

Prise en charge médicamenteuse des fragilités osseuses primitives à l'âge pédiatrique



DÉFINITION

Chez l'enfant, la fragilité osseuse est définie principalement par la clinique et non par les valeurs de densité minérale osseuse (DMO) seules :

- ≥ 1 fracture vertébrale en dehors d'un contexte traumatique quels que soient les chiffres de DMO
- fractures significatives* (≥ 2 fractures des os longs avant 10 ans et ≥ 3 fractures des os longs avant 19 ans) et $DMO \leq -2$ z-scores(1).

* Secondaires à des traumatismes faibles ou modérés, exclusion des fractures nez, doigts et orteils.

A noter que les ostéopathies condensantes peuvent également entraîner des fractures mais ne seront pas traitées dans cette fiche.

ÉTIOLOGIES

Les fragilités osseuses primitives sont dues à une anomalie intrinsèque de l'os incluant en particulier un défaut du collagène 1 et/ou des protéines composant la matrice extracellulaire. Les nombreux facteurs génétiques impliqués sont régulièrement déclinés dans des classifications clinico-moléculaires⁽²⁾. Des exemples sont cités dans le tableau *ci-contre*.

Elles sont à distinguer des fragilités osseuses secondaires à des pathologies chroniques (encéphalopathie, myopathie, mucoviscidose, rhumatismes inflammatoires, malabsorption, endocrinopathie) qui sont souvent d'origine multifactorielle : dénutrition, diminution de la mobilité, inflammation, corticothérapie prolongée^(3, 4, 5).

Exemples de causes de fragilités osseuses primitives de l'enfant

(liste non exhaustive)

Ostéogénèses imparfaites (OI)

Ostéoporose primitive précoce

Syndrome de Bruck

Syndrome Ostéoporose-Pseudogliome

Hypophosphatasie

Hyperphosphatasie familiale idiopathique

Syndrome de Cole-Carpenter

TRAITEMENT DE LA FRAGILITÉ OSSEUSE

Avant tout traitement médicamenteux, la découverte d'une fragilité osseuse doit conduire à un bilan étiologique afin de rechercher et corriger une cause secondaire (carence en vitamine D, fuite de phosphore, inflammation, dénutrition, malabsorption, maladie rénale).

Objectifs du traitement

- Diminuer le nombre de fractures périphériques et vertébrales
- Diminuer les douleurs osseuses
- Favoriser la mobilité lorsqu'elle est limitée

Prévenir une carence en vitamine D et en calcium

- En cas de fragilités osseuses, on propose d'optimiser les apports en cholécalciférol tout au long de la croissance (ce qui diffère des recommandations pédiatriques publiées). Exemple : vitamine D à la dose de 100 000 UI tous les 3 mois ou 50 000 UI tous les mois selon les situations, avec contrôle régulier du taux sérique de vitamine 25OHD.
- Apports calciques suffisants via l'alimentation. Recommandations : 800 mg/jour chez l'enfant, 1200 mg/jour chez l'adolescent. Supplémentation en Ca++

en cas d'apports alimentaires insuffisants.

Prévenir l'ostéoporose d'immobilité par un programme d'activité physique régulière adaptée (mise en charge, kinésithérapie, sport adapté).

Traitement par bisphosphonates

Les bisphosphonates, analogues synthétiques du pyrophosphate, ont un effet anti-ostéoclastique prédominant.

Indications

Les bisphosphonates sont indiqués dans les fragilités osseuses avérées (cf définition) après correction des facteurs secondaires. Ce traitement n'est pas débuté sur des valeurs basses de DMO sans fractures.

Prise en charge médicamenteuse des fragilités osseuses primitives à l'âge pédiatrique

Les indications en pratique courante sont :

- ≥ 2 fractures indépendantes/an au cours des 2 années précédentes
- Et/ou fracture vertébrale avec ou sans trouble de la statique rachidienne (scoliose ou cyphose)

Contre-indications

- Insuffisance rénale avec DFG <35 ml/min
- Grossesse
- Fracture ou chirurgie de correction récente d'un os long jusqu'à visualisation du cal de consolidation
- Hypocalcémies non corrigées

Modalités d'administration

Les bisphosphonates^(6, 7, 8) sont plus efficaces par voie intraveineuse chez l'enfant. Le pamidronate (dose moyenne de 9 mg/kg/an en cures tous les 2 à 4 mois

selon l'âge de l'enfant^(9, 10)) ou, plus récemment, l'acide zolédronique : dose moyenne de 0,025 à 0,050 mg/kg 2 fois par an⁽¹¹⁾, doses adaptés à la DMO⁽¹⁰⁾, sont principalement utilisés.

Plusieurs publications proposent une forme orale de bisphosphonates dans les stades modérés d'ostéogénèse imparfaite (Risedronate 2 mg/kg par semaine)^(12, 13).

Les bisphosphonates peuvent aggraver certaines fragilités osseuses et doivent être évités dans les situations suivantes : hypophosphatasie, ostéopathies condensantes par défaut de résorption osseuse (pyncnodysostose par exemple, et rachitisme/ostéomalacie.)

Le suivi des enfants traités est clinique, biologique, radiologique et densitométrique.

Aucune étude ni recommandation ne statue sur les critères d'arrêt du traitement. La progression maximale de la densitométrie osseuse et de l'épaisseur de la corticale a lieu pendant les deux premières années de traitement⁽¹⁰⁾. Différents protocoles d'administration sont en cours d'évaluation : i) traitement séquentiel de 2-4 ans adapté selon l'évolution de l'incidence des fractures, de la hauteur vertébrale en cas de fractures vertébrales, de la mobilité, des marqueurs de remodelage osseux et de la DMO ; ii) traitement poursuivi tout au long de la croissance à faible dose.

L'utilisation des bisphosphonates nécessite des précautions d'usage.

- Surveillance de l'état respiratoire chez les nourrissons atteints d'OI sévères avec une fonction respiratoire précaire
- Bilan bucco-dentaire et conseils pour une bonne hygiène dentaire (l'ostéonécrose de la mâchoire rapportée chez l'adulte n'a jamais été observée chez l'enfant)
- Pas de bisphosphonates, si fracture en cours de consolidation ou la semaine précédent une chirurgie programmée de correction d'un os long (ostéotomie d'alignement/enclouage centromédullaire), jusqu'à visualisation du cal de consolidation
- Une chirurgie programmée doit être évitée dans les 3 mois suivant une cure de bisphosphonates.

POINTS CLÉS

- La définition de la fragilité osseuse chez l'enfant est principalement clinico-radiologique, reposant sur l'existence de fractures des os longs ou de fractures vertébrales, en dehors d'un contexte traumatique évident.
- Une DMO basse isolée ne doit pas être traitée par bisphosphonates.
- Il convient de rechercher et de corriger les causes secondaires de fragilité osseuse avant d'envisager un traitement par bisphosphonates.
- Les bisphosphonates constituent le traitement médicamenteux de référence des fragilités osseuses primaires pédiatriques. D'autres molécules, dont la demi-vie est courte, sont en cours d'évaluation dans l'OI: les anticorps anti-RANKL (dénosumab) ayant une activité anti ostéoclastique, et les anticorps antislérostine qui stimulent la production des ostéoblastes.
- Les bisphosphonates sont indiqués en cas de fragilité osseuse symptomatique. Certaines causes de fragilité osseuse primaire ne rentrant pas dans les indications aux bisphosphonates (en particulier l'hypophosphatasie).
- Les bisphosphonates entraînent une diminution des douleurs osseuses, une restauration de la hauteur vertébrale, un épaississement des corticales des os longs, et une augmentation de la densité osseuse.

Prise en charge médicamenteuse des fragilités osseuses primitives à l'âge pédiatrique

- Il n'y a pas de consensus sur la durée et la dose minimale efficace du traitement, qui sera à adapter au cas par cas selon le contexte (possible discussion de cures régulières à des intervalles plus longs et/ou à des doses annuelles moindres).
- Il est important d'associer d'autres mesures pharmacologiques et non pharmacologiques :
 - ▶ Supplémentation systématique en vitamine D, apports calciques suffisants par l'alimentation
 - ▶ Verticalisation et activité physique en charge
 - ▶ Chirurgie d'une déformation osseuse évoluant pour des raisons mécaniques
 - ▶ Mesures antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses

RÉFÉRENCES

1. <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-pediatric/>
2. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C et al. Nosology and classification of Genetic Skeletal Disorders: Revision. *Am J Med Gen*, 2015, 167A: 2869-2892.
3. Ward LM, Konji NV and Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis Int* . 2016, 27: 2147-2179.
4. Trejo P and Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents - new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis Int* 2016, 27: 3427-3437(Review).
5. Bishop N, Arundel P, Clark E et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *International Society of Clinical Densitometry. J Clin Densitom*. 2014, 17(2) : 275-280.
6. Biggin A, Zheng L, Briody JN et al. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2015, 83: 183-189.
7. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL and Ralston SH. Bisphosphonates for the prevention of fractures in Osteogenesis Imperfecta: Meta-Analysis of Placebo Controlled Trials. *J Bone Miner Res*. 2015, 30: 929-932.
8. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
9. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe Osteogenesis Imperfecta. *N Engl J Med* 1998, 339: 947-952.
10. Rauch F, Travers R and Glorieux FH. Pamidronate in children with Osteogenesis Imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 511-516.
11. George S, Weber DR, Kaplan P et al. Short-term safety of Zoledronic Acid in young patients with bone disorders: an extensive institutional experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 4163-4171.
12. Bishop N, Harrison R, Ahmed F et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2010, 25 : 32-40.
13. Bishop N, Adamis S, Ahmed SF et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013, 26 Oct ; 382 : 1424-1432.

CONTRIBUTEURS

Rédacteurs : Dr Graziella Pinto, Endocrinologie pédiatrique, Hôpital Necker; Dr Véronique Forin, Unité de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle pédiatrique, Hôpital Trousseau

Groupe de relecture : Marine Desjonquères, Rhumatologie pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron; Thomas Edouard, Endocrinologie Pédiatrique, CHU de Toulouse; Geneviève Baujat, Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Necker; Valérie Cormier-Daire, Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Necker; Anya Rothenbuhler, Centre de Référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, Hôpital Bicêtre; Cyril Amouroux, Centre de Référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate, CHU de Montpellier