



Fiche Pratiques Professionnelles

PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'OSTÉOPÉNIE DE L'ENFANT PORTEUR D'UNE DÉFICIENCE MOTRICE

Le squelette formé à la naissance subit la croissance osseuse et l'acquisition de la masse osseuse durant l'enfance et l'adolescence.

L'os est le site de 3 processus : croissance osseuse en longueur, en largeur (modélage) et remodelage. L'os est impliqué dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Lors du remodelage, seul processus persistant à l'âge adulte, la formation osseuse par les ostéoblastes suit la résorption produite par les ostéoclastes.

L'ostéoporose de l'adulte est une maladie due à une diminution de la masse osseuse et à l'altération de la microarchitecture osseuse, sans trouble de la minéralisation, qui expose aux fractures.

Chez l'enfant et l'adolescent, la définition n'est pas consensuelle : pas de critère densitométrique pour définir l'ostéoporose, on parle de « bas niveau de densité osseuse en fonction de l'âge statural » pour un Z score inférieur à -2 DS. Une définition de l'ostéopénie retenue chez l'enfant est :

- Soit au moins une fracture-tassement vertébrale non traumatique
- Soit l'association d'antécédents fracturaires significatifs (2 fractures au moins chez l'enfant avant 10 ans, 3 fractures au moins avant 19 ans) à un Z score < -2 DS (Déviation Standard) [Gordon 2014].

Les données de la littérature dans la paralysie cérébrale (PC) rapportent une prévalence de 77% de l'ostéopénie dans une population de 117 enfants et adolescents (entre 2-19 ans) atteints d'une PC de gravité modérée à sévère (GMF-CS de 3 à 5) [Palisano 1997, Mergler 2009]. Elle augmente à 97% si l'on ne considère que les enfants non marchant âgés de plus de 9 ans. La prévalence des fractures chez les enfants de plus de 10 ans atteint 26% [Henderson 2002]. L'ostéopénie de l'enfant avec PC est due à une croissance osseuse déficitaire et à un pic de masse osseuse insuffisant, plus qu'à une perte osseuse [Houlihan 2009].

I. FACTEURS DE RISQUES

Intrinsèques

- Le sexe : fille > garçon
- L'âge : avec la période critique de l'adolescence durant laquelle le pic de croissance en longueur intervient alors que le pic de masse osseuse n'est pas atteint
- L'hérédité qui expliquerait plus de 65% des variations interindividuelles du pic de masse osseuse chez le sujet sain mais aussi chez l'enfant handicapé.

Extrinsèques

- Une carence en Calcium et vitamine D. Elle génère une hyperparathyroïdie réactionnelle qui accentue le remodelage osseux vers la résorption. Plusieurs études ont montré une augmentation de la densité osseuse avec des suppléments systématiques de calcium en période pré-pubertaire [Bonjour 2009, Johnston 1992].
- La perte ou l'absence d'une déambulation efficace. Les activités physiques (sports avec impacts) ont une influence majeure sur la Densité Minérale Osseuse (DMO) [Steelman 2003, Brown 2002, Mac Kelvie 2002]. La densité osseuse est inversement et significativement corrélée au score GMF-CS [Henderson 2002].
- Un statut nutritionnel défavorable. Une faible épaisseur du pli cutané et les difficultés de prises alimentaires sont associées chez l'enfant avec PC à une DMO diminuée [Henderson 2002].
- Les régimes cétogènes et sans gluten, la caféine, le tabac
- Les corticoïdes, anticonvulsivants type phénobarbital, carbamazépine et phénytoïne, héparine non fractionnée, inhibiteurs de la pompe à protons, neuroleptiques, immunosuppresseurs
- Le déficit en hormone de croissance, le retard pubertaire et l'hypogonadisme

II. PRÉVENTION

Par un apport calcique suffisant

• Soit par l'alimentation

L'apport peut être évalué par un « Questionnaire Calcium » (en ligne sur http://www.grio.org/test_calcium.php)

Les apports calciques recommandés en fonction de l'âge sont de :

500mg/j entre 1 et 3 ans
700 mg/j entre 4 et 6 ans
900 mg/j entre 7 et 9 ans
1 500 mg/j entre 10 et 19 ans
1 000 mg/j chez l'adulte

L'apport alimentaire en Calcium est assuré essentiellement par les produits laitiers (on conseille 3 à 4 laitages par jour) mais aussi les légumes verts (choux, épinards), oranges, noix et amandes et certaines eaux minérales (Hépar, Contrex, Salvetat,...).

• Soit par une supplémentation thérapeutique si insuffisance d'apport par l'alimentation mais il faut privilégier l'apport alimentaire [WHO 2003] : CALCIUM-élément @500mg ou 1000mg/j

Par un apport en vitamine D systématique pendant toute la croissance, en particulier chez le jeune enfant et l'adolescent : UVÉDOSE 100 000 UI@/ trimestre ou ZymaD2 @ 400 UI: 2 gouttes par jour. Si bonne observance, l'apport quotidien est préférable aux doses de charge.

Et par :

- Une diminution si possible de la corticothérapie,
- Un apport protéino-énergétique suffisant : amélioration du statut nutritionnel des enfants dénutris [Bonjour 2009],
- Une exposition solaire : si possible une heure par jour,
- Une mobilisation active en charge la plus prolongée possible ; l'effet de la verticalisation est discuté [Caulton 2004],
- Une réduction des immobilisations post chirurgicales (préférer les ostéosynthèses),
- Le traitement des pubertés précoces, retards pubertaires et déficits en hormone de croissance,
- La substitution si possible du PHENOBARBITAL et de la PHENYTHOINE.

Surveillance du traitement vitamino-calcique :

Faire au moins une fois par an un dosage de 25 OH vit D2 et D3 : cibler un taux de 15 à 40 ng/ml (75-120 nmol/l). Pas de consensus sur le taux optimal de vit D mais grande marge de sécurité [Craney 2008, Branon 2008].

Faire une fois par an ou après 3 mois de supplémentation calcique médicamenteuse, un rapport Ca/créat urinaire sur la première miction du matin.

Si plusieurs mesures de calcium urinaire apparaissent élevées (calcémie > 4 mmol/l), favoriser une bonne hydratation. Par précaution, faire une recherche de cristaux urinaires, un ASP et une échographie annuelle des voies urinaires à la recherche de lithiase/néphrocalcinose asymptomatiques. En cas d'anomalie sur l'échographie, pourrait se discuter la mise en place d'un traitement par citrate de potassium voire d'hydrochlorothiazide.

Des lithiases calciques ont été décrites chez de jeunes adultes porteurs d'une dystrophie musculaire de Duchenne [Singh 2007, Shumyatcher 2008]. Elles seraient liées à l'immobilité, à la déshydratation, à la corticothérapie.

III. DIAGNOSTIC D'OSTÉOPÉNIE

Signes d'appel

- Ils peuvent manquer : ostéopénie parfois totalement asymptomatique
- Douleurs, inconfort, fractures spontanées ou suite à un traumatisme minime
- Découverte fortuite sur une radiographie systématique : transparence osseuse excessive, fractures-tassements vertébraux asymptomatiques

Marqueurs biologiques (cf « Valeurs de référence chez l'enfant » en Annexe)

- Souvent normaux ou
- Marqueurs de résorption osseuse augmentés
- Marqueurs de formation osseuse réduits

Pour que le dosage de la vitamine D soit pris en charge par la SS, il faut préciser au biologiste le motif du bilan phosphocalcique (12 Euros).

Ostéodensitométrie

La densité osseuse est considérée comme basse quand le Z- score est inférieur à -2 DS. [Gordon 2014]

IV. DENSITOMÉTRIE OSSEUSE PAR ABSORPTIOMÉTRIE à rayons X ou DEXA

Elle mesure une densité surfacique en g/cm² : la DMO est corrélée à la résistance osseuse globale. Ce n'est pas le seul élément qui influence la solidité osseuse. Le « seuil fracturaire » chez l'enfant est l'objet de discussions [Gordon 2014].

Un logiciel de mesure spécifique aux enfants doit être utilisé

Reproductibilité bonne : 1 à 2 % chez l'enfant, 2 à 3 % chez le nouveau-né

Les mesures successives doivent être faites sur les mêmes sites. Un intervalle

d'un an entre deux mesures est conseillé. L'examen dure quelques minutes et est généralement possible sans prémédication, l'enfant pouvant être maintenu. Il est peu irradiant :

5 à 10 fois moins qu'une radiographie pulmonaire

Artéfacts : produits de contraste, matériel métallique, plâtre, fractures, mouvements

Sites :

- Chez l'enfant de moins de 5 ans : rachis lombaire mais en cas de retard de croissance, l'interprétation est difficile

- Chez l'enfant et l'adolescent : rachis postéro antérieur ou corps entier sans la tête

L'analyse des résultats se fait selon des courbes de normalité

(selon âge et sexe). Le résultat doit être rapporté à l'âge

osseux ou à l'âge statural (quand il existe un retard).

Tarif : environ 40 Euros, non remboursé par la

SS ; mais l'est parfois par la mutuelle.

V. TRAITEMENT PAR BIPHOSPHONATES

- Agents anti-ostéoclastiques (inhibiteur de la résorption osseuse)
- Aucune AMM chez l'enfant
- Indications en pédiatrie dans : ostéogénèse imparfaite [Glorieux 1998], maladie de Menkès, ostéoporose secondaire aux corticoïdes, traitement de la perte minérale osseuse chez l'enfant avec PC [Henderson 2002] ou chez l'enfant porteur d'une maladie neuromusculaire [Allington 2005]
- Permet une augmentation significative de la DMO [Henderson 2002].
- Durée du traitement à évaluer au cas par cas mais avec maximum de 2 à 3 ans dans cette indication (l'enfant déficient moteur).

Pour qui?

Le traitement par Biphosphonates peut se discuter chez un enfant bénéficiant déjà depuis au moins 6 mois d'une supplémentation en vitamine D associée à un apport correct en calcium, présentant :

- soit une fracture vertébrale,
- soit un antécédent de fracture non vertébrale pathologique, et/ou un tableau algique diffus résistant à un traitement antalgique bien conduit associé à une densité osseuse basse (< -2 DS au Z score), après élimination des autres causes de douleurs (œsophagite, douleurs articulaires, constipation...) [Dwan 2014, Ward 2007, Bachrach 2009]

Comment?

Bilan pré-thérapeutique

- Bilan bucco-dentaire, suivi des soins nécessaires [AFSSAPS 2007]
- Bilan ophtalmologique [Baroncelli 2014]
- Bilan biologique : Calcémie (corriger la calcémie en fonction de l'Albuminémie (Ca⁺⁺-mol/l-0,02 x (Albumine g/l-40)) ou calcium ionisé), phosphorémie, PTH, calciurie/créatinurie (sur échantillon d'urine du matin), 25OH VitD, phosphatases alcalines osseuses, +/- D Pyridinoline urinaire/créatinurie, Crosslaps sérique, PINP sérique
- Bilan radiologique : radiographie du rachis systématique à la recherche de fractures asymptomatiques.

Biphosphonates par voie IV : En hôpital de jour

Protocole Zoledronate (Zometa 4mg/100ml)

A partir de 2 ans seulement

Dosage : (maximum 5 mg)

1ère perfusion : 0.0125 mg/kg de poids corporel en 1 heure (1/4 de la dose normale)

Puis administration tous les 6 mois : 0.05 mg/kg en 1 heure

Dilution : Concentration max : 0.022mg/ml

Dose d'acide zoledronique	Dilution dans Serum Phy	Débit (ml/h)
0-0.5 mg	10ml	12.5
0.051-0.125 mg	10 ml	15
0.126-0.25 mg	15 ml	25
0.251-0.375 mg	20 ml	30
0.376-0.5 mg	30 ml	40
Supérieur 0.5 mg	50 ml	65
Supérieur 1 mg.	100 ml	130

Protocole Pamidronate

Posologie

Attention : pour la première cure faire une demi dose le premier jour afin de tester la tolérance

- Entre 2 et 3 ans : 0.75 mg/kg/j sur 3 jours consécutifs (soit 2.25 mg/kg/cure) tous les 3 mois
- Plus de 3 ans : 1mg/kg/j sur 3 jours consécutifs (soit 3 mg/kg/cure) tous les 4 mois
- Dose annuelle de 9 mg/kg/an.

- Mode de préparation / administration :

Dilution dans une solution saline isotonique à la concentration maximale de 0,1 mg/ml (ou dans G5%) (soit 250 ml jusqu'à 25 kg et 500 ml pour les plus grands). Administration par pompe électrique sur VVP sur une durée de 4h.

Surveillance des traitements par diphosphonates injectables

Risque d'hypocalcémie, surtout à la première perfusion, à contrôler systématiquement. Vérifier la normalité de la calcémie avant perfusion et après perfusion ; puis pendant 48 heures. Supplémentation de 500 mg à 1 g/j de calcium pendant la cure et les 5 jours suivants (250 mg si poids <20kg).

S'assurer d'un apport satisfaisant en calcium (voir apports calciques recommandés) et vit D, 6 mois avant les perfusions et au long cours après la perfusion.

Tolérance : Bonne tolérance clinique immédiate. On peut observer : syndrome pseudo-grippal, céphalées, douleurs musculaires des membres et du dos (surtout lors du 1er cycle), prévenus par la prescription de paracétamol en systématique ; nausées, vomissements.

A moyen terme : on décrit des cas d'ostéopétrose après traitement à forte dose chez les sujets atteints d'ostéogénèse imparfaite ; des lignes denses métaphysaires sur les os longs en croissance correspondant à l'administration cyclique de biphosphonates [Baroncelli 2014, Whyte 2003] ; uvéite, conjonctivite et sclérite ainsi que ostéonécrose des maxillaires chez l'adulte. Il existe des incertitudes sur les conséquences osseuses ultérieures chez l'adulte, sur l'efficacité vis-à-vis des douleurs et fractures [Dwan 2014, Fehlings 2012, Ward 2007] ;

Contre-indications : hypocalcémie, hypocalciurie : rapport calcium/créatinine < 0,2 mmol/l. Hypersensibilité. Grossesse

Biphosphonates par voie orale

On peut utiliser l'Alendronate (Fosamax® 10mg ou 70 mg) : dose autour de 1 mg/kg/semaine [DiMeglio 2006]. Les études manquent pour prouver l'efficacité de la forme orale pour l'ostéopénie symptomatique chez l'enfant handicapé.

Les conditions de prise doivent être très strictes en raison de la faible absorption digestive et de la mauvaise tolérance oesophagienne : le comprimé doit être pris à jeun avec un grand verre d'eau faiblement minéralisée (pas de lait, pas de jus de fruits). L'enfant doit rester en position debout ou assise pendant environ 45 minutes avant de manger.

ANNEXE - Valeurs de référence chez l'enfant

Dosage	<2 ans	4 - 10 ans	10 - 18 ans	Adulte
Calcémie (mmol/l)	2,25 - 2,65		2,25 - 2,55	
Calcémie ionisée (mmol/l)	1,15 - 1,40	1,2 - 1,35	1,2 - 1,3	
Phosphorémie (mol/l)	1,3 - 2,2	1,2 - 1,7	1,1 - 1,8	0,8 - 1,5
PTH (pg/ml)			10 - 60	
25-(OH)D (ng/ml)			15 - 40	
Marqueurs de résorption				
Calciurie/Créatininurie (mmol/mmol)	< 1		< 0,3	
D Pyridinoline Urinaires/Créatininurie (nmol/mmol)	< 100	< 40	< 20	< 10
Crosslaps sériques	Normes non disponibles chez l'enfant			
Marqueurs de formation				
Phosphatases Alcalines (IU/l)	100 - 230		150 - 400	30 - 90
Propeptide N-terminal du collagène de type I (PINP)	Normes non disponibles chez l'enfant			

RÉFÉRENCES

AFSSAPS/ANSM 2007, *Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par Bisphosphonates* (19/12/2007)
 Allington N, *Acta Orthop Belg.* 2005 ;71(1):91-7.
 Baroncelli G et al, *Horm Res Paediatr.* 2014 ;82(5):290-302.
 Bachrach LK et al, *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 ;94(2):400-9.
 Bonjour JP et al, *Le Rhumatologue* 2009 ;(70):19-28
 Brannon PM et al, *Am J Clin Nutr.* 2008 ;88(2):483S-490S.
 Brown JP, *CMAJ* 2002 ;167(10 Suppl):S1-34. 2002
 Caulton JM et al, *Arch Dis Child.* 2004 ;89(2):131-5.
 Cranney A, et al., *Am J Clin Nutr.* 2008 ;88(2):513S-519S.

Di Meglio LA, et al., *J Bone Miner Res.* 2006 ;21(1):132-40. ,
 Dwan K et al., *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 (7):CD005088
 Fehlings D, et al., *Dev Med Child Neurol.* 2012 ;54(2):106-16.
 Glorieux FH et al., *N Engl J Med.* 1998 ;339(14):947-52.
 Gordon CM, *J Clin Densitom* 2014 ;17(2):219-24.
 Henderson RC, *Pediatrics* 2002 ;110(1): 1-10
 Henderson RC, et al., *J Pediatr.* 2002 ;141(5):644-51.
 Houlihan CM, et al., *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2009 ;20(3):493-508.
 Johnston CC, *N Engl J Med.* 1992 ;327(2):82-7.
 MacKelvie KJ, *Br J Sports Med.* 2002 ;36(4):250-7.

Mergler S, et al., *Dev Med Child Neurol.* 2009 ;51(10):773-8.
 Palisano R, *Dev Med Child Neurol* 1997 ;39(4):214-23
 Shumyatcher Y, et al., *Neuromuscul. Disord.* 2008 ;18(7):561-564
 Singh M, et al., *Urology.* 2007 Oct; 70(4):643-645.
 Steelman J, *J Pediatr.* 2003 ;142(4):417-23.
 Ward L, et al., *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (4):CD005324
 Whyte MP, et al., *N Engl J Med* 2003; 349(5): 457-463.
 WHO (World Health Organization), *Technical Report Series* 2003 (921)
 PREVENTION AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS. Report of a WHO Scientific Group. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42941/1/WHO_TRS_921.pdf

Cette fiche est l'actualisation de la fiche de 2008, à partir d'une revue de la littérature et de l'expérience des néphro- et rhumato-pédiatres du CHU de Lyon
 Fiche réalisée par Dr Claire Mugnier, MPR Accueil Savoie Handicap, et Dr Carole Vuillerot, l'Escale, Hospices Civils de Lyon

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts dans l'élaboration de ce document

Remerciements pour lecture : Dr Justine Bacchetta, Dr Marine Desjonqueres et Dr Alexandre Belot

Fiche validée par le Groupe lecture R4P : Jean Claude Bernard, Anne Berruyer