



HAL
open science

Les biphosphonates pour le traitement de la fragilité osseuse secondaire, en rhumato-pédiatrie : revue de la littérature et analyse des pratiques en France

Daphnée Piekarski

► **To cite this version:**

Daphnée Piekarski. Les biphosphonates pour le traitement de la fragilité osseuse secondaire, en rhumato-pédiatrie : revue de la littérature et analyse des pratiques en France. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03206503

HAL Id: dumas-03206503

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03206503>

Submitted on 23 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 250

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les biphosphonates pour le traitement de
la fragilité osseuse secondaire, en rhumato-pédiatrie :
revue de la littérature et analyse des pratiques en France

Présentée et soutenue publiquement
le 23 octobre 2019
Par

Daphnée Piekarski

Née le 30 juin 1991 à Paris

Dirigée par Mme Le Professeur Isabelle Koné-Paut, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Agnès Linglart, PU-PH Président

Mme Le Professeur Isabelle Koné-Paut, PU-PH

M. Le Docteur Ulrich Meinzer, MCU-PH

Mme Le Docteur Dominique Simon, PH

Remerciements

Je voudrais remercier sincèrement les membres de mon jury, Madame le Pr Linglart, Monsieur le Dr Meinzer et Madame le Dr Simon d'avoir accepté de lire et de juger ce travail de thèse. Merci pour le temps que vous allez y consacrer. Merci pour vos futurs conseils qui permettront d'enrichir ce travail.

Des remerciements à Madame le Pr Koné-Paut qui m'a proposé ce sujet en connaissant mon intérêt pour l'endocrino-pédiatrie, et qui m'a encadrée avec patience. Merci pour votre disponibilité et pour vos idées qui ont approfondi ce sujet.

Merci aux 48 médecins, membres de la SOFREMIP, qui ont pris le temps de répondre à mon questionnaire en plein mois de juillet. Sans vous, cette thèse n'existerait qu'à moitié.

Un grand merci aux médecins de rhumato-pédiatrie du Kremlin-Bicêtre pour leur accueil et leur encadrement cet hiver. Merci pour ces discussions où nous nous sentions des grands Dr House de la pédiatrie. Vous m'avez appris à chercher, à regarder et à aborder les questions avec un autre point de vue.

J'ai une pensée pour le service d'endocrino-pédiatrie de Robert Debré : le Pr Carel, le Pr Léger, le Dr Martinerie, le Dr Bismuth, et Carole et toute l'équipe médicale et soignante. Vous faites tous un travail incroyable. Vous m'avez conforté dans mon souhait de poursuivre dans cette branche, si belle, de la pédiatrie.

Je remercie chaleureusement le service d'endocrinologie d'Ambroise Paré, qui m'a fait redécouvrir la médecine d'adulte (et la gériatrie) et qui m'a montré que l'insulinothérapie ne nécessitait pas toujours une calculette. Merci au Pr Raffin-Sanson pour sa disponibilité, sa gentillesse et ses sourires. Merci à Loïc qui a supporté mes questionnements métaphysiques sur la mise en page et l'organisation de cette thèse. Merci à Ramona, Marion, Mirella, Elodie, Laure et tout le service... pour votre accompagnement et votre soutien. C'est un plaisir quotidien de travailler avec vous.

Au 7^{ème} étage d'Ambroise Paré, un immense merci au Pr Chevalier et à toute l'équipe médicale, pour m'avoir fait confiance et proposé ce poste de chef de clinique. Je suis très heureuse de l'honneur que vous me faites et j'ai hâte de venir travailler avec vous pour ces deux années.

Un énorme merci à tous mes co-internes de ces quatre années intenses d'internat. Votre soutien et votre amitié m'ont été indispensables. Veuillez m'excuser de ne pas pouvoir tous vous citer, je pense très fort

à vous. A Cécile, Danaé, Khadidja et Anatoli, pour notre passion commune pour la glandologie pédiatrique, pour nos 6 mois incroyables ensemble et pour nos encouragements mutuels.

Aux membres du bureau de l'AJP et à nos réunions invraisemblables.

Aux amis de la faculté, à mes co-externes, à mes sous-colleurs, à mes collègues de bibliothèque, je ne vous ai pas oublié. A Sarah, Arianne et Nita, qui m'accompagnent depuis des années et que je serai très heureuse d'appeler mes futures collègues.

A tous mes amis non médecins, heureusement que vous êtes là. Merci ne suffit pas, pour votre support durant ces dix années. A Anaïs, Hakima, Julie, mes copines de voyage, Clara, Alice, Amandine, ...

A ma famille qui m'a guidée, soutenue, élevée et que j'espère rendre fière. Je vous sers mille fois dans mes bras et ne vous dirais jamais assez combien je vous dois. A ma mère, toujours présente, bienveillante et si extraordinaire. A mon père qui a relu avec rigueur toute cette thèse, tu es merveilleux. A mes sœurs chéries Justine et Clara, que j'embrasse. A mon frère Tom-Alexandre (le Grand qui restera le petit même si il m'a dépassé depuis longtemps). A mes grands-parents, pour leur amour inconditionnel, Renée, Marcian, Claudia et Lali que je n'oublierai jamais.

A une grande dame qui voulait être là, et qui est partie sans prévenir. Je ne recevrai plus vos petits SMS si attentionnés. Je pense à vous aujourd'hui, Maryse.

Je veux remercier tous les patients, enfants, parents, adultes, qui m'ont accordé leur confiance et m'ont laissé leur prodiguer des soins. Ils ne savent peut-être pas, qu'ils m'ont appris énormément et qu'ils m'aident au quotidien, à faire cet exercice difficile et passionnant, qu'est celui de la médecine.

Résumé, français

Il n'existe pas de recommandation encadrant le dépistage et la prise en charge de la fragilité osseuse (FO) secondaire chez l'enfant. Les seuls traitements utilisés sont les biphosphonates (BP) qui n'ont pas l'AMM en pédiatrie. L'objectif de notre travail est d'analyser les données de la littérature sur les BP dans la prise en charge de la FO secondaire aux maladies rhumatologiques et inflammatoires systémiques en pédiatrie. Cette revue de la littérature est enrichie d'une analyse des pratiques des rhumato-pédiatres, via un questionnaire.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur MEDLINE et la COCHRANE. Ont été sélectionnés les études ayant : population < 18 ans, atteinte de lupus juvénile, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Still, dermatomyosite, connectivite ou vascularite, et ayant reçu des BP et disposant de résultats de densité minérale osseuse (Z-Score) et/ou taux d'incidence de fractures vertébrales (FV). Nous avons diffusé un questionnaire interrogeant les pratiques et le point de vue des rhumato-pédiatres sur les BP.

Résultats : Quarante-huit médecins ont répondu (28%). La plupart ne réalisent pas de dépistage systématique de la FO au diagnostic initial (83.3%). 45.8% dépistent ensuite seulement si l'enfant est symptomatique. Les médecins initient un traitement par BP en cas d'ostéoporose fracturaire. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. 40/48 médecins se disent favorables aux BP (note > 5/10). Les craintes liées aux BP sont : l'absence de recommandation, l'effet à long terme sur la croissance, et les grossesses futures. 10 études ont été sélectionnées et montrent un effet des BP sur la densité osseuse.

Conclusion : Les BP ont pour conséquence d'augmenter le Z-score et de soulager les douleurs liées aux FV. Leur effet sur la diminution de l'incidence des FV n'est pas démontré en raison d'un trop petit nombre d'études. Les praticiens sont en demande de recommandations sur le sujet.

Mots clés en français : biphosphonate, ostéoporose, fragilité osseuse, fracture vertébrale, rhumato-pédiatrie, enfant, lupus, arthrite juvénile idiopathique

Titre de la thèse en anglais

Biphosphonates, used as treatment for secondary osteoporosis: a literature review and a survey of paediatric rheumatologists practices in France

Abstract, english

There are no recommendations for management secondary osteoporosis (SO) in the paediatric population. Biphosphonates (BP) represent the only available treatments but are not registered for this use in children. Our objectives were to survey the French paediatric rheumatologists on their practice in managing SO complicating systemic inflammatory diseases and to review the literature.

Methods: We reviewed the literature using MEDLINE and COCHRANE databases. Were selected studies with : a paediatric population suffering from SO due to juvenile systemic lupus, juvenile arthritis, Still's disease, dermatomyositis, connective tissue disease, and vasculitis, treated by BP, and in which the effect of the treatment (bone mineral density (BMD) and vertebral fracture (VF)) were analysed. We also emailed a questionnaire to the mailing list of the SOFREMIP (French society of paediatric rheumatology), to survey paediatric specialists on their use of BP.

Results: Forty-eight physicians answered the questionnaire (28%). 83 % of them did not investigate SO at the initial diagnosis of the rheumatic disease, and 45.8% did during the follow-up only if there were symptoms of VF. Paediatricians began a treatment with BP in most cases when a fracture occurred. No severe secondary effects were notified. Forty on forty-eight physicians declared being in favour to use BP (grade > 5/10). The fears raised by BP were the lack of guidelines, the possible consequences on growth and futures pregnancies. Ten studies were selected from the literature review. They showed that BP had a positive effect on BMD.

Conclusion: BP are effective increasing BMD Z-score and relieving VF-related pain. Their efficacy preventing new fractures is unclear. Paediatrician are still looking for guidelines.

Mots clés en anglais : biphosphonate, osteoporosis, secondary osteoporosis, vertebral fracture, children, pediatric, juvenile lupus, juvenile arthritis

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
RESUME	5
AVERTISSEMENTS	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE :	
Les particularités de la fragilité osseuse secondaire en rhumato-pédiatrie	11
Partie 1 : Définition de l' « ostéoporose », ou fragilité osseuse, en pédiatrie, une question de point de vue?	11
Partie 2 : La fragilité osseuse dans les maladies inflammatoires en rhumato pédiatrie : une « ostéoporose » dite secondaire.....	13
Partie 3 : Petite histoire des Biphosphonates.....	15
DEUXIEME PARTIE : Matériel et méthodes	20
TROISIEME PARTIE : Résultats	22
Partie 1 : Résultats du questionnaire.....	22
Partie 2 : Résultats de la revue de la littérature.....	31
QUATRIEME PARTIE : Discussion	39
Partie 1 : Facteurs de risque de fragilité osseuse et dépistage.....	39
1. Facteurs de risque de fragilité osseuse et de fractures vertébrales : revue de la littérature.....	40
2. Dépistage de la fragilité osseuse et des fractures vertébrales : quelle attitude ?.....	42
Partie 2 : Prise en charge de la fragilité osseuse secondaire.....	44
1. Mesures générales de prévention	44
2. Quelles indications pour initier un traitement par biphosphonates ?.....	45
3. Quelle durée de traitement par biphosphonates ?.....	47
4. Biphosphonate : IV ou PO en rhumato-pédiatrie ?	48
5. Posologie des biphosphonates : un protocole à favoriser ?	50
Partie 3 : Les effets secondaires des biphosphonates chez l'enfant.....	52
1. Effet physiologique des biphosphonates sur l'os sur le plan radiologique.....	52
2. Effets secondaires des biphosphonates.....	54
3. Grossesse et biphosphonates.....	61
Partie 4 : Des alternatives aux biphosphonates.....	64
CONCLUSION	66
BIBLIOGRAPHIE	67
ANNEXE	72

Avertissement

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10



USPC
Université Sorbonne
Paris Cité

Abréviations utilisées

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AJI : arthrite juvénile idiopathique

BP : biphosphonate(s)

DEXA : absorptiométrie biphotonique aux rayons X, examen utilisé pour mesurer la DMO

DM : dermatomyosite

DMO : densité minérale osseuse

FO : fragilité osseuse

FV : fracture vertébrale

IV : par voie intraveineuse

LED : lupus érythémateux disséminé

OCMR : ostéite chronique multi-focale récidivante

OI : ostéogénèse imparfaite

PO : per os, voie orale

Introduction

Questions et controverses sur la prise en charge de l'ostéoporose de l'enfant :

Les maladies rhumatologiques inflammatoires de l'enfant, telles que le lupus juvénile, l'arthrite juvénile idiopathique, la maladie de Still, la dermatomyosite, les connectivites et les vascularites, en raison de l'inflammation chronique qu'elles provoquent, engendrent une fragilité osseuse chez les patients. La corticothérapie augmente ce risque de complications osseuses dans ce contexte. Cette fragilité osseuse, encore parfois appelée « ostéoporose secondaire », peut se compliquer de fractures notamment vertébrales, responsables de douleurs chroniques et de handicap. L'altération du capital osseux de ces jeunes patients peut avoir des conséquences sur leur future vie d'adulte. L'acquisition du capital osseux se fait au cours de la croissance et la valeur maximale de la densité osseuse est atteinte en fin de croissance. Elle correspond au pic de masse osseuse (entre 20 et 30 ans). Un pic de masse osseuse faible est un facteur de risque d'ostéoporose future.

Des recommandations existent chez l'adulte concernant le dépistage et la prise en charge d'une ostéoporose secondaire à ces pathologies et à leur traitement. Aucune n'existe chez l'enfant, en raison d'un trop faible nombre de patients. Ces maladies sont bien moins fréquentes en population pédiatrique, notamment les formes se compliquant d'atteintes osseuses secondaires. La définition même de l'« ostéoporose » en pédiatrie a longtemps fait débat.

En l'absence de recommandation concernant le dépistage de la fragilité osseuse, certains services de rhumato-pédiatrie ont instauré des protocoles de surveillance clinique, associés à une mesure de densité minérale osseuse et à des radios du rachis. Plusieurs auteurs ont décrit des découvertes de fractures vertébrales lors de dépistages systématiques, chez des enfants asymptomatiques. Sous estimons-nous les conséquences osseuses des maladies inflammatoires chez ces patients ?

Un intérêt croissant est porté à la fragilité osseuse de l'enfant depuis une vingtaine d'années, notamment suite à l'utilisation, avec les biphosphonates, de thérapeutiques efficaces. Leur efficacité dans le traitement de l'ostéogénèse imparfaite a ouvert la voie vers une utilisation plus large de ces traitements en pédiatrie. Cependant aujourd'hui, avec plus de vingt ans de recul d'utilisation chez l'enfant, aucun bisphosphonate ne dispose de l'AMM en France. Leurs effets à long terme sur la croissance, du fait de leur demi-vie intra osseuse très longue, soulève encore des inquiétudes. Leur prescription chez une jeune fille en âge de procréer, ces molécules passant la barrière foeto-placentaire, fait débat. Leur efficacité elle-même est controversée.

Quels sont les biphosphonates prescrits aujourd'hui, en cas de fragilité osseuse secondaire chez l'enfant? Lesquels semblent efficaces ? A quelles posologies et selon quels protocoles ? Quels sont les critères pour initier un traitement ? Quelle serait la durée optimale de traitement ? Faut-il favoriser la voie IV ou bien PO chez l'enfant, dans ces pathologies ? Avec le recul que nous avons à présent, quels sont les

effets secondaires observés de ces médicaments ? De quel côté penche la balance bénéfices-risques ? Plusieurs revues de la littérature ont été réalisées ces dernières années sur la fragilité osseuse chez l'enfant, mais aucune ne portait spécifiquement sur les maladies rhumatologiques.

L'objectif de notre travail est d'analyser les données de la littérature sur les biphosphonates dans le cadre de la prise en charge de la fragilité osseuse secondaire aux maladies rhumatologiques et inflammatoires systémiques en pédiatrie. Cette analyse sera enrichie des résultats d'un questionnaire interrogeant les pratiques des rhumato-pédiatres en France.

Première partie : Les particularités de la fragilité osseuse secondaire en rhumato-pédiatrie

Partie 1 : Définition de l' « ostéoporose », ou fragilité osseuse, en pédiatrie, une question de point de vue?

La notion même d'ostéoporose chez un enfant semble antinomique, tant cette pathologie est associée à l'idée de vieillissement et d'usure du corps. Peut-être est-ce pour cette raison que sa définition a été difficile à établir et reste sujet à débat, et que le terme même d'« ostéoporose » peut sembler inadapté.

Selon l'OMS, l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une résistance osseuse diminuée prédisposant à un risque élevé de fracture. La résistance osseuse est la résultante de la densité osseuse et de la qualité osseuse (altération de la microarchitecture osseuse notamment).

L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA) est la technique de référence pour la mesure de la densité minérale osseuse, dite DMO (COFER, collège français des enseignants en rhumatologie (1)). La définition densitométrique de l'ostéoporose en population adulte est la suivante :

Tableau 1 : Définition densitométrique de l'ostéoporose, selon l'OMS (*tiré du COFER*) :

Normalité	T-score \geq - 1
Ostéopénie densitométrique	- 1 > T-score > - 2,5
Ostéoporose densitométrique	T-score \leq - 2,5
Ostéoporose sévère ou confirmée	T-score \leq - 2,5 et présence d'une ou plusieurs fractures

La densité osseuse a une répartition gaussienne.

- Le Z-score est le nombre d'écarts-types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes de même sexe et de même âge.
- Le T-score est le nombre d'écarts-types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe.

En médecine adulte, on utilise ainsi le T-score, contrairement aux mesures réalisées en pédiatrie et chez l'adulte jeune (homme jeune et femme non ménopausée) où le Z-score sert de référence (1).

Cependant ces valeurs densitométriques de population adulte ne sont pas adaptées à une population pédiatrique. La correction des valeurs obtenues en fonction de la taille, du genre, du stade de Tanner (maturation osseuse) et de l'âge osseux de l'enfant est nécessaire, notamment en raison de la croissance osseuse. Dans les pathologies inflammatoires chroniques, la taille et la maturation osseuse peuvent être retardées, d'où la nécessité d'ajuster ces mesures, pour ne pas les sous-estimer. Il existe des normes de Z-score pour l'enfant, en fonction de l'âge (à partir de 5 ans), du sexe et de l'appareil utilisé.

Ward et al. (2) reprend l'historique de l'évolution de la notion d'« ostéoporose » chez l'enfant. Dans les années 90, la tendance était d'extrapoler les valeurs d'une population adulte à une population pédiatrique et ainsi d'établir un diagnostic d'« ostéoporose » chez un enfant ayant un Z-score inférieur à -2 ou -2.5 DS, selon les études. Les sites anatomiques de mesure du Z-score étaient eux-mêmes très variables d'une étude à l'autre. Pourtant, certains enfants, connus pour avoir une fragilité osseuse clinique, avaient des mesures de Z-score dites « normales » pour leur âge. L'idée est apparue dans les années 2000, suite à plusieurs publications et à des recommandations de l'ISCD (International Society for Clinical Densitometry) de 2007, qu'il fallait tenir compte des antécédents de fractures, notamment à faible cinétique, dans la définition de la fragilité osseuse chez l'enfant. Le terme de « fragilité osseuse » est préféré depuis, pour parler d'« ostéoporose de l'enfant », car il ne s'agit pas de la même pathologie que celle liée au vieillissement chez l'adulte.

Devant ce manque de corrélation avec la clinique chez certains patients, plusieurs équipes de recherche ont étudié la relation entre le risque fracturaire et la densité osseuse (Z-score) en population pédiatrique. Jusqu'à aujourd'hui, cette corrélation n'est pas formellement établie chez l'enfant. Un Z-score abaissé de manière isolée ne suffit pas à poser un diagnostic de fragilité osseuse, mais il peut être utilisé en recherche clinique pour évaluer le risque de fracture vertébrale selon Ward et al. (2)

Les dernières recommandations de l'ISCD, remises à jour en 2019, sont les suivantes (3):

- **La découverte d'une ou plusieurs fractures vertébrales chez un enfant, en dehors d'un traumatisme à haute cinétique ou d'une pathologie locale, doit orienter vers un diagnostic d'ostéoporose.** La mesure de la DMO chez ces enfants contribue à l'évaluation globale de leur état osseux.
- En l'absence de fracture vertébrale, le diagnostic d'ostéoporose repose sur :
 - **Un Z-score de DMO ≤ -2 DS et**
 - **Un antécédent significatif de fractures des os longs : 2 fractures ou plus des os longs avant l'âge de 10 ans OU 3 fractures ou plus des os longs avant l'âge de 19 ans.**

L'ISCD précise que, chez l'enfant, les mesures du Z-score prises en compte sont celles réalisées au niveau lombaire, et celles du corps entier, moins le crâne. Pour les enfants souffrant d'un retard de croissance ou d'une petite taille constitutionnelle, les résultats de DMO doivent être ajustés (3).

Ce qu'il faut retenir est que le diagnostic de fragilité osseuse chez l'enfant ne repose pas sur un chiffre de densité osseuse mais sur l'association d'une densité osseuse inférieure ou égale à -2DS (Z-score) et d'un antécédent de fracture (de façon simplifiée : une fracture du membre inférieur, ou une fracture vertébrale, ou deux fractures du membre supérieur) (4).

Partie 2 : La fragilité osseuse dans les maladies inflammatoires en rhumatologie pédiatrie : une « ostéoporose » dite secondaire.

L'ostéoporose primaire ou constitutionnelle, présente notamment chez les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite ou d'ostéoporose juvénile idiopathique, est plutôt rare.

Au cours des maladies auto-inflammatoires, la fragilité osseuse est d'origine multifactorielle et est dite « secondaire ». Nous retiendrons principalement pour causes : la présence de cytokines inflammatoires due à une maladie active et l'usage de médicaments ayant un impact important sur le métabolisme osseux, notamment la corticothérapie. Les cytokines inflammatoires agissent, sur le métabolisme osseux en augmentant l'activité ostéoclastique. Le TNF-alpha et l'interleukine 6, induisent la différenciation des ostéoclastes et inhibe celle des ostéoblastes (5).

Les corticoïdes ralentissent la formation osseuse en inhibant l'activité des ostéoblastes et en réduisant leur durée de vie. Ils diminuent le transport du calcium à travers la muqueuse intestinale. Ils activent les ostéoclastes. Chez l'enfant, ils ont aussi une action directe sur le cartilage de croissance (chondroblastes) et diminuent la croissance staturale. En début de traitement, les corticostéroïdes augmentent la calciurie en diminuant la réabsorption tubulaire du calcium. La diminution de la calcémie induit une augmentation de la sécrétion de PTH qui agit sur les ostéoclastes en augmentant la résorption osseuse. La résistance hormonale induite par les corticostéroïdes, notamment sur l'axe somatotrope (GH/IGF1) et les hormones sexuelles, altère la formation osseuse ou en accentue la résorption. Enfin, les corticoïdes diminueraient la force musculaire, donc le stress sur l'os, stimulus de la formation et du remodelage osseux. (5). Un schéma résumant l'effet de la corticothérapie sur le métabolisme osseux, de Rizzoli et al. (6), est présenté en Annexe 1.

Peuvent y être ajoutés, selon les tableaux cliniques, suite à la pathologie inflammatoire : une dénutrition, une immobilisation prolongée, un hypogonadisme ou retard pubertaire chez un adolescent, des carences phospho-calciques sévères, ...

Ward et al. (2) dans leur revue de la littérature de 2016, listent les pathologies entraînant le plus fréquemment chez l'enfant ces fragilités osseuses secondaires. On y retrouve les pathologies rhumatismales et inflammatoires systémiques de l'enfant :

Tableau 2 : tableau listant les pathologies responsables chez l'enfant de fragilité osseuse secondaire(Ward et al.) (2) :

Table 2 Disorders linked to secondary osteoporosis in childhood

Chronic illness	Iatrogens
a. Malignancy (leukemia, lymphoma)	a. Glucocorticoids
b. Rheumatologic disorders	b. Methotrexate
c. Anorexia nervosa	c. Cyclosporine
d. Cystic fibrosis	d. Heparin
e. Inflammatory bowel disease	e. Radiotherapy
f. Renal disease	f. GnRH agonist
g. Transplantation	g. Medroxyprogesterone acetate (long-term use) ^a
h. Other: primary biliary cirrhosis, cyanotic congenital heart disease, thalassemia, malabsorption syndromes, celiac disease, epidermolysis bullosa	h. L-Thyroxine suppressive therapy
	i. Anticonvulsants
Neuromuscular disorders	Inborn errors of metabolism
a. Cerebral palsy	a. Lysinuric protein intolerance
b. Rett syndrome	b. Glycogen storage disease
c. Duchenne muscular dystrophy	c. Galactosemia
d. Spina bifida	d. Gaucher disease
e. Spinal muscular atrophy	
Endocrine and reproductive disorders	
a. Disorders of puberty	
b. Turner syndrome	
c. Growth hormone deficiency	
d. Hyperthyroidism	
e. Hyperprolactinemia	
f. Athletic amenorrhea	
g. Cushing syndrome	
h. Type 1 diabetes	

De nombreuses études ont cherché à évaluer des facteurs de risques favorisant la fragilité osseuse secondaire et les fractures vertébrales, dans les maladies inflammatoires systémiques (lupus juvénile, dermatomyosite, arthrite juvénile idiopathique). Le but serait de dépister et de traiter plus précocement les patients les plus à risque. Cependant, les cohortes de patients des centres de références sont souvent de petite taille car ces pathologies restent rares en pédiatrie, surtout pour les formes se compliquant de fragilité osseuse. De plus, comme nous l'avons vu, la définition même d'ostéoporose chez l'enfant a évolué sur les 20 à 30 dernières années. Les études anciennes sont difficilement comparables aux plus récentes : définitions de l'« ostéoporose » différentes, sites anatomiques de mesure différents, notion d'antécédent de fracture non pris en compte,...

En raison du petit nombre de patients pour chacune de ses pathologies, et des raisons citées ci-dessus, aucune recommandation concernant le dépistage de la fragilité osseuse secondaires aux pathologies inflammatoires n'existe en pédiatrie. En médecine adulte, des recommandations existent pour les pathologies les plus fréquentes : lupus érythémateux disséminé, rhumatismes inflammatoires ...

En 2017, l'American Collège of Rheumatology (ACR) a édité des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez l'adulte et l'enfant (7). **Ils recommandent de réaliser à l'initiation, ou dans les 6 mois suivant toute corticothérapie de longue durée, une évaluation du risque fracturaire**, selon une liste de facteurs de risque (dose et durée de corticothérapie, risque de chute, la dénutrition, hypogonadisme, antécédents familiaux, ...) à adapter selon l'âge. Pour les enfants, aucune autre évaluation initiale n'est conseillée. **L'ACR conseille de réévaluer cliniquement ce risque 1 fois par an.**

Concernant la prévention, l'ACR recommande pour les enfants de 4 à 17 ans, la prise orale de 1000 mg/j de calcium et 600 UI/j de vitamine D. **Pour les enfants ayant une fragilité osseuse fracturaire et poursuivant leur traitement par corticoïdes à une dose supérieure à 0.1 mg/kg/j pour plus de 3 mois, un traitement par biphosphonates est conseillé.** L'ACR recommande les biphosphonates par voie orale en première intention et la voie IV en seconde intention. Il est précisé qu'il s'agit de « recommandations conditionnelles » en raison du peu de données disponibles sur ces thérapies chez l'enfant. Ces auteurs avancent que des données de la littérature ont démontré des effets secondaires moins nombreux et moins sévères avec la voie PO versus la voie IV. (7)

Un intérêt croissant est porté à la fragilité osseuse de l'enfant notamment suite à l'apparition, avec les biphosphonates, de molécules efficaces dans le traitement de cette pathologie. Leur efficacité dans le traitement de l'ostéogenèse imparfaite a ouvert la voie vers une utilisation plus large de ces traitements, réservés, en pédiatrie, initialement au traitement de l'hypercalcémie et de la calcification ectopique (calcinose secondaire aux dermatomyosite). (8)

Partie 3 : Petite histoire des Biphosphonates :

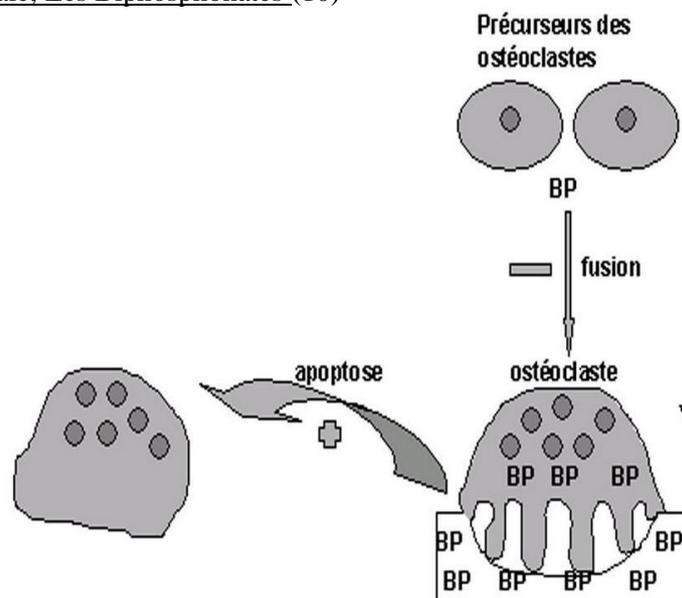
Les bisphosphonates ont été synthétisés pour la première fois en Allemagne en 1865 et étaient utilisés comme agents anticalcaires et détartrants industriels (5). Leur première utilisation in vivo date de 1968, lorsque l'équipe de recherche de Schibler et al. a démontré chez des rats, leur rôle dans l'inhibition de la calcification des artères, induite par un surdosage en vitamine D3. En 1971, la première expérience par l'équipe de Smith et al. sur l'homme dans la maladie de Paget, démontre qu'ils inhibent la résorption osseuse. (9)

1. Mécanisme d'action :

Ce sont des analogues synthétiques des pyrophosphates, naturellement présents dans le sang et dans les urines. Physiologiquement, ils sont capables de prévenir la calcification des tissus mous et de réguler la minéralisation osseuse en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite nouvellement formés et en empêchant leur dissolution. La masse osseuse est maintenue grâce à un équilibre entre synthèse osseuse (liée aux ostéoblastes) et résorption osseuse (liée aux ostéoclastes). Pendant la période pédiatrique, cet équilibre est physiologiquement orienté en faveur de l'ostéogénèse permettant la croissance et l'accrétion osseuse. Les BP inhibent la résorption osseuse par adsorption sélective au niveau des surfaces minérales osseuses puis internalisation par les ostéoclastes. Schématiquement, les biphosphonates se déposent à la surface de l'os et y sont stockés. Ils sont absorbés au fur et à mesure du temps par les ostéoclastes qui résorbent la masse osseuse. Les biphosphonates, une fois internalisés par les ostéoclastes, perturbent leur métabolisme cellulaire. Ils induisent l'apoptose des ostéoclastes et limitent le recrutement cellulaire d'autres ostéoclastes. Au total, ils inhibent l'action des ostéoclastes et donc la résorption osseuse (8).

L'amélioration clinique grâce à ce type de traitement ne semble pas uniquement liée à une inhibition de la résorption osseuse et un effet positif in vivo sur l'ostéogénèse est probable. Cet effet pourrait aussi passer par le biais d'élévations de la PTH à chaque cure, secondaire à l'hypocalcémie induite par la perfusion de BP. Cette élévation transitoire et répétitive de la PTH pourrait être responsable d'une augmentation de la masse osseuse (8).

Figure 1 : Schéma représentant l'activité des biphosphonates sur l'os. Cours du Collège Nationale de Pharmacologie Médicale, Les Biphosphonates (10)



2. Pharmacodynamie :

Leur biodisponibilité orale est très faible, de 1 à 5% selon les molécules. Elle est améliorée par le jeun. La faible absorption intestinale est attribuée aux charges négatives des BP qui limitent leur diffusion à travers les membranes lipophiles. Après absorption, 50% de la dose est adsorbée au niveau osseux et 50% est éliminée dans les urines avec une demi-vie d'élimination courte, de quelques heures. Les bisphosphonates ne sont pas métabolisés mais excrétés par les reins. (10)

Ils se déposent à l'intérieur des os, où la quantité de médicament s'accumule au fur et à mesure du traitement. Leur demi-vie osseuse est extrêmement longue, jusqu'à dix ans pour l'alendronate, alors que leur demi-vie plasmatique est de quelques heures (5) (11). Ils demeurent cloisonnés dans l'os pendant plusieurs mois, voire années, après l'arrêt du traitement et sont libérés graduellement. Ils ont un faible poids moléculaire et peuvent donc traverser le placenta. Leur effet sur le fœtus humain est mal connu. Ces facteurs sont à considérer si ces traitements sont utilisés chez des patientes adolescentes (5).

3. Différentes générations de Bisphosphonates

Il existe trois générations de BP. La 1^{ère} génération étant la plus ancienne et la 3^{ème} la plus récente. Leur puissance est croissante. Les bisphosphonates de la 1^{ère} génération sont très peu utilisés aujourd'hui.

Tableau 3 : Tableau listant les Bisphosphates commercialisés en France, extrait des Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates, Décembre 2007, AFSSAPS(12).

DCI	Princeps	Voie administration	Indications
Biphosphonates / 1^{ère} génération			
Etidronate	Didronel®	Orale	Ostéoporose
Clodronate	Clastoban® Lytos ®	Orale/IV Orale	Onco-hématologie
Tiludronate	Skelid®	Orale	Maladie de Paget
Biphosphonates / 2^{ème} génération			
Pamidronate	Aredia®	IV	Onco-hématologie, Maladie de Paget
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	Orale	Ostéoporose
Biphosphonates / 3^{ème} génération			
Risédrionate	Actonel®	Orale	Ostéoporose, Maladie de Paget
Ibandronate	Bonviva®	Orale, IV	Ostéoporose
	Bondronat®	IV	Onco-hématologie
Zolédronate	Zometa ®	IV 1 injection /mois	Onco-hématologie
	Aclasta®	IV 1 injection/an	Ostéoporose, Maladie de Paget

Tableau 4 : Puissance relative des différents biphosphonates (tableau tiré des cours du Collège National de Pharmacologie Médicale) (10)

Produit	Puissance relative
Etidronate	1
Clodronate	10
Tiludronate	10
Pamidronate	100
Alendronate	1.000
Risédroxate	1.000-5.000
Ibandronate	10.000
Zolédronate	10.000

Aucun biphosphonate n'a aujourd'hui l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France chez l'enfant, y compris pour l'ostéogénèse imparfaite. (13)

En France, leurs utilisations, toutes hors AMM, non exhaustives en pédiatrie, correspondent :

- **Aux cas de fragilités osseuses primaires**, pathologies constitutionnelles de l'os : ostéogénèse imparfaite, ostéoporose juvénile, hyperphosphatasie, dysplasie osseuse...
- Aux formes secondaires d'ostéoporose :
 - o **La fragilité osseuse secondaire à une corticothérapie**
 - o **Autres formes secondaires :**
 - Carence d'apport : mucoviscidose et malabsorption intestinale, anorexie mentale, dénutrition sévère
 - Inflammation chronique : arthrite chronique juvénile, neutropénie congénitale, etc....
- **Les hypercalcémies réfractaires:** hypercalcémie maligne, immobilisation, cytotéatonecrose... ou dans les cas de **calcifications ectopiques** (myosite ossifiante progressive, dermatomyosite, sclérodermie,...) (8)
- **Les ostéites inflammatoires chroniques** comme l'ostéite chronique multifocale récidivante ou OCMR.

*Il existe donc d'autres indications des BP en rhumato-pédiatrie en dehors de la fragilité osseuse. Les deux principales sont : les **calcifications ectopiques (calcinoses) secondaires** (dermatomyosite, sclérodermie, etc...) et les **OCMR**. L'efficacité des BP n'a pas été démontrée dans le cas des calcinoses (difficile de faire la part entre l'effet des traitements ou la régression spontanée) (14). Concernant l'OCMR, de façon consensuelle, les BP sont un des deux traitements de seconde ligne avec les anti TNF*

alpha, après échec des AINS (15). Comme il ne s'agit pas de la prise en charge de fragilité osseuse à proprement parler, nous avons choisi de ne pas développer ce sujet.

Les objectifs de ce travail sont:

- **Analyser les données de la littérature sur les biphosphonates dans le cadre de la prise en charge de la fragilité osseuse secondaire aux maladies rhumatologiques et inflammatoires systémiques en pédiatrie.**
- **Réaliser une enquête interrogeant les pratiques de prise en charge de la fragilité osseuse des rhumato-pédiatres en France.**

Deuxième partie : Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature en mai 2019, revue qui a été remise à jour en août 2019 en suivant les recommandations de l'European League Against Rheumatism, EULAR, de 2004 (16). Les bases de données utilisées sont : MEDLINE (PubMed), la COCHRANE et des recommandations de sociétés savantes françaises et internationales.

Les mots clefs (MeSH Terms) utilisés sont détaillés dans le tableau 5, ci-dessous. Le schéma de recherche utilisé associe : « nom de la pathologie » + « children/pediatric/juvenile » + « osteoporosis/bone fracture/fracture/bone fragility » OU/ ET « biphosphonate/nom spécifique de biphosphonate » .

Les critères d'inclusion étaient : Articles en français ou en anglais. Accessibilité des articles. Population de patients pédiatriques (moins de 18 ans) atteints d'une pathologie rhumatologique ou systémique inflammatoire (pathologies listées dans le tableau 5), ayant reçu des biphosphonates pour la prise en charge d'une fragilité osseuse. Etude de l'effet du traitement sur la densité osseuse ou les fractures, dans un contexte de fragilité osseuse. Pas de limites de dates de publication d'article. Type d'étude : étude de cas, étude cas-témoin, étude de cohorte rétrospective, étude transversale, étude prospective (contrôlée ou non et randomisée ou non).

Les critères d'exclusion étaient : Population de plus de 18 ans (adultes). Autre pathologie (ostéogénèse imparfaite, maladie de Duchesne, ostéoporose primitive, oncologie, immobilisation, anorexie ...). Etude sur population animale ou étude in vitro. Type d'étude : revue de la littérature. Langue autre que le français ou l'anglais.

Nous avons ajouté secondairement comme critère d'exclusion : population d'étude inférieure à cinq patients présentant une des pathologies étudiées.

Les études de moins de cinq patients sont présentées à part dans la partie résultats.

Cette étude de la littérature est complétée par l'analyse des résultats d'un questionnaire informatique, diffusé à une centaine de rhumato-pédiatres membres de la SOFREMIP (Société Francophone de Rhumatologie et de Médecine Interne Pédiatrique sofremip.sfpediatrie.com) via la mailing liste commune de cette société scientifique. Le but est d'évaluer les pratiques et le point de vue des rhumato-pédiatres français vis-à-vis des biphosphonates. Ce questionnaire s'inspire de celui utilisé dans l'étude de l'équipe Soybilgic et al, de Chicago, en 2014 (17) : « *A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America.* ». Cette équipe avait diffusé un questionnaire informatique interrogeant les rhumato-pédiatres Nord-Américains sur leurs pratiques concernant le dépistage, la prévention et le traitement de la fragilité osseuse chez les enfants traités par des corticoïdes au long court. Quarante-vingt-six médecins américains avaient répondu,

soit un taux de réponse de 43%. Notre questionnaire s'organise en quatre parties : **les caractéristiques de la population médicale répondant au questionnaire, le dépistage du risque fracturaire, les modalités de prescriptions des biphosphates et les effets secondaires/balance bénéfice-risque des biphosphonates.**

Tableau 5 : Mots clefs (MeSH Terms) utilisés, associés ensemble de la façon suivante : pathologie + terme désignant la population pédiatrique + terme désignant soit la fragilité osseuse soit le traitement par biphosphonate

<p><u>Pathologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic lupus • Rheumatic disease • Still's disease • Juvenile arthritis • Dermatomyositis • Connective tissue disease • Uveitis • Systemic scleroderma • Systemic sclerosis • Arteritis • Takayashu • Behcet disease • Wegener disease • Polyarteritis 	<p><u>Terme désignant le traitement par biphosphonate :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biphosphonate/ Diphosphonate • Clodronate • Etidronate • Tiludronate • Pamidronate • Zoledronate • Alendronate • Ibandronate • Risedronate
<p><u>Terme désignant la population pédiatrique :</u> Juvenile / Children / Pediatric</p>	<p><u>Terme désignant la fragilité osseuse :</u> Osteoporosis / Bone fracture / Fracture / Bone fragility</p>
<p><u>Autres associations de mots clefs utilisées:</u> Biphosphonate recommendation children Children osteoporosis biphosphonate</p>	

Troisième partie : Résultats

Nous présenterons tout d'abord les résultats du questionnaire interrogeant les pratiques et le point de vue des rhumato-pédiatres français sur les biphosphonates. Ce questionnaire est joint en annexe. Puis dans une seconde partie, nous détaillerons notre revue de la littérature.

Partie 1 : Résultats du questionnaire

Ce questionnaire informatique a été envoyé le 18/07/2019 et les résultats définitifs ont été récupérés le 08/09/2019. Il a été diffusé par mail, via le réseau de la Société Francophone de Rhumatologie et de Médecine Interne Pédiatrique, la SOFREMIP. Il a été envoyé à 172 rhumato-pédiatres. Quarante-huit médecins ont répondu, soit un taux de participation à 28%.

Il s'organise en 4 parties :

1. Les caractéristiques de la population médicale répondant au questionnaire
2. Le dépistage du risque fracturaire
3. Les modalités de prescription des biphosphates
4. Les effets secondaires et la balance bénéfice-risque des biphosphonates

1^{ère} partie du questionnaire : Caractéristiques de la population médicale répondant au questionnaire

- Spécialité médicales des médecins ayant répondu à ce questionnaire : 81.3 % (n=39) sont rhumato-pédiatres, 12.5% (n=6) sont pédiatres généraux, et 6.5% (n=3) sont rhumatologues pour adultes.
- La majorité (81.3%) exerce en CHU (centre hospitalo-universitaire).

Toutes les tranches d'âge sont représentées

Figure 2 : Lieu d'exercice actuel des médecins ayant répondu au questionnaire

Lieu d'exercice actuel :

48 réponses

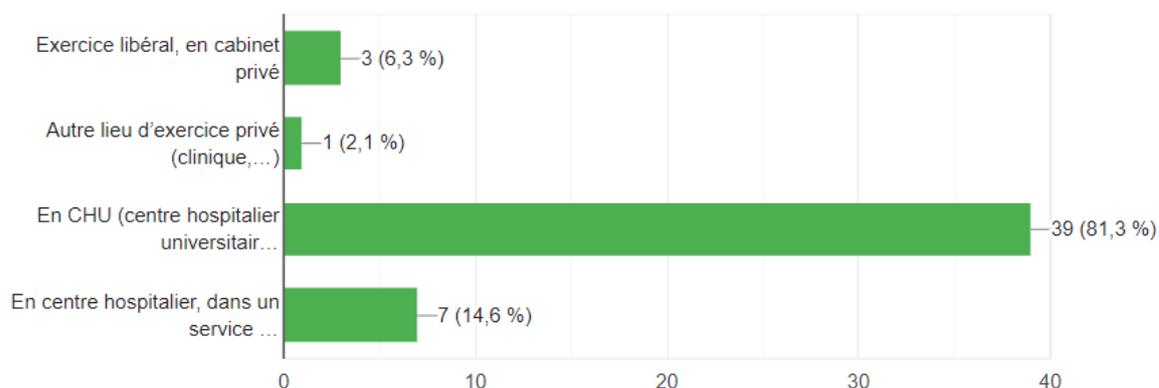
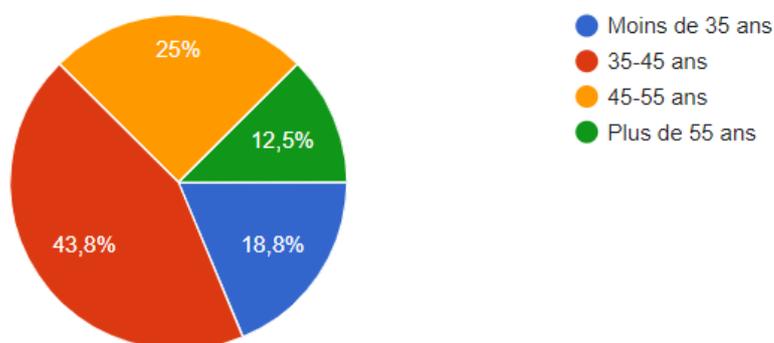


Figure 3 : Ages des médecins participants, représentés de façon proportionnelle

Dans quelle tranche d'âge, vous situez-vous :

48 réponses



2^{ème} partie du questionnaire : Le dépistage du risque fracturaire

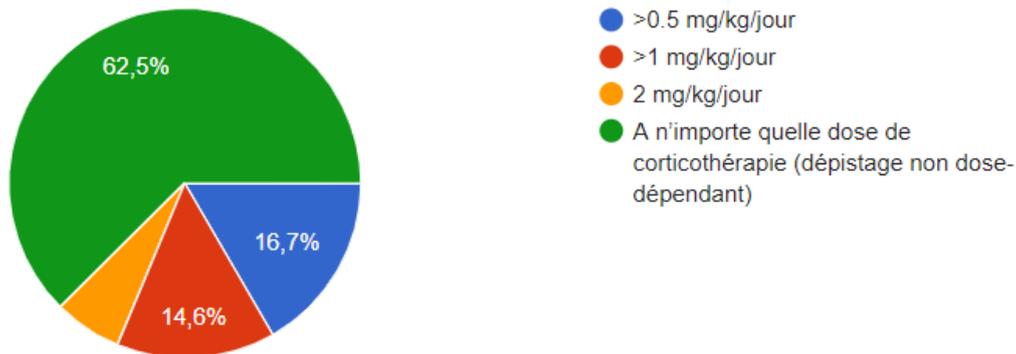
1. **Pratiquez-vous un dépistage systématique de la perte de densité minérale osseuse (DEXA) et de fractures vertébrales (radios du rachis) au diagnostic initial d'une pathologie inflammatoire systémique ou dans les 3 mois qui suivent?**

41.7 % des praticiens réalisent un dépistage uniquement si l'enfant est symptomatique (douleurs rachidiennes, anomalie de la croissance staturale, anomalie à l'examen neurologique médullaire, fractures à faible cinétique). 41.7 % ne font pas de dépistage. Seulement 16.7% prescrivent un dépistage de façon systématique au diagnostic initial de la maladie inflammatoire.

2. A partir de quelle dose de corticoïdes, dépistez-vous la perte de densité minérale osseuse (DEXA) dans ces pathologies inflammatoires systémiques?

Pour la majorité des praticiens, le dépistage n'est pas prescrit en fonction de la dose de corticothérapie.

Figure 4 : Dose de corticoïde à partir de laquelle est prescrite une mesure de la DMO



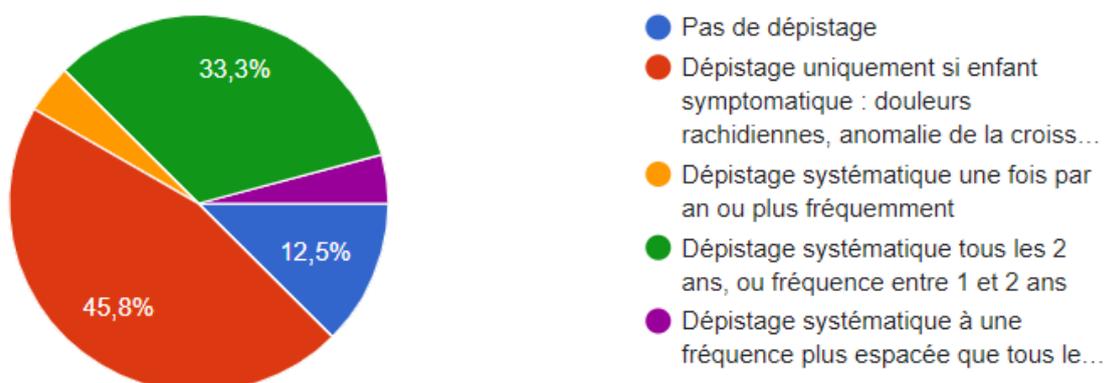
3. Avez-vous un protocole de surveillance de la densitométrie osseuse ou de dépistage des fractures vertébrales asymptomatiques dans votre service concernant ces pathologies?

NON pour 83.3% des médecins.

4. Quelle est la fréquence de votre dépistage de la perte de densité minérale osseuse (DEXA) et des fractures vertébrale (radio du rachis) au cours du suivi d'une pathologie inflammatoire systémique?

Dans la plupart des cas, une recherche de fragilité osseuse n'est réalisée que si l'enfant est symptomatique (45.8%).

Figure 5 : Fréquence du dépistage de la fragilité osseuse par mesure de la DMO ou/et radio du rachis



Couleur violette : Dépistage systématique à une fréquence plus espacée que tous les 2 ans

3^{ème} partie du questionnaire : Prescription des biphosphonates

1. Dans quelles pathologies utilisez-vous les bisphosphonates, pour traiter une ostéoporose secondaire à une pathologie systémique inflammatoire en pédiatrie?

11 médecins sur 48 ne prescrivent jamais de biphosphonates. Les autres participants prescrivent des biphosphonates pour toutes les pathologies inflammatoires systémiques induisant de l'ostéoporose. 31 médecins, soit 64.6%, utilisent cette thérapie dans les OCMR (ostéite chronique multifocale récidivante).

Tableau 6 : Pathologies inflammatoires responsables de FO pour lesquelles les médecins prescrivent des BP

Pathologies	Nombre de médecins prescrivant des BP pour ces pathologies si présence de FO : n (%)
Maladie de Still	26 (54.2%)
Arthrite juvénile idiopathique	17 (35.4%)
Lupus systémique pédiatrique	23 (47.9%)
Connectivite	10 (20.8%)
Dermatomyosite	26 (54.2%)
Vascularite	14 (29.2%)
Ostéite chronique multifocale récidivante, OCMR	31 (64.6%)
Uvéites chroniques non infectieuses	6 (12.5%)
Autre pathologie inflammatoire systémique	9 (18.8%)

2. Sur quels critères de perte minérale osseuse, débutez-vous un traitement par bisphosphonates dans les pathologies inflammatoires systémiques de l'enfant ?

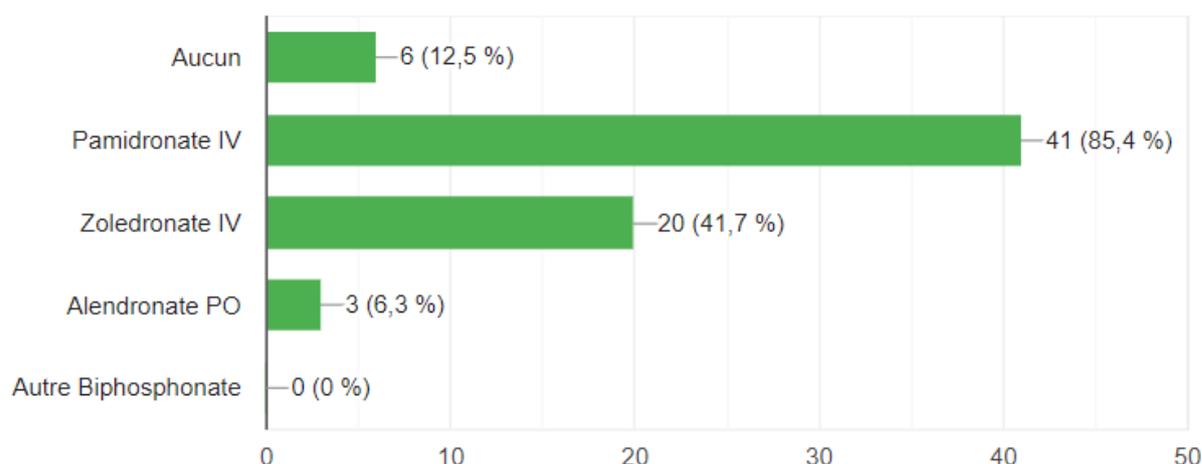
Tableau 7 : Critères faisant initier un traitement par biphosphonates chez les praticiens

Critères	Nombre de médecins prescrivant des BP si présence de ce critère : (plusieurs possible)
Z-score lombaire inférieur à -2 DS comme unique critère	0
Z-score lombaire inférieur à -2,5 DS comme unique critère	3 (6.3%)

Apparition de fractures vertébrales (sans tenir compte de résultats de DMO ou sans réaliser de DMO)	23 (47.9%)
Apparition de fractures des os longs à faible cinétique (sans tenir compte de résultats de densitométrie osseuse ou sans réaliser de densitométrie osseuse)	11 (22.9%)
Fractures vertébrales et Z-score lombaire inférieur à -2 ou -2.5DS	21 (43.8%)
Fractures vertébrales ou des os longs à faible cinétique et Z-score lombaire inférieur à -2 ou -2.5DS	<u>27 (56.3%)</u>
Fractures vertébrales symptomatiques, douloureuses et handicapantes	23 (47.9%)

Quels bisphosphonates utilisez-vous en pédiatrie, dans ces pathologies?

Figure 6 : Bisphosphonates utilisés par les praticiens en France en rhumato-pédiatrie dans cette enquête



3. Quel protocole de prescription de bisphosphonates utilisez-vous dans ces pathologies?

Nous n'avons pas reçu de réponse sur les posologies d'Alendronate PO utilisées. Concernant le **Pamidronate IV**, le protocole utilisé le plus souvent (62.5% des réponses) est celui dit de « Glorieux » qui est inspiré de celui utilisé pour l'ostéogénèse imparfaite. Les posologies sont : **0.5 mg/kg le 1^{er} jour puis 1 mg/kg/j pour le 2^{ème} et 3^{ème} jour de perfusions et ces cures de 3 jours sont réalisés tous les 3-4 mois**. Huit médecins prescrivent des doses inférieures (une des réponses : 1 mg/kg de Pamidronate tous les 3 mois)

Six praticiens ont transmis leur protocole de prescription de Zoledronate. La plupart font des **perfusions bi-annuelles entre 0.0125 et 0.05 mg/kg dose**.

Réponses des 6 praticiens :

- 1) 0,025 à 0,05 mg/kg par dose tous les 6 mois
- 2) 0.0125 pour la première perfusion puis 0.05 mg/kg par dose
- 3) 0,025 mg/kg/6 mois
- 4) Selon RCP
- 5) Tous les 6 mois (*pas de posologie précisée*)
- 6) Moins de 3 ans : Pamidronate, plus de 3 ans ; Zoledronate 2x/an. Sauf OCMR : Pamidronate

4. Pour quelle durée de traitement prescrivez-vous des bisphosphonates, en cas d'indication dans le cadre de ces pathologies?

Tableau 8 : Durées de traitements et critères d'arrêt du traitement par BP

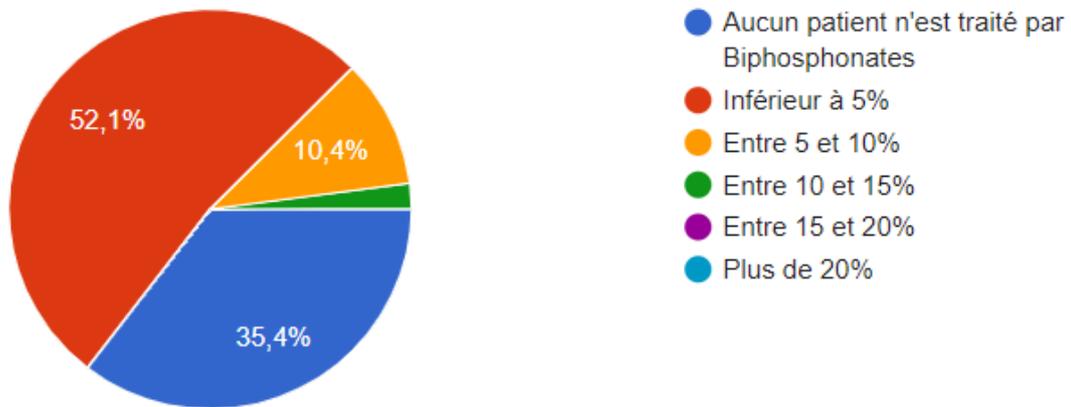
Durée de traitement par BP	Réponses : n=48
Pour moins de 2 ans	13 (27.1%)
Pour au moins 2 ans	17 (35.4%)
Jusqu'à la fin de la croissance	1 (2.1%)
Pour toute la durée d'activité de la maladie ou d'administration de corticothérapie à forte dose	6 (12.5%)
Selon les symptômes du patient (douleurs) ou à la demande de la famille et du patient	10 (20.8%)
Selon l'amélioration du Z-score de la densitométrie osseuse	21 (43.8%)

Une majorité de praticiens prescrit ces traitements pour au moins 2 ans et se base sur l'amélioration du Z score.

5. Quel pourcentage de patients est traité par bisphosphonates, en raison d'une ostéoporose secondaire à une pathologie systémique inflammatoire, parmi ceux que vous suivez pour ces pathologies?

Ces prescriptions concernent une très faible part de patients.

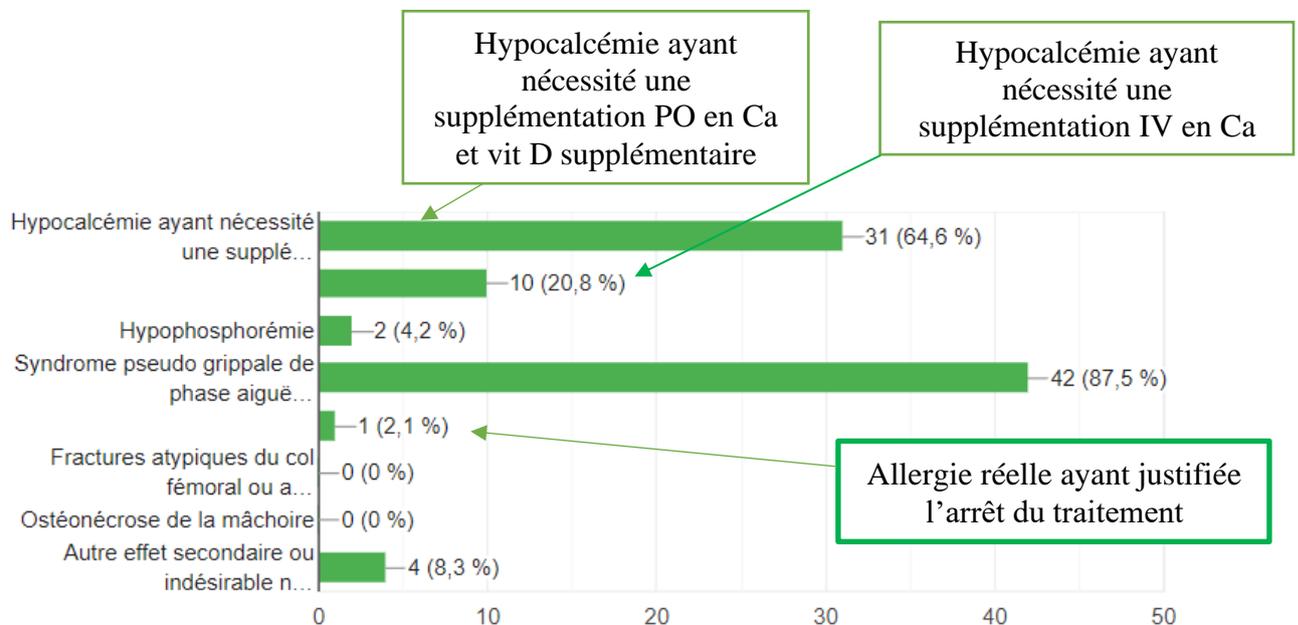
Figure 7 : Proportion de patients par traités par BP par praticien



4^{ème} partie du questionnaire : Les effets secondaires et la balance bénéfices-risques des BP

1. Quels sont les effets secondaires et indésirables auxquels vous avez été confronté au cours ou à la suite d'une cure de Biphosphonates ?

Figure 8 : Proportion des effets secondaires rapportés par les médecins

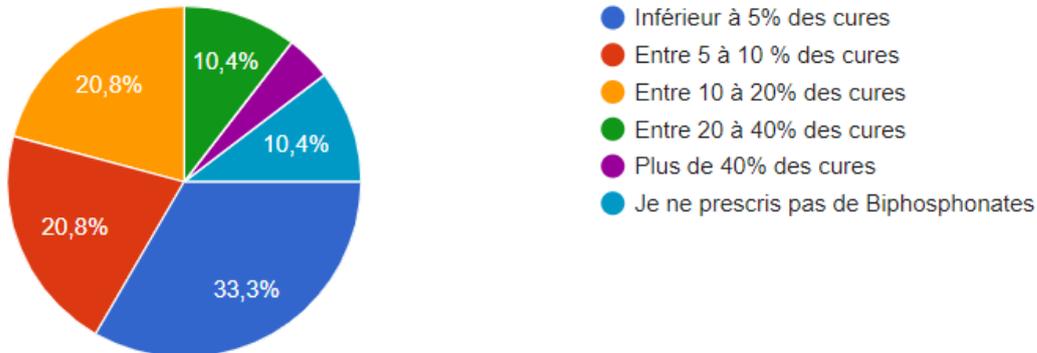


Axe des abscisses : nombres de médecins ayant choisi la réponse (n (%))

Autres effets secondaires signalés : phlébite superficielle au bras et retard de poussée dentaire.

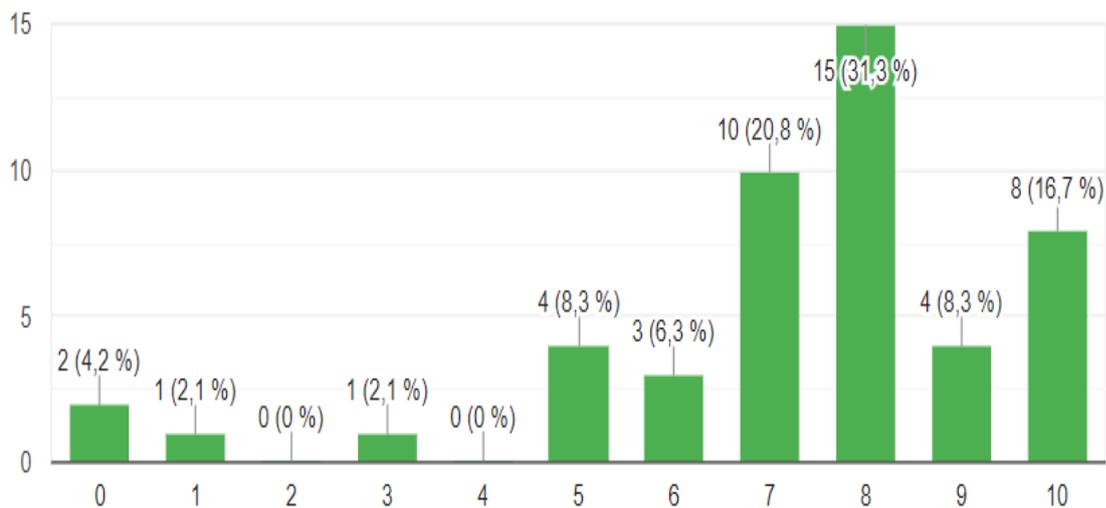
2. Quel est, selon vous, le pourcentage de cures de Biphosphonates ayant eu un de ses effets secondaires, chez vos patients ?

Figure 9 : Proportion de cures de BP ayant entraîné un des effets secondaires rapportés ci-dessus



3. Sur une échelle de 0 à 10, êtes-vous favorable à la prescription des Bisphosphonates chez l'enfant dans le cadre d'une ostéoporose secondaire (10 : très favorable, 0 : contre) ?

Figure 10 : Répartition des avis des praticiens sur les biphosphonates chez l'enfant dans le cadre d'une FO secondaire



4 personnes sur 48 ont donné une note strictement inférieure à 5/10. 4 personnes ont donné une note de 5/10. **40 personnes sur 48 ont donné une note supérieure ou égale à 6/10.**

- 4. Si vous avez des réserves à prescrire des Bisphosphonates chez l'enfant, pouvez-vous, s'il vous plaît, nous indiquer lesquelles?**

17 réponses sur les 48 participants. Nous avons classé les remarques des médecins en :

Craintes des effets secondaires à court et à long terme surtout du fait du stockage osseux prolongé (croissance, solidité osseuse et grossesse) : 10 réponses

1. « Effets secondaires lors des perfusions. »
2. « Effets secondaires et peu d'études/consensus »
3. « La croissance et les jeunes filles car effet rémanent des produits anti ostéoporotiques. »
4. « Troubles de la croissance osseuse, peu de visibilité pendant la croissance à l'adolescence et fragilité osseuse à long terme. »
5. « Devenir à long terme de la minéralisation et solidité osseuse. »
6. « Traitement non ostéoformateur. Rapport bénéfique / risque à discuter au cas par cas. L'avènement des biothérapies et amélioration des traitements immunosuppresseurs fait que les ostéoporoses deviennent de plus en plus rares. »
7. « Quelles conséquences à long terme ? »
8. « Demi-vie d'élimination longue au niveau osseux »
9. « Stockage intra-osseux très prolongé »
10. « Pas de recul sur les effets à long terme »

Manque de données sur ces traitements en pédiatrie dans cette indication, absence de recommandation : 4 réponses

1. « Quelle est l'efficacité réelle dans cette indication ? Contraintes abords veineux et nombre de jours de perfusions et d'hospitalisation. »
2. « Manque d'expérience pour cette prescription, absence de recommandations pédiatriques (recommandations extrapolées des pratiques chez les adultes) »
3. « Pas assez d'expertise pour me faire une opinion tranchée »
4. « Il n'y a d'indications précises des biphosphonates chez l'enfant, c'est pour cela qu'on se réserve de les prescrire, craignant leurs effets secondaires chez l'enfant. Cependant une étude, suivie d'une recommandation sur l'utilisation des biphosphonates chez l'enfant seraient les bienvenues! »

Indication à réserver au cas-par-cas, uniquement si fragilité osseuse réelle, fracturaire : 3 réponses

1. « Bien peser les indications. Proposer uniquement si nécessaire. »
2. « Uniquement si fracturaire »
3. « Ostéoporose symptomatique uniquement »

Partie 2 : Revue de la littérature

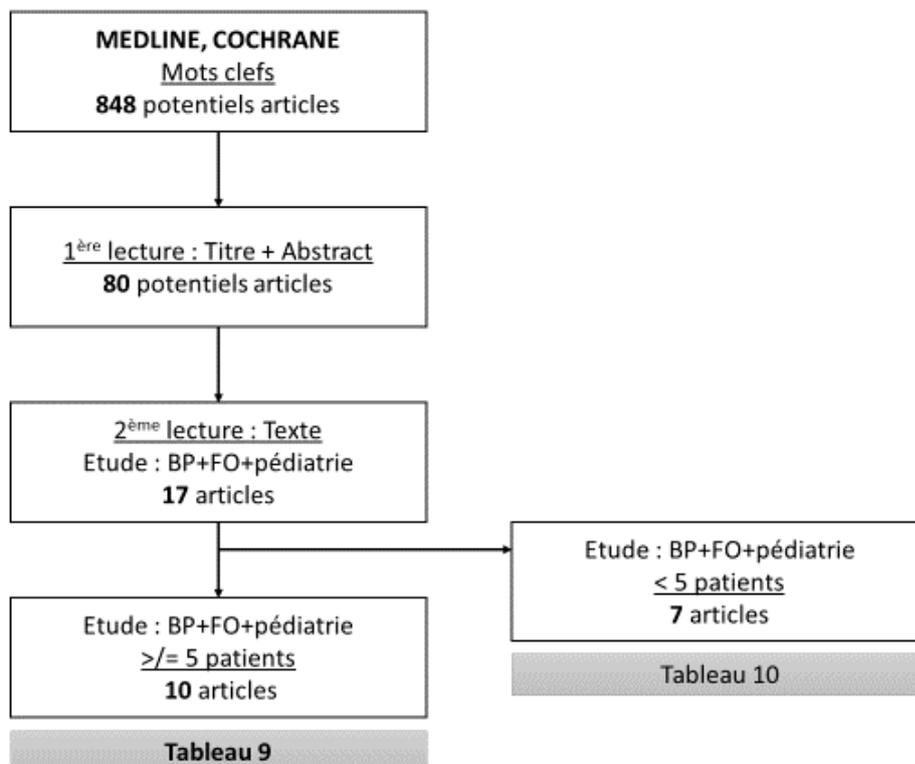
Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, remise à jour en août 2019, en suivant les recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR). Les bases de données utilisées sont : MEDLINE (PubMed) et la COCHRANE.

Les critères d'inclusion étaient : Articles en français ou en anglais. Population de patients pédiatriques, atteint d'une pathologie rhumatologique ou systémique inflammatoire (Tableau 5, MeSH Terms utilisés), ayant reçu des biphosphonates pour la prise en charge d'une fragilité osseuse. Etude, dans l'article, de l'impact du traitement sur la densité osseuse (Z-Score) ou/et les fractures.

Type d'étude : étude de cas, étude cas témoin, étude de cohorte rétrospective, étude transversale, étude prospective (contrôlée ou non et randomisée ou non). Les études de moins de 5 patients sont présentées à part dans la partie résultats.

1. Diagramme de flux :

Figure 11 : Flow-Chart (diagramme de flux) de la revue de la littérature
BP : biphosphonates ; FO : fragilité osseuse



Dix articles, correspondant à l'étude des biphosphonates dans le traitement de la fragilité osseuse chez l'enfant ont été sélectionnés. Concernant les types d'études : il s'agit de deux études randomisées contrôlées prospectives (niveau de preuve 1B (niveaux de preuve scientifique tiré des recommandations

de l'EULAR)), de quatre études prospectives contrôlées non randomisées (niveau de preuve 2A), d'une étude prospective non contrôlée (niveau de preuve 2B), d'une étude transversale et de deux études de cohorte rétrospectives (niveau de preuve 3). Les détails de ces articles sont présentés dans le **tableau 9**. Les 7 articles, ayant une population de patients souffrant des pathologies étudiées, inférieure à 5 sont détaillés dans le tableau 10. On y retrouve : 4 études de cohorte rétrospectives et 3 études de cas (niveau 3).

Un seul article a été trouvé dans la base de la Cochrane : une revue de la littérature de 2007, par Ward et al. *Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis*. Nous aborderons cet article dans la discussion.

2. Tableaux résumant les 10+7 articles sélectionnés

Tableau 9 : revue de la littérature, 10 articles (population >= 5 patients)

Numéro d'article	Titre, auteurs, journal, année	Pays	Type d'étude	Nombre de patients total	Pathologies (nombre de patients)	Critères inclusion (fragilité osseuse/fracture)	Objectif	Protocole de bisphosphonates	Résultats : évolution Z score/fracture/douleur	Effets secondaires
1	Rooney et al. 2019 EClinicalMedicine	Angleterre	Etude multicentrique (11 centres) contre placebo en double aveugle randomisée prospective	217 patients : 77 placebo, finalément analysés : 72 71 alfacalcidol, 69 risédronate, finalément analysés : 58	AI : 71 (32,7%), LED : 76 (35%), DM : 46 (21,2%), Vasculaire : 36 (16,6%)	Patients suivis pour AI, LED, DM ou Vasculaire, âgés de 4 à 18 ans, infant ou déjà sous corticothérapie	Efficacité du risédronate PO vs placebo ou alfacalcidol 1er critère de jugement : Modification du Z score lombaire à 1 an. 2nd critère de jugement : taux de fracture	Risédronate PO hebdomadaire 1 mg/kg/sem si poids < 30kg, 35 mg/sem si poids > 30 kg.	Différence dans le Z score lombaire entre les groupes Entre placebo/risédronate : 0,274, 95% CI (0,061, 0,487) (p < 0,0001) Entre alfacalcidol/risédronate : 0,326 95% CI (0,109, 0,543) (p < 0,0001) Pas de différence significative entre le groupe alfacalcidol et le groupe placebo Pas de différence significative du taux de fracture à an entre les groupes	Pas d'effets secondaires Pas de différence d'effet secondaire entre les groupes
2	Rudge et al. 2005 Rheumatology	Nouvelle-Zélande	essai comparatif prospectif randomisé vs placebo double aveugle	22 patients : - 11 dans le groupe alendronate - 11 dans le groupe placebo	Groupe alendronate : 2 AI, 6 LED Groupe placebo : 4 DM, 5 AI	Effets sur la taille, la densité osseuse et les marqueurs de résorption osseuse de l'alendronate PO	Alendronate PO hebdomadaire : durant 1 an Poids < 20 kg : 40 mg/sem Poids : 20-40 kg : 40 mg/15 jours Poids : 41-60 kg : 40 mg/15 jours Poids > 60 kg : 80 mg/sem	Groupes BP : Z-score : -0,23 DS initialement et 0,38 DS à 1 an (p = 0,00 (NS)) Pas de différence Z-score au sein du groupe placebo Augmentation significative de la densité osseuse eng/cm2 et g/cm3 Pas d'effet secondaire	4 pertes de vue : 3 dérangements (gr placebo) 1 décès hémorragie pulmonaire sur LED (gr BP) Pas d'effet secondaire	
étude contrôlée non randomisée prospective										
3	Inoue et al. 2008 Clin Rheumatol	Japon	Etude prospective contrôlée	5 patients et contrôle : 6 patients sous corticothérapie au long cours	LED, connectivité mixte, DM (et 1 periphagique bulleuse)	Z score fémoral < ou égal à -1,5 DS	Efficacité de l'alendronate IV sur l'ostéoporose cortico induite dans les maladies auto immunes (forme IV pour favoriser l'observance)	Alendronate IV 5 mg tous les 3 mois	Evaluation à 1 an et 2 ans du Z score Diminution du Z score dans le groupe contrôle Pas de modification significative du Z score dans le groupe de patients traités Différence à 1 an et 2 ans entre les 2 groupes : Significative p = 0,004 Pas de nouvelles fractures Les bisphosphonates seraient plus efficaces en période de renouvellement osseux et de croissance.	Pas d'effet secondaire
4	Bianchi et al. 2000 Arthritis Rheum	Italie	essai comparatif prospectif non randomisé vs contrôle double aveugle	38 patients	7 maladie de Still, 9 AI 11 LED, 6 dermatomyosite 2 Behcet, 1 Wegener, 2 connectivités mixtes	Z score lombaire < -1,5 DS et - antécédent de fracture sur fragilité osseuse OU - corticothérapie sur plus de 6 mois (groupe contrôle moins sévère)	Effet sur la densité osseuse entre les 2 groupes	Alendronate PO : 5 mg/j si poids inf ou égale à 20 kg 10 mg/j si poids sup à 20 kg Durant 1 an	Z score passé de -2,7 DS à -1,1 DS dans le groupe traité augmentation de 14,95 ± 8 % (p < 0,002) Z score passé de -1,9 DS à -2, DS dans le groupe contrôle (NS) (guérie après 1 mois sans BP)	Douleur abdominale transitoire 1 cas érosion oesophagienne (guérie après 1 mois sans BP)
5	Acott et al. 2005 Pediatr Nephrol	Canada	essai comparatif prospectif non randomisé vs contrôle ouvert	17 patients traités (Z score - Z DS pour patients rhumatologie) 17 patients contrôle (pas d'antécédent de fracture Z score < 0,5 DS)	6 DM, 1 AI (autres : néphro pédiatrie)	Fracture vertébrale ou ostéale symptomatique sous corticothérapie + Maladie chronique rhumatologique ou rénale osseuse	Evaluer l'efficacité du Pamidronate IV en traitement secondaire après fracture dans le cadre d'une fragilité osseuse	Pamidronate IV 1 mg/kg tous les 2 mois 1 an pour 15 enfants 2 ans pour 2 enfants	Evolution de L1-L4 BMD Z score (p = 0,0057) Pamidronate vs contrôle : 0-12 mois 0,63 ± 0,17 vs -0,46 ± 0,27; 0-24 mois 0,15 ± 0,21 vs -0,23 ± 0,22; 0-30 or 36 mois 0,77 ± 0,71 vs -0,68 ± 0,25 Disparition des douleurs squelettiques en 48h	3 patients : syndrome grippal post perfusion à la 8ère administration 1 patient avec une nouvelle fracture
6	Lepore et al. 1991 Clin Exp Rheumatol	Italie	essai comparatif prospectif non randomisé vs contrôle	7 patients (et 6 témoins)	AI	non précisé	Effet sur la densité osseuse entre les 2 groupes	Disodium chloronate PO 1,200 mg/j, durant 1 an	D13-L3 DMO ↑ 8% dans le groupe traité et ↓ 7% dans le groupe contrôle à 1 an	MR

Tableau 9 : suite

<p>étude prospective non contrôlée</p>	<p>7 Negreira et al., 2003 <i>J Pediatr Endocrinol Metab.</i></p>	<p>Espagne</p>	<p>Etude non contrôlée prospective</p>	<p>10 patients</p>	<p>8 AII, 1 LED, 1 DM connectivite mixte (S), dermatomyosite (S), and Vascularite de Takayasu (S)</p>	<p>ostéoporse cortico-induite symptomatique (rachalgies) 5 des 10 patients: fracture vertébrales Z-score allant de -1.87 à -4, 73 DS</p>	<p>Efficacité du Pamidronate sur ostéoporse cortico-induite</p>	<p>Pamidronate IV 2-4 mg/kg par cure, sur 3 jours, tous les 6 mois Nombre de cycles par patient: entre 4 et 12 étude entre 1995 et 2001 (6 ans)</p>	<p>Diminution des rachalgies, pas de nouvelles fractures Amélioration du Z score final pour 7 patients: - 3.76 à -1.91 DS (p < 0.02) Aggravation du Z score final pour 3 patients (AII)</p>	<p>Fièvre chez tous les patients Douleurs abdominales, vomissements</p>
<p>étude transversale</p>	<p>8 Inoue et al., 2018 <i>Pediatr Rheumatol Online J</i></p>	<p>Japon</p>	<p>Etude transversale</p>	<p>39 patients</p>	<p>LED (56.4%), AII (15.4%), connectivite mixte (S), dermatomyosite (S), and Vascularite de Takayasu (S)</p>	<p>Corticothérapie débutée à Chiba University Hospital entre 1984 and 2014, < 16 ans, et ayant un diagnostic d'ostéoporse après au moins 3 mois de corticothérapie</p>	<p>Etudier les facteurs influençant l'apparition d'une ostéoporse cortico induite (critères ACR) et effet de l'utilisation précoce d'alendronate PO 1er objectif: étudier la perte osseuse à au moins 3 mois de l'initiation de la corticothérapie dans ces maladies</p>	<p>Alendronate PO hebdomadaire: le plus tôt possible après la décision de mise sous corticothérapie 35 mg si poids >30 kg, 25 mg si poids 20 kg à <30 kg, 15 mg si poids 15 kg à <20 kg</p>	<p>Z-score < ou égal à -2 DS à au moins 3 mois de l'initiation de la corticothérapie chez 56% des patients 17.9%: antécédent de fracture En analyse en régression logistique: seule "la prise d'alendronate dans les 3 mois suivant l'initiation d'une corticothérapie", était significative dans l'apparition d'un Z score inf à -2 DS (OR: 0.08; 95% CI: 0.02-0.48).</p>	<p>Pas d'effet secondaire</p>
<p>étude de cohorte rétrospective</p>	<p>9 Cimaz et al., 2002 <i>J Rheumatol</i></p>	<p>Italie</p>	<p>étude rétrospective de cohorte</p>	<p>45 patients (patients repris de l'étude de Bianchi (38))</p>	<p>14 LED, 7 DM, 10 AII, 8 SIII, 2 Behcet, 2 connectivite mixte 1 Wegener</p>	<p>patients ayant reçu de l'alendronate dans l'étude de Bianchi + 7 autres ayant reçu de l'alendronate durant 1 an PO (même doses)</p>	<p>Etudier les marqueurs de formation osseuse à 1 an de traitement</p>	<p>Alendronate PO, 1 an cf Bianchi</p>	<p>Réduction des marqueurs de résorption et de formation osseuse. Diminution du métabolisme osseux. Z score: -0.81 an: -0.87 à 0.57 DS, p < 0.001</p>	<p>NR</p>
<p>étude de cohorte rétrospective</p>	<p>10 Stewart et al., 2003 <i>Arthritis Rheum.</i></p>	<p>Canada</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p>	<p>15 patients au total 10 ayant une maladie active dont 3 ayant reçu des biphosphonates</p>	<p>15 patients avec dermatomyosite: - 5 avec maladie inactive (pas de prise de corticoïdes, pas de biphosphonates) - 10 avec une maladie active Parmi les 10 patients: 3 ont reçu des biphosphonates car fractures vertébrales</p>	<p>Tous les patients ayant un diagnostic de DM et suivis entre 1980 et 1998 à l'hôpital d'Isaac Walton Millam (IWK) Health Centre</p>	<p>Déterminer la densité osseuse chez des patients suivis pour DM, et de comparer des patients ayant une maladie active sous corticothérapie à ceux ayant une maladie inactive, sans corticothérapie.</p>	<p>1 patient a reçu de l'Alendronate PO 2 patients ont reçu du Pamidronate IV (car risque d'oesophage) (pas de posologies ni de durée de traitement)</p>	<p>Z score dans le gr "maladie inactive": -1,00 DS ± 0,34. Z score dans le gr "maladie active", sans BP: -1,60 DS ± 0,63 [Z score inf aux valeurs de bases pour ce groupe] Z score des 3 patients traités par BP ayant une maladie active: -0.82 DS ± 1.05 (Amélioration du Z score par rapport aux valeurs initiales si BP) Par rapport au gr "maladie active" non traité par BP, amélioration du Z score par rapport aux valeurs initiales chez les 3 patients traités de façon significative: ps < 0,001</p>	<p>NR</p>

Tableau 10 : revue de la littérature, 7 articles (population < 5 patients)

Numéro d'article	Titre, auteurs, journal, année	Pays	Type d'étude	Nombre de patients total	Pathologies (nombre de patients)	Critères inclusion (fragilité osseuse/fracture)	Objectif	Protocole de bisphosphonates	Résultats : évolution Z score/fracture/douleur	Effets secondaires
11	Nasomont et al. 2019 <i>Bone</i>	USA	étude de cohorte rétrospective sur 7 ans	113 patients 992 perfusions IV de BP au total	2 DM, avec ostéoporse cortico-induite (et 27 ostéoporse cortico-induite)	Pamidronate/Zoledronate IV pour fragilité osseuse 81% patients ; critères ISCD ostéoporse 7% DMO basse + fracture os long 12% : pas de fracture	Lister les effets secondaires	Pamidronate IV : 83% PA, 1 mg/kg tous les 3 mois Zoledronate IV : 17% ZA, 0.05 mg/kg tous les 6 mois	Z score lombaire initial : -3,18 DS (-4,14, -2,32) n = 21 Ajusté à la taille : -1,29 DS (-2,33, -0,85) n = 18 26/29 patients cortico induit avaient une fracture avant BP 5/29 patients : nouvelle fracture après BP Z score lombaire à 1 an : -1,78 DS (-3,19, -1,34) n = 11 Ajusté à la taille : -0,39 DS (-1,78, 0,12) n = 11	7% de réaction de phase aigüe 7% hypocalcémie (9% Ca IV nécessaire) Hypophosphorémie cf discussion EII
12	Gandrud et al. 2003 <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i>	USA	étude non contrôlée ouverte (pas d'indication si rétro ou prospective)	11 patients	4 patients : ostéoporse cortico induite Pas de précision sur maladie sous-jacente Autres : 0, ostéoporse idiopathique	Antécédent de fracture à faible crétiqique ou résultat de DMO diminués	Efficacité du Pamidronate à dose inférieure à celles utilisées dans d'autres études	Pamidronate IV 1 mg/kg sur 1 jour tous les 3 mois (au lieu de 3 jours consécutifs, dose/3)	Augmentation de densité osseuse lombaire : 20,1g/cm ² +/- 16,9 (4,7 à 59,1, n = 9) Augmentation du Z score lombaire : 1,26 DS ± 0,943 (0,287 à 2,430, n = 5) Pas de nouvelle fracture chez les patients sous corticothérapie	Syndrôme grippal après la 1ère perfusion 1 épisode de vomissement nécessitant réhydratation IV après une 1ère perfusion 2 hypocalcémies asymptomatiques
13	Högler et al. 2004 <i>J Pediatr</i>	Australie	étude de cohorte rétrospective	34 patients	1 ALL autres : cortico induites, McCune Albright, ...	enfant ayant de "ostéoporse" ou une fragilité osseuse constitutionnelle	Etudier les effets secondaires du Zoledronate, notamment rénaux	Zoledronate IV sur 30 min 0,02 à 0,025 mg/kg pour les deux 1ères doses à 6 semaines d'intervalle 0,05 mg/kg à 12 semaines puis tous les 3 mois	Effets secondaires surtout après la 1ère perfusion Pas d'effets rénaux Pas de DMO	Après la 1ère perfusion : 85% de syndrôme grippal 41% de douleurs abdominales et de vomissements 1 patient oedème des MI et diarrhée
14	Shaw et al. 2000 <i>Arch Dis Child</i>	Angleterre	Etude rétrospective de cohorte	5 patients	1 ALL autres : 0, sd de Cushing, ostéoporse idiopathique, greffe hépatique	Ostéoporse fracturaire : vétébrale Z score variant de -2,1 to -6,8 DS.	Efficacité du pamidronate sur l'ostéoporse fracturaire	Pamidronate IV durant 1 an 0,5 à 12 mg/kg/an (1 dose tous les 3 mois) entre 2 et 12 perfusions/patients	Disparition des rachalgies Augmentation moyenne du Z score : entre 0,5 et 2,5 DS (p = 0,014) Pas de relation entre le nombre de perfusions et l'amélioration du Z score Pas de nouvelles fractures sur 5 ans	Syndrôme grippal chez 3 patients (durées : 24h)

Tableau 10 : suite

Etude de cas												
15	Fernandes et al. 2004 <i>Skeletal Radiol</i>	Bresil	2 Cas-report	2 patients	Patient 1 : LED sous corticoïdes Patient 2 : AI sous corticoïdes, mesthorateate, chloroquine, sulfasalazine	Patient 1 : arrêt de la croissance + Z-score bas Patient 2 : Z-score bas (pas de chiffre de Z-score)	Décrire modifications radiologiques sous BP	Patient 1 : Alendronate PO 10 mg/) durant 20 mois Patient 2 : Alendronate PO 10 mg/) durant 14 mois	Reprise croissance Modifications radiologiques Pas de modification significative du Z-score	NR		
16	Falchini et al. 1996 <i>Calcif Tissue Int.</i>	Italie	4 Cas-report	4 filles	1 RA 2 LED dont 1 médicamenteux 1 DM	Pathologie rhumatologique + corticothérapie au long cours + compliquée de fractures vertébrales	Efficacité de l'alendronate IV	Alendronate IV 3,25 mg/), 3 jours de suite 2 cures à 3 mois d'intervalle	Disparition des rachalgies en 1 semaine Augmentation de la densité osseuse moyenne (g/cm ²) à 1 an: de 0.764 g/cm ² (de 0.655 à 0.860 g/cm ²)	Pas d'effet secondaire		
17	Buunen et al. 1997 <i>Medicine (Baltimore)</i>	Pays-Bas	12 Cas-report	12 patients	1 patient avec AI (fractures vertébrales et métaphysaires) autres : OI, ostéoporose idiopathique, maladie mitochondriale	Patients adressés pour prise en charge d'ostéoporose sans antécédent de corticothérapie. Tous traités par biphosphonate Entre 1984 et 1994	Revue de cas, associés à une revue de la littérature sur l'ostéoporose fracturaire de l'enfant et sa prise en charge Non induite par la corticothérapie	3 traitements selon les patients Pamidronate IV Pamidronate PO 150 mg Olpadronate PO 5 mg pour le patient ayant AI : Pamidronate oral durant 5 ans 1/2 et à 2 reprise Pamidronate IV	Z-score lombaire du patient suivi pour AI : Augmenté de -4,5 DS à -2,5 DS Pas de dombles sur de nouvelles fracture pour ce patient Amélioration des douleurs, de la mobilité et de la marche	Syndrome gripal 1 patient avec des nausées 1 hypocalcémie à 2,11 mmol/L, asymptomatique, après Pamidronate IV		

3. Résultats de la revue de la littérature, détails sur les biphosphonates (Tableau 9)

- **Quel Biphosphonate était étudié ?**

- Pamidronate IV : 3 études
- Alendronate IV : 1 étude
- Alendronate PO hebdomadaire (2 études) ou quotidien (2 études)
- Risedronate PO hebdomadaire : 1 étude
- Clodronate PO (étude ancienne) : 1 étude

(Le Zolédronate a aussi étudié dans 2 études mais effectif de patients inférieur à 5)

- **Efficacité du traitement :**

- Z-score (densité minérale osseuse) :
 - Pamidronate IV : Efficace sur le Z-score au sein du groupe traité et versus contrôle (Acott et al. (18)) ; amélioration du Z-score au sein du groupe traité, mais pas pour tous les patients (Noguera et al.(17)) ; amélioration du Z-score chez les patients traités versus non traités (Stewart et al.(19)).
 - Alendronate IV : Pas de différence avant/après traitement au sein du groupe traité pour le Z-score, mais différence à 1 an et 2 ans avec le groupe placebo.
 - Alendronate PO :
 - Hebdomadaire : Pas de différence significative à 1 an du Z-score (augmentation seulement de la densité osseuse) (Rudge et al.(20)). Efficace à titre préventif sur le Z-score dans le cadre d'une corticothérapie prolongée à forte dose (Inoue et al.(21))
 - Quotidien : Augmentation significative du Z-score après traitement au sein du groupe traité, contrairement au groupe placebo (Bianchi et al.(22) et Cimaz et al. (23)) ; Amélioration du Z-score chez les patients traités versus non traités (Stewart et al. (19))
 - Risedronate PO : Efficace sur le Z-score, versus placebo (Rooney et al. (24))
- Incidences des fractures secondaires à la fragilité osseuse (FO) : Dans l'étude de Rooney et al. (24), il n'existe pas de différence au niveau de l'incidence de nouvelles fractures entre le groupe traité par Risedronate PO et le groupe placebo. Deux études rapportent l'absence de nouvelles fractures chez les patients traités, mais sans comparaison rapportée avec un groupe contrôle. Devant cette unique étude de Rooney et al., on ne peut pas conclure à une absence d'effet des biphosphonates sur l'incidence de nouvelles fractures secondaires à la fragilité osseuse.

- **Tolérance du traitement :** (Tableaux 9 et 10)

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont de la fièvre avec un syndrome pseudo-grippal, des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et des hypocalcémies suite au traitement par biphosphonate IV. Aucune fracture atypique ou ostéonécrose de la mâchoire n'a été décrite. Un patient est décédé mais suite à sa pathologie inflammatoire (hémorragie pulmonaire dans le cadre d'un lupus sévère).

Au total, sur ces dix études comportant au moins cinq patients, une tendance à l'augmentation du Z-score se dessine chez les patients traités par biphosphonates. On ne peut pas conclure à l'efficacité ou non du traitement sur l'incidence de nouvelles fractures, car une seule équipe a réellement étudié ce paramètre.

Quatrième partie : Discussion

A travers notre analyse de la littérature, nous pouvons conclure que les biphosphonates ont pour effet d'augmenter la densité minérale osseuse chez l'enfant souffrant de fragilité osseuse secondaire aux maladies rhumatologiques inflammatoires. Ces médicaments sont également efficaces sur la douleur causée par des fractures vertébrales symptomatiques et aident ainsi à une remobilisation plus précoce du patient. L'efficacité des biphosphonates sur l'incidence des fractures vertébrales dans ces pathologies ne peut être démontrée en raison d'un trop petit nombre d'études.

Les réponses à notre questionnaire révèlent un des point de vue des pédiatres sur les biphosphonates : des médicaments utiles, à utiliser en cas de fractures, réservés à l'administration hospitalière, mais dont les effets à long terme soulèvent des inquiétudes, et dont l'utilisation n'est pas encadrée de recommandations pour l'instant.

Nous commencerons par discuter les facteurs de risque de cette fragilité osseuse secondaire et les modalités de dépistage que l'on peut proposer. Puis nous étudierons la prescription des biphosphonates chez l'enfant, dans ces indications. Nous aborderons ces effets secondaires qui soulèvent tant de questionnements chez nous et nos confrères. Nous finirons en évoquant des pistes alternatives médicamenteuses aux biphosphonates.

Partie 1 : Facteurs de risque de fragilité osseuse et dépistage

De nombreuses études ont cherché à identifier des facteurs de risques favorisant la FO secondaire et les FV, dans les maladies inflammatoires systémiques (lupus juvénile, dermatomyosite, arthrite juvénile idiopathique (AJI), maladie de Still,...). L'objectif serait d'identifier les patients les plus à risque de complications osseuses, pour organiser un suivi plus rapproché afin de les traiter plus précocement. Des FV sur des traumatismes à basse cinétique peuvent être asymptomatiques et passer inaperçues. A long terme, l'idéal pourrait être de traiter de façon préventive, les enfants reconnus comme les plus à risque, afin d'agir avant l'apparition des complications de cette déminéralisation osseuse (étude de Inoue et al. 2018 (21)). Quelles sont dans la littérature, les fréquences de la fragilité osseuse secondaire et des fractures induites, dans ces pathologies? Quels sont les principaux facteurs de risque retrouvés ? Existe-t-il des recommandations concernant le dépistage ?

1. Facteurs de risques de fragilité osseuse et de fractures vertébrales dans les pathologies rhumatologiques inflammatoires : revue de la littérature

Huber et al.(2016) (25), ont fait une revue de la littérature et ont rapporté un **taux de fractures vertébrales: entre 5 à 45%** chez l'enfant dans 13 études, pour chacune des pathologies étudiées (AJI, LED, DM). Les auteurs tempèrent ces résultats car une sous-estimation du nombre de fractures est possible, en raison de leur caractère parfois asymptomatique. Ils retrouvaient que l'AJI augmente le risque de FV. Pour les autres pathologies, le nombre de patients restait insuffisant pour conclure.

Nous avons sélectionné cinq études utilisant des modèles de régression multiples pour identifier des facteurs de risque qui augmentent de façon significative le risque fracturaire :

Rodd C et al. (2012) (26) ont rapporté un **taux de FV à 6% (7 enfants sur 118) à un an de l'initiation d'une corticothérapie** (pathologies sous-jacente : DM, LED, vascularite systémique et connectivite mixte). Les enfants ayant fait des FV avaient reçu **davantage de corticoïdes** et leur **diminution de Z-score à 6 mois** était plus marquée. **La plupart étaient asymptomatiques.**

Huber et al. (2010) (27) ont étudié **l'incidence des FV à un mois de l'initiation de la corticothérapie** chez 134 patients pédiatriques atteints de DM, AJI, LED, maladie de Still et vascularite. **13 fractures ont été rapportées chez 9 enfants sur 134.** Le Z-score était diminué à 1 mois dans toute la cohorte (-0.55 +/- 1.2, p < 0.001). **Les symptômes à type de dorsalgies augmentaient le risque de trouver une FV de 10** (OR : 10 ; IC 95% [2.1-53.8] ; p=0.004)

LeBlanc et al. (2015) (28) ont étudié l'incidence des FV dans les 3 premières années d'une corticothérapie sur la même cohorte de patients. A trois ans : **le taux d'incidence était de 4.4 pour 100 personnes/an, soit une proportion sur 3 ans de 12.4%. La fréquence était plus élevée dans la 1ère année de traitement. La moitié des patients étaient asymptomatiques.**

Les facteurs de risque, retrouvés, de FV étaient :

- **Dose élevée de corticothérapie** : chaque augmentation de 0.5 mg/kg multipliait par 2, le risque de FV (HR : 2.0; IC 95% [1.1 à 3.5])
- **Augmentation du score d'activité et de sévérité de la pathologie entre 0 et 1 an de suivi**
- **Augmentation de l'IMC** dans les 6 premiers mois de chaque année précédant la FV. Un excès de poids en rapport avec de fortes doses de corticoïde augmente le risque de FV.
- **Diminution du Z-score lombaire dans les 6 premiers mois de la corticothérapie**

Nakhla et al. (2009) (29) ont étudié une population de 90 enfants suivis pour AJI, Still, connectivite mixte, LED, DM ou vascularite, versus une population contrôle. **19% (17 enfants) avaient des FV** (50 FV). **56 % étaient symptomatiques.** En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de fractures étaient :

sexe masculin, IMC bas (dénutrition), ($p < 0.01$) et une dose cumulée élevée de corticoïdes ($p < 0.001$).

Stagi et al. (2010) (30) ont analysé de façon longitudinales des mesures de DMO, chez 89 enfants atteints d'AJI (3 DEXA/enfant), versus un groupe contrôle. Ils ont montré que : **le sexe masculin, une dose élevée de corticoïdes, un nombre plus important d'infiltration de corticoïdes, un intervalle de temps plus court depuis la dernière infiltration, et des valeurs augmentées de VS et de CRP,** diminuaient de façon significative la DMO des patients atteints d'AJI versus celle du groupe contrôle.

De façon plus spécifique, dans le lupus érythémateux disséminé de l'enfant :

Compeyrot-Lacassagne et al (2007) (31) ont réalisé des radios du rachis et des mesures de DMO chez 64 enfants suivis pour un LED. Un **Z-score < -2.5 DS** a été retrouvé chez **20.3% des patients**. Ce résultat était corrélé, en analyse multi variée, à la **durée de la maladie** OR : 1.599 [1.175–2.176] et à **l'existence d'une néphropathie lupique** OR : 8.788 [0.962–80.235].

Lim et al. (2011) (32) ont étudié le **Z-score à 3 mois du diagnostic initial** chez 80 enfants atteints de LED. Un Z score < -2 DS a été retrouvé chez 15% des enfants. Les facteurs de risque associés à 3 mois à ce score étaient une **calcémie basse, une PTH élevée, et un IMC bas au diagnostic**.

Lilleby et al (2005) (33) ont comparé la DMO de 70 patients (enfants et jeunes adultes) atteints de LED versus 70 contrôles sains. Chez les jeunes < 20 ans, le Z-score lombaire chez les jeunes atteints de LED était de -0.72 ± 1.43 vs $0.60 (\pm 1.21)$ chez les contrôles ($p < 0.002$). En analyse multi variée, **cette différence de Z-score augmentait significativement avec une dose cumulée de corticoïde plus importante**.

Lilleby et al (2007) (34) ont réalisé une revue de la littérature sur les complications osseuses dans le lupus juvénile et rapportent comme facteurs de risque de FO : **l'immobilisation, sédentarité, carence en calcium et vitamine D, insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie, insuffisance ovarienne précoce, et l'inflammation chronique due à la maladie. Et la corticothérapie**, en citant notamment leur propre étude de 2005.

Sur le plan biologique, Janicka-Szczepaniak et al (2018) (35) ont cherché des marqueurs biologiques de remodelage osseux prédictifs de FO, chez des enfants atteints d'AJI. Les marqueurs étudiés étaient : les beta-crosslaps, l'ostéocalcine, les phosphatases alcalines, l'ostéoprotégérine et RANK-ligand (receptor activator for nuclear factor kappa-B ligand). Finalement aucun résultat n'était corrélé aux valeurs de DEXA. Ces marqueurs ne sont pas utilisés en pratique courante mais ils pourraient avoir un intérêt dans le suivi du traitement par BP (durée de persistance d'une activité inhibant l'activité ostéoclastique après arrêt du traitement).

Sur le plan anatomopathologique, Harrington et al. (36) ont montré, sur des biopsies osseuses, la corrélation entre la sévérité d'anomalies de la matrice, de l'architecture et de la minéralisation et la dose de corticoïdes utilisés, chez des enfants souffrant de LED, AJI, ou de vascularite systémique.

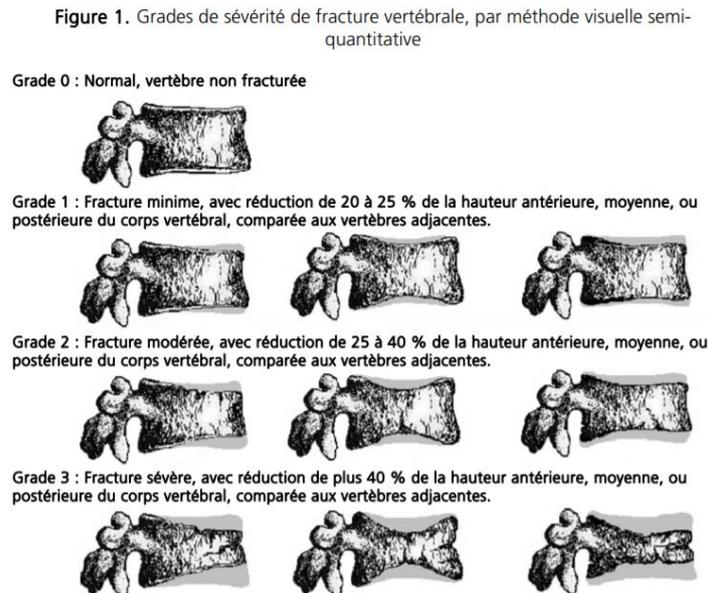
Les facteurs de risque de fragilité osseuse secondaire, les plus souvent retrouvés au cours des maladies inflammatoires systémiques de l'enfant, sont **une dose cumulée élevée de corticoïdes, une pathologie sous-jacente active (syndrome inflammatoire et nécessité de continuer la corticothérapie) et dans le cas du lupus, l'association avec une néphropathie lupique.** Aucun seuil de corticothérapie n'a été trouvé concernant le risque fracturaire en pédiatrie. Nous pouvons retenir la **durée de 3 mois et une dose d'au moins 1 mg/kg/j d'équivalent prédnisone**, comme dose élevée. Les autres facteurs de risques sont l'immobilisation, la dénutrition, l'excès pondéral, des endocrinopathies, ...

2. Dépistage de la fragilité osseuse et des fractures vertébrales : quelle attitude ?

A travers les réponses à notre questionnaire, nous avons vu que **le dépistage de la fragilité osseuse et de ses complications est rarement réalisé au diagnostic initial de la pathologie (16.7% des praticiens).** Il n'existe pas non plus de protocole de surveillance de la fragilité osseuse et des fractures vertébrales dans la plupart des services (83.3%). Pour une majorité de médecins, le dépistage au cours du suivi de la maladie ne se fait que si l'enfant est symptomatique (45,8%). Un tiers des médecins ont répondu réaliser un dépistage systématique tous les 1 à 2 ans des enfants suivis pour ces pathologies.

Concernant le dépistage de la fragilité osseuse : l'ISCD (International Society for Clinical Densitometry) recommande d'associer les mesures de DMO à des radios du rachis pour dépister des FV asymptomatiques. Le diagnostic de FO peut être posé en présence d'au moins une FV à faible cinétique, sans nécessité de résultats de DMO. La mesure de DMO ne vient que renforcer ce diagnostic. Des valeurs de Z-score lombaire < -2 DS ne sont pas forcément prédictives du risque de FV (Ward et al. 2016 (2) et ISCD). Une des méthodes utilisée pour poser le diagnostic de FV est l'utilisation de l'échelle semi quantitative de Genant. La définition d'une FV est la perte d'au moins 20% de la hauteur du corps vertébral à la radio de profil. La sévérité de la fracture est quantifiée en fonction de la perte de hauteur : de 0 (normal, <20%) à 3 (sévère, perte >40%).

Figure 12 : Score semi-quantitatif de Genant (*Prise en charge des fractures vertébrales*, mars 2011, IOF (International Osteoporosis Fondation))



Les patients, pour lesquels est débuté une corticothérapie d'au moins trois mois, devraient tous bénéficier d'une évaluation initiale de leur risque fracturaire (Ward et al. 2016 (2)). Cette recherche de FO débute par **un interrogatoire à la recherche de facteurs de risque de FO** : antécédents familiaux de fragilité osseuse, antécédent personnels de fracture et circonstances, symptômes actuels de fracture vertébrale, douleurs osseuses, prise de calcium et de vitamine D, IMC, stade pubertaire, endocrinopathie, motricité et activité physique ...etc. Puis de façon systématique est complétée par une évaluation radiologique (**radios du rachis ou EOS, moins irradiant**) et par une **mesure de la densité minérale osseuse par DEXA**. Cette limite de trois mois a été posée en raison de description dans la littérature, de FV à quatre mois du début de la corticothérapie chez l'enfant (2). **Puis un nouveau dépistage doit être réalisé à un an.**

Si la corticothérapie est poursuivie, le dépistage doit être renouvelé tous les 6 à 12 mois (DEXA et radios) en fonction des facteurs de risques associés et des antécédents de fracture. En absence de corticothérapie, ce dépistage doit être réitéré en fonction des facteurs de risques présents et des résultats antérieurs de DEXA. Un Z-score < -2DS nécessite une surveillance plus fréquente.

Tout diagnostic de pathologies rhumatologiques en pédiatrie, devrait entraîner à une évaluation de la fragilité osseuse initiale. Une surveillance systématique est nécessaire, à une fréquence plus ou moins rapprochée, selon l'utilisation de corticoïdes, les résultats antérieurs de DMO et la présence ou non, de facteurs de risques évoqués précédemment.

Partie 2 : Prise en charge de la fragilité osseuse secondaire

1. Mesures générales de prévention de la fragilité osseuse

La prévention et la prise en charge de la FO passent par des mesures de soins globales. L'optimisation de la santé osseuse s'organise sur 3 axes :

1. **L'état nutritionnel, et la supplémentation calcique et en vitamine D.**
2. **L'activité physique adaptée** (ne risquant pas de provoquer de fracture), ainsi que de la kinésithérapie si besoin, afin de limiter le cercle vicieux de l'amyotrophie et de la perte osseuse.
3. **Le traitement de la pathologie sous-jacente et les mesures limitant la corticothérapie générale** (traitements épargneurs cortisoniques).

A cela s'ajoute la prise en charge de facteurs individuels risquant de majorer la déminéralisation tels que des **endocrinopathies** : hyperparathyroïdie, diabète déséquilibré, hypogonadisme (traitement d'un retard pubertaire, plus fréquent dans les maladies inflammatoires chroniques), hyperthyroïdie, déficit en GH (supplémentation).

Concernant l'état nutritionnel : la dénutrition est à éviter, de même que l'obésité cortico-induite. Celle-ci n'est pas un facteur protecteur contre la FO, bien au contraire. Il est conseillé que ces enfants soient reçus par une diététicienne, surtout en cas de corticothérapie prolongée.

Les recommandations de la Société Française de Pédiatrie (SFP) (37) sur la vitamine D sont :

- nourrisson allaité : 1.000-1200 UI/j ;
- enfant < 18 mois, recevant un lait enrichi en vitamine D : dose supplémentaire de 600-800 UI/j ;
- enfant < 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D : dose supplémentaire de 1.000-1.200 UI/j ;
- **enfant de 18 mois à 5 ans et adolescent de 10 à 18 ans : 2 doses de charge trimestrielle de 80.000-100.000 UI en hiver (novembre et février)**. En présence d'un risque particulier il peut être justifié de poursuivre la supplémentation toute l'année par des **doses de charge trimestrielle chez l'enfant de 18 mois à 5 ans et chez l'adolescent, et de proposer 2 doses de charge trimestrielle en hiver entre 5 et 10 ans**. Dans certaines situations pathologiques les doses peuvent être augmentées. Si nécessaire, le dosage de la 25 (OH) vitamine D guidera la prescription.

Chez l'adulte, un taux de vitamine D suffisant est défini par le seuil de 30 ng/mL. Chez l'enfant, en bonne santé, la valeur de 20 ng/mL a été choisie. Certains auteurs proposent un seuil supérieur à 30 ng/mL, en cas de pathologie chronique ou de corticothérapie.

Concernant les apports journaliers de calcium recommandés, les références nutritionnelles étaient de **500 mg chez le nourrisson, de 700 mg chez l'enfant de 4 à 6 ans, de 900 mg chez l'enfant de 7 à 9 ans et de 1200 mg jusqu'à 19 ans**. Elles sont en cours de réévaluation (Agence nationale de sécurité sanitaire, ANSES, <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>). Ces apports recommandés de calcium et de vitamine D doivent être augmentés en cas de corticothérapie.

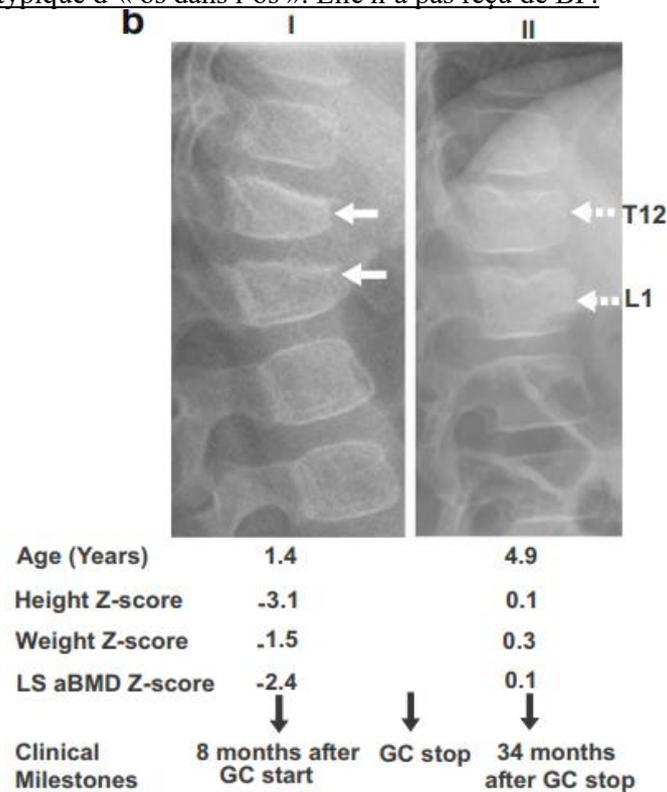
2. Quelles indications pour initier un traitement par biphosphonates ?

La majorité des médecins ayant répondu au questionnaire ne traite les enfants qu'en cas de fracture, donc en prévention secondaire. Il n'existe qu'une étude sur l'utilisation des BP en prévention primaire, celle d'Inoue et al. (2018) (21) qui utilise de l'Alendronate PO à visée préventive. Cette étude retrouve un effet de l'Alendronate sur le Z-score à 3 mois de l'initiation de la corticothérapie mais ne démontre pas d'effet sur l'incidence des fractures.

Ward et al. (2016) (2) proposent aussi de ne traiter que les enfants ayant des fractures. Ces auteurs présentent une réflexion sur le potentiel de récupération spontanée de la minéralité osseuse de l'enfant. Le squelette de l'enfant est en continuel remaniement, bien plus que chez l'adulte, en raison de la croissance. A titre d'exemple, la leucémie aigüe est une pathologie responsable de fragilité osseuse secondaire, au cours de laquelle a été observée à l'arrêt des traitements oncologiques, une amélioration de l'état osseux, sans traitement par BP. Plusieurs études ont rapporté une amélioration spontanée du Z-score lombaire, dès environ 1 à 2 ans de l'arrêt des traitements et une « guérison » des fractures vertébrales spontanée grâce au remaniement osseux physiologique. Cette « re-formation » osseuse est meilleure chez les enfants ayant encore un fort potentiel de croissance et n'a pas été retrouvée à ce niveau-là chez l'adulte. (2) Ward et al. font l'hypothèse que les BP permettent une optimisation de la récupération de la densité osseuse et préviennent une éventuelle récurrence de FV. Selon eux, les BP n'interviendraient pas directement dans le remaniement osseux des FV en raison de leur pouvoir inhibiteur sur les ostéoclastes.

Ward et al. rapportent que cette « récupération osseuse » spontanée après une FV a été observée dans leur service, chez des enfants souffrant de maladies rhumatologiques systémiques, après arrêt de la corticothérapie. Les enfants plus jeunes avaient une meilleure récupération. Aucune étude n'a été faite sur la récupération osseuse après une FV, chez les enfants atteints de pathologies systémiques inflammatoires.

Figure 13 : Ward et al (2016), Radios du rachis montrant plusieurs FV chez une fille de 1,4 ans atteinte de maladie de Still. La 2nd radio a été faite à 4,9 ans : récupération quasi-complète de la hauteur vertébrale avec aspect typique d'« os dans l'os ». Elle n'a pas reçu de BP.



A la découverte d'une fracture à faible cinétique, le potentiel de récupération osseux de l'enfant et la persistance de facteurs de risque de FO doivent être évalués. Un enfant d'âge péri ou post pubertaire, a un potentiel de renouvellement osseux moindre. Il faut prendre en compte le Z-score pour évaluer le potentiel de récupération osseux. L'aspect transitoire de certains facteurs de risque (corticothérapie) est à considérer. Si un patient **continue à être traité par de fortes doses de corticoïdes ou que la pathologie sous-jacente est active**, un traitement par BP doit être proposé. Les enfants souffrant de **FV symptomatiques**, responsables de douleurs et de handicap moteur, doivent pouvoir bénéficier d'un traitement.

Ward et al. (2016) (2) proposent un schéma décisionnel résumant les indications et la durée de traitement par BP chez un enfant, chez qui on découvre une ou des FV. Ce schéma, partiellement modifié, est joint en annexe (Annexe 3).

3. Quelle durée de traitement par biphosphonates dans la fragilité osseuse secondaire ?

Une majorité des praticiens prescrit un traitement par BP pour au moins 2 ans (35.4%) et se fonde sur l'amélioration du Z score (43.8%). Il n'existe pas d'étude sur la durée optimale de traitement, ni sur les critères d'arrêt.

L'efficacité du traitement peut-être, jugée initialement **sur l'amélioration des symptômes de fractures vertébrales (dorsalgies, remobilisation de l'enfant, ...)** qui disparaissent en général en 2 à 6 semaines après la mise en place du traitement par biphosphonate IV (2).

Si les facteurs de risque de FO persistent, des équipes proposent une poursuite des BP jusqu'à la fin de la croissance. Cette attitude se calque sur la prise en charge d'enfants atteints d'ostéoporose primaire, telle que l'OI. Le fait d'arrêter et de reprendre ensuite le traitement chez cette population d'enfants, en période de croissance, est responsable de l'apposition d'un os plus dense (traité) contre un os plus fragile. Les contraintes physiques exercées par un os plus dense sur celui naïf de traitement, plus fragile, peuvent entraîner des fractures métaphysaires (2).

La durée minimale retenue de traitement d'au moins 2 ans provient d'études réalisées chez les enfants atteints d'OI. Toujours dans cette population de malades, selon Ward et al., **une fois le patient cliniquement stable mais avec des facteurs de risque de FO persistant, le traitement peut être continué à dose d'entretien ou demi-dose jusqu'à la fin de la croissance.** Ces doses diminuées ou bien un espacement plus important des cures ont pour but d'éviter d'atteindre une densité osseuse trop élevée et délétère. La poursuite du traitement à l'âge adulte devra être rediscutée (2).

En cas de résolution des facteurs de risque avant la fin de la croissance, un arrêt du traitement par BP pourra être discuté, en l'absence de nouvelle fracture sur une période d'au moins 6 à 12 mois. Les anciennes FV doivent avoir commencé à se « remodeler ». Le Z-score doit s'être au moins stabilisé voire s'être amélioré selon les seuils fixés. Ward et al. proposent éventuellement de fixer comme objectif une stabilisation ou une amélioration du Z-score lombaire. D'autres auteurs ont choisi un Z-score > -2 DS. Le traitement pourra être repris en cas de ré-apparition de facteurs de risques (2).

4. Biphosphonates : IV ou PO en rhumato-pédiatrie ?

Chez l'adulte, en France, les biphosphonates recommandés pour l'ostéoporose cortico-induite sont ceux de 3^{ème} génération (recommandations HAS mai 2019 (13)) :

- **Le RISEDRONATE PO** (prise journalière, hebdomadaire ou bi-mensuelle)

Indication : « *Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone* » **Prévention I**

- **Le ZOLEDRONATE IV** (1 perfusion par an)

Indication : « *Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie par voie générale au long cours chez la femme ménopausée et l'homme à haut risque fracturaire* » **Prévention II**

La biodisponibilité orale des BP est très faible, de 1 à 5% selon les molécules, et est améliorée à jeun. La faible absorption intestinale est attribuée aux charges négatives des bisphosphonates qui limitent leur diffusion à travers les membranes lipophiles (Collège de Pharmacie) (10). Leur absorption intestinale est aussi faible chez l'enfant que chez l'adulte (38).

La voie intraveineuse est préférée dans la plupart des études pédiatriques (8). Les formes IV étudiées dans les études pédiatriques sont : historiquement, en premier le Pamidronate puis le Zolédrionate, qui a une puissance 100 fois supérieure. Les cures de Zolédrionate peuvent être plus espacées et leur durée d'administration est moins longue (Zolédrionate perfusions de 30 min, Pamidronate de 3-4 h). Les principales molécules orales utilisées dans les études pédiatriques sont l'Alendronate et le Risédronate (Rooney et al. (24)). **Il n'existe pas d'étude comparant les biphosphonates par voie IV ou PO dans la FO secondaire aux maladies inflammatoires systémiques chez l'enfant.**

Concernant les pratiques en France, nous avons vu **qu'une minorité de praticiens interrogés utilise l'Alendronate PO (2/46 soit 4.3%)**. Aucune autre molécule orale n'a été rapportée.

Une revue de la littérature publiée par la Cochrane, en 2007, *Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis* de Ward et al. (39) résume que **les données scientifiques sont insuffisantes pour se prononcer sur la supériorité de la forme IV ou PO, dont l'utilisation est reconnue comme plus simple.**

Ward et al. ont publié une autre revue de la littérature en 2016 : *The management of osteoporosis in children* (2). Ils retrouvent que **l'effet des BP par voie orale sur l'incidence des fractures vertébrales est plus hétérogène en fonction des études (population d'enfants souffrant d'OI)**. Ils concluent aussi que les biphosphonates PO ne semblent pas avoir d'effet au niveau radiologique, sur le remodelage osseux après une FV, contrairement à la forme IV. **Ils recommandent donc la forme IV en 1^{ère}**

intention, tout en soulignant le manque d'études contrôlées avec une puissance suffisante sur l'incidence de fracture, surtout dans les fragilités osseuses secondaires.

Marani et al, (2017)(40) réalisent une revue de la littérature et **concluent aussi en faveur de la voie IV**. Les BP par voie IV ont pour avantages d'avoir moins d'effets secondaire sur le plan digestif, une meilleur biodisponibilité, une dose ajustée au poids plus précise, et ne posent pas de problème de compliance. Les auteurs suggèrent d'utiliser la voie orale pour des patients ayant une fragilité osseuse peu sévère sans fracture vertébrale ou bien quand la voie IV est contre-indiquée.

Dans l'ostéogénèse imparfaite (PNDS février 2017) (41) : « Les bisphosphonates par voie veineuse semblent plus efficaces chez l'enfant. »

En 2017, l'American Collège of Rheumatology (ACR) a édité des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez l'adulte et l'enfant (7). Pour les enfants ayant une fragilité osseuse fracturaire et poursuivant leur traitement par corticoïdes à une dose supérieure à 0.1 mg/kg/j pour plus de 3 mois, un traitement par biphosphonates est conseillé. L'ACR favorise les biphosphonates par voie orale, et recommande la voie IV en seconde intention en raison d'effets secondaires moins importants et moins sévères par voie orale, pour cette société savante.

Tableau 11 : Résumé des avantages et des inconvénients de la voie IV vs PO pour les biphosphonates :

Pour IV	Pour PO
Meilleure absorption et biodisponibilité IV Meilleur efficacité que PO très probable Meilleure observance	Traitement à domicile Non invasif Efficacité démontrée dans certaines études, notamment sur la restructuration osseuse ? Traitement pouvant être hebdomadaire voir bi-mensuel Utiliser en prévention primaire ou chez des enfants moins sévèrement atteints ?
Contre IV	Contre PO
Traitement hospitalier Risques liés à une perfusion et traitement invasif chez l'enfant Plus d'hypocalcémies Plus d'effet secondaires à long terme ?	Absorption faible Efficacité discutée, inférieure à la voie IV ? Œsophagite, ulcère gastro-duodéal Observance

5. Posologie de Biphosphonate : un protocole à favoriser ?

Protocoles de soins : pas de consensus aujourd'hui, des protocoles inspirés de l'adulte et de ceux d'autres pathologies notamment de l'ostéogénèse imparfaite.

Un article de 1999 titre : *Bisphosphonates: From Grandparents to Grandchildren* (9). Il s'agit d'une ancienne revue de la littérature sur l'utilisation des biphosphonates en pédiatrie. Malgré cette utilisation extrapolée de la médecine adulte depuis plus de 20 ans, aucune AMM n'existe en France pour l'enfant.

Initialement, l'usage des BP a été restreint à des enfants ayant une ostéogénèse imparfaite sévère, car on craignait leurs effets sur le remodelage osseux d'un os en croissance (5). Les premiers protocoles de soins, dans le cadre de fragilité osseuse secondaire, sont inspirés de ceux du traitement de l'OI : **Pamidronate IV : 0.5-1 mg/kg IV 3 jours de suite tous les 3 à 4 mois** dit protocole de Glorieux (42). PNDS sur l'ostéogénèse imparfaite de février 2017 (41) : « **le pamidronate à la dose moyenne de 9 mg/kg/an (cures tous les 2 à 4 mois selon l'âge de l'enfant) ou plus récemment l'acide zolédronique à la dose 0,025 à 0,050 mg/kg 2 fois/an** ». Le Pamidronate est préféré par certains centres au Zolédronate avant l'âge de 3 ans.

En 2003, Steelman et al. (43) ont observé l'effet d'une seule perfusion de Pamidronate tous les 3 mois, chez des enfants sous corticothérapie, au lieu du protocole sur 3 jours tous les 3 mois (30 mg de Pamidronate si poids <50 kg et de 45 mg si poids > 50 kg). Mais aucun des 18 enfants sous corticoïdes, n'était atteint de lupus ou de pathologie rhumatologique. Il y avait une amélioration du Z-score lombaire à 6 et 9 mois dans les 2 groupes d'enfant (avec et sans corticoïdes) mais les résultats étaient significativement meilleurs dans le groupe n'ayant pas reçus de corticoïdes. Dans cet article, la corticothérapie semble être un frein à la diminution des doses de Pamidronate. Les auteurs n'ont pas comparés les deux protocoles de Pamidronate.

Dans la revue de littérature de la Cochrane de 2007 (39), les auteurs concluent qu'en raison de données insuffisantes dans la littérature, ils ne pouvaient pas statuer sur la supériorité d'un biphosphonate ou d'une posologie particulière. En 2017, Marani et al. (40) font un résumé des différentes posologies de BP (tableau 12). Ils concluent qu'aucun protocole d'administration n'a pour l'instant montré de supériorité, due au manque d'étude randomisée contrôlée sur le sujet.

Les BP de première génération ne sont presque plus utilisés car moins puissants et nécessitaient donc des doses plus élevées. Concernant la prescription de Pamidronate, les cures doivent être plus fréquentes chez les enfants en bas âge, en raison d'un renouvellement osseux plus rapide, due à la croissance.(40)

Tableau 12 : Marani et al. Posologies les plus fréquemment utilisées pour les biphosphonates en pédiatrie.

Table 2 Dosage regimen for bisphosphonate commonly used in pediatric osteoporosis(adapted from Baroncelli and Bertelloni [75])

Drug	Administration	Dose
Pamidronate	Intravenous (200–250 mL isotonic saline solution in 3 h)	Children >3 years: 0.5–1.0 mg/kg/day for 3 days, every 4 months Children 2–3 years: 0.375–0.75 mg/kg/day for 3 days, every 3 months Children 1–2 years: 0.25–0.5 mg/kg/day for 3 days, every 3 months Children <1 year: 0.5 mg/kg every 2 months
Neridronate	Intravenous (200–250 mL isotonic saline solution in 3 h)	1–2 mg/kg/day, every 3–4 months
Zoledronic acid	Intravenous (50 mL isotonic saline solution in 30–45 min)	0.0125–0.05 mg/kg, every 6–12 months
Alendronate	Oral	1–2 mg/kg/week 5 mg/day (<20 kg) to 10 mg/day (>20 kg)
Risedronate	Oral	15 mg/week (<40 kg), 30 mg/week (>40 kg)

Pratiques en France (réponses au questionnaire diffusé via la SOFREMIP)

- Pamidronate : **Le protocole utilisé le plus souvent (60% des réponses) est celui dit de « Glorieux » : 0.5 mg/kg le 1^{er} jour puis 1 mg/kg/j pour les 2^{ème} et 3^{ème} jour de perfusions et ces cures de 3 jours sont réalisés tous les 3-4 mois.** Huit médecins sur 48 prescrivent des doses inférieures (une des réponses : 1 mg/kg de Pamidronate tous les 3 mois). Un praticien utilise un protocole en fonction de l'âge de l'enfant : si âge <3 ans, utilisation de Pamidronate et si âge >3 ans, Zoledronate 2x/an. Sauf en cas d'OCMR où le Pamidronate est toujours utilisé.

- Zolédronate : Protocoles proposées : entre 0.0125 à 0.05 mg/kg tous les 6 mois, avec une dose plus faible à la 1^{ère} perfusion.

Les posologies des biphosphonates utilisées dans la fragilité osseuse secondaire sont extrapolées de celles utilisées dans l'ostéogénèse imparfaite. **La littérature actuelle ne permet pas de favoriser un protocole par rapport à un autre. Les rhumato-pédiatres français privilégient le Pamidronate et la voie IV.** La voie PO est utilisée chez l'adulte pour des ostéoporoses moins sévères. Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'utilisation de la voie PO qui semble avoir un effet sur la densité osseuse mais moindre que la voie parentérale. La voie orale, moins invasive et source de moins d'effets secondaires, pourrait éventuellement être utilisée pour des traitements en prévention primaire.

Un traitement est aujourd'hui indiqué chez des enfants ayant fait des fractures à faible cinétique, surtout si leur Z-score est diminué et qu'ils ont des facteurs de risques de fragilité osseuse persistants. La durée minimale de traitement est de 2 ans. Elle pourra être continuée à demi ou pleine dose, selon le contexte.

Partie 3 : Les effets secondaires des biphosphonates chez l'enfant

Voyons à présent les conséquences possibles de ce traitement par biphosphonates chez l'enfant en abordant, tout d'abord, les modifications induites sur le plan radiologique. Puis nous analyserons les effets secondaires des biphosphonates en pédiatrie, en essayant de faire la part entre les inquiétudes engendrées par ces traitements et les effets secondaires constatés dans la littérature. Nous nous intéresserons ensuite aux connaissances concernant les grossesses menées après ou durant un traitement par biphosphonates.

1. Effet physiologique des biphosphonates sur l'os sur le plan radiologique

Leur effet sur l'os, d'un point de vue radiologique, est décrit depuis longtemps. L'administration cyclique de BP, ayant un effet inhibiteur sur l'activité ostéoclastique, produit des zones d'os plus dense qui alternent avec des zones de densité « normales ». Il en résulte un aspect dit « zébré ». La distance entre chaque ligne dépend de l'âge du patient, de la vitesse de croissance de l'os et de la dose de BP. (44). Aucune incidence négative de ces « bandes zébrées » sur la croissance n'a été décrite. Fernandes JL et al.(2004) (45), décrit deux cas d'enfants ayant reçu des BP : un garçon de 10 ans, présentant un LED et un garçon de 9 ans suivi pour une AJI.

1^{er} cas : Patient traité 1 an par corticothérapie entraînant un arrêt de la croissance, associé à des résultats diminués du Z-score de DMO, sans fracture. Le patient a reçu 10 mg/j d'Alendronate PO durant 20 mois. Une reprise de la croissance est observée, avec une amélioration de l'état général. Des radios ont été faites à 4, 12, 19 et 20 mois après le début du traitement. Les DMO réalisées ensuite ne montraient pas de modification du Z-Score.

Aspect radiologique :

- **Bandes métaphysaires de plus en plus larges et denses au cours du temps, sur les os longs, de façon bilatérale et symétrique (poignets, mains et genoux)**
- **Au niveau des corps vertébraux : bordure sclérotiques**
- **Après l'arrêt du traitement : apparitions de stries osseuses de densité inférieure au sein des bandes denses épiphysaires**

Figure 14 : Fernandes et al., Radios d'un garçon de 10 ans, atteint de LED, évolution radiologique sous BP



Fig. 1 Anteroposterior radiographs of the right wrist of patient 1 taken pretreatment and 4, 12, and 19 months after institution of therapy. Note appearance and progressive thickening of dense metaphyseal bands in distal ulna and radius and proximal first metacarpal bone

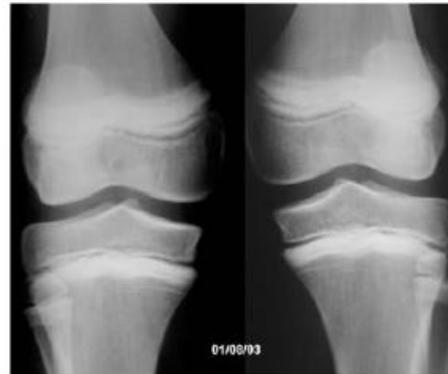


Fig. 3 Anteroposterior radiograph of both knees 20 months after institution of therapy. Thick, sclerotic metaphyseal bands are seen symmetrically and bilaterally in femora, tibiae, and fibulae

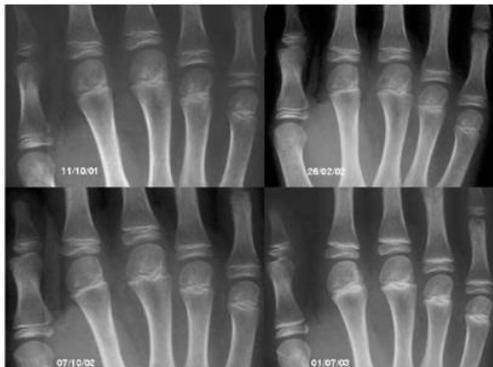


Fig. 2 Anteroposterior radiographs of the left metacarpal-phalangeal joints pretreatment and after 4, 12, and 19 months of treatment show progressively denser and wider metaphyseal bands paralleling growth plates of distal metacarpals and proximal basal phalanges



Fig. 4 Anteroposterior and lateral views of the lumbar/sacral spine showing sclerotic bands paralleling the epiphyseal plates giving a bone-within-bone appearance

2ème cas : Garçon de 9 ans, diagnostiqué comme souffrant d' « ostéoporose » sur des résultats de DMO et suivi pour une AJI. Traitement par Alendronate à 10 mg/j durant 14 mois. Evolution : croissance normale et amélioration du Z-score à 9 mois de traitement. **Bandes métaphysaires denses aux radios**

Ces modifications osseuses radiologiques semblent potentiellement réversibles après l'arrêt du traitement, selon les auteurs. Ces patients traités par BP par voie orale ont bien présenté au niveau osseux des signes d'imprégnation médicamenteuse. Cependant les résultats de DMO ont été très peu modifiés dans le 1er cas. Peut-être cette absence d'amélioration était secondaire à l'utilisation de la voie PO, comme nous en avons discuté précédemment.

Figure 15 : Fernandes et al., Radios d'un garçon de 9 ans, AJI, évolution radiologique sous BP.

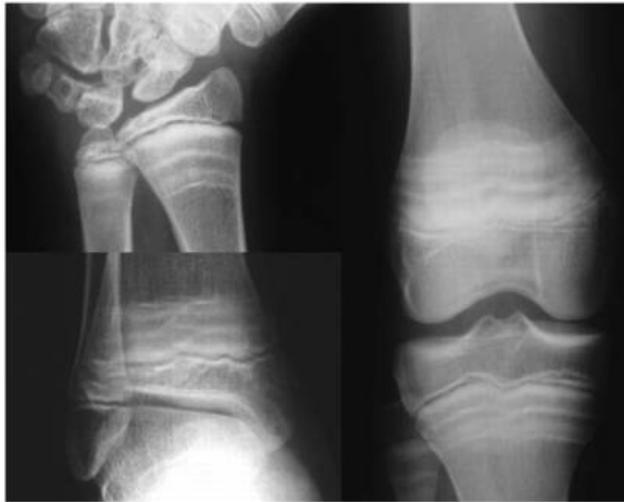


Fig. 9 Anteroposterior radiographs of the right wrist, right ankle, right knee, and right hip, taken 7 months after discontinuation of therapy, reveal a discontinuous aspect of the metaphyseal bands, with interwoven streaks of dense and normal-appearing bone

2. Effets secondaires des biphosphonates

A) Les effets secondaires connus chez l'adulte :

Collège national de Pharmacologie Médicale : effets indésirables chez l'adulte (10)

- Gastro-intestinaux : Ulcère œsophagien et sténose (formes PO), constipations, douleurs abdominales
- Musculo-squelettiques : Douleurs ostéoarticulaires et musculaires, ostéonécrose de la mâchoire
- Neurologiques : Céphalées
- Métaboliques : Hypocalcémie
- Immunitaires : hypersensibilité, urticaire, angio œdème, syndrome pseudo-grippal

Les BP sont contre-indiqués en cas de DFG inf à 35 mL/min.

« Il faut informer le patient qu'un bisphosphonate par voie orale doit : être pris **à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis (sans se recoucher ensuite), et avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée** (eau du robinet par exemple), pour réduire le risque de lésion œsophagienne. »

HAS : avril 2019, les médicaments de l'ostéoporose (13)

« Chez les patients devant recevoir un bisphosphonate, il est recommandé d'effectuer un **bilan bucco-dentaire préalable**, suivi des soins nécessaires, **en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire**. Ce bilan devra être répété **au moins une fois par an (comme dans la population générale)** pendant toute la durée du traitement. » HAS, avril 2019, les médicaments de l'ostéoporose

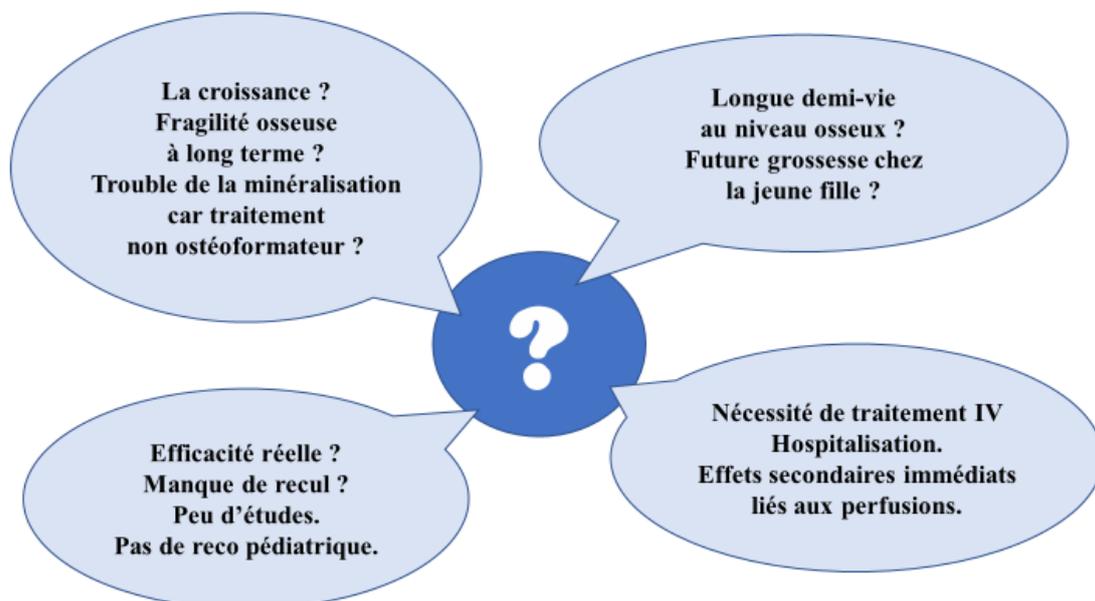
(13) L'incidence chez l'adulte d'ostéonécrose mandibulaire sous Biphosphonates est très faible (entre 1/10 000 à 1/100 000 par an). (1)

Un des effets secondaires débattu chez l'adulte, est l'augmentation de l'incidence des fractures atypiques sous-trochantériennes ou diaphysaires du fémur (FAF) sous BP. Les FAF, tout comme l'ostéonécrose de la mâchoire (décrit pour la première fois en 2003), ont été découvertes après mise sur le marché des BP. Deux autres effets secondaires ont été suspectés : la fibrillation auriculaire (aucun lien retrouvé finalement) et le cancer de l'œsophage (2).

Ce risque de FAF (rarissime) est contre balancé par les bénéfices attendus d'un traitement. Certaines études ont rapporté une augmentation de l'incidence des FAF après utilisation continue de BP sur une période de 5 ans. Des équipes pour adultes se sont posées la question de « congés thérapeutiques », c'est-à-dire d'arrêt durant quelques années du traitement pour éventuellement le reprendre à distance si besoin. L'un des buts, de ces pauses thérapeutiques, est de limiter le risque de FAF. (46)

B) Les effets secondaires chez l'enfant : lesquels font encore peur aujourd'hui ?

La dernière question de notre questionnaire était : « **Si vous avez des réserves à prescrire des Bisphosphonates chez l'enfant, pouvez-vous, s'il vous plaît, nous indiquer lesquelles ?** ». Dix-sept personnes sur 48 ont exprimé des inquiétudes. Elles portaient sur :



C) Les effets secondaires des BP chez l'enfant dans la littérature

Dans une étude rétrospective, Nasomyont et al. (47), (2019) étudient la prévalence des effets secondaires chez tous les jeunes de moins de 21 ans ayant été traités entre 2010 et 2017 par Biphosphonates IV : Pamidronate ou Zoledronate dans un hôpital de Cincinnati. 123 jeunes ont reçu, au total, 942 perfusions (83 % Pamidronate et 14 % Zoledronate). Trois groupes de patients selon l'étiologie de la FO: ostéoporose primaire (OI surtout), secondaire et post-corticothérapie. Durée moyenne de suivi : 3,8 ans après 1^{ère} perfusions de BP. En prenant comme exemple les résultats de cette étude rétrospective, nous allons discuter les effets secondaires des biphosphonates.

a) Les effets secondaires retrouvés par ordre de fréquence: (effets fréquents et connus)

1. Réaction de phase aigüe :

Les symptômes de réaction de phase aigüe, retenus dans cette étude, sont : **fébricule, céphalée, myalgie, nausées, vomissements, urticaire, lymphopénie**. Les épisodes étaient pris en compte si : $T^{\circ} > 38^{\circ}$ ou oxygénodépendance dans les 48h suivant la perfusion, ou survenue dans la semaine suivante de : fièvre, céphalées, douleurs abdominales ou myalgies.

Cet effet secondaire a été identifié pour 7% des perfusions toutes étiologies de fragilité osseuse confondues et **plus fréquemment en cas de FO secondaire : 16 %** ($p < 0.0001$). Cette différence persistait même après la première perfusion (27% pour les causes secondaires vs 5% pour le autres, ($p < 0.0001$)). Nos patients, en rhumato-pédiatrie, seraient-ils plus à risque de réaction de phase aigüe ? **Cette réaction de phase aigüe est plus fréquente lors d'une première administration et le plus souvent dans les 48 premières heures suivant la perfusion (47). 27% des patients ayant initié leur traitement par BP dans cet hôpital ont eu une réaction de phase aigüe à leur 1^{ère} perfusion. Ce pourcentage à correspond à celui retrouvé dans plusieurs études de la littérature : Ward et al (2016) : 30% (2).**

Les équipes essaient de réduire cet effet indésirable en commençant les traitements à demi-dose (0.5 mg/kg), mais sans réel effet démontré. D'autres équipes ont étudié l'effet d'une prémédication systématique par paracétamol ou ibuprofène (48). Les AINS semblent être plus efficaces. D'autres auteurs ont essayé d'utiliser 4 mg de dexaméthasone sans succès (surtout si on cherche à diminuer la corticothérapie chez ces enfants...).

Ces réactions de phase aigüe ne sont pas des contre-indications aux BP. Un cas de réaction aigüe grave après une première perfusion de Zolédronate est décrit dans la littérature, mais il s'agissait d'un enfant

encéphalopathe avec de très lourdes co-morbidités pulmonaires, et qui avait bien toléré les perfusions de Pamidronate auparavant (49).

2. Hypocalcémie :

27 perfusions (7%) avaient entraîné une hypocalcémie. Les hypocalcémies étaient plus fréquentes après un traitement par Zoledronate que par Pamidronate (p= 0.04). Dans 3% des cas, un traitement par calcium IV a été nécessaire.

Les mesures prises pour limiter les hypocalcémies consistent à prescrire une supplémentation en calcium et vitamine D PO, avant, pendant et dans les 5 à 10 jours suivant la cure. La calcémie est monitorée, avec des protocoles de supplémentation si besoin. Une hypocalcémie trop profonde peut contre-indiquer la cure. Des doses de Pamidronate, ou de Zolédronate, plus faibles à la première perfusion ont pour effet de diminuer les hypocalcémies (40). Rothenbuhler et al., (2010) rappellent les risques cardiaques liées à l'allongement du QT corrigé suite à une hypocalcémie profonde secondaire à des cures de Pamidronate IV. (50)

Hypo phosphorémie :

360 perfusions sur les 942 réalisées, avaient un dosage de la phosphorémie et sur 51% de ces dosages, on a trouvé une hypophosphorémie. Dans 2% des cas, une supplémentation IV a été nécessaire.

b) Les effets secondaires non retrouvés dans cette étude (effets très rares)

Aucune ostéonécrose de la mâchoire et aucune fracture atypique du fémur n'ont été rapportées dans cette étude. Ces effets secondaires ne sont pas non plus retrouvés dans la littérature (revue de la littérature de Marrani et al, 2017, (40) et Ward et al, 2016 (2)). Une des hypothèses physiologiques, pour ces effets secondaires, serait qu'en raison de la diminution de l'activité ostéoclastique, l'os abimé au cours du temps par des micro traumatismes, n'est pas détruit comme il devrait l'être, pour être renouvelé. Cet os, imprégné de biphosphonates, et donc plus dense, devrait être plus solide. Serait-il en réalité à long terme plus fragile ?

1. Effet sur le plan dentaire à long terme des BP :

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est définie comme : « une lésion exposant l'os dans la zone maxillo-faciale qui ne guérit pas dans les 8 semaines qui suit le diagnostic, chez un patient ayant reçu des BP et n'ayant pas d'antécédent de radiothérapie dans cette région ». Le lien entre BP et ONM n'est encore pas éclairci. Cet effet secondaire est survenu chez des patients adultes ayant des co-morbidités telles que : radiothérapie, corticothérapie, diabète déséquilibré, cancer, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur, etc... La population pédiatrique n'ayant, en général, pas ces antécédents et les BP

étant utilisés à des doses moins importantes, cela pourrait expliquer l'absence d'ONM chez l'enfant (40). Bhatt et al. (51) résumant dans un tableau les différences de risque d'ONM entre les enfants et les adultes. Ce tableau est présenté en annexe (Annexe 2).

Quel est le point de vu des dentistes ? Une revue de la littérature, réalisée par l'association australienne dentaire, par Bhatt et al. (2014) s'est intéressée à l'impact des BP sur l'état bucco-dentaire des enfants (51). Ils rappellent que l'activité ostéoclastique est nécessaire à la chute des dents de lait, ainsi que pour l'éruption dentaire.

- Concernant l'ONM : **Pas de cas rapporté dans la littérature y compris chez des enfants sous BP et ayant reçu des soins dentaires en même temps (extraction dentaires)**. Cohorte de 99 enfants sous BP à l'hôpital : Children's Hospital Westmead (CHW), Australia, tous suivis sur le plan dentaire. 19 enfants ont reçu des soins dentaires invasifs (50 extractions dentaires). Aucune ONM ou autre complication.

- Concernant l'éruption dentaire : Chez des modèles animaux utilisant le rat : retard d'éruption dentaire chez des rats nouveau-nés recevant des BP et dans 2 études : modification osseuse de la mâchoire avec une augmentation de la densité osseuse et ankylose de l'os alvéolaire. Un retard d'éruption dentaire a été trouvé dans deux études chez des enfants souffrant d'OI traités par BP (retard d'éruption d'environ 1 an et demi). Concernant la cohorte d'enfants suivis à l'hôpital Children's Hospital at Westmead : retard d'éruption des dents définitives chez 12.5% des enfants. Des occlusions dentaires sur des dents de lait ont été retrouvées chez 27% des enfants. Il existe peu d'étude sur le sujet.

Bhatt et al. concluent sur la nécessité que le dentiste soit informé du fait que l'enfant qu'il traite reçoit ou a reçu des BP. Cette société savante a établi des recommandations pour les dentistes, concernant les soins dentaires pour une enfant sous BP.

Réaliser une visite chez le dentiste et un panoramique dentaire systématique avant de débiter le traitement par BP et faire les traitements dentaires avant de débiter le traitement si possible (au moins 3 semaines), recommandations de plusieurs équipes spécialisées et de sociétés savantes de dentistes (40)(2). Education sur l'hygiène bucco-dentaire. Un patient peut recevoir des traitements dentaires alors qu'il est traité par BP. Idéalement ces soins sont faits à distance d'une perfusion.

2. Effet sur le plan osseux à long terme des BP :

Un os plus dense, mais paradoxalement plus fragile avec un risque de fracture augmenté ? **La littérature rapporte que les fractures ne guérissent pas moins vite sous traitement par biphosphonates.** (40) Mais il n'existe pas d'étude avec un suivi > 10 ans, chez des enfants traités pour une FO secondaire. L'étude de Nasomyont et al. (47) est rétrospective sur 7 ans, mais la durée de suivi après la 1^{ère} perfusion de BP est de 3.8 ans. Marrani et al.(40) rapportent 2 cas de suspicion de FAF dans la littérature: un chez un adolescent ayant une FO primaire d'origine génétique et un chez un jeune adulte atteint d'OI traité durant son adolescence par BP.

Un des autres, très rares, effets sur l'os décrit est l'**osteopétrose** ou « maladie des os de marbre », secondaire à de trop fortes doses et une durée trop longue de traitement par BP. Cette complication n'est pas complètement réversible. **Elle peut-être prévenue par la surveillance radiologique annuelle de l'aspect de la métaphyse distale du fémur.**

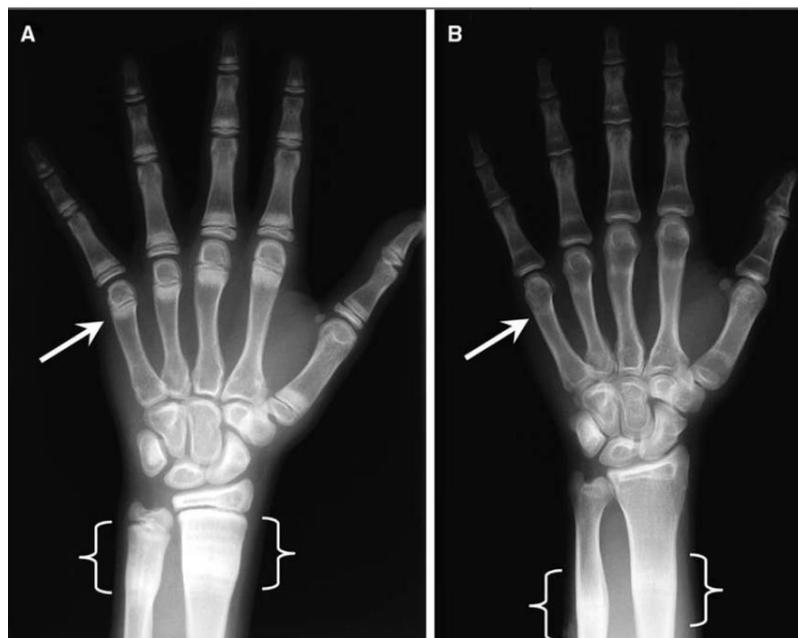
Whyte et al. (52) a rapporté en 2003 le cas d'un garçon de 12 ans ayant développé cette pathologie après avoir été traité par Pamidronate IV. Les cures de BP avaient été initiées en raison de : douleurs osseuses, fractures à faible cinétique, Z-score lombaire à -1 DS et augmentation anormale des PAL (pathologie de base non identifiée). Il a reçu des doses importantes de BP pour ses douleurs osseuses. **En 2,75 ans il a, au total, reçu 2.8 g de Pamidronate (et jusqu'à 100 mg/mois les derniers mois de traitement), soit 4 fois plus que la dose usuelle pour les OI sévères.** L'aspect radiologique de ses os s'est modifié. Deux ans après l'arrêt du traitement, il s'est fracturé l'os radial. La même équipe rapporte son évolution 6,5 ans après l'arrêt du Pamidronate. Le patient est alors âgé de 17 ans et la fracture n'était pas complètement consolidée. Voici des vues radiologiques, tiré de cet article, de son évolution (figure 16, 17 et 18):

Figure 16 : Poignet : Radio à gauche à 15 ans (fracture du radius) et celle à droite à 17 ans (non guérie 2 ans plus tard)

Figure 17 : Genou : Radio à gauche à 12 ans et celle à droite à 17 ans.



Figure 19 : Main : Radio à gauche à 12 ans et celle à droite à 17 ans.



Afin d'éviter une trop longue durée de traitement, Marrani et al. (2017) et Ward et al. (2016) recommandent un arrêt des bisphosphonates une fois une « réponse clinique » obtenue, c'est à dire absence de fracture sur 12 mois. Si les facteurs de risques de fragilité osseuse persistent, selon cette équipe, on peut considérer de continuer le traitement jusqu'à la fin de la croissance. Ward et al. proposent d'envisager des « congés thérapeutiques », comme cela est pratiqué dans certaines équipes de rhumatologues adultes, chez les patients ayant un risque faible ou modéré de fracture ou bien de continuer les bisphosphonates à demi-doses dites « d'entretien ».

3. Grossesse et Biphosphonates

La demi-vie osseuse des BP se compte en dizaines d'années, durant lesquelles ces médicaments sont « relargués » dans l'organisme, après l'arrêt du traitement. **Les biphosphonates passent la barrière foeto-placentaire probablement en raison de leur faible poids moléculaire.** On pense que ce passage est dose dépendant d'après les études chez l'animal (53). D'où des craintes de conséquences sur le fœtus. **Une contraception est systématique chez les jeunes filles en âge de procréer sous BP.** Des mères souffrant de sévères maladies osseuses, telles que des OI sévères, ont reçu des BP durant leur grossesse.

En France, selon le centre de référence des agents tératogènes (CRAT): « *L'acide pamidronique (de même avec l'acide alendronique)* n'est pas tératogène chez l'animal. **En raison de leur mécanisme d'action, les bisphosphonates peuvent provoquer des atteintes squelettiques fœtales chez l'animal. Ces effets surviennent à très fortes doses** et sont réversibles à l'arrêt de l'exposition. »

Selon le Collège National de Pharmacologie Médicale (10) : « Possibilité théorique **d'hypotrophie osseuse ou de trouble de la minéralisation du fœtus** en cas de prise des bisphosphonates à un stade précoce de la grossesse ou pendant l'allaitement. Des cas **d'hypocalcémie du nouveau-né** ont été observés après le Pamidronate IV. **Il est recommandé d'interrompre le traitement dès le début de la grossesse et de mesurer la calcémie chez le nouveau-né.** »

Que rapportent les revues récentes de la littérature sur les biphosphonates chez l'enfant ?

Marrani et al. (2017) (40) et Ward et al. (2016) (2) :

« **Naissances prématurées, petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, hypocalcémie néonatale transitoire. Nécessité de vérifier l'absence de signes d'hypocalcémies à la naissance (+/- ECG) et surveillance de la calcémie dans les deux premières semaines de vie chez les nouveau-nés.** »

Chez le rat, des doses très élevées de BP peuvent augmenter le taux de mortalité fœtal, entraîner des pousses dentaires anormales et affecter la croissance fœtale osseuse. (53)

Plusieurs revues de la littérature des grossesses sous BP ont été réalisées :

1/ Losada et al. (2010) (53). **58 femmes** (2 études de cas-témoins et 8 études de cas) suivies pour des maladies auto-immunes rhumatismales et ayant reçu des BP juste avant ou pendant leur grossesse. **Aucune malformation congénitale n'a été rapportée. 8 enfants sur les 58 grossesses ont été suivis jusqu'à leurs 4 ans, sans anomalie notable.** Un cas de mère allaitante sous BP est cité. Une petite quantité de BP a été retrouvé dans son lait sans conséquences décrites chez son enfant.

Les auteurs ont aussi trouvé une ancienne revue de la littérature avec 10 femmes enceintes, avec des malformations chez 2 enfants sur les 10 de la cohorte. Ces femmes étaient aussi traitées par de l'azathioprine, de la sulfasalazine, de la cyclosporine, des corticoïdes et de l'hydroxychloroquine. Sur ces 10 grossesses : 1 fausse-couche tardive, **2 enfants avec une malformation congénitale (cardiaque pour l'un et rénal et cardiaque pour l'autre)**. Si l'on conclut à un taux de malformation à 2/68 dans cette série, sur le plan cardiaque, faudrait-il envisager un dépistage cardiaque systématique ?

2/ Green et al.(2014) (54) : 65 grossesses après avoir reçu des BP, ou bien encore sous BP. **Aucune malformation congénitale ou conséquence à long terme n'est rapportée**. Les troubles identifiés étaient : **naissance un peu prématurée, petit poids pour l'âge gestationnel et des troubles phospho-calciques transitoires (hypo et hyper calcémie et hyperphosphorémie)**.

3/ Djokanovic et al (2008) (55) : 51 grossesses sous BP. **Aucune malformation congénitale**.

Plusieurs études cas-témoins ont été menées :

1/ Ornoy et al. (2006) (56) : 24 grossesses chez des femmes ayant reçu en péri conceptionnel (jusqu'à 6 mois avant la conception) ou durant la grossesse de l'Alendronate, versus un groupe contrôle de 790 femmes. **Aucune malformation congénitale n'a été rapportée. Le terme de naissance et le poids de naissance était plus bas chez les patientes traitées. Le taux de fausse couche était plus élevé. Les auteurs précisent que ces différences peuvent être dues aux pathologies maternelles sous-jacentes ainsi qu'à leur traitement.**

2/ Sokal et al. (2019) (57) : Etude française rétrospective cas-témoin, analysant 36 grossesses chez des mères exposées à des BP et les comparant à des cas contrôles de femmes enceintes souffrant des mêmes pathologies rhumatismales (1 cas pour 4 témoins). Pathologies : lupus, rhumatisme inflammatoire, maladies osseuses. Les femmes avaient reçu des BP dans les 6 semaines avant la conception ou bien durant leur grossesse pour 30 femmes sur 36. **Il n'y avait pas de différence dans le taux de malformation congénitales entre le groupe exposé aux BP et le groupe contrôle**. Parmi les femmes suivies **pour des pathologies osseuses, le taux de fausses couches tardives était plus élevé que dans la population contrôle pour les mêmes pathologies** (4/16 [25.0%] vs 4/64 [6.3%], $p = 0.027$). De même pour **le taux de complications néonatales chez les femmes ayant des maladies rhumatismales systémiques. Les auteurs concluent que les biphosphonates n'ont pas d'effet tératogène. Les complications, plus importantes chez les patientes traitées, sont attribuées selon eux, à des formes plus sévères de pathologie sous-jacente avec des traitements plus lourds.**

3/ Levy et al. (2009) (58) : étude prospective de cohorte multicentrique contrôlée. 21 femmes enceintes exposées à des BP, en raison d'une ostéoporose, durant ou dans les 3 mois suivant le début de la grossesse ont été incluses et appareillées à 21 grossesses témoins. Les BP utilisés étaient : Alendronate

($n = 12$), Etidronate ($n = 5$), Risedronate ($n = 2$) et Pamidronate ($n = 2$). Pas de différence entre les deux groupes pour le nombre de fausses couches ou de mort fœtale in utero, ni pour le terme de naissance, et ni pour le poids de naissance. **Les biphosphonates utilisés au court du 1^{er} trimestre ou en péri conceptionnel n'ont pas eu d'incidence dans cette étude.**

Combien de temps avant une grossesse faudrait-il arrêter un traitement par biphosphonates ?

Après un traitement par Alendronate PO les marqueurs de résorption osseuse sont diminués **durant 5 ans**. Pour l'Etidronate et le Risedronate PO ces marqueurs se normalisent **en moins de 1 an**. Est-ce que un délai de 1 à 2 ans pour un projet de grossesse après l'arrêt peut être envisageable avec ces molécules ? Peut-être. Les biphosphonates administrés par voie IV et ayant une puissance supérieure, ont un effet osseux plus long. (53)

Vujasinovic-Stupar N et al. (2012) (59) décrivent le cas d'une jeune femme traitée par BP (Etidronate) juste avant ses grossesses avec un **recul de 12 ans** pour une « ostéoporose lombaire liée à la grossesse ». Elle a reçu pour sa 2^{ème} grossesse : des BP durant 1.5 ans (arrêt 3 mois avant la conception) et pour sa 3^{ème} grossesse : des BP durant 3.5 ans, (arrêt 3 mois avant la conception). **Aucun des 2 enfants n'a eu de complications néonatales.** Des DEXA ont été réalisées chez les enfants et étaient normales : à 5.6 ans (Z-score -1.1 DS) et 8.9 ans (Z-score : -0.3 DS) pour le premier ; et diminué à 6.8 ans (Z-score : -1.6 DS) pour le second. Chez le premier enfant (grossesse sans BP) : Z-score normal.

Gerin et al. (2016) (60), rapportent des **anomalies osseuses chez des jumeaux dizygotes, dans un contexte d'une grossesse maternelle après traitement par Alendronate durant 2 mois et arrêté depuis 1 an**. Les jumeaux sont nés avec une prématurité modérée. **Ils ont présenté, à l'âge de 2 mois, un tableau de craniotabès associé à hypophosphatémie, normocalcémie, hypercalciurie et une hypoparathyroïdie.** Avec une supplémentation en phosphore et en vitamine D, les anomalies cliniques et biologiques ont disparu en 2 mois. L'hypothèse d'une exposition transitoire néonatale ou prénatale à un toxique a été émise. Deux agents ont été potentiellement identifiés: **l'Alendronate oral** pris par la mère 1 an avant la grossesse et les **médicaments à visée anti-reflux** donnés aux jumeaux. L'Alendronate aurait été stocké dans le squelette des deux enfants. Mais la mère a eu une première grossesse juste après ce traitement par Alendronate et l'enfant vu à 15 mois, n'a eu aucune atteinte. Il est difficile de conclure formellement à un effet du biphosphonate.

Partie 4 : Des alternatives aux Biphosphonates

Deux autres molécules : **le Téréparatide** et **le Dénosumab**, sont utilisées dans l'ostéoporose de l'adulte. Ces traitements ont-ils déjà été utilisés en pédiatrie et ont-il un intérêt dans notre population d'étude ?

1. Téréparatide : PTH synthétique (PTH 1–34; FORTSEO en France)

C'est un traitement ostéoformateur, administré par voie sous-cutanée. Il augmente le remodelage osseux au bénéfice de la formation osseuse et induit une augmentation de la DMO et une diminution de l'incidence des fractures. Chez l'adulte, il est réservé aux formes sévères d'ostéoporose (1). Son caractère ostéo-formateur pourrait être intéressant dans l'ostéoporose cortico-induite. Et son utilisation ne soulèverait pas le débat lié aux biphosphonates, qui inhibent la résorption osseuse et le renouvellement osseux, et qui font craindre une fragilité osseuse à long terme. Mais son usage chez l'enfant a été limité en raison de résultats d'études chez des souris qui ont présenté une **augmentation d'incidence d'ostéosarcome** (40). Dans une revue de la littérature, Ward et al (2018) (61) posent la question de l'utilisation de cet analogue synthétique de la PTH, chez des **enfants ayant terminé leur croissance osseuse**. Le Téréparatide a été dans de rares cas utilisé chez des enfants souffrant d'hypoparathyroïdie associée à une malabsorption intestinale (par exemple PEAI de type 1) et pour qui les suppléments en calcium et vitamine D PO étaient insuffisantes pour obtenir une calcémie normale. (62) (63) Les populations dans ces études étaient encore en croissance. Aucun effet secondaire grave, ni cas de cancer, n'a été rapporté.

2. Dénosumab. (PROLIA en France)

Le Dénosumab est une biothérapie, par voie sous-cutanée, ciblant le RANKL (anticorps monoclonal humain anti-RANKL) ayant une action inhibitrice sur la résorption osseuse, en ciblant l'interaction entre RANK et RANK-L (1). Ce médicament est utilisé parfois chez des enfants souffrant d'OI sévère ne répondant pas aux BP. Boyce et al.(64) a réalisé en 2017, une revue de la littérature sur l'usage de ce médicament en pédiatrie et conclut qu'il y a peu de données sur cette molécule chez l'enfant. Les effets relevés sont : une action inhibitrice sur le renouvellement osseux, l'augmentation de la densité osseuse et un effet inhibiteur sur la croissance de certaines tumeurs osseuses. L'effet du Dénosumab est très rapidement réversible à l'arrêt du traitement à la différence des biphosphonates. Chez certains patients, la levée de l'action du médicament a entraîné un effet rebond, avec des hypercalcémies sévères. **Ce**

traitement est pour l'instant réservé à des cas particuliers d'OI et aucune étude n'existe sur son utilisation dans la fragilité osseuse secondaire de l'enfant.

Figure 19 : «*Denosumab: an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders* » Boyce et al (2017) (64):

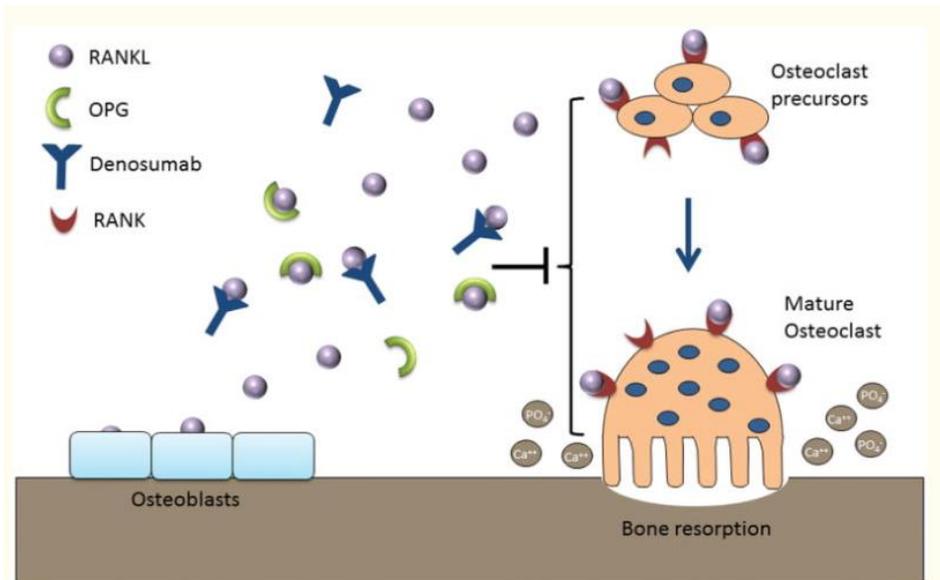


Figure 1

Regulation of osteoclast-mediated bone resorption

RANKL is expressed by osteoblasts and binds to RANK on the surface of osteoclast precursors and mature osteoclasts. This binding stimulates osteoclast differentiation, activity, and survival, leading to bone resorption and release of calcium and phosphorus into the serum. OPG is a non-signaling decoy receptor which binds RANKL and prevents its interaction with RANK. The balance between RANKL and OPG is thus an important determinant of bone resorption and mineral homeostasis. Denosumab is a fully human monoclonal antibody to RANKL, which similar to OPG binds to RANKL and inhibits its effect on osteoclast activity. RANKL = receptor activator of nuclear kappa-B ligand; RANK = receptor activator of nuclear kappa-B, OPG = osteoprotegerin.

Conclusion

Les biphosphonates utilisés pour traiter la fragilité osseuse de l'enfant, en prévention secondaire dans le cadre de pathologies rhumatologiques et inflammatoires systémiques, ont pour effet d'augmenter la densité minérale osseuse et de soulager les douleurs liées aux fractures vertébrales. Leur effet sur la diminution de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales n'est pas démontré aujourd'hui.

Les facteurs de risque de fragilité osseuse secondaire retrouvés sont principalement la corticothérapie à forte dose et l'activité de la maladie sous-jacente. Tout nouveau diagnostic de maladie rhumatologique inflammatoire chez un enfant devrait entraîner dans les 3 mois, un bilan systématique de dépistage de la fragilité osseuse. Ce bilan doit être composé d'un interrogatoire, de radiographies du rachis ou EOS, et d'une mesure de densité minérale osseuse par DEXA. Il doit ensuite être renouvelé au moins une fois par an en cas de corticothérapie prolongée. Ce dépistage systématique est encore peu pratiqué en France. Les indications retenues actuellement de traitement par biphosphonates, concernent les enfants ayant eu des fractures à faible cinétique, notamment vertébrales. Ce traitement sera fortement recommandé en cas de persistance de facteurs favorisant la fragilité osseuse et devra être prescrit pendant au moins deux ans, avec une surveillance de l'évolution du Z-score et du remodelage osseux vertébral au niveau radiologique.

En France, les biphosphonates par voie IV sont favorisés et sont aujourd'hui considérés comme plus efficaces que les molécules administrées PO. L'utilisation du Zolédronate, plus puissant que le Pamidronate et plus simple d'administration, se développe en pédiatrie.

Dans la balance bénéfice-risque, les effets secondaires à court terme des biphosphonates ne limitent pas leur utilisation. Les effets à long terme, supposés secondaires à la diminution du renouvellement osseux, sont encore mal connus. A moyen terme, les biphosphonates favorisent la reprise de la croissance osseuse. Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été rapporté en pédiatrie. Les très rares cas de fracture atypique, ont concerné des enfants souffrant d'ostéogénèse imparfaite sévère et un enfant ayant reçu des doses à plus de quatre fois la normale. Plusieurs cohortes de patientes ayant mené une grossesse juste après ou sous biphosphonates, ont été publiées et soulignent la nécessité de surveiller la calcémie du nouveau-né à la naissance. Aucune malformation n'a été rapportée, en dehors de 2 cas d'atteintes cardiaque et rénale. Plus d'études sur le sujet sont nécessaires.

Des recommandations, sous forme de plan national de soins, sur la fragilité osseuse secondaire de l'enfant, sont prévues pour octobre 2019. Les pédiatres sont en demande de d'indications sur la prise en charge de la fragilité osseuse secondaire et sur la prescription de biphosphonates chez l'enfant, médicaments pour lesquels il n'existe pas d'AMM, bien qu'ils soient utilisés en pédiatrie avec un recul de plus de 20 ans.

Bibliographie

1. Marotte H, Collège français des enseignants en rhumatologie. Rhumatologie [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-9.php>
2. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2016;27(7):2147-79.
3. Recommandations 2019 de l'ISCD (International Society for Clinical Densitometry).
4. Pas à Pas en pédiatrie, anomalie de la minéralisation osseuse, 14/05/2017, A. Linglart.pdf.
5. Annie Lavoie, Nathalie Alos. L'ostéoporose chez l'enfant, encore méconnue. Pharmactuel. févr 2006;39(1):22-31.
6. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int. oct 2012;91(4):225-43.
7. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2017;69(8):1521-37.
8. Pierre MOULIN, Isabelle GENNERO I, Thomas EDOUARD. PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE EN PEDIATRIE [Internet]. Disponible sur: http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/090611150148.pdf
9. Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren. Clin Pediatr (Phila). déc 1999;38(12):687-702.
10. Collège National de Pharmacologie Médicale, cours sur les Biphosphonates [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/bisphosphonates>
11. Bisphosphonates au long cours: sécurité remise en question? Pharma-Flash. 2009;36(1):1-4.
12. Jean MARIMBERT. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates, AFFSAPS [Internet]. 2007. Disponible sur: <file:///C:/Users/Daphn%C3%A9e/Downloads/lp071203.pdf>
13. HAS. Les médicaments de l'ostéoporose, bon usage du médicament, HAS [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_osteoporose_maj_avril2019.pdf
14. Brigitte Bader-Meunier et Olivier Benveniste. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_lenfant_et_de_ladulte.pdf
15. Julien WIPFF. Ostéites chroniques multifocales récidivantes, site FAI2R [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/x-autres-maladies-auto-inflammatoires/osteites-chroniques-multifocales-recidivantes/generalites>

16. Dougados M. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2004;63(9):1172-6.
17. Soybilgic A, Tesher M, Wagner-Weiner L, Onel KB. A survey of steroid-related osteoporosis diagnosis, prevention and treatment practices of pediatric rheumatologists in North America. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:24.
18. Acott PD, Wong JA, Lang BA, Crocker JFS. Pamidronate treatment of pediatric fracture patients on chronic steroid therapy. *Pediatr Nephrol Berl Ger. mars* 2005;20(3):368-73.
19. Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA. Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum.* août 2003;48(8):2294-8.
20. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2005;44(6):813-8.
21. Inoue Y, Mitsunaga K, Yamamoto T, Chiba K, Yamaide F, Nakano T, et al. Early use of alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 18 juin 2018;16(1):36.
22. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* sept 2000;43(9):1960-6.
23. Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, Falcini F, Zulian F, Lepore L, et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* août 2002;29(8):1786-92.
24. Rooney M, Bishop N, Davidson J, Beresford MW, Pilkington C, Donagh JM, et al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: A randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine.* juill 2019;12:79-87.
25. Huber AM, Ward LM. The impact of underlying disease on fracture risk and bone mineral density in children with rheumatic disorders: A review of current literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):49-63.
26. Rodd C1, Lang B, Ramsay T, Alos N. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study.
27. Huber AM, Gaboury I, Cabral DA, Lang B, Ni A, Stephure D, et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care Res.* avr 2010;62(4):516-26.
28. LeBlanc CMA, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimarrì R, Miettunen P, et al. Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* sept 2015;30(9):1667-75.
29. Nakhla M, Scuccimarrì R, Duffy KNW, Chédeville G, Campillo S, Duffy CM, et al. Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic diseases at risk for osteopenia. *J Pediatr.* mars 2009;154(3):438-43.
30. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis:

- the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol.* sept 2010;37(9):1935-43.
31. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* juin 2007;56(6):1966-73.
 32. Lim SHL, Benseler SM, Tyrrell PN, Charron M, Harvey E, Hebert D, et al. Low bone mineral density is present in newly diagnosed paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Ann Rheum Dis.* nov 2011;70(11):1991-4.
 33. Lilleby V, Lien G, Frey Frøslie K, Haugen M, Flatø B, Førre Ø. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* juill 2005;52(7):2051-9.
 34. Lilleby V. Bone status in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(8):580-6.
 35. Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, Chlebna-Sokół D, Smolewska E. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnover markers. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(2):297-302.
 36. Harrington J, Holmyard D, Silverman E, Sochett E, Grynepas M. Bone histomorphometric changes in children with rheumatic disorders on chronic glucocorticoids. *Pediatr Rheumatol Online J.* 10 nov 2016;14(1):58.
 37. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* mars 2012;19(3):316-28.
 38. Ward LM, Denker AE, Porras A, Shugarts S, Kline W, Travers R, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2005;90(7):4051-6.
 39. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD005324.
 40. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. *Drugs.* avr 2017;77(6):679-95.
 41. Centre de Référence, Maladies Osseuses Constitutionnelles. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) OSTEOGENESE IMPARFAITE [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_osteogenese_imparfaite.pdf
 42. Boyce AM, Gafni RI. Approach to the child with fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2011;96(7):1943-52.
 43. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. *J Pediatr.* avr 2003;142(4):417-23.
 44. Sarraf KM. Images in clinical medicine. Radiographic zebra lines from cyclical pamidronate therapy. *N Engl J Med.* 21 juill 2011;365(3):e5.
 45. Fernandes JL, Viana SL, Rocha AL, Ribeiro MC, Castro LC. Biphosphonate-induced radiographic changes in two pediatric patients with rheumatic diseases. *Skeletal Radiol.* déc 2004;33(12):732-6.

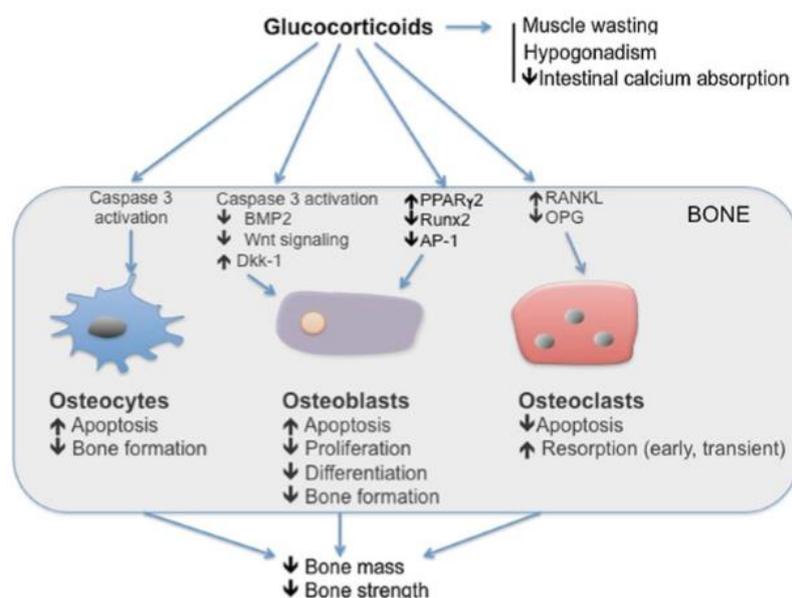
46. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. *Can Fam Physician Med Fam Can.* avr 2014;60(4):324-33.
47. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: A 7-year retrospective chart review. *Bone.* avr 2019;121:60-7.
48. Robinson RE, Nahata MC, Hayes JR, Batsisky DL, Bates CM, Mahan JD. Effectiveness of pretreatment in decreasing adverse events associated with pamidronate in children and adolescents. *Pharmacotherapy.* févr 2004;24(2):195-7.
49. Trivedi S, Al-Nofal A, Kumar S, Tripathi S, Kahoud RJ, Tebben PJ. Severe non-infective systemic inflammatory response syndrome, shock, and end-organ dysfunction after zoledronic acid administration in a child. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2016;27(7):2379-82.
50. Rothenbuhler A, Marchand I, Bougnères P, Linglart A. Risk of corrected QT interval prolongation after pamidronate infusion in children. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2010;95(8):3768-70.
51. Bhatt R, Hibbert S, Munns C. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J.* mars 2014;59(1):9-19.
52. Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoenecker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2008;23(10):1698-707.
53. Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, Zen M, Clementi M, Doria A. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: Can they be used in women of childbearing age? *Autoimmun Rev.* juin 2010;9(8):547-52.
54. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 déc 2014;71(23):2029-36.
55. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* déc 2008;30(12):1146-8.
56. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol Elmsford N.* nov 2006;22(4):578-9.
57. Sokal A, Elefant E, Leturcq T, Beghin D, Mariette X, Seror R. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* janv 2019;30(1):221-9.
58. Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han J-Y, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone.* mars 2009;44(3):428-30.
59. Vujasinovic-Stupar N, Pejnovic N, Markovic L, Zlatanovic M. Pregnancy-associated spinal osteoporosis treated with bisphosphonates: long-term follow-up of maternal and infants outcome. *Rheumatol Int.* mars 2012;32(3):819-23.
60. Gerin M, Jambon G, Fouque-Aubert A, Raybaud C, Cochat P, Claris O, et al. Neonatal transient hypophosphatemic hypercalciuric rickets in dizygous twins: A role for maternal alendronate therapy

before pregnancy or antireflux medications? Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. sept 2016;23(9):957-62.

61. Ward LM, Rauch F. Anabolic Therapy for the Treatment of Osteoporosis in Childhood. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(3):269-76.
62. Saraff V, Rothenbuhler A, Högler W, Linglart A. Continuous Subcutaneous Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) Infusion in the Management of Childhood Hypoparathyroidism Associated with Malabsorption. Horm Res Paediatr. 2018;89(4):271-7.
63. Matarazzo P, Tuli G, Fiore L, Mussa A, Feyles F, Peiretti V, et al. Teriparatide (rhPTH) treatment in children with syndromic hypoparathyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab JPEM. janv 2014;27(1-2):53-9.
64. Boyce AM. Denosumab: an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(4):283-92.

Annexe

Annexe 1 : Schéma représentant l'effet de la corticothérapie sur le métabolisme osseux (*Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis* de Rizzoli et al.) (6)



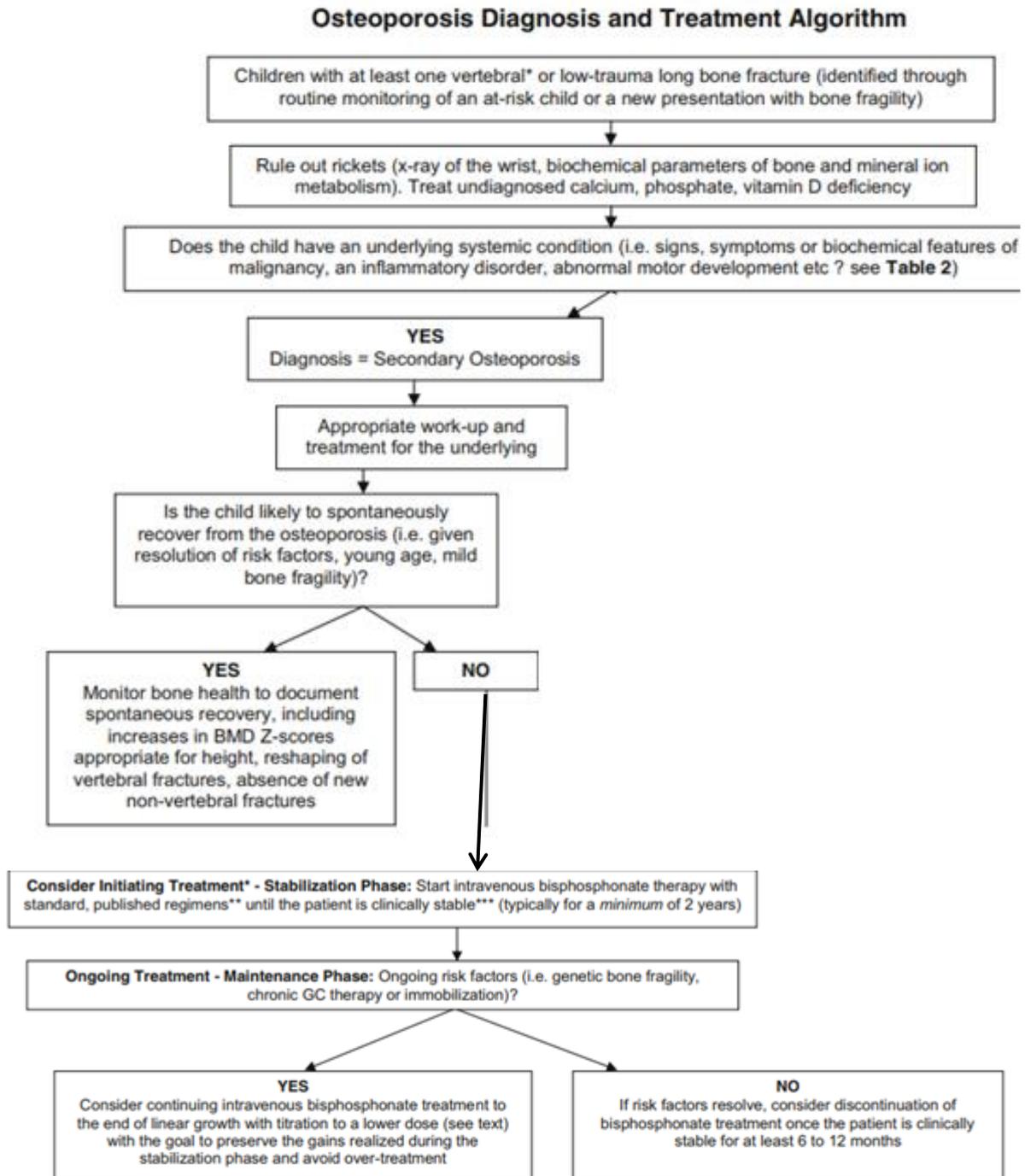
Annexe 2 : Différences entre les enfants et les adultes sous BP concernant les risques d'ONM : tiré de Bhatt et al.(51) (BRONJ=ONM)

Table 1. Key differences between bisphosphonate usage in children and adults

Feature	Children	Adults	
Drug factors	Route of administration Dose received	Predominantly IV due to difficulties with administration and compliance in the young child Varies considerably with treatment regimen and indication. Common dosage of pamidronate for a child with OI may be up to 9 mg/kg/year (maximum of 60 mg/dose) and zoledronic acid 0.1 mg/kg/year (maximum of 4 mg/yr)	IV is usually reserved for management of skeletal complications of malignancy Varies considerably with treatment regimen and indication. Common dosage of zoledronic acid for a 70 kg adult treated for osteoporosis would be 4 mg/yr
Medical factors	Duration of treatment Reason for treatment with intravenous agents	Long term, and may be life-long for children with significant primary or secondary osteoporosis Mainly musculoskeletal conditions, in children who are otherwise well.	Generally limited duration for IV agents and oral agents with trend towards 'drug holidays' Intravenous BP in adults are generally reserved for oncology patients who may have a range of medical co-morbidities related to their background condition
Social factors for BRONJ	Smoking and increased alcohol consumption	These would rarely be potential risk factors in young children	These represent more common risk factors in adult patients
Dental factors	Periodontitis Tooth extractions Oral surgical indications Microbial burden at surgical site Incidence of BRONJ	While gingivitis is common in children, periodontitis is rare Primary teeth have smaller roots, in varying stages of resorption. Permanent teeth are commonly extracted in children for orthodontic purposes; such teeth are generally free of infection Usually for anomalies; most common examples include removal of supernumerary teeth, ankylosed primary molars, and exposure of impacted canines Surgical site is generally non-infected for management of anomalies and orthodontic extractions No cases to date	Common in adults. Incidence increases with increasing age. Permanent teeth have longer roots (greater bony exposure following extraction) and are most commonly removed because of infection Invasive dentoalveolar surgery is frequently indicated because of infection e.g. removal of grossly carious or periodontally-involved teeth Surgical site is usually heavily infected/ microbial-laden Low incidence, mainly in older oncology patients treated with high dose IV N-bisphosphonates

IV = intravenous; BP = bisphosphonate; BRONJ = bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; N-bisphosphonates = nitrogen-containing bisphosphonates.

Annexe 3 : Diagramme tirée de Ward et al. (2016) (2): Algorithme de l'approche diagnostic et thérapeutique d'un enfant avec des fractures secondaires à une fragilité osseuse



* **Typical treatment indications:** Low-trauma long bone or vertebral fractures. Additional treatment considerations include the impact of the fractures on quality of life and lack of potential for spontaneous (i.e. medication-unassisted) recovery due to persistent osteoporosis risk factors

** **IV bisphosphonate starting doses (see text and Table 4 for details):** Pamidronate *maximum* 9 mg/kg/year in divided doses, Zoledronic acid *maximum* 0.1 mg/kg/year in divided doses, or Neridronate *maximum* 6 mg/kg/year in divided doses. See text for use of and titration to lower doses

*** **Clinically stable includes:**

- Absence of new VF in previously normal vertebral bodies and absence of further loss of vertebral height at sites of previous fractures
- Reshaping of vertebral fractures
- Absence of new non-vertebral fractures, bone and back pain
- Improved mobility, increases in spine BMD Z-score appropriate for height

Les Biphosphonates pour le traitement de la fragilité osseuse secondaire, en rhumatologie pédiatrique : Analyse des pratiques en France et revue de la littérature

Résumé en français :

Il n'existe pas de recommandation encadrant le dépistage et la prise en charge de la fragilité osseuse (FO) secondaire chez l'enfant. Les seuls traitements utilisés sont les biphosphonates (BP) qui n'ont pas l'AMM en pédiatrie. L'objectif de notre travail est d'analyser les données de la littérature sur les BP dans la prise en charge de la FO secondaire aux maladies rhumatologiques et inflammatoires systémiques en pédiatrie. Cette revue de la littérature est enrichie d'une analyse des pratiques des rhumato-pédiatres, via un questionnaire.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur MEDLINE et la COCHRANE. Ont été sélectionnés les études ayant : population < 18 ans, atteinte de lupus juvénile, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Still, dermatomyosite, connectivite ou vascularite, et ayant reçu des BP et disposant de résultats de densité minérale osseuse (Z-Score) et/ou taux d'incidence de fractures vertébrales (FV). Nous avons diffusé un questionnaire interrogeant les pratiques et le point de vue des rhumato-pédiatres sur les BP.

Résultats : Quarante-huit médecins ont répondu (28%). La plupart ne réalisent pas de dépistage systématique de la FO au diagnostic initial (83.3%). 45.8% dépistent ensuite seulement si l'enfant est symptomatique. Les médecins initient un traitement par BP en cas d'ostéoporose fracturaire. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. 40/48 médecins se disent favorables aux BP (note > 5/10). Les craintes liées aux BP sont : l'absence de recommandation, l'effet à long terme sur la croissance, et les grossesses futures. 10 études ont été sélectionnées et montrent un effet des BP sur la densité osseuse.

Conclusion : Les BP ont pour conséquence d'augmenter le Z-score et de soulager les douleurs liées aux FV. Leur effet sur la diminution de l'incidence des FV n'est pas démontré en raison d'un trop petit nombre d'études. Les praticiens sont en demande de recommandations sur le sujet.

Biphosphonates, used as treatment for secondary osteoporosis: a literature review and a survey of paediatric rheumatologists practices in France

Abstract, english :

There are no recommendations for management secondary osteoporosis (SO) in the paediatric population. Biphosphonates (BP) represent the only available treatments but are not registered for this use in children. Our objectives were to survey the French paediatric rheumatologists on their practice in managing SO complicating systemic inflammatory diseases and to review the literature.

Methods: We reviewed the literature using MEDLINE and COCHRANE databases. Were selected studies with : a paediatric population suffering from SO due to juvenile systemic lupus, juvenile arthritis, Still's disease, dermatomyositis, connective tissue disease, and vasculitis, treated by BP, and in which the effect of the treatment (bone mineral density (BMD) and vertebral fracture (VF)) were analysed. We also emailed a questionnaire to the mailing list of the SOFREMIP (French society of paediatric rheumatology), to survey paediatric specialists on their use of BP.

Results: Forty-eight physicians answered the questionnaire (28%). 83 % of them did not investigate SO at the initial diagnosis of the rheumatic disease, and 45.8% did during the follow-up only if there were symptoms of VF. Paediatricians began a treatment with BP in most cases when a fracture occurred. No severe secondary effects were notified. Forty on forty-eight physicians declared being in favour to use BP (grade > 5/10). The fears raised by BP were the lack of guidelines, the possible consequences on growth and futures pregnancies. Ten studies were selected from the literature review. They showed that BP had a positive effect on BMD.

Conclusion: BP are effective increasing BMD Z-score and relieving VF-related pain. Their efficacy preventing new fractures is unclear. Paediatrician are still looking for guidelines.