans au début du traitement ayant une ostéogénèse imparfaite, traité à titre préventif (antécédents familiaux d'OI avec de nombreuses fractures) avait un Z score vertébral

à 3 DS à 2 ans du traitement. Le Z score corps entier était normal à 1,1 DS. Compte tenu du jeune âge du patient et de l'absence de référence, l'évaluation initiale radiologique avait été réalisée par des radiographies avec des mesures de l'indice corticodiaphysaire au niveau huméral et fémoral, qui étaient normaux. Le traitement par AZ avait été interrompu après cette évaluation radiologique. L'évaluation à 4 ans montrait un Z score à 2,9DS en vertébral et à 0,4 DS au niveau du corps entier. Il n'a jamais pas présenté de fracture ni de douleurs.

2. DMO élevées à 4 ans du traitement

Les caractéristiques des 6 Patients qui avaient un Z score de DMO élevés à 4 ans du début du traitement (dont le patient qui avait une DMO élevée à 2 ans) était rapportées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Caractéristiques des patients ayant une surcorrection de la DMO à 4 Ans

Sexe/âge	Étiologie	Indication AZ	Évaluation antérieure	DMO à 4 ans : Z score vertébral / Z score corps	Fractures entre 2 et 4 ans de ttt?
F 1 ans	OI	Fractures	ICD ↓ A2 : 3 DS/1,1DS	2,2 DS/0 DS	2 tassemts
M 3ans	OI	Préventif	ICD N	3DS/ 1,1 DS	non
M 1 ans	OI	Fractures	ICD ↓	4,6DS/ 3,5DS	non
M 5 ans	Immob (duchenne)	Douleurs	ICD ↓	NE/ 3,3 DS	non
M 12 ans	Immob (hémiparésie post trauma)	Douleurs Fractures	TO:-0,7DS/0,7DS A2: 0,4DS/ 0,4DS	2,4DS/1,7 DS	non
M 15 ans	Immob (encephal, scoliose)	Préventif	ICD ↓	NE/ 4,8DS	non

Abrev : F : féminin, M : masculin, OI : ostéogénèse imparfaite, Immob : ostéoporose d'immobilisation, ICD : index corticodiaphysaire, N : normal, ↓ : bas, NE : non évalué

ii. Autres

1. Ostéonécrose de mâchoire

Aucune ostéonécrose de mâchoire n'était déclarée dans les effets secondaires. Une patiente a présenté des douleurs mandibulaires secondaires à une poussée dentaire. Les radiographies effectuées ne montraient pas de signe ostéonécrose et les douleurs étaient résolutes sous paracétamol.

2. Autres

Un syndrome pseudo-grippal était rapporté après chaque cure chez 4 patients (6,3%) sur les 64 patients qui poursuivaient le traitement à 2 ans (2 patients ayant OI, 1 patient ayant une ostéoporose d'immobilisation et 1 ayant une Autre étiologie) et n'était rapporté chez aucun des 33 patients qui poursuivaient le traitement à 4 ans.

d. Croissance

La taille moyenne des enfants exprimées en déviation standard (DS) était de -0,86 DS (+/-1,80) au départ, à 2ans du début du traitement à -0,90 DS (+/-1,58) et à 4 ans du début du traitement à -0,67DS (+/-2,30). Pour les 39 patients chez qui les données au début du traitement et à 2 ans étaient connues, la différence de moyenne des tailles entre 0 et 2 ans était de 0,19 DS avec une différence non significative ($p=0,279$). Pour les 12 patients chez qui la taille était connue au début du traitement et à 4 ans, la différence de moyenne de taille était de -0,11 DS et n'était pas significative ($p=0,733$).

17 patients (15,8%) ont reçu un traitement par hormone de croissance au cours de la prise en charge, dont 3 patients traités pour ostéogénèse imparfaite (10,3%), 3 traités pour ostéoporose d'immobilisation (6,0%) et 11 traités pour Autre étiologie (39,2%). Leur taille au départ était à -2,42 DS (+/-1,69), à 2 ans à -1,53DS (+/-1,51), (différence moyenne de taille entre 0 et 2 ans de 1,1DS ($p=0,01$)) et à 4 ans à - 1,2DS (+/-1,73) sur les 4 patients pour qui l'information était disponible.

DISCUSSION

A. Principaux résultats : efficacité du traitement

a. Globale

Notre étude montrait une bonne efficacité clinique du traitement par l'Acide Zolédronique avec une diminution de l'incidence des nouvelles fractures ainsi qu'un soulagement voire une disparition des douleurs osseuses à 2 ans (succès du traitement chez 71,1 % des patients). Les résultats des densitométries osseuses montraient une augmentation significative des Z score vertébraux et du corps entier à 2 ans. En revanche, il n'y avait pas de diminution significative des fractures ni d'augmentation significative des Z scores à 4 ans de traitement par rapport à 2 ans. Les paramètres biochimiques d'ostéolyse (cross-laps sanguins) diminuaient également de manière significative entre l'initiation du traitement et 2 ans de traitement.

b. Efficacité du traitement selon l'indication

i. Choix du critère de jugement principal

L'originalité de notre étude réside dans le fait que nous avons choisi comme critère d'efficacité de l'AZ des critères cliniques (diminution de l'incidence de nouvelles fractures et l'amélioration voire la disparition des douleurs osseuses) et non pas sur des critères radiologiques (amélioration de la DMO) comme le font la grande majorité des études.

L'ISCD (International Society for Clinical Densitometry) admet que les données actuelles sont insuffisantes pour que la DMO à elle seule puisse estimer le risque de fracture chez les enfants, les données cliniques étant aussi importantes. (27) La méta-analyse de Clark (45) montrait une association entre la DMO et le risque de survenue de fractures dans les 5 études s'adressant à des enfants atteints de fragilité osseuse. Cependant, la DMO était également lié au risque de fractures chez les enfants sains, comme s'ils étaient porteurs d'une fragilité osseuse intrinsèque. Toute nouvelle fracture risquant d'entraîner des séquelles dommageables, il nous semblait important d'évaluer l'efficacité du traitement sur la survenue d'un tel évènement, bien que nous ne puissions distinguer l'efficacité de l'AZ de l'évolution

naturelle de la maladie en l'absence de groupe contrôle, éventuellement sous l'influence de la puberté.

ii. Efficacité sur les Fractures

Notre étude montre une réduction significative du nombre de fractures entre le début du traitement et l'évaluation à 2 ans du traitement. Par contre, on ne mettait pas en évidence d'amélioration de l'incidence des nouvelles fractures après 2 ans de traitement mais nos effectifs sont restreints sur cette période et ne nous permettent peut être pas d'avoir une puissance statistique élevée.

Les études randomisées comparant le pamidronate vs placebo ont montré une tendance à l'amélioration des fractures à court terme dans deux études (Adami :(46) ($p=0,03$ RR 0.14; 95% CI, 0.02 to 1.09) ; Letocha (47) : réduction significatives des fractures des membres supérieurs ($p=0,03$) mais pas pour les membres inférieurs ($p=0,09$)). En revanche l'étude de Gatti (48) montrait une incidence de fracture identique ($p=0,2$). Or, selon la méta-analyse Cochrane, l'efficacité du pamidronate et de AZ en remplacement de celui-ci sur l'incidence des fractures sont identiques (6). On pourrait en déduire qu'AZ est inefficace sur l'incidence des fractures selon la littérature, à l'opposé des données de notre étude. On pourrait alors penser que la réduction de survenue des fractures que nous avons observée peut être en partie liée à l'évolution naturelle de la maladie et non pas au traitement par BP. De même, l'optimisation des apports vitaminocalciques peut également améliorer les Z scores de la DMO. (49) .

iii. Efficacité sur les douleurs osseuses

Dans notre population, 48 patients (44,6%) présentaient des douleurs dont 18 patients (16,8%) recevaient l'AZ uniquement pour l'indication des douleurs L'effet des biphosphonates sur les douleurs est souvent rapporté dans la littérature mais est très peu étudié jusqu'à maintenant et la physiopathologie de l'amélioration des douleurs sous BP reste peu connue.

Notre étude montre une amélioration significative des douleurs osseuses chez les patients ayant une ostéoporose d'immobilisation et une tendance à l'amélioration chez les patients ayant une OI ou une Autre étiologie, probablement par manque de puissance statistique en raison des faibles effectifs.

Une équipe lyonnaise a réalisé une étude rétrospective sur l'amélioration des douleurs osseuses après cure de pamidronate chez 12 enfants ayant une ostéoporose d'immobilisation avec des capacités intellectuelles et de communication verbale conservées. 98% des patients rapportaient une amélioration des douleurs à 1 mois et 3 mois après la perfusion avec 20% de disparition complète des douleurs (Echelle Visuelle Analogique (EVA) à 0 à 1 et 3 mois), 60% de disparitions transitoires des douleurs (EVA =0 à 1 mois et EVA > 3, 3 mois après) et 18% d'améliorations des douleurs (diminution d'EVA d'au moins 3 points à 1 mois et 3 mois).(50) Il n'existe pas à notre connaissance d'étude similaire évaluant l'efficacité de l'AZ spécifiquement dans les douleurs osseuses.

Dans notre étude, l'évaluation de la douleur chez nos patients était très imprécise. Les dossiers faisaient mention de la présence ou de l'absence de douleurs ainsi que la localisation des douleurs mais il n'y avait que très peu de données en ce qui concerne l'intensité, les traitements associés et leur efficacité. L'évaluation de la douleur peut être rendue difficile chez les patients ayant des difficultés d'expression ou un retard mental et nécessite la réalisation d'une hétéroévaluation des douleurs chroniques avec l'utilisation par exemples d'échelle proposées par Pédiadol comme l'échelle FLACC (Face Legs Activity Cry Consolability) (51) chez l'enfant polyhandicapé (Annexe 5) ou l'échelles DEGR (douleur enfant Gustave Roussy) (52) chez les enfants de moins de 7 ans (Annexe 6) à faire compléter par les parents avant l'hospitalisation pour une évaluation des douleurs au quotidien. Chez les patients en capacité d'évaluer leur douleur, nous pourrions nous baser sur l'EVA à 1 mois, 3 mois et 6 mois pour évaluer l'efficacité du traitement par AZ de manière plus objective.

iv. Prévention

Le traitement a été efficace chez tous les patients (n=15) qui ont été traités à titre préventif car aucun d'eux n'a présenté de fracture ou de douleurs osseuses. Par contre, ils ont tous présenté au moins 1 effet secondaire lié aux injections d'AZ. La majorité des effets secondaires étaient mineurs (syndrome pseudo-grippal, hypocalcémie modérée) mais 3 patients (20%) ont présenté un effet indésirable majeur. Une patiente de 11,8 ans ayant un syndrome de Bartter a été hospitalisée pour une hypocalcémie sévère asymptomatique nécessitant une supplémentation calcique intraveineuse (Calcémie H72 à 64mg/L). Une patiente de 16,3 ans

traitée devant un hypogonadisme dans le cadre d'un DDS avec germinome ovarien a présenté des myalgies et des polyarthralgies prolongées pendant 2 mois nécessitant la prescription d'opiacés. Un patient de 15,3 ans traité en raison d'une ostéoporose d'immobilisation secondaire à une diplégie spastique a eu un syndrome pseudo-grippal très prononcé également amenant à arrêter le traitement par AZ.

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'étude chez des patients d'âge pédiatrique recevant de l'AZ à titre préventif.

Pour les patients n'ayant présenté ni fracture ni douleurs osseuses, la décision de la mise en route d'un traitement par BP à titre préventif doit être discutée au cas par cas afin d'évaluer la balance bénéfice/risque devant le risque élevé d'effets secondaires du traitement. Nous proposons dans notre service de discuter l'introduction du traitement à titre préventif chez les patients une ostéoporose avec des valeurs de DMO $< 3,5DS$ en l'absence de recommandations actuelles.

c. Par étiologie

i. Population

1. Choix des sous-groupes

Nous n'avons pas tenu compte de la classification de Bachrach pour classer les 6 patients ayant une ostéoporose juvénile idiopathique avec les ostéogénèses imparfaites dans le cadre d'ostéoporose primitive mais nous les avons classés dans les ostéoporoses d'Autre étiologie. En effet, la majorité des études dans l'ostéoporose de l'enfant s'intéressent aux ostéogénèses imparfaites et non pas aux ostéoporoses primaires comprenant également les ostéoporoses juvéniles idiopathiques. Nous avons fait ce choix pour pouvoir comparer nos résultats avec la littérature. Cependant, la frontière entre l'OI et l'ostéoporose juvénile idiopathique est mince puisque les progrès récents en génétique, permettaient la découverte d'autres formes d'OI (32) qui auparavant étaient classées dans les ostéoporoses juvéniles idiopathiques. La méta-analyse GWAS (genome-wide-association-studies) de l'ostéoporose fracturaire retrouvait en 2014 plus de 70 loci associés à l'ostéoporose fracturaire. (53)

46,7% des patients ayant une ostéoporose d'immobilisation, nous avons décidé de les isoler des ostéoporoses secondaires afin d'évaluer si l'efficacité et la sûreté étaient différentes

dans cette population spécifique. En effet, si la littérature est riche en ce qui concerne les ostéoporoses d'immobilisation chez l'enfant, en revanche pour les autres causes d'ostéoporoses secondaires qui constituent des pathologies rares, on ne trouve dans la littérature que des case reports se rapportant à une étiologie précise.

2. Hétérogénéité de la population

Notre population de patients est très hétérogène aussi bien en terme d'âge des patients au départ, de gravité de l'atteinte osseuse, des pathologies à l'origine de l'ostéoporose. En effet, comme nous le voyons sur la figure 2, les patients traités pour une OI étaient bien plus jeunes que les autres patients. Or, on sait que les fractures surviennent plus facilement chez les jeunes enfants, la croissance notamment pubertaire, apportant un os plus épais et plus grande résistant avec un risque de fracture moindre. L'évolution naturelle de l'OI tend à une diminution spontanée des fractures (48) avec parfois même une disparition des fractures à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les effets de la croissance et de l'âge ne sont pas discernables des effets du traitement dans notre population.

ii. Ostéogénèse Imparfaite

Parmi nos patients ayant une OI, les fractures étaient la principale indication de traitement. Un seul patient a bénéficié de cures préventives en raison de ces antécédents familiaux. Le traitement a été jugé comme efficace de manière clinique chez 20 patients (68,9%) à 2 ans et chez 12 patients à 4 ans (92,3%). On montrait une réduction significative du nombre de fractures. En revanche, on ne montrait pas d'effet significatif sur les douleurs osseuses.

Le tableau 16 reprend les principales séries de patients ayant reçu de l'AZ pour une OI.

Tableau 16 : Indications, doses, efficacité de l'administration de l'AZ dans les séries d'ostéogénèses imparfaites pédiatriques

Indication	Nombre de patients	Doses par cure(mg/kg)	Fréquence cure	Durée observation	Résultats		Réf
					DMO Fracture	Douleur	
OI	72	0,05	1/ 3M pdt 1A puis /6M	?	↘	↘	(54)
OI	33	0,1	1/6mois	2 ans	↗	↘	(55)
OI	17	0,05	1/6mois		=>		(56)
OI ¥	?	0,05	1/6mois	>10 ans	↗	↘	(57)
OI †	63	0,05	1/6mois	2ans	=> ††	=> ††	(58)

Abrev : DMO : densitométrie osseuse, Réf : référence, OI ostéogénèse imparfaite

Symboles : ¥ très jeunes enfants ; † : après traitement par pamidronate ; => †† : identique par rapport au pamidronate

La plupart des études ne mentionnait pas si les patients présentaient des douleurs osseuses à l'initiation du traitement. La rigueur aurait voulu que l'on compare l'incidence des fractures sous AZ vs placebo, ce qui est éthiquement difficile à réaliser. A notre connaissance, il n'y a pas eu pas de telle étude.

L'évaluation des douleurs était décrite dans une seule étude, démontrant leur amélioration sous traitement par AZ (54).

iii. Ostéoporose d'immobilisation

Dans notre étude, les indications du traitement par l'AZ étaient dans 64% des cas pour des fractures, dans 56 % des cas pour des douleurs et dans 8 % des cas à titre préventif. Nous avons montré une efficacité clinique à 2 ans et à 4 ans chez respectivement 38 patients (76%) et 34 patients (92,3%). On montre une réduction significative du nombre de fractures à 2 ans, avec une stagnation entre 2 ans et 4 ans. L'effet de l'AZ sur les douleurs osseuses était significatif, comme dans l'étude cité précédemment (50), qui était spécifiquement attachée à

l'évaluation des douleurs chez des patients ayant une ostéoporose d'immobilisation, bien que celle-ci eût utilisé du pamidronate et non de l'AZ.(50) La méta-analyse Cochrane portant sur les biphosphonates dans les ostéoporoses secondaires ne mentionnait pas d'étude évaluant l'efficacité clinique des BP sur les fractures et les douleurs osseuses chez les patients présentant une ostéoporose d'immobilisation (7), démontrant le faible intérêt porté à ce sujet.

iv. Autres étiologies

Dans notre étude, les indications du traitement par l'AZ étaient les fractures pour 50% des patients, les douleurs pour 46 % des patients et à titre préventif chez 35,7 % des patients. Nous avons montré une efficacité clinique à 2 ans et à 4 ans chez respectivement 18 patients (64,2%) et 8 patients (88,8%). La réduction du nombre de fractures à 2 et à 4 ans était significative mais l'effet de l'AZ sur les douleurs osseuses n'était démontré.

Le tableau 17 montre l'efficacité de l'AZ dans les séries d'ostéoporoses secondaires pédiatriques.

Tableau 17 : Indications, doses, efficacité de l'administration de l'AZ dans les séries d'ostéoporoses secondaires pédiatriques

Indication	Nombre de patients	Doses par cure(mg/kg)	Fréquence cure	Durée observation	Résultats		Réf
					DMO	Fracture Douleur	
Divers (dont immob)	59	0,05	1/ 3M pdt 1A puis /6M	?	↘	↘	(54)
PRN	1	0,00125 Puis 0,0375 Puis 0,05	1/6 semaines puis 1/ 6M	18mois	↗	0	(59)
Divers	27	0,05	1/6mois	1ans	↗	0	(60)
Divers	20	0,025	1/3mois	2 ans	↗	↘	(61)
Muco †	10	2mg	1/3mois	2ans	↗	0	(62)
Sapho	1	4 mg	1/6mois	1 an		↘	(63)
Cancer	19	0,1	1/ mois	11 mois en moyenne		↘	(64)
Crohn †	7	0,066	1 cure	6mois	↗		(65)

Abrev : DMO : densitométrie osseuse, Réf : référence, Immob : ostéoporose d'immobilisation, PRN : polyradiculonévrite, Muco : mucoviscidose

Symboles : † = contre placebo, 0 = absence de fracture

Ce tableau montre la grande hétérogénéité des pathologies rencontrées. Seules 3 séries regroupant diverses pathologies chroniques ont été retrouvées. La plupart des articles étaient spécifiquement attaché à une pathologie avec par conséquent des effectifs restreints. Il en ressort une diminution voire une absence de survenue de nouvelle fracture chez ces patients ainsi qu'une diminution des douleurs dans les études qui avaient pris ce paramètre en compte. Devant les petits effectifs et les populations très hétérogènes, nous ne pouvons conclure sur l'efficacité générale de l'AZ dans cette indication.

c. Efficacité radiologique

i. Absorptiométrie biphotonique

Notre étude a montré une augmentation significative des Z score vertébraux et du corps entier à 2 ans de traitement à la fois pour tous les patients, qu'ils aient une OI ou une ostéoporose secondaire. Ces résultats sont concordants avec tous ceux exposés dans le tableau 11 et 12. En revanche, notre étude ne montrait pas en évidence d'amélioration significative de la DMO entre 2 et 4 ans de traitement mais les effectifs étaient faibles.

. Les valeurs des Z scores permettaient de comparer les patients indépendamment du sexe et de l'âge. De plus, la prise en compte de la taille permettait de court-circuiter l'extrapolation volumique d'une donnée projective surfacique. Le suivi évolutif de la DMO sous traitement est approprié chez ces patients dont l'ostéoporose relève de mécanismes complexes. Il n'existe pas de recommandations concernant l'intervalle de temps entre les DXA lors d'un traitement par BP, l'ISCD propose un suivi par DXA tous les 6 à 18 mois. (27)

Chez nos 6 patients ayant une surcorrection de la DMO à 2 ans ou à 4 ans de traitement, il est à noter que 5 d'entre eux n'avaient eu d'évaluation radiologique par DXA auparavant mais par radiographies avec calcul de l'ICD, qui avaient été décrit comme bas ou normaux. La DXA n'avait pas été réalisé en raison de l'âge inférieur à 5 ans pour 3 d'entre eux et en raison d'une scoliose chez les deux autres. Les limites de la DXA sont l'absence de normes chez les enfants de moins de 5 ans et la durée longue de l'examen, l'impossibilité de réaliser de l'examen chez les patients présentant une déformation rachidienne ou ayant du matériel d'ostéosynthèse. Chez ces patients, il faudrait envisager la réalisation dans les années à venir d'un QCT (Quantitative computed tomography) pour suivre l'évolution de la densité minérale osseuse du fait de sa rapidité et de sa grande sensibilité pour mesurer la DMO mais il n'existe pas non plus à ce jour de normes pour les enfants de moins de 5 ans. (66)

L'absence d'amélioration de la DMO associé à l'absence de réduction du nombre de fractures entre 2 ans et 4 ans de traitement peut nous faire penser à une l'absence de bénéfice après 2ans de traitement. Il serait intéressant de mener une étude prospective dans laquelle le traitement serait soit arrêté le traitement à 2 ans comme dans l'équipe de Palomo (57), soit poursuivi à doses d'entretien (demi-dose), comme l'a fait l'équipe de Biggin (67) et d'étudier le retentissement clinique et radiologique à 4 ans.

ii. Tassements vertébraux

12 de nos patients (11%) avaient au moins un tassement vertébral à l'initiation du traitement, la majorité étant des patients ayant une OI. 2 patients présentaient de nouveaux tassements 2 ans après l'introduction de l'AZ et 2 autres patients en présentaient également 4 ans après l'introduction de l'AZ. Les radiographies rachidiennes n'ont pas été réalisées systématiquement dans le cadre du suivi radiologique et été parfois réalisées en ville sans mention dans les dossiers d'où le peu de données retrouvées.

Sbrocchi étudiait l'efficacité d'un traitement par AZ ou pamidronate sur l'évolution des tassements vertébraux chez 7 patients qui avaient une myopathie de Duchenne et qui avaient tous au moins un tassement vertébral. Les résultats montraient au bout de 2 ans de traitement une augmentation ou une stabilisation de la hauteur des corps vertébraux chez tous les patients avec un effet net sur les douleurs également. En revanche, 2 des patients avaient également développé de nouveaux tassements vertébraux, comme dans notre étude (68)

d. Evaluation biologique du remodelage osseux

Notre étude était menée sur un nombre restreint de patients car les bilans étaient réalisés en externe. Nos résultats montraient une diminution significative des marqueurs de remodelage osseux (CTX) et de l'ostéof ormation (PAL osseuses) au cours du traitement par AZ.

Une étude montre que les valeurs des CTX sériques des enfants présentant une OI ne sont pas significativement différents de celle de leur population témoin avant traitement par biphosphonates avec une grande dispersion des valeurs de CTX chez les témoins. Les CTX diminuaient de manière significative au cours du traitement (étude sur 11 patients) et étaient significativement corrélées à l'amélioration de la DMO (étude chez 3 patients). (69) Des résultats similaires étaient retrouvés chez 15 patientes traitées pour ostéoporose post ménopausique par alendronate, la diminution du taux sérique de CTX 1 mois après le début du traitement était corrélée avec l'amélioration de la DMO à 1 an de l'initiation du traitement avec une spécificité de 83 à 100%. (70)

Ces études montrent que les CTX sont un marqueur intéressant et précoce de la réponse aux biphosphonates dans l'ostéoporose primaire mais doivent être menées sur des populations plus importantes pour pouvoir être validées. Dans notre étude, les effectifs étaient trop faibles avec

des données manquantes trop nombreuses pour étudier les corrélations entre CTX et DMO, d'autant plus que nous n'avons pas pris en compte le caractère nycthéméral de la sécrétion des CTX ainsi que les variations physiologiques des CTX en fonction de l'âge et du sexe des patients. Une étude devrait être menée avec une conversion des CTX en déviations standards pour prendre en compte ces valeurs.

B. Sureté du traitement

i. Globale

Au total, 95 patients (88,2%) qui ont reçu de l'AZ ont présenté au moins un effet secondaire au cours du traitement. Parmi nos patients, 8 (7,4%) ont présenté des effets secondaires majeurs dont 4 étaient directement imputables à l'AZ (1 patient présentait un bronchospasme liée à l'hypocalcémie, 3 patients ont présenté des polyarthralgies et myalgies prolongées nécessitant la prescription d'opiacés pour l'une d'entre eux) et 4 pour lesquels la causalité d'AZ n'est pas démontré (1 épisode de dyspnée aigue accompagné de douleurs thoraciques cédant spontanément sans trouble calcique associé, 1 colite lymphocytaire, 1 confusion post cure chez une patiente ayant une neurofibromatose de type 1) et 1 pour lequel la pathologie initiale pouvait aussi être mise en cause (1 état de mal épileptique chez un patient ayant une schizencéphalie (71)). Les effets majeurs survenaient après la 1^{ère} cure pour 5 des 6 patients. Les effets majeurs survenaient chez 2 patients ayant une ostéoporose d'immobilisation et 4 patients ayant une autre étiologie dont 1 traité à titre préventif.

ii. Immédiate

i. Hypocalcémie

Parmi nos patients, 48 % ont présenté une hypocalcémie après la 1^{ère} cure sans qu'il y ait de différence selon les groupes d'étiologies. Dans la littérature, la fréquence de survenue des hypocalcémies varie de 0%(61) à 74% selon les études (72). Les doses d'AZ administrées différaient, il n'était pas indiqué si les patients avaient reçu une supplémentation vitamino-calcique avant la cure ou au décours immédiat. Dans une des études, une perfusion de calcium

IV était systématiquement administrée après la cure d'AZ, évitant ainsi la survenue des hypocalcémies.

Pour prévenir la survenue des hypocalcémies, le dosage de vitamine D3 était systématiquement réalisé en ville avant la cure et les patients étaient supplémentés si besoin pour avoir un taux supérieur à 30 ng/ml. (73) La survenue d'hypocalcémie est plus importante en général lors de la 1^{ère} cure d'AZ. La réduction de dose (0,025mg/kg voire 0,0125mg/kg) lors de cette 1^{ère} cure permet de réduire l'incidence et la sévérité des hypocalcémies.(74)

Des études comparant l'AZ au pamidronate chez des patients ayant une OI sévère retrouvent une meilleure tolérance calcique de la 1^{ère} cure lors de l'administration de pamidronate (9,7% contre 26,1% pour les patients ayant reçu de l'AZ) (différence non évaluée statistiquement par les auteurs).(75)

Notre étude montre une diminution de survenue des hypocalcémies lors des administrations ultérieures d'AZ comme l'ont montré d'autres auteurs ((72),(75)). Notre équipe a décidé depuis 2014 de débiter un traitement par biphosphonate par une cure de pamidronate, pour éviter des hypocalcémies sévères et d'éventuellement poursuivre le traitement ultérieurement par l'acide zolédronique en raison de sa facilité d'administration.

La survenue d'un bronchospasme lié à une hypocalcémie sévère au décours d'une perfusion d'AZ n'a pas été décrite dans la littérature à notre connaissance. Un cas de bronchospasme durant la perfusion de pamidronate a été décrit chez une patiente de 6 ans avec une OI. Les symptômes régressaient après recharge calcique IV. (76)

Les bilans de contrôle de la calcémie à 72 heures en externe étaient réalisés chez une grande majorité des patients. Les données manquantes concernaient des patients qui avaient des abords veineux difficiles ou des parents qui refusaient le prélèvement du bilan au bout de quelques cures, sous prétexte que les calcémies post-cures de leurs enfants avaient toujours été normales.

ii. Syndromes pseudo-grippaux

Après la 1^{ère} cure, 61,1% d'enfants présentaient un syndrome pseudo-grippal résolutif en quelques jours sous antipyrétiques simples. La tolérance des cures était un peu meilleure dans le groupe des ostéoporoses d'immobilisation mais peut-être que les symptômes tels que les nausées ou céphalées et myalgies ont pu passer inaperçu chez les patients dont les capacités

de communication peuvent être altérées. L'étude de Munns rapporte une fréquence de 77% après la 1^{ère} perfusion d'AZ. Il n'y avait pas de réduction de l'incidence des syndromes pseudo-grippaux lors des diminutions des doses d'AZ lors de la 1^{ère} cure. (74) Les syndromes pseudo-grippaux sont liés à une cascade cytokinique, elle-même secondaire au relargage de médiateurs pro inflammatoires (interleukines 1 et 6, TNF α) par les lymphocytes T $\gamma\delta$, après la stimulation des macrophages et des ostéoclastes par les biphosphonates nitrogénés. (50)

Une étude comparative du pamidronate et de l'AZ montrait une tolérance similaire de la 1^{ère} cure avec une fréquence de syndrome pseudo-grippal aux alentours de 48,7% chez les patients traités pour OI (51, 4 % pour les patients recevant de l'AZ) (75). Des cas similaires étaient décrit après prise de biphosphonates oraux chez les patients adultes, surtout dans les formes hebdomadaires et mensuelles par rapport aux prises quotidiennes.(77) Il n'y a pas de syndrome pseudo-grippal décrit avec les biphosphonates simples (comme l'etidronate). (78)

Lors des cures suivantes d'AZ, 4 de nos patients (6,3%) décrivaient toujours un syndrome pseudo-grippal post cure à 2 ans. A 4ans, ces patients ne rapportaient plus de syndrome pseudo-grippal. Les syndromes pseudo-grippaux récidivants lors des perfusions suivantes ne sont pas décrits dans la majorité des études mais l'étude de mise sur le marché de l'AZ par l'AEM, menée sur des patients présentant une OI, retrouvait 12,2% des patients présentant des arthralgies et 5,4% des patients rapportaient un syndrome pseudo-grippal lors des cures suivantes d'AZ. (79)

iii. Autres

Les recrudescences de douleurs osseuses et/ ou musculaires et de raideurs articulaires d'intensité sévère ou invalidantes ont été très peu rapportés. Chez la majorité des patients ces symptômes ont régressé après l'arrêt du traitement. Une réapparition des symptômes a été observée chez certains patients après la reprise du traitement avec AZ ou avec un autre biphosphonate. (75) L'une des hypothèses avancées serait qu'une hyperparathyroïdie secondaire, réactionnelle à l'hypocalcémie induite par le biphosphonate, majorerait la résorption osseuse et par conséquent, augmenterait l'absorption locale du biphosphonates. Il en résulterait une sécrétion locale accrue d'interleukines 6 et de cytokines pro-inflammatoires à l'origine d'une inflammation osseuse locale. (80)

Il n'a pas été décrit à notre connaissance d'autre cas de colite lymphocytaire dans les suites d'un traitement par biphosphonates.

iv. Comparaison avec la littérature

Le tableau 18 rapporte les effets secondaires immédiats retrouvés pour les séries d'ostéoporoses secondaires pédiatriques. Dans tous ces études, il n'y avait pas d'effet secondaire décrit à moyen terme.

Tableau 18 : Indications, doses, effets secondaires immédiats administration de l'AZ dans les séries d'ostéoporoses secondaires pédiatriques

Indication	Nombre de patients	Doses par cure (mg/kg)	Fréquence cure	Durée observation	Résultats			Réf
					hCa	SdPG	Autres	
Divers (dont immob)	59	0,05	1/ 3M pdt 1A puis /6M	?	13%	18%	Douleurs osseuse 40%	(54)
PRN	1	0,00125 Puis 0,0375 Puis 0,05	1/6 semaine puis 1/ 6M	18mois	0	0		(59)
Divers	27	0,05	1/6mois	1ans	7,4%	51,8%		(60)
Divers	20	0,025	1/3mois	2 ans	0	?		(61)
Muco †	10	2mg	1/3mois	2ans		80%		(62)
Cancer	19	0,1	1/ mois	11 mois en moyenne	68%			(64)
Crohn	7	0,066	1cure	6 mois		42%		(65)

Abrev. : Réf : référence, OI ostéogénèse imparfaite, Immob : ostéoporose d'immobilisation, Muco : mucoviscidose, PRN : Polyradiculonévrite

Symboles : † = contre placebo

iii. A moyen terme

i. Croissance

Notre étude dispose de peu de données, notamment chez les patients ayant une géométrie corporelle altérée. Sur notre échantillon, nous n'avons pas mis en évidence de répercussion de l'AZ sur la croissance staturale que ce soit dans le sens d'une accélération ou d'un ralentissement. Une étude réalisée avec 12 enfants âgés de 10 à 17ans, ayant reçu du pamidronate pendant 2 à 8 ans, ne mettait pas non plus en évidence de retentissement sur la croissance, la taille évoluant dans le couloir statural dans lequel il était au début du traitement. Les biopsies osseuses réalisées au cours de l'étude montraient une structure osseuse lamellaire normale sans défaut de minéralisation. (81)

L'évolution staturale de nos patients qui ont reçu un traitement par hormone de croissance en même temps montrait une amélioration moyenne de 1,1 DS après 2 ans de traitement. Une étude italienne menée chez des patients ayant une OI et ayant reçu un traitement par GH et de l'AZ montrait non seulement une amélioration de la vitesse de croissance comme chez nos patients mais aussi une majoration significative du Z score vertébral en DMO par rapport à ceux qui n'avait reçu que de l'AZ. Il n'y avait pas de différence en terme d'âge osseux ni de risque fracturaire. (82)

ii. Sur-correction de la DMO et complications osseuses

1. Fractures attribuées à la surcorrection :

On a évoqué la fragilité paradoxale osseuse liée à une augmentation de la densité minérale osseuse dans l'ostéopétrose pour indiquer le risque de la surcorrection par le traitement, mais il s'agit d'un exemple erroné dans la mesure où la maladie peut à elle seule générer ce phénomène (83). Biggin et al ont par contre observé par des analyses radiologiques une hyperdensité de la zone fracturaire par rapport à des zones adjacentes (84). C'est la raison pour laquelle il a entrepris après 2 ans de traitement de passer à la moitié des doses d'acide zolédronique, sans augmentation de l'incidence des fractures (67). L'équipe de Glorieux avait pressenti le problème et préconisé des arrêts thérapeutiques prolongés pour le prévenir (57).

A l'opposé, dans l'insuffisance rénale chronique l'abus de biphosphonates peut aboutir à des fractures dues à un os adynamique, avec une diminution des marqueurs du renouvellement osseux, phénomène prouvé histologiquement (85).

2. Fracture atypique sous-trochantérienne du fémur (86)

Il s'agit de fractures localisées dans la région sous trochantérienne survenant sans notion de traumatisme ou avec un traumatisme minime. Ces fractures sont le plus souvent transversales, avec un point de départ au niveau de la corticale externe. La définition complète a été révisée en 2013 par l'American Society for Bone and Mineral Research (87) (annexe 5). Une prise prolongée de biphosphonates est retrouvée chez la plupart des patients présentant ces fractures (risque de 3 à 50 cas/100 000 personnes-années). Ces fractures n'ont pas encore été observées chez l'enfant.

iii. Ostéonécrose de la mâchoire

Aucun des patients de l'étude n'a présenté d'ostéonécrose de mâchoire. Les facteurs de risque décrits chez l'adulte sont un mauvais état bucco-dentaire, une pathologie cancéreuse et de fortes doses de biphosphonates. Cette complication n'est pas décrite à ce jour chez les enfants grâce à des doses de biphosphonates moins importantes mais aussi à un suivi régulier dentaire, recommandé chez ces patients. (88) (89)

iv. Grossesse

Une de nos patientes était enceinte au cours du traitement. Elle avait reçu sa 5^{ème} cure d'AZ deux mois avant le début de la gestation. La grossesse s'est déroulée sans souci et le nouveau-né n'avait pas présenté d'hypocalcémie néonatale ni de problème osseux particulier. Aujourd'hui âgé de 3 ans, il n'a pas de problème de santé particulier et n'est pas suivi spécifiquement.

Etant donné que les biphosphonates restent enfouis dans le squelette pendant des années (90), il est légitime de surveiller les enfants nés de mère qui ont reçu des biphosphonates durant leur adolescence voire en cours de grossesse. Il existe un risque de passage transplacentaire du traitement vers le fœtus. Chez l'adolescente, la prescription des biphosphonates doit faire l'évaluation bénéfice / risque et une contraception avec la réalisation d'un test de grossesse doit

être proposée avant le traitement et avant chaque cure. Dans les séries retrouvées de case reports, il n'y avait pas d'effets secondaires pour la mère ni le nouveau-né. (91), (92). Le devenir de ces enfants à long terme n'est pas connu pour le moment.

C. Limites

i. Données manquantes

Il s'agit d'une étude rétrospective avec de nombreuses données manquantes.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients ainsi que des courriers. Il peut y avoir des événements qui ont pu ne pas être mentionnés par les parents, notamment concernant les effets secondaires à court terme (syndrome pseudo-grippal, douleurs persistantes...) et l'efficacité des biphosphonates sur les douleurs notamment.

Il est à noter qu'entre 2006 et 2009, une cure sur deux était réalisée au domicile des patients avec un prestataire de santé si les cures précédentes avaient bien été tolérées sur le plan clinique et biologique et si les parents étaient d'accord avec cette décision. Les patients étaient vus une fois par an dans le service, ce qui peut avoir occasionné l'omission de la survenue des effets cliniques ou d'effets secondaires également. Les contrôles de la calcémie en postcure n'étaient pas mentionnés dans la plupart des cures au domicile mais ont été réalisées et transmises de manière orale au prescripteur.

Les bilans sanguins réalisés en externe avant la cure pour évaluer le remodelage osseux ainsi que l'ostéo-formation étaient souvent manquants dans les dossiers. Ces résultats ne modifiant pas l'administration de la cure d'AZ, on peut proposer de les réaliser lors de l'hospitalisation pour la cure d'AZ afin d'avoir des données plus nombreuses sur l'évolution de ces paramètres au cours des cures chez un patient donné et d'éventuellement pouvoir corréler ces données avec celles de la DMO.

ii. Patients non inclus

Nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients ayant reçu d'autres types de biphosphonates avant l'introduction de l'AZ afin d'éliminer les facteurs de confusion liés aux autres traitements.

Notre recueil de données n'a pas été exhaustif dans le sens où nous n'avons pas inclus non plus les patients qui ont été suivis exclusivement dans les autres services du CHRU de Lille, car l'équipe d'endocrinologie pédiatrique donne la plupart du temps un avis ponctuel sur l'introduction d'un traitement ou sur la conduite à tenir ultérieure en cas de demande spécifique du service mais ne suivait pas le patient de manière continue. Les informations que nous voulions recueillir, concernant notamment les effets secondaires, n'étaient pas mentionnées dans ces dossiers, les évaluations biologiques et radiologiques n'étaient pas non plus réalisées comme nous le faisons dans le protocole. Il peut y avoir ainsi un biais de recrutement de nos patients.

CONCLUSION et PERSPECTIVES

Notre étude a mis en évidence une très bonne efficacité clinique (diminution de l'incidence des fractures et amélioration des douleurs osseuses) du traitement par acide zolédronique à 2 ans de l'initiation du traitement dans les ostéoporoses primaires et secondaires de l'enfant. Il existait également une amélioration des Z scores vertébraux et corps entier ainsi qu'une diminution des paramètres de remodelage osseux à 2 ans. On ne mettait pas en évidence d'amélioration clinique en terme de fractures ni d'amélioration radiologique au-delà de 2 ans de traitement. Il n'y avait pas de différence entre les ostéoporoses primaires et secondaires en terme d'efficacité sur les fractures. Les douleurs osseuses étaient significativement réduites sur l'ensemble des patients et chez les patients ayant une ostéoporose d'immobilisation et se dégageait une tendance à l'amélioration chez les patients ayant une OI ou une autre étiologie.

En revanche, 88,2% des patient présentaient des effets secondaires à court ou moyen terme dont 7,4 % étaient des effets secondaires majeurs (bronchospasme, colite lymphocytaire, tableau de polyarthralgies et de myalgies nécessitant la mise en route d'opiacés pendant 2 mois, dyspnée aiguë, confusion, EDME). Les effets secondaires les plus fréquents étaient des effets à court terme : les hypocalcémies, quasiment toujours asymptomatiques, et les syndromes pseudo-grippaux, résolutifs sous antipyrétiques. A moyen terme, on ne mettait pas en évidence d'effet sur la croissance ni d'ostéonécrose de mâchoire. Cinq patients, qui n'avaient pas eu d'évaluation par DMO auparavant pour 4 d'entre eux, avaient une sur-correction de la DMO à 4 ans. Une patiente parmi eux avait présenté des fractures osseuses entre 2 et 4 ans de traitement. Une patiente est tombée enceinte peu de temps après sa 5^{ème} cure d'AZ et n'a pas eu de complications particulière pendant la grossesse

Devant l'absence d'amélioration des fractures et de la DMO après 2 ans de traitement par AZ et devant l'absence de connaissances des effets secondaire à long terme (fractures atypiques, conséquences pour les enfants nés de mère ayant reçu de l'AZ pendant leur adolescence), on pourrait proposer après 2 ans de traitement soit d'arrêter le traitement, soit de le poursuivre à dose d'entretien avec dans tous les cas une surveillance de la DMO tous les 2 ans. En cas de récurrence de fracture ou de DMO < -2DS, on pourrait proposer un nouveau cycle de traitement d'AZ durant 2 années ou de repasser aux doses habituelles. Pour les patients ayant des douleurs osseuses récidivantes mais très bien soulagées par les cures d'AZ, la décision de

poursuivre ou non le traitement est plus complexe et doit faire l'objet de réunion pluridisciplinaire.

L'AZ a été choisi pour sa commodité, par rapport au pamidronate, chez ces patients souvent poly-hospitalisés : cures deux fois moins fréquentes, une perfusion au lieu de deux par cure, perfusion plus rapide. Cependant, afin d'éviter les hypocalcémies symptomatiques, notre équipe a décidé, depuis 2 ans, que la 1^{ère} cure reçue par tous les patients serait du pamidronate plutôt que de l'AZ et que les patients fragiles, malnutris, continueraient à être traités par cette médication.

Nous devons également penser à réaliser de manière systématique des β HCG chez les adolescentes ainsi qu'une contraception efficace pour éviter les grossesses pendant les cures d'AZ. Devant l'utilisation de plus en plus fréquente des biphosphonates chez les adolescentes, il serait souhaitable d'étudier le retentissement chez les enfants de ces patientes sur le plan auxologique, sur les paramètres phosphocalciques et de la minéralisation osseuse.

Bibliographie

1. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
2. Bonjour J-P, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Pública México*. 2009;51 Suppl 1:S5-17.
3. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):400-9.
4. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: Which drug, for whom, for how long? *Ann Med*. 2005;37(4):295-302.
5. Russell RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *PEDIATRICS*. 2007;119(Supplement):S150-62.
6. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014
7. Ward L, Tricco A, Phuong P-N, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007
8. Chavassieux p., Meunier P. histologie et cytologie de l'os normal. In: *EMC-Appareil locomoteur*. 2003.
9. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust M-H. Physiologie du tissu osseux. *EMC - Appar Locomoteur*. 2008;3(1):1-16.
10. Garabedian M, Linglart A. Guide des médicaments. In: *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. 2011. p. 188-96.
11. Compton JT, Lee FY. A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(19):1659-68.
12. Seeman E. Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4576-84.

13. Zacharin M. Assessing the skeleton in children and adolescents with disabilities: Avoiding pitfalls, maximising outcomes. A guide for the general paediatrician. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(6):326-31.
14. Leger J. Troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux associés aux endocrinopathies. In: *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. 2011. p. 148-57.
15. Basuyau J-P, Mallet E. Explorations biologiques du métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. In: *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. Lavoisier. 2011. p. 15-23.
16. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011;7(2):118-38.
17. Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates. *Rev Rhum Monogr*. 2012;79(4):203-9.
18. Garabedian M. Physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux et besoins en calcium, phosphore et vitamine D chez l'enfant. In: *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. 2ème éd. 2011. p. 1-14.
19. Lespessailles E. Méthodes d'exploration du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux. *EMC - Appar Locomoteur*. janv 2009;4(1):1-9.
20. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, Kapelari K, Falkensammer G, Griesmacher A, et al. Sex- and Age-Specific Reference Curves for Serum Markers of Bone Turnover in Healthy Children from 2 Months to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):443-9.
21. Crofton PM, Evans N, Taylor MRH, Holland CV. Serum CrossLaps: pediatric reference intervals from birth to 19 years of age. *Clin Chem*. 2002;48(4):671-3.
22. Mallet E. [Biological exploration of phosphorus calcium metabolism in children]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 1997;4(2 Suppl 2):82s - 85s.
23. Belot A. Effets phosphocalciques et osseux des thérapeutiques à visée osseuse. In: *pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*. Doin; 2011.
24. Cheung MS. Drugs Used in Paediatric Bone and Calcium Disorders. In: Allgrove J, Shaw NJ, éditeurs. *Endocrine Development [Internet]*. S. Karger AG; 2015 p. 277-90.

25. Bamias A, Terpos E, Dimopoulos MA. Avascular osteonecrosis of the jaw as a side effect of bisphosphonate treatment. *Onkologie*. 2010;33(6):288-9.
26. Feller L, Wood NH, Khammissa R a. G, Chikte UME, Bouckaert M, Lemmer J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *SADJ J South Afr Dent Assoc Tydskr Van Suid-Afr Tandheelkd Ver*. 2011;66(1):30-2.
27. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):37-47.
28. Bachetta J. Absorptiométrie biphotonique. In: *Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*. Doin; 2011. p. 81-5.
29. Bouvroy S. Nouvelles techniques d'évaluation de la densité et de la microarchitecture osseuse. In: *Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*. Doin; p. 86-9.
30. Crabtree N, Ward K. Bone Densitometry: Current Status and Future Perspective. In: Allgrove J, Shaw NJ, éditeurs. *Endocrine Development*. S. Karger AG; 2015. p. 72-83.
31. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
32. Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofer K. Classification of osteogenesis imperfecta. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(13-14):264-70.
33. Forin V. Ostéogénèse imparfaite. In: *pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*. Doin. p. 185-91.
34. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470-81.
35. Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. *J Med Genet*. 1991;28(7):433-42.
36. Forin V. Ostéoporose de l'enfant. In: *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. Lavoisier. 2011. p. 137-47.

37. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005;5(3):262-72.
38. Aronson E, Stevenson SB. Bone Health in Children With Cerebral Palsy and Epilepsy. *J Pediatr Health Care.* 2012;26(3):193-9.
39. Boyce AM, Tosi LL, Paul SM. Bisphosphonate Treatment for Children With Disabling Conditions. *PM&R.* 2014;6(5):427-36.
40. Reyes ML, Hernández M, Holmgren LJ, Sanhueza E, Escobar RG. High-frequency, low-intensity vibrations increase bone mass and muscle strength in upper limbs, improving autonomy in disabled children. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011;26(8):1759-66.
41. Engel JM, Kartin D, Carter GT, Jensen MP, Jaffe KM. Pain in Youths With Neuromuscular Disease. *Am J Hosp Palliat Med.* 2009;26(5):405-12.
42. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci* 2014;39(3):508-19.
43. Vergne-Salle P, Beaulieu P, Coutaux A, Sichère P, Perrot S, Bertin P. Traitements de la douleur en rhumatologie. 2014;9:1-18.
44. Rothenbuhler A, Marchand I, Bougnères P, Linglart A. Risk of Corrected QT Interval Prolongation after Pamidronate Infusion in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3768-70.
45. Clark EM. Association Between Bone Density and Fractures in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *PEDIATRICS.* 2006;117(2):e291-7.
46. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2003;18(1):126-30.
47. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2005;20(6):977-86.

48. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005;20(5):758-63.
49. Reza SM, Rasool H, Mansour S, Abdollah H. Effects of calcium and training on the development of bone density in children with Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013;34(12):4304-9.
50. Wagner S, Poirot I, Vuillerot C, Berard C. Tolerance and effectiveness on pain control of Pamidronate® intravenous infusions in children with neuromuscular disorders. *Ann Phys Rehabil Med*. 2011;54(6):348-58.
51. Voepel-Lewis T, Merkel S, Tait AR, Trzcinka A, Malviya S. The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment. *Anesth Analg*. 2002;95(5):1224-9, table of contents.
52. Gauvain-Piquard null, Rodary null, Rezvani null, Serbouti null. The development of the DEGR(R): A scale to assess pain in young children with cancer. *Eur J Pain Lond Engl*. 1999;3(2):165-76.
53. Liu Y-J, Zhang L, Papasian CJ, Deng H-W. Genome-wide Association Studies for Osteoporosis: A 2013 Update. *J Bone Metab*. 2014;21(2):99-116.
54. Al-Agha AE, Hayatalhazmi RS. Osteoporosis treatment with zoledronic acid in pediatric population at a university hospital in Western Saudi Arabia. A 13-year experience. *Saudi Med J*. 2015;36(11):1312-8.
55. Otaify GA, Aglan MS, Ibrahim MM, Elnashar M, El Banna R a. S, Temtamy SA. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2016;27(1):81-92.
56. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Mäkitie O. Zoledronic Acid Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(5):346-53.
57. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2015;30(12):2150-7.

58. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2008;23(12):2215-20.
59. Ooi HL, Briody J, McQuade M, Munns CF. Zoledronic acid improves bone mineral density in pediatric spinal cord injury. *J Bone Miner Res*. 2012;27(7):1536-40.
60. Ooi HL, Briody J, Biggin A, Cowell CT, Munns CF. Intravenous zoledronic Acid given every 6 months in childhood osteoporosis. *Horm Res Pædiatrics*. 2013;80(3):179-84.
61. Simm PJ, Johannesen J, Briody J, McQuade M, Hsu B, Bridge C, et al. Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis. *Bone*. 2011;49(5):939-43.
62. Chapman I, Greville H, Ebeling PR, King SJ, Kotsimbos T, Nugent P, et al. Intravenous zoledronate improves bone density in adults with cystic fibrosis (CF). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):838-46.
63. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2970-3.
64. August KJ, Dalton A, Katzenstein HM, George B, Olson TA, Wasilewski-Masker K, et al. The use of zoledronic acid in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(4):610-4.
65. Sbrocchi AM, Forget S, Laforte D, Azouz EM, Rodd C. Zoledronic acid for the treatment of osteopenia in pediatric Crohn's disease: Zoledronic acid for pediatric Crohn's. *Pediatr Int*. 2010;52(5):754-61.
66. Gilsanz V, Perez FJ, Campbell PP, Dorey FJ, Lee DC, Wren TAL. Quantitative CT reference values for vertebral trabecular bone density in children and young adults. *Radiology*. 2009;250(1):222-7.
67. Biggin A, Zheng L, Briody JN, Coorey CP, Munns CF. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Pædiatrics*. 2015;83(3):183-9.
68. Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, McCormick A, McMillan HJ, Matzinger MA, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012;23(11):2703-11.

69. Féray A, Mallet E, Leroy M, Basuyau J-P. Cross-laps sériques chez l'enfant : valeurs de référence et intérêt en pathologie. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2007;22(5):298-302.
70. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone.* 2000;26(5):505-11.
71. Papayannis CE, Consalvo D, Kauffman MA, Seifer G, Oddo S, D'Alessio L, et al. Malformations of cortical development and epilepsy in adult patients. *Seizure* 2012;21(5):377-84.
72. Högler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr.* 2004;145(5):701-4.
73. Epperla N, Pathak R. Hypocalcemia Secondary to Zoledronate Therapy in a Patient With Low Vitamin D Level. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* 2015;114(4):163-6; quiz 167.
74. Munns CF, Rajab MH, Hong J, Briody J, Högler W, McQuade M, et al. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone.* 2007;41(3):366-70.
75. European Medicine Agency. Assessment report for Zometa, Procedure No. EMEA/H/C/000336/II/0031. 2010.
76. Chilbule SK, Madhuri V. Complications of pamidronate therapy in paediatric osteoporosis. *J Child Orthop.* 2012;6(1):37-43.
77. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2005;20(8):1315-22.
78. Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2007;13(4):223-9.
79. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Horm Athens Greece.* 2009;8(2):96-110.
80. Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T

- cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(1):101-11.
81. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. *Studies of young patients with severe osteoporosis. Medicine (Baltimore).* 1997;76(4):266-83.
 82. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(3):479-87.
 83. Bhargava A, Vagela M, Lennox CME. «Challenges in the management of fractures in osteopetrosis »! Review of literature and technical tips learned from long-term management of seven patients. *Injury.* 2009;40(11):1167-71.
 84. Biggin A, Briody JN, Ormshaw E, Wong KKY, Bennetts BH, Munns CF. Fracture during intravenous bisphosphonate treatment in a child with osteogenesis imperfecta: an argument for a more frequent, low-dose treatment regimen. *Horm Res Pædiatrics.* 2014;81(3):204-10.
 85. Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series. *Blood Purif.* 2010;29(3):293-9.
 86. Yang KH, Min BW, Ha Y-C. Atypical Femoral Fracture: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Metab.* 2015;22(3):87-91.
 87. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.
 88. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone.* 2008;42(5):841-7.
 89. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2008;37(4):196-200.
 90. Papapoulos SE, Cremers SCLM. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1075-6.

91. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, Trovas G, Lyritis GG, Papaioannou NA, et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Horm Athens Greece*. 2011;10(4):280-91.
92. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2008;30(12):1146-8.

Annexe 1 Recommandations pour les apports calciques et en vitamine D (31)

Calcium and vitamin D dietary reference intakes by life stage

Life-stage group (age and gender)	Calcium		Vitamin D		
	RDA (mg/d) (intake that covers needs of $\geq 97.5\%$ of population)	UL (mg/d) ^a	RDA (IU/d) (intake that covers needs of $\geq 97.5\%$ of population)	Serum 25OHD level (ng/ml) (corresponding to the RDA) ^b	UL (IU/d) ^a
1–3 yr (M+F)	700	2500	600	20	2500
4–8 yr (M+F)	1000	2500	600	20	3000
9–13 yr (M+F)	1300	3000	600	20	4000
14–18 yr (M+F)	1300	3000	600	20	4000
19–30 yr (M+F)	1000	2500	600	20	4000
31–50 yr (M+F)	1000	2500	600	20	4000
51–70 yr (M)	1000	2000	600	20	4000
51–70 yr (F)	1200	2000	600	20	4000
71+ yr (M+F)	1200	2000	800	20	4000
Pregnant or lactating (F)					
14–18 yr	1300	3000	600	20	4000
19–50 yr	1000	2500	600	20	4000
Infants					
0–6 months (M+F)	200 ^c	1000	400 ^c	20	1000
6–12 months (M+F)	260 ^c	1500	400 ^c	20	1500

M, Male; F, female. EARs for calcium were 500 mg/d for ages 1–3 (M+F); 800 mg/d for ages 4–8 and 19–50 (M+F), and ages 51–70 (M); 1000 mg/d for ages 51–70 (F) and 71+ (M+F); and 1100 mg/d for ages 9–18 (M+F). EAR for vitamin D was 400 IU/d for all life-stage groups.

^aUL indicates level above which there is risk of adverse events. The UL is not intended as a target intake (no consistent evidence of greater benefit at intake levels above the RDA).

^bMeasures of serum 25OHD levels corresponding to the RDA and covering the requirements of at least 97.5% of the population.

^cReflects AI reference value rather than RDA. RDAs have not been established for infants.

Annexe 2 : Normes du bilan phosphocalcique en fonction de l'âge

Métabolisme calcique chez nourrissons et jeunes enfants et 218 adolescentes en bonne santé vu en France (Moyenne +/- DS) (87)

Age	1-3 mois	9-11 mois	2 ans	4 ans	11-14 ans	14-17 ans
N=	70	266	201	136	177	141
Calcémie (mmol/L)	2,58	2,52	2,49	2,46	2,50	2,48
	+/-0,09	+/-0,08	+/-0,07	+/-0,08	+/-0,08	+/-0,08
Phosphatémie(mmol/L)	2,20	1,91	1,76	1,70	1,37	1,22
	+/-0,16	+/-0,15	+/-0,17	+/-0,15	+/-0,15	+/-0,15
PAL (UI/L)	235	198	190	168	310	153
	+/-59	+/-50	+/-100	+/-50	+/-125	+/-76
PTH (pg/ml)	26+/-12				31+/-13	29+/-12
25 OH vitamine D (ng/ml)	24+/-5	31+/-10	39+/-25	21+/-5	19+/-7	16+/-7

Annexe 3 : Normes des cross-laps sanguins en fonction de l'âge et du sexe

Valeurs normales de crosslaps sériques en ng/ml, d'après Crofton (21)

AGE	N	Médiane	Extrêmes (95%)
ENFANTS			
<1mois	19	994	440-2772
1mois-1an	11	705	202-2311
1-9ans	124	352	146-818
ADOLESCENTS			
9-14 ans	50	539	231-1238
14-17 ans	30	578	240-1734
17-19 ans	12	331	101-791
ADOLESCENTES			
9-11 ans	20	538	303-996
11-13 ans	20	704	326-1697
13-15 ans	20	462	144-1202
15-19 ans	40	169	48-579

Annexe 4 : Normes des PAL osseuses en fonction de l'âge

Normes des PAL osseuses en fonction de l'âge, Mallet (22)

AGE	Valeurs extremes	95%	Médiane (µg/L)
1-3mois	46-165		83
4-6mois	36-164		76
7-10 mois	20-119		62
40 mois	20-112		55
Adulte	5-22		

Annexe 5 : Classification de Sillence, revisitée en 2014 (34)

TABLE I. A New OI Nomenclature Combined With Causative Genes (A) Phenotypes With Mild to Moderate Severity, (B) Progressively Deforming and Perinatally Lethal Phenotypes

OI syndrome names	Type	Gene	MIM	Locus	Protein product	Inheritance	
(A)	Non-deforming OI with blue sclerae	1. <i>COL1A1</i>	#166200	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD	
		2. <i>COL1A2</i>	#166200	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD	
	Common variable OI with normal sclerae	1. <i>COL1A1</i>	#166220	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD	
		2. <i>COL1A2</i>	#166220	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD	
		3. <i>WNT1^a</i>	#615220	12q13.12	Wingless-type MMTV integration site family, member 1	AD	
	OI with calcification in interosseous membranes	5	1. <i>CRTAP</i>	#610682	3p22.3	Cartilage-associated protein (CRTAP)	AR
			2. <i>PP1B</i>	#259440	15q22.31	Cyclophilin B (CyPB)	AR
			3. <i>SP7</i>	#613849	12q13.13	Osterix	AR
			1. <i>PLS3</i>		Xq23	Plastin 3	AR
			1. <i>IFITM5</i>	#610967	11p15.5	Interferon-induced transmembrane protein 5	XL
(B)	Progressively deforming	1. <i>COL1A1</i>	#259420	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD	
		2. <i>COL1A2</i>	#259420	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD	
		1. <i>BMP1</i>	#614856	8p21.3	Bonemorphogeneticprotein 1	AR	
		2. <i>CRTAP</i>	#610682	3p22.3	Cartilage-associatedprotein (CRTAP)	AR	
		3. <i>FKBP10</i>	#610968	17q21.2	Peptidyl-prolyl cis-transisomerase FKBP10	AR	
		4. <i>LEPRE1</i>	#610915	1p34.2	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	AR	
		5. <i>PLOD2</i>	#609220	3q24	Procollagen-lysine, 2-oxoglutarate	AR	
		6. <i>PP1B</i>	#259440	15q22.31	5-dioxygenase 2	AR	
		7. <i>SERPINF1</i>	#613982	17p13.3	Cyclophilin B (CyPB)	AR	
		8. <i>SERPINH1</i>	#613848	11q13.5	Pigment-epithelium-derived factor (PEDF)	AR	
		9. <i>TMEM38B</i>	#615066	9q31.1	Heat shock protein 47 (HSP47)	AR	
10. <i>WNT1</i>	#615220	12q13.12	Trimeric intracellular cation channel B (TRIC-B)	AR			
Perinatally lethal OI	2 ^b	1. <i>COL1A1</i>	#166220	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD	
		2. <i>COL1A2</i>	#166220	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD	
		1. <i>CRTAP</i>	#610682	3p22.3	Cartilage-associated protein (CRTAP)	AR	
		2. <i>LEPRE1</i>	#610915	1p34.2	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	AR	
		3. <i>PP1B</i>	#259440	15q22.31	Cyclophilin B (CyPB)	AR	

^aSo far, 12 families with AR OI due to *WNT1* mutations have been described. Developmental delay was reported in affected individuals from three families. It is uncertain whether this is part of the clinical phenotype resulting from *WNT1* mutations [Fahiminiya et al., 2013; Krupp et al., 2013; Pyott et al., 2013]. A dominant *WNT1* mutation appeared to cause early onset osteoporosis [Krupp et al., 2013; Laine et al., 2013].

^bIn clinical practice subdivisions OI type II-A and OI type II-B are still in use. OI type II-A appears to be exclusively caused by heterozygous mutations in the *COL1A1/2* genes [van Dijk et al., 2010].

^cIt has been reported that mutations in *PLOD2* may also result in progressively deforming OI [Puig-Hervás et al., 2012].

Annexe 6 : Evaluation de la douleur chez l'enfant handicapé :

Echelle FLACC

ÉCHELLE FLACC : Face Legs Activity Cry Consolability

Élaborée pour mesurer la douleur de la personne handicapée de 0 à 18 ans – [Items modifiés écrits en italique entre crochets]

Chaque item est coté de 0 à 2

Score de 0 à 10

		Date					
		Heure					
VISAGE	0 Pas d'expression particulière ou sourire 1 Grimace ou froncement occasionnel des sourcils, retrait, désintéressé <i>[semble triste ou inquiet]</i> 2 Froncements fréquents à permanents des sourcils, mâchoires serrées, tremblement du menton <i>[visage affligé; expression d'effroi ou de panique]</i>						
JAMBES	0 Position habituelle ou détendue 1 Généré, agité, tendu <i>[trépidations occasionnelles]</i> 2 Coups de pieds ou jambes recroquevillées <i>[augmentation marquée de la spasticité, trépidations ou sursauts permanents]</i>						
ACTIVITÉ	0 Allongé calmement, en position habituelle, bouge facilement 1 Se tortille, se balance d'avant en arrière, est tendu <i>[mouvement agité (ex : bouge satèle d'avant en arrière, agressif); respiration superficielle, saccadée, soupirs intermittents]</i> 2 Axé/bouté, figé, ou sursaute <i>[agitation sévère, se cogne la tête, tremblement (non rigide); retient sa respiration, halète ou inspire profondément; respiration saccadée importante]</i>						
CRIS	0 Pas de cris (éveillé ou endormi) 1 Gémissements ou pleurs, plainte occasionnelle <i>[explosion verbale ou grognement occasionnel]</i> 2 Pleurs ou cris constants, hurlements ou sanglots, plaintes fréquentes <i>[explosion verbale répétée ou grognement constant]</i>						
CONSOLABILITÉ	0 Content, détendu 1 Rassuré occasionnellement par le toucher, l'étreinte ou la parole. Peut être distrait 2 Difficile à consoler ou à reconforter <i>[repousse le soignant, s'oppose aux soins ou aux gestes de confort]</i>						
SCORE TOTAL							
OBSERVATIONS							

© 2004, Université de Michigan, Système de soins à Drexel et al.

Traduction par l'équipe de l'Unité d'évaluation et de soins de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robt-Dubé, Paris, France.

Contribution par le Dr Marie-Claude Grignon, IMK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Patricia Conroy, Centre hospitalier universitaire Robt-Dubé, Paris, France.

Instructions

Patients éveillés : Observer pendant au moins 2 à 5 minutes. Observer les jambes et le corps découverts. Repositionner le patient ou observer sa motricité, évaluer la rigidité et le tonus. Consulter le patient si nécessaire.

Patients endormis : Observer pendant au moins 5 minutes ou plus. Observer les jambes et le corps découverts. Si possible repositionner le patient. Toucher le corps et évaluer sa rigidité et son tonus.

Visage

Cotez 0 si le patient a un visage détendu, un contact visuel et s'il manifeste de l'intérêt pour son environnement.

Cotez 1 si le patient a une expression du visage angoissée, les sourcils froncés, les yeux mi-clos, les paupières surélevées, la bouche pincée.

Cotez 2 si le patient a des plis marqués sur le front (le front très crispé) et les yeux fermés, les mâchoires serrées ou la bouche ouverte et des sillons nasolabiaux accentués.

Jambes

Cotez 0 si le patient a une motricité et un tonus habituels au niveau des membres (jambes et bras).

Cotez 1 si le patient a un tonus augmenté, une rigidité, une tension, des mouvements de flexion-extension intermittents des membres.

Cotez 2 si le patient a une hypertonicité, les jambes raides, des mouvements de flexion-extension des membres exagérés, des trémulations.

Activité

Cotez 0 si le patient se mobilise facilement et librement, s'il a une activité motrice habituelle.

Cotez 1 si le patient change fréquemment de position ou au contraire hésite à bouger, si le torse est raide, si une partie du corps est tendue.

Cotez 2 si le patient est figé ou au contraire se balance, bouge sa tête de part et d'autre, frôle une partie de son corps.

Cris

Cotez 0 si le patient n'émet aucun cri ou gémissement, qu'il soit éveillé ou endormi.

Cotez 1 si le patient gémit, crie, pleure ou soupire de temps en temps.

Cotez 2 si le patient gémit, crie ou pleure fréquemment ou continuellement.

Consolabilité

Cotez 0 si le patient est calme et n'a pas besoin d'être consolé.

Cotez 1 si le patient est réconforté par le toucher ou la parole en 30 à 60 secondes.

Cotez 2 si le patient a besoin d'être réconforté en permanence ou ne peut être consolé.

À chaque fois qu'il est possible, l'évaluation comportementale de la douleur doit être associée à une autoévaluation. Quand celle-ci est impossible, l'interprétation des manifestations comportementales de la douleur et la prise de décision thérapeutique nécessitent une analyse attentive du contexte dans lequel les manifestations de douleur ont été observées.

Chaque item est coté de 0 à 2, ce qui donne un score total entre 0 et 10 :

0 = détendu et confortable

1-3 = léger inconfort

4-6 = douleur modérée

7-10 = douleur sévère ou inconfort majeur

© 2016, Université de McGill, Système de soins à Drexel et al.

Tous droits réservés. Ce questionnaire d'évaluation a été développé par le Centre de la douleur, Centre hospitalier universitaire Robert-Debré, Paris, France.

Conçu et révisé par le Dr Marie-Claude Grignon, IMK Health Center, Dalhousie University, Halifax, Canada et par le Dr Pascal Jones, Centre hospitalier universitaire Robert-Debré, Paris, France.

Annexe 7 : Evaluation des douleurs chroniques chez l'enfant

ECHELLE DOULEUR ENFANT GUSTAVE ROUSSY*

ITEM 1 : POSITION ANALGIQUE AU REPOS

Spontanément l'enfant adopte une position ou bien s'installe dans une posture particulière, malgré une certaine gêne, pour soulager la tension d'une zone douloureuse. A évaluer lorsque l'enfant est SANS ACTIVITE PHYSIQUE, allongé ou assis. A NE PAS CONFONDERE avec l'attitude analgésique dans le mouvement.

COTATION :

- 0 = Absence de position analgésique : l'enfant peut se mettre d'importe comment.
- 1 = L'enfant semble éviter certaines positions.
 - 2 = L'enfant EVITE certaines positions mais s'en passe pas gêné.
 - 3 = L'enfant CHERCHE une position analgésique évidente qui lui apporte un certain soulagement.
 - 4 = L'enfant recherche sans succès une position analgésique et s'arrête pas à être bien installé.

ITEM 2 : MANQUE D'EXPRESSIVITE

Conserve la capacité de l'enfant à ressentir et à exprimer ses sentiments et émotions, par son visage, son regard et les inflexions de sa voix. A étudier alors que l'enfant avait des sautes de humeur (joie, peur, discussion).

COTATION :

- 0 = L'enfant est vif, dynamique, avec un visage animé.
- 1 = L'enfant paraît un peu triste, étourdi.
 - 2 = Au moins un des signes suivants :
 - traits du visage peu expressifs, regard étourdi, voix monotone et monotone, débit verbal lent.
 - 3 = Plusieurs des signes ci-dessus sont notés.
 - 4 = Visage figé, comme agourdi, regard vide. Parle avec effort.

ITEM 3 : PROTECTION SPONTANEE DES ZONES DOULOUREUSES

En permanence l'enfant est attentif à éviter un contact sur la zone douloureuse.

COTATION :

- 0 = L'enfant ne montre aucun souci de se protéger.
- 1 = L'enfant évite les heurts violents.
 - 2 = L'enfant protège son corps, en fléchissant et en évitant ce qui pourrait le toucher.
 - 3 = L'enfant se préoccupe visiblement de limiter tout attouchement d'une région de son corps.
 - 4 = Toute l'attention de l'enfant est requise pour protéger la zone atteinte.

ITEM 4 : PLAINTES SOMATIQUES

Cet item concerne la façon dont l'enfant a dit qu'il avait mal, spontanément ou à l'interrogatoire, pendant le temps d'observation.

COTATION :

- 0 = Pas de plainte : l'enfant n'a pas dit qu'il a mal.
- 1 = Plaintes "nerveuses"
 - sans expression affective (dit en passant "j'ai mal").
 - est sans effort pour le dire (ne se désolait pas respiré).
 - 2 = Au moins un des signes suivants :
 - a suscité la question "qu'est-ce que tu as, tu as mal ?".
 - voix gémissee pour dire qu'il a mal.
 - mimique expressive accompagnant la plainte.
 - 3 = En plus de la COTATION 2, l'enfant :
 - a attiré l'attention pour dire qu'il a mal.
 - a demandé un soulagement.
 - 4 = C'est au milieu de gémissements, sanglots ou supplications que l'enfant dit qu'il a mal.

ITEM 5 : ATTITUDE ANALGIQUE DANS LE MOUVEMENT

Spontanément, l'enfant évite la mobilisation, ou l'utilisation d'une partie de son corps. A rechercher au cours d'ENCHAÎNEMENTS DE MOUVEMENTS (ex : la marche) éventuellement sollicités. A NE PAS CONFONDERE avec la lenteur et rareté des mouvements.

COTATION :

- 0 = L'enfant ne présente aucune gêne à bouger tout son corps. Ses mouvements sont souples et aisés.
- 1 = L'enfant montre une gêne, un manque de naturel dans certains de ses mouvements.
 - 2 = L'enfant prend des précautions pour certains gestes.
 - 3 = L'enfant évite nettement de faire certains gestes. Il se mobilise avec prudence et attention.
 - 4 = L'enfant doit être aidé, pour lui éviter des mouvements trop pénibles.

ITEM 6 : DISINTERET POUR LE MONDE EXTERIEUR

Conserve l'énergie disponible pour entrer en relation avec le monde environnant.

COTATION :

- 0 = L'enfant est plein d'énergie, s'intéresse à son environnement, peut

tenir son attention et est capable de se distraire.

- 1 = L'enfant s'intéresse à son environnement, mais sans enthousiasme.
- 2 = L'enfant s'intéresse faiblement, mais peut être stimulé.
- 3 = L'enfant se tait, incapable de jouer. Il regarde passivement.
- 4 = L'enfant est apathique et indifférent à tout.

ITEM 7 : CONTRÔLE EXERCÉ PAR L'ENFANT QUAND ON LE MOBILISE (mobilisation passive).

L'enfant que l'on doit remuer pour une raison banale (bain, repas) surveille le geste, donne un commandé, arrête la main ou la tient.

COTATION :

- 0 = L'enfant se laisse mobiliser sans y accorder d'attention particulière.
- 1 = L'enfant a un regard attentif quand on le mobilise.
 - 2 = En plus de la COTATION 1, l'enfant montre qu'il doit faire attention au commandé.
 - 3 = En plus de la COTATION 2, l'enfant retire de la main ou guide les gestes du soignant.
 - 4 = L'enfant s'oppose à toute initiative du soignant ou obtient qu'un geste ne soit fait sans son accord.

ITEM 8 : LOCALISATION DE ZONES DOULOUREUSES PAR L'ENFANT

Spontanément ou à l'interrogatoire, l'enfant localise sa douleur.

COTATION :

- 0 = Pas de localisation ou aucun moment l'enfant ne désigne une partie de son corps comme gênante.
- 1 = L'enfant signale, UNIQUEMENT VERBALEMENT, une sensation pénible dans une région VAGUE sans autre précision.
 - 2 = En plus de la COTATION 1, l'enfant montre avec un geste sa zone ciblée.
 - 3 = L'enfant désigne avec la main une région douloureuse précise.
 - 4 = En plus de la COTATION 3, l'enfant décrit, d'une manière assurée et précise, le siège de sa douleur.

ITEM 9 : REACTIONS A L'EXAMEN DES ZONES DOULOUREUSES.

L'examen de la zone douloureuse déclenche chez l'enfant un mouvement de défense, ou de retrait, et des réactions émotionnelles. Ne noter que les réactions provoquées par l'examen, et NON CELLES PRE-EXISTANTES A L'EXAMEN.

COTATION :

- 0 = Aucune réaction déclenchée par l'examen.
- 1 = L'enfant manifeste, juste au moment où on l'examine, une certaine efférence.
 - 2 = Lors de l'examen, on note au moins un de ces signes : raidir de la zone examinée, crispation du visage, pleurs bruyants, blocage respiratoire.
 - 3 = En plus de la COTATION 2, l'enfant change de couleur, transpire, gémis ou cherche à arrêter l'examen.
 - 4 = L'examen de la région douloureuse est quasiment impossible, en raison des réactions de l'enfant.

ITEM 10 : LENTEUR ET RARETE DES MOUVEMENTS

Les mouvements de l'enfant sont lents, peu amples et un peu rigides, même à distance de la zone douloureuse. Le bras et les genoux articulés sont particulièrement insensibles. A comparer avec l'activité gestuelle habituelle d'un enfant de cet âge.

COTATION :

- 0 = Les mouvements de l'enfant sont larges, vifs, rapides, variés, et lui apportent un certain plaisir.
- 1 = L'enfant est un peu lent, et bouge sans entrain.
 - 2 = Un des signes suivants :
 - lenteur des gestes.
 - mouvements restreints.
 - gestes lents.
 - initiatives motrices rares.
 - 3 = Plusieurs des signes ci-dessus sont notés.
 - 4 = L'enfant est comme figé, alors que rien ne l'empêche de bouger.

SCORE = JB

Signaux directs :

Signes directs de Douleur : 1 + 3 + 4 + 7 + 9 =

Expression volontaire de Douleur : 1 + 8 =

Atteinte Physico Motrice : 2 + 5 + 10 =

Guervain-Piquard A., Roubary C., Lemerle J.

Une échelle d'évaluation de la douleur du jeune enfant. *Journal pédiatrique de pédiatrie*, 1991 ; 95-100

Guervain-Piquard A., Roubary C., Brunard A., Serfontin S. Development of the DEGR : a scale to assess pain in young children with cancer. *Eur J Pain*, 1999, 3 : 165-176

Annexe 8 : Définition des Fractures atypiques

Table 3. ASBMR Task Force 2013 Revised Case Definition of AFFs

To satisfy the case definition of AFF, the fracture must be located along the femoral diaphysis from just distal to the lesser trochanter to just proximal to the supracondylar flare.

In addition, at least four of five Major Features must be present. None of the Minor Features is required but have sometimes been associated with these fractures.

Major features^a

The fracture is associated with minimal or no trauma, as in a fall from a standing height or less

The fracture line originates at the lateral cortex and is substantially transverse in its orientation, although it may become oblique as it progresses medially across the femur

Complete fractures extend through both cortices and may be associated with a medial spike; incomplete fractures involve only the lateral cortex

The fracture is noncomminuted **or minimally comminuted**

Localized periosteal or endosteal thickening of the lateral cortex is present at the fracture site ("beaking" or "flaring")

Minor features

Generalized increase in cortical thickness of the **femoral diaphyses**

Unilateral or bilateral prodromal symptoms such as dull or aching pain in the groin or thigh

Bilateral **incomplete or complete femoral diaphysis fractures**

Delayed **fracture** healing

Changes are in bold.

ASBMR = American Society for Bone and Mineral Research; AFF = atypical femur fracture.

^a**Excludes** fractures of the femoral neck, intertrochanteric fractures with spiral subtrochanteric extension, periprosthetic fractures, and pathological fractures associated with primary or metastatic bone tumors and miscellaneous bone diseases (eg, Paget's disease, fibrous dysplasia).

Auteur : Nom : VALLE

Prénom : Aline

Date de soutenance : 18 Février 2016

Titre de la Thèse : Acide Zolédronique (ZOMETA®) : Evaluation de l'efficacité et de la sureté à court et moyen terme dans le traitement des ostéoporoses pédiatriques

Thèse - Médecine – 2016

Cadre de classement : DES pédiatrie, spécialité : endocrinologie pédiatrique

Mots clés : Biphosphonates, pédiatrie, ostéogénèse imparfaite, ostéoporose d'immobilisation, fracture, douleurs osseuses, hypocalcémie, syndrome pseudo-grippal, densitométrie osseuse,

Résumé :

Contexte : L'acide zolédronique (AZ) est le biphosphonate le plus puissant. Il est utilisé pour le traitement des ostéoporoses pédiatriques primaires ou secondaires, dans le but de diminuer la survenue de fractures et/ou d'améliorer les douleurs osseuses associées à l'ostéoporose. Il n'existe actuellement pas de consensus sur le type de biphosphonates à utiliser.

Objectifs : Etudier l'efficacité clinique (diminution de l'incidence de nouvelles fractures et/ou amélioration des douleurs), radiologique et des effets secondaires (immédiats et à moyen terme) de l'acide zolédronique chez patients ayant une ostéoporose pédiatrique primaire (ostéogénèse imparfaite) ou secondaire.

Méthodes : Etude rétrospective, unicentrique, descriptive et analytique, en intention de traiter des 107 patients ayant reçu au moins une cure d'AZ au CHRU de LILLE dans le cadre d'une ostéoporose. Les patients étaient classés en 3 groupes étiologiques (ostéogénèse imparfaite, ostéoporose d'immobilisation, Autre étiologie) et selon l'indication de traitement (curatif ou préventif chez les patients n'ayant ni fracture ni douleur osseuse). Le traitement était jugé efficace s'il n'y avait pas de nouvelles fractures et si les douleurs osseuses étaient soulagées par l'AZ sans survenue d'effets secondaires majeurs.

Résultats : 29 patients avaient une Ostéogénèse Imparfaite (28%), 50 patients avaient une ostéoporose d'immobilisation (46%) et 28 patients avaient une autre étiologie (26%). 15 patients (14%) recevaient l'AZ à titre préventif. L'AZ était très efficace à 2 ans (71%) et à 4 ans (90,2%) de l'initiation du traitement dans toutes les ostéoporoses avec une réduction de fracture significative à 2ans ($p < 0,001$) et une amélioration voire une disparition des douleurs chez l'ensemble des patients ($p = 0,012$). Il n'y avait pas d'amélioration significative du nombre de fractures à 4 ans vs 2 ans de traitement ($p = 0,79$). On montrait une amélioration significative des Z scores vertébraux et corps entier à 2 ans de traitement chez les 3 groupes de patients ($p < 0,001$), effet qui n'était pas retrouvé entre 2 ans et 4 ans de traitement ($p = 0,37$) sur les patients qui avaient poursuivi l'AZ jusqu'à 4 ans. En revanche, 88,2% des patients présentaient des effets secondaires à court ou moyen terme dont 7,4% étaient des effets secondaires majeurs, imputables à l'AZ (1 bronchospasme, 3 polyarthralgies et myalgies prolongées (2 mois) dont 1 nécessitant la prescription d'opiacés) ou dont le lien de causalité n'a pas été démontré (1 colite lymphocytaire, 1 dyspnée aigue sans hypocalcémie, 1 confusion post cure, 1 état de mal épileptique). Après la 1^{ère} cure, 48% des patients ont présenté une hypocalcémie et 61,1% des patients ont eu un syndrome pseudo-grippal. A moyen terme, il n'y avait pas d'effet sur la croissance ni d'ostéonécrose de mâchoire. 6 patients avaient une sur-correction de la DMO à 4 ans dont 1 qui avait eu 2 tassements vertébraux. Il n'y avait pas de différence d'efficacité ou d'effet secondaire selon les groupes d'étiologie. Parmi les patients traités à titre préventif, aucun n'a eu de fracture ni douleurs mais tous ont présenté au moins un effet secondaire dont 2 des effets secondaires majeurs.

Composition du Jury : Président : Monsieur le Professeur Louis VALLEE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Monsieur le Professeur François DUBOS

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jacques WEILL