

# OI INFOS 58 Spécial

Journal de l'Association de l'Ostéogénèse Imparfaite

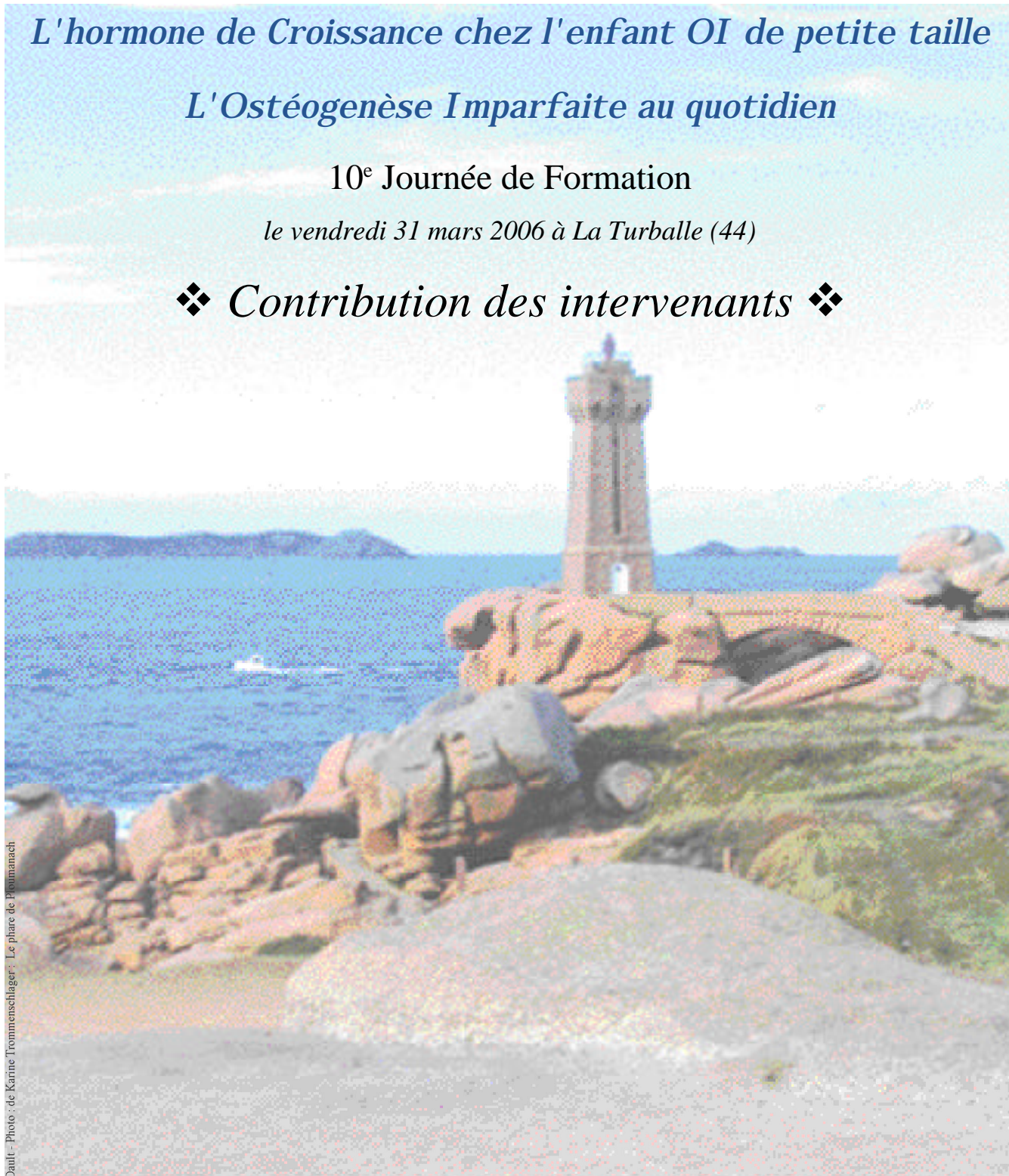
*L'hormone de Croissance chez l'enfant OI de petite taille*

*L'Ostéogénèse Imparfaite au quotidien*

10<sup>e</sup> Journée de Formation

le vendredi 31 mars 2006 à La Turballe (44)

❖ *Contribution des intervenants* ❖



Prix du numéro : 8 €

N° I.S.S.N. : 1267-4435

Composition : Nadine Dault - Photo : de Karine Trommenschlager - Le phare de Ploumanach

**ASSOCIATION DE L'OSTEOGENESE IMPARFAITE**

B.P. 075 - F 80082 Amiens cedex 2

☎ 03 22 66 84 70 ou 06 73 31 50 55 - Fax 03 22 66 87 80 - E-mail : info@aoi.asso.fr - Site Internet : www.aoi.asso.fr

Siège Social : Maison des Maladies Orphelines - Paris 6e

Association Loi 1901 déclarée le 28 Octobre 1985 N° S.I.R.E.T. : 381998533 00024 Code A.P.E. : 853 K  
Organisme formateur n° 22 76 00774 80 - dispensé de la TVA (dérogation n° 12006 du 28 Décembre 1995)

# OI INFOS 58 Spécial

Journal de l'Association de l'Ostéogénèse Imparfaite

## AVANT PROPOS

Dr Véronique FORIN

SECRÉTAIRE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'AOI

**C**ette dixième journée de formation se déroule dans la très belle région de la Turballe. Nous tenons à remercier le Conseil d'Administration de l'AOI pour ce choix et pour son soutien efficace et de longue date. Ces journées permettent de réunir médecins et paramédicaux pour débattre des multiples aspects de la maladie orpheline qu'est l'ostéogénèse imparfaite. Ces rencontres doivent permettre à chaque soignant de mieux intégrer sa prise en charge dans le contexte général de la maladie.

Le thème de la matinée réunit les spécialistes de l'os malade et ceux de la petite taille, les deux étant associés dans l'ostéogénèse imparfaite. La volonté du conseil scientifique est de permettre un débat sur ce sujet de plus en plus abordé par les médecins et les familles. Au terme de ces débats, nous espérons pouvoir proposer ou déconseiller un traitement par l'hormone de croissance.

L'après midi est réservée à des sujets concernant le quotidien des patients enfants et adultes OI. Ces thèmes, peut être plus simples, sont néanmoins à aborder régulièrement pour une prise en charge optimale des patients.

Souhaitons que les débats soient riches et à l'origine de travaux scientifiques pour les années à venir !

Bonne journée à tous

# Sommaire

	<i>PAGE</i>
INTRODUCTION	2
<i>L'hormone de Croissance chez l'enfant OI de petite taille</i>	
OI & HORMONE DE CROISSANCE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE DES MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES	4
	Dr Agnès Linglart (Paris-St Vincent de Paul)
OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE : CROISSANCE ET TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE	6
	Dr Sylvie Cabrol (Paris-Trousseau)
EXPÉRIENCE DU TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE DANS L'OI	8
	Pr J-Pierre Salles (Toulouse)
<i>L'Ostéogénèse Imparfaite au quotidien</i>	
LA DOULEUR DANS L'OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE DE L'ENFANT	9
	Dr Barbara Tourniaire (Paris-Trousseau)
PRISE EN CHARGE MOTRICE DE L'ENFANT OI	12
	Dr Sylvaine Rumeur (Roscoff)
APPORT CALCIQUE ET VITAMINIQUE CHEZ L'ENFANT OI	12
	Dr Michèle Garabédian (Paris-St Vincent de Paul)
APPORT CALCIQUE ET VITAMINIQUE CHEZ L'ADULTE OI	13
	Dr Bénédicte Haettich (Le Mans)
MISE AU POINT SUR LE TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES CHEZ L'ENFANT OI	15
	Dr Véronique Forin (Paris-Trousseau)

**OI & HORMONE DE CROISSANCE**

Revue de la littérature

**Dr Graziella Pinto (Paris-Necker)**

Texte non parvenu

**TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE DES MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES**

**Dr Agnès Lingart**

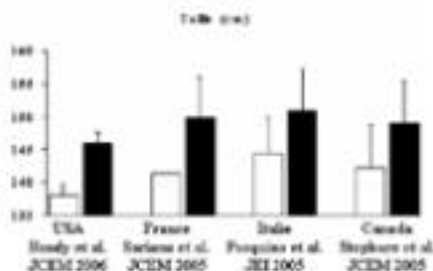
**Endocrinologie pédiatrique et INSERM U561, hôpital St Vincent de Paul, 74 av. Denfert-Rochereau, 75014 PARIS**

Le traitement par hormone de croissance recombinante (rGH) est utilisé dans diverses situations de retard statural caractérisées par une sécrétion normale endogène de GH, telles que le syndrome de Turner, le retard de croissance intra-utérin, l'insuffisance rénale chronique, le syndrome de Willi-Prader ou, aux USA, la petite taille idiopathique. Les données issues des études dans ces indications suggèrent qu'un apport exogène pharmacologique de rGH peut améliorer la taille pendant l'enfance et la taille finale de ces enfants.

Les maladies du squelette sont des pathologies génétiques du développement de l'os et/ou du cartilage de croissance qui affectent non seulement la croissance linéaire mais aussi les proportions corporelles. Les données sur l'efficacité et la tolérance du traitement par hormone de croissance des différentes dysplasies squelettiques sont peu nombreuses, limitées à quelques patients et quelques années de suivi, et mentionnent rarement les résultats définitifs (suivi à long terme, taille finale).

**Le syndrome de Turner** constitue le seul modèle de maladie osseuse pour lequel nous disposons de données fiables. Cette maladie, qui atteint les filles, est la conséquence de la perte d'un chromosome X dans tout ou partie des cellules de l'organisme. Au moins un gène primordial pour la croissance et le modelage du squelette (le gène SHOX) est situé sur le chromosome X ; son haploinsuffisance est une des causes principales de

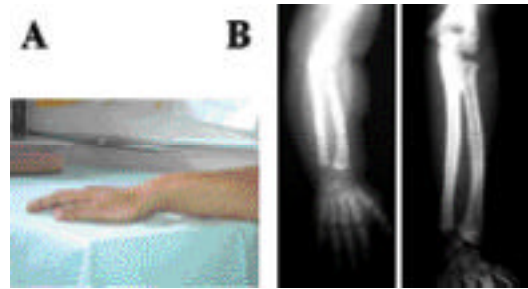
la dysplasie osseuse du syndrome de Turner. Il faut également mentionner que le déficit oestrogénique participe au retard de croissance de ces jeunes filles. L'ensemble des études confirme qu'un traitement par rGH permet



**Figure 1 :** Taille finale (cm) des jeunes filles avec un syndrome de Turner dans différents pays sans traitement par rGH (□) ou après traitement par rGH (■).

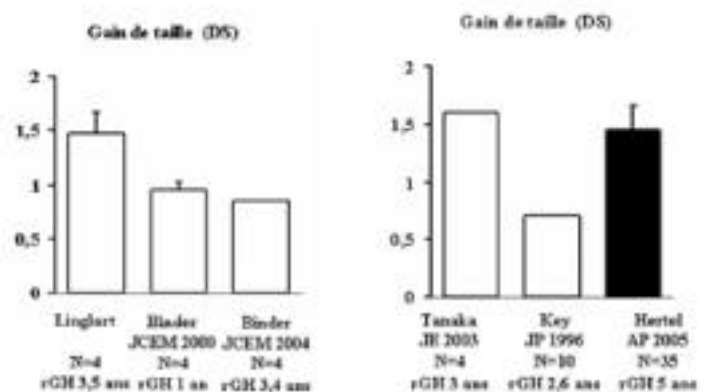
à ces jeunes filles de gagner en moyenne 1,5 DS en taille finale (en France + 8 cm par exemple) (1) (2) (3) (4). Voir Figure 1.

**La dyschondrostéose** est une maladie osseuse due à une anomalie hétérozygote du gène SHOX (5). Elle se caractérise par un retard de croissance ; les adultes ont en moyenne une taille de -2,3 DS (160 cm pour les hommes, 150 cm pour les femmes en France). La petite taille



**Figure 2 :**  
**A.** déformation de Madelung.  
**B.** Anomalies osseuses de la dyschondrostéose chez un enfant à 2,5 ans (gauche) puis à 6 ans (droite) porteur d'une délétion du gène SHOX. Incurvation du radius, triangulation de l'épiphyse radiale, hypoplasie cubitale. Notez l'aggravation des signes au cours de la croissance.

est dite « disproportionnée » puisque les membres sont courts (mésomélie) ; le principal signe clinique est la déformation de Madelung (Figure 2A) due à une incurvation et un raccourcissement du radius et à une hypoplasie de l'extrémité cubitale. La figure 2B représente l'aspect radiologique typique de la dyschondrostéose, souvent clairement visible uniquement après la puberté. Actuellement, seules quelques expériences sporadiques de traitement par rGH dans cette indication ont été rapportées (6) (7) (8) (publications et notre expérience sur la figure 3). A court terme, ces observations suggèrent que le traitement par rGH améliore la taille de ces patients.



**Figure 3 :** Gain de taille observé chez les patients porteurs d'une anomalie de SHOX et traités par rGH.

Gain de taille observé chez les patients porteurs d'une hypochondroplasie (□) ou d'une achondroplasie (■) et traités par rGH.

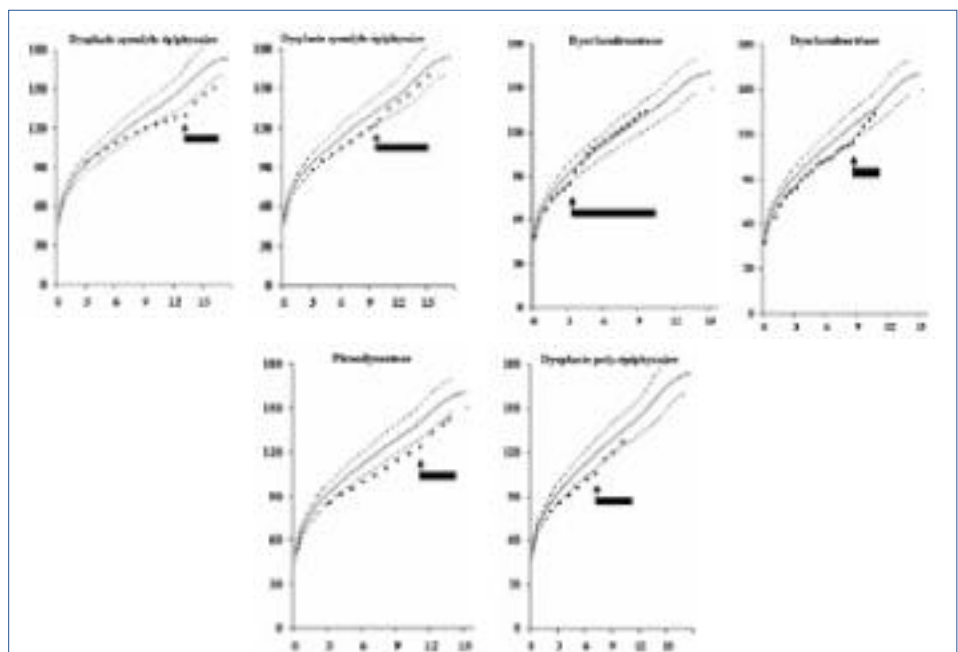
Il faudra attendre les résultats de l'essai multicentrique en cours qui compare la croissance avec et sans rGH d'enfants porteurs d'une anomalie de SHOX pour savoir si le traitement a réellement un intérêt chez ces enfants.

**L'achondroplasie et l'hypochondroplasie** sont les deux autres pathologies osseuses qui ont fait l'objet de tentatives de traitement par rGH. Comme pour la dyschondrostéose, les résultats sont peu nombreux et même parfois contradictoires. Dues à des mutations différentes hétérozygotes du gène FGFR3 (9) (10), ces pathologies se traduisent par une extrême petite taille affectant proportionnellement majoritairement les os longs. La taille finale se situe autour de -5,5 DS pour les patients avec achondroplasie (131+/-5,6 cm pour les hommes et 124+/-5,9 cm pour les femmes) (11), et de -4 DS pour les patients avec hypochondroplasie (12). Les quelques études publiées rapportent un gain de taille d'environ 1 DS avec le traitement par rGH. Pour l'hypochondroplasie, il a été suggéré une meilleure efficacité de ce traitement en période péripubertaire (13). De plus, le traitement par rGH ne semble pas modifier la proportion tronc-membre (13).

**Le rachitisme hypophosphatémique** (aussi appelé rachitisme vitamino-résistant) est une maladie génétique qui entraîne la fuite urinaire du phosphore. Deux pathologies principales sont en cause : les rachitismes hypophosphatémiques liés à l'X (mutation du gène PHEX) (14), et les rachitismes hypophosphatémiques autosomiques dominants (mutation du FGF23) (15). Le phénotype de ces deux maladies est le même. Des déformations osseuses prédominant aux membres inférieurs, des altérations dentaires et un retard statural important sont les principaux signes cliniques. Biologiquement, il existe un défaut de la synthèse rénale de la 1,25 dihydroxyvitamine D (métabolite actif de la vitamine D) et une fuite tubulaire des phosphates, ce qui a pour conséquences une hypophosphatémie et des troubles de la minéralisation du squelette. Depuis une vingtaine d'années, le traitement actif et précoce de ces rachitismes a permis de prévenir les déformations osseuses et les anomalies dentaires des enfants. Ce traitement a également clairement amélioré le pronostic statural, avec une taille finale supérieure de 10 cm en moyenne par rapport aux patients nés avant 1960 (16). Cependant, une étude récente des patients suivis dans le service de Saint-Vincent

de Paul montre que la taille finale moyenne reste à -1.3 DS (-3.2 à +1.3) pour les filles et à -2.3 DS (-4 à -1.2) pour les garçons par rapport aux populations de référence en France. Ce retard de croissance prédomine sur les membres, et la croissance est disproportionnée entre le tronc et les membres. Quelques publications ont rapporté un traitement par hormone de croissance recombinante chez ces enfants (17). La plupart décrivent un effet de l'hormone de croissance sur la vitesse de croissance surtout au cours de la première année : accélération de la vitesse de croissance permettant un gain d'environ une déviation-standard en un an (18). Une seule équipe donne des résultats à plus long terme (les patients ont au maximum 17 ans) et conclut à un gain de taille sous hormone de croissance, particulièrement pour ceux ayant un déficit sévère (19). Cependant, les tailles finales après traitement par hormone de croissance dans cette étude sont comparables à celles obtenues en France, après un traitement adapté du rachitisme par phosphates et Unalfa®. Un protocole de traitement par rGH a été débuté en France en 2006, pour les enfants de petite taille atteints de rachitisme hypophosphatémique.

Il sera certainement très difficile de prouver que le traitement par hormone de croissance a réellement une efficacité dans ces pathologies du squelette principalement parce que le nombre limité de patients ne permettra pas d'effectuer d'études randomisées. La plupart des cliniciens se rapportent donc aux diverses observations décrites, à leur expérience personnelle des maladies osseuses et du traitement par rGH. Quelle que soit l'indication, il s'agit d'un traitement de confort, destiné à améliorer la taille pendant l'enfance et/ou la taille finale. Ce traitement doit donc être dépourvu d'effets secondaires et de conséquences à long terme. Ainsi, il est



**Figure 4 :** Courbes de croissance de patients atteints de diverses maladies osseuses constitutionnelles et traités par rGH. Les courbes en pointillés représentent +2 et -2 DS. La courbe pleine représente la moyenne. La flèche et le rectangle représentent le début et la durée du traitement par rGH.

indispensable désormais de surveiller chez ces patients traités la production sérique d'IGF-I, ce facteur de croissance produit sous l'effet de l'hormone de croissance. L'étude minutieuse de ces patients atteints de maladies osseuses, leur sensibilité à l'IGF-I permettra peut-être de proposer à ces patients un traitement par rGH adapté (dose, période de croissance).

Sur la **figure 4** quelques exemples de croissance d'enfants atteints de diverses maladies osseuses et traités par rGH.

## Références

1. **Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Ho VB** 2006 Growth Hormone Treatment and Aortic Dimensions in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*
2. **Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al.** 2005 Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5197-204
3. **Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D** 2005 Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Invest* 28:350-6
4. **Stephure DK** 2005 Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3360-6
5. **Belin V, Cusin V, Viot G, et al.** 1998 SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). *Nat Genet* 19:67-9
6. **Ogata T, Onigata K, Hotsubo T, Matsuo N, Rappold G** 2001 Growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in haploinsufficiency of SHOX. *Endocr J* 48:317-22
7. **Binder G, Schwarze CP, Ranke MB** 2000 Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 85:245-9
8. **Binder G, Renz A, Martinez A, et al.** 2004 SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4403-8
9. **Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al.** 1994 Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 371:252-4
10. **Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, et al.** 1995 A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet* 10:357-9
11. **Hertel NT, Eklof O, Ivarsson S, et al.** 2005 Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatr* 94:1402-10
12. **Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T** 2003 The comparison of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hypochondroplasia. *Endocr J* 50:69-75
13. **Hagenas L, Hertel T** 2003 Skeletal dysplasia, growth hormone treatment and body proportion: comparison with other syndromic and non-syndromic short children. *Horm Res* 60 Suppl 3:65-70
14. **Consortium. TH** 1995 A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet* 11:130-6

15. **consortium. TA, 1. G, K.E. White WEE, J.L.H. O'Riordan, M.C Speer, M.J.Econs, Group 2. B. Lorenz-Depiereux, M. Grabowski, T. Mettinger, T.M. Strom** 2000 Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 26:345-8

16. **Balsan S, Tieder M** 1990 Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height. *J Pediatr* 116:365-71

17. **Wilson DM** 2000 Growth hormone and hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 Suppl 2:993-8

18. **Seikaly MG, Brown R, Baum M** 1997 The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 100:879-84

19. **Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G** 2001 Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 138:236-43

## OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE : CROISSANCE ET TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE

**Dr Sylvie Cabrol**

**Endocrinologie Pédiatrique,  
Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes,  
Hôpital Armand-Trousseau, APHP, Paris**

La petite taille est un symptôme constant dans l'Ostéogénèse Imparfaite (OI), elle est cependant variable en fonction du type de l'OI. Dans le type I, les enfants grandissent en moyenne sur -1 DS mais la taille adulte se situe en moyenne à -2 DS (152 cm chez les femmes et 163 cm chez les hommes). Le retard statural est très important dans les type III à -6 DS chez l'enfant et à -10 DS chez l'adulte (90 cm et 115 cm respectivement) et intermédiaire dans le type IV à -3 DS (145 cm et 155 cm chez l'adulte) (1). Le traitement par bisphosphonate permet de diminuer la fréquence des fractures, de ralentir la courbure des os longs et de la scoliose. Dans certains cas, ce traitement permet d'obtenir une dégradation moins rapide de la vitesse de croissance, mais rarement une amélioration staturale (2). Un traitement par hormone de croissance apparaît efficace chez environ la moitié des patients et permet non seulement d'améliorer la vitesse de croissance mais également d'apporter un effet complémentaire au traitement par bisphosphonate pour améliorer la densité minérale osseuse (3).

De longue date, le traitement par hormone de croissance est utilisé dans d'autres indications sans déficit en hormone de croissance en particulier dans le syndrome de Turner qui présente également un retard statural (prognostic de taille adulte de 142 cm) associé à des anomalies osseuses. Après un traitement à la dose de 0,35 mg/kg/semaine et pour une durée minimale de 5 ans, la taille adulte dans ce syndrome a été améliorée d'environ 10 cm et la minéralisation osseuse a été également améliorée sous traitement (4). Depuis 1997, nous avons en

France une autorisation de traitement par hormone de croissance, à la dose de 0,4 mg/kg/semaine, chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Après 3 ans de traitement le gain statural est de +1 à +2 DS (5). Enfin, l'effet d'anabolisme musculaire lié à l'hormone de croissance permet d'obtenir chez les enfants atteints de syndrome de Prader-Willi une nette amélioration de leur composition corporelle et de leur performance locomotrice, à la dose de 0,25 mg/kg/semaine (6). Dans toutes les indications de traitement par GH, une surveillance du squelette et en particulier des hanches et du rachis est nécessaire.

Jusqu'à présent, ni les familles ni les médecins prenant en charge les OI n'étaient demandeurs de traitement par hormone de croissance et l'expérience des équipes d'endocrinologie pédiatrique est faible.

Dans une cohorte de 63 patients, traités par bisphosphonate, suivis régulièrement à l'hôpital Trousseau, 24 patients avaient une taille inférieure à -2 DS soit 46% des patients (de -2 DS à -10,4 DS, moyenne -4,8 DS) avant traitement par bisphosphonate. La taille était corrélée positivement à la taille de naissance ( $r=0,43$ ) et 63% des enfants de petite taille ont eu un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Par ailleurs, bien que la sécrétion d'hormone de croissance soit normale dans l'OI, les taux d'IGF-I peuvent être abaissés, ce qui permet une meilleure tolérance au traitement par GH. Dans notre expérience ( $n=54$ ), le taux d'IGF-I est corrélé au degré du retard statural ( $r=0,5$ ) (figure 1). La moyenne des taux d'IGF-I exprimé en SDS par rapport

Taux d'IGF-I chez les enfants atteints d'OI  
Corrélation avec le retard statural

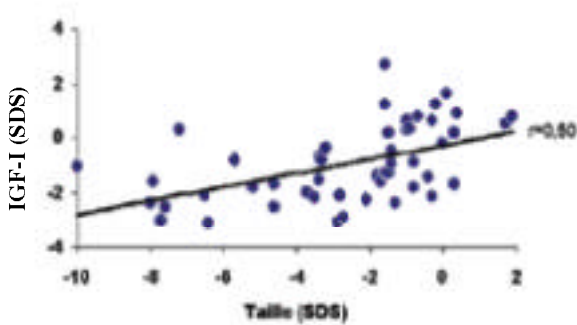


Figure 1 : Taux d'IGF-I chez les patients atteints d'OI

à l'âge et au stade pubertaire est à -1,8 SDS chez les patients de petite taille (<-2 SDS), et à -0,18 SDS chez les patients avec une taille normale (>-2 SDS). Lors d'un traitement par hormone de croissance la surveillance du taux d'IGF-I permet de détecter un éventuel surdosage. En cas de taux supérieurs à +2 SDS, il est recommandé de diminuer la posologie.

Nous avons eu l'occasion de traiter par hormone de croissance un enfant présentant une OI de type III selon l'indication de RCIU, à la posologie de 0,4 mg/kg/semaine : poids de naissance à -2,3 SDS, taille de naissance à -2

Evolution de la taille et de la vitesse de croissance pendant les 2 premières années de traitement par GH

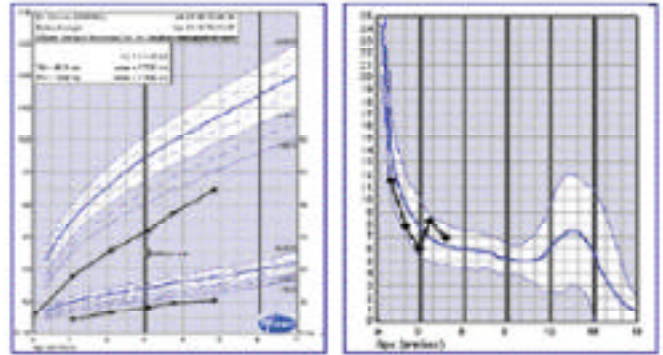


Figure 2 : Evolution de la taille et de la vitesse de croissance durant les 2 premières années de traitement par hormone de croissance chez un patient ayant des antécédents de RCIU.

SDS et PCN à -1,6 SDS. Le traitement par pamidronate a été débuté en période néonatale en raison de multiples fractures responsables d'une difficulté à la mobilisation et d'un syndrome algique traité par morphine. Une NEDC a été nécessaire de 18 à 24 mois, puis de 3 à 4 ans en raison de l'hypotrophie. Le traitement par hormone de croissance a été débuté à l'âge de 3 ans : taille à 72 cm (-6,4 SDS), poids à 8 kg, BMI à -0,6 SDS, vitesse de croissance à -2,8 SDS et IGF-I à -2,6 SDS pour l'âge. Après 27 mois de traitement (taille à -5,2 SDS), le gain de taille a été de +1,2 SDS, la vitesse de croissance normalisée (figure 2). Durant la troisième année de traitement, le traitement par bisphosphonate a été arrêté en raison d'une intervention chirurgicale comportant des ostéotomies de valgisation et un réenclouage des 2 fémurs, les consultations en endocrinologie ont été irrégulières et le traitement par GH sans doute moins bien observé : la vitesse de croissance a chuté et la taille est passée de -5,2 à -5,5 SDS. Durant ces 3 années le traitement a été bien toléré. L'enfant a eu 5 fractures en 3 ans avant traitement par GH et 2 fractures durant les 3 années de traitement par GH, la densité minérale osseuse a progressée de -3,2 SDS avant traitement à -2,7 SDS durant la 2<sup>e</sup> année de GH, puis chuté à -3,4 SDS durant la 3<sup>e</sup> année. Les taux d'IGF-I sont restés dans les limites de la normale malgré une posologie forte (figure 3).

Evolution du taux d'IGF-I au cours du traitement par GH

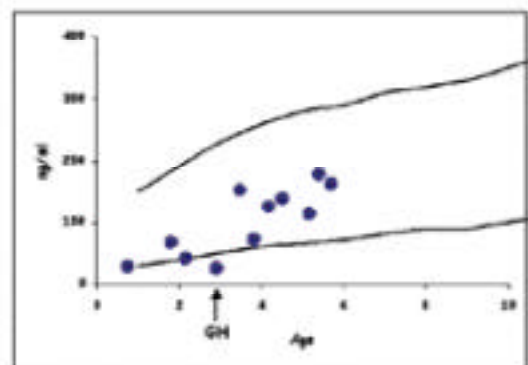


Figure 3 : Evolution des taux d'IGF-I au cours du traitement par hormone de croissance.

Cette observation unique mais intéressante rejoint les 26 observations publiées par Marini et al en 2003 qui montre qu'environ la moitié des patients présentant une OI (59% des OI de type III et 44% des OI de type IV) sont de bons répondeurs sous traitement par hormone de croissance à la dose de 0,35mg/kg/semaine, avec une augmentation de leur vitesse de croissance d'au moins 50% par rapport à la vitesse de croissance de base. De plus, les bons répondeurs à la GH ont une augmentation significative de leur densité minérale vertébrale et une diminution du nombre de fractures (3).

### Références

1. Lund AM, Müller J, Skovby F. Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 1999; 80: 524-528
2. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous Pamidronate in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003; 111: 1030-1036
3. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds J, Gunberg CM, Reing CM. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV Osteogenesis Imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res* 2003; 18:237
4. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360-3366
5. de Zegher F, Albertsson Wikland K, Wollman H, Chatelain P, Chaussain J, Löfström A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age : Growth responses with continuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2816-2821.
6. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, Myers S Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Apr;17(4):591-600.

## EXPÉRIENCE DU TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE DANS L'OI

Pr Jean Pierre Salles, Dr Pierre Moulin  
et Dr Maïthé Tauber

Unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses, Génétique et Gynécologie, Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse.

L'utilisation de l'hormone de croissance (growth hormone, GH) en association avec les bisphosphonates a un intérêt potentiel dans l'ostéogenèse imparfaite (OI). Le retard de croissance est une manifestation cardinale de l'OI. Bien que le retard de croissance puisse être variable à l'intérieur de chacune des formes d'OI, il existe globalement une relation entre la sévérité et le pronostic de taille. Les formes modérées de type I sont responsables dans certains cas de retard important au dessous du 5ème percentile des courbes standard. L'intérêt du traitement par GH dans l'OI peut en fait être discuté dans le contexte de la croissance staturale mais aussi de son effet sur l'os. GH mobilise notamment l'IGF-I et l'IGFBP-3 qui sont des acteurs importants de l'ostéogenèse. Toutefois sur ce dernier point, l'impact réel du traitement par GH chez l'adulte et chez l'enfant a été débattu. Le traitement par GH a été envisagé depuis longtemps dans l'OI (cf. Rauch et Glorieux). Le traitement par GH a un effet sur la vitesse de croissance et, au moins dans certaines études, sur la densité minérale osseuse. Quelques études suggèrent que le traitement accélère la vitesse de croissance chez certains patients. L'étude récente de Marini et coll. montre un effet positif de GH sur la croissance et la densité minérale osseuse (DMO) chez certains patients atteints d'OI de type IV, qui recrute la plupart des sujets répondant positivement à GH. La réponse à GH est moindre chez les sujets atteints d'OI de type III. Dans cette étude, GH a un effet positif sur le remodelage osseux (augmentation du PICP témoin de la synthèse du collagène) et histologiquement une augmentation du volume trabéculaire. Parce que GH induit une résorption osseuse par activation du remodelage, au moins durant les premiers mois de traitement, son intérêt a toutefois été discuté dans l'OI, du fait d'un degré élevé de remodelage spontané qui existe dans cette affection. On peut supposer cependant que l'association de GH et de bisphosphonates pourrait être bénéfique parce GH est un inducteur de l'ostéogenèse. Il a aussi été montré que GH dans certaines études peut améliorer la sensibilité des tissus à la parathormone (PTH) et le statut calcique des patients. Dans l'OI, le traitement par GH ne modifie pas la rétention de calcium dans l'étude de Vieira et al. Notre expérience de l'utilisation de GH dans l'OI correspond à des indications pour retard de croissance associé à un déficit sécrétoire de GH. Dans cette indication l'administration de GH est supposée restaurer un état « physiologique » en mimant l'effet de GH sur les tissus. L'indication de traitement par GH a été posée



chez un enfant atteint d'OI de type IV traité par cures de pamidronate itératives tous les 4 mois depuis l'âge de 6 mois (2 fractures du fémur dans les premiers mois de vie). L'indication de traitement par GH est portée à l'âge de 3 ans en raison d'un retard statural taille à - 2 DS des courbes avec infléchissement progressif) et d'un déficit partiel en GH (réponse sécrétoire insuffisante lors de deux tests de stimulation). Sous GH à la dose de 0.23 mg/kg/semaine, le gain statural est de 0.5 DS. La progression de la DMO est ralentie sous GH. On note une élévation des paramètres du remodelage les 8 premiers mois du traitement en particulier du crosslaps témoin de la résorption osseuse. Cette élévation n'est liée à des accidents cliniques, les seules fractures sous traitement par GH étant une fracture de l'os frontal et une autre des os propres du nez. Le traitement est bien toléré. Un autre patient présentant une OI de type I, âgé de 13 ans, est traité par GH depuis 6 ans. L'effet sur la croissance est modéré. Aucun incident clinique n'a pu être imputé au traitement sur le plan osseux.

## L'Ostéogénèse Imparfaite au quotidien

### LA DOULEUR DANS L'OSTÉOGENÈSE IMPARFAITE DE L'ENFANT

Dr Barbara Tourniaire

Pédiatre – Unité douleur

Hôpital d'enfants Armand Trousseau - Paris

L'ostéogénèse imparfaite entraîne plusieurs types de douleurs :

- **1. Les douleurs des fractures.** Celles-ci peuvent survenir dès les premiers jours de vie, voire au moment de l'accouchement ou pendant la grossesse. Ceci doit faire contacter un centre de référence (liste des centres disponible par l'association de l'ostéogénèse imparfaite « aoi ») pour discuter de la prise en charge : immobilisation, antalgiques, traitement par bisphosphonates.
- **2. Les douleurs liées aux soins :** douleurs post-chirurgicales, douleurs des ponctions veineuses, des radiographies lorsqu'il existe une fracture, réalisation du plâtre. Ces douleurs, évitables, doivent être prévenues et traitées. Des moyens disponibles existent actuellement et leur utilisation est une obligation légale.
- **3. Les douleurs répétées ou chroniques :** ce type de douleurs peut exister au niveau des anciens traits de fractures, des déformations osseuses, des tassements vertébraux... La prise en charge de ces douleurs est nécessaire et souvent difficile.

Le traitement par les bisphosphonates chez l'enfant améliore considérablement la qualité de vie (diminution du nombre de fractures, diminution des douleurs chroniques...), mais des épisodes douloureux persistent.

L'utilisation de GH paraît donc défavorable dans le cadre de l'OI avec un effet positif sur la croissance. Les effets propres sur l'ostéogénèse en rapport avec les effets de GH sur le remodelage osseux en association avec les bisphosphonates sont potentiellement intéressants. Ils devront être précisés dans des protocoles contrôlés.

### Références

Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment.

Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005 139:31-7

Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res. 2005 ;20:977-86.

Vieira NE, Goans RE, Weiss GH, Hopkins E, Marini JC, Yergey AL. Calcium kinetics in children with osteogenesis imperfecta type III and IV: pre- and post-growth hormone therapy. Calcif Tissue Int. 2000 67:97-100.

Actuellement nous disposons de moyens antalgiques utilisables en toute sécurité chez l'enfant comme chez l'adulte. La douleur est inutile et même délétère. Il n'est pas éthique de laisser un patient douloureux alors que ces moyens antalgiques existent. **Ces antalgiques<sup>1</sup> ne généreront pas si une anesthésie générale doit avoir lieu par la suite.**

### 1. La douleur des fractures

#### a. Douleur intense : nécessité d'un traitement adapté

La plupart des fractures entraînent des douleurs intenses ou très intenses. Le traitement doit donc être adapté à ce niveau de douleur : **il est nécessaire d'utiliser un antalgique puissant, la morphine.** La morphine est un médicament. Lorsqu'elle est utilisée pour la douleur des fractures, elle n'entraîne pas de dépendance et n'est pas dangereuse. Ce traitement peut être prescrit à tout âge, dès la naissance. Chez le bébé de moins de trois mois de vie les doses initiales doivent être diminuées par rapport à celles prescrites pour les plus grands : il est alors conseillé de se mettre en rapport avec une unité douleur pédiatrique pour établir la première ordonnance.

#### b. Rôle des familles

Le plus souvent les fractures ont lieu à domicile. Les familles (et autres adultes en charge de l'enfant) doivent donc

↳ disposer de matériel d'immobilisation

↳ avoir une ordonnance avec la prescription de médicaments contre la douleur : morphine, et parfois codéine.

<sup>1</sup> Antalgique : médicament contre la douleur

↳ acheter ces médicaments à l'avance. Les garder dans un lieu précis (par exemple avec le matériel d'immobilisation) car dans la panique il est parfois difficile de retrouver les boîtes. L'idéal est que les médicaments soient présents sur les lieux habituels de vie de l'enfant (parents, grand-parents, école, voiture...).

↳ pouvoir les donner à l'enfant rapidement, sur le lieu de la fracture, avant le transport à l'hôpital.

### c. Traitement de la douleur des fractures

En cas de fracture, il faut si possible

- Laisser l'enfant immobile
- Donner immédiatement un antalgique et attendre son efficacité (20 à 30 minutes)
- Placer une attelle pour immobiliser le membre fracturé. L'immobilisation correcte est le meilleur moyen de soulager la douleur.

La prise en charge idéale lors d'une fracture importante, si un médecin ou le SAMU sont présents, consiste à

- Administrer rapidement un morphinique en intraveineux avec une « titration » de morphine. La titration consiste en l'injection d'une première dose de morphine de 0,1 mg/kg puis en des réinjections régulières toutes les cinq minutes de doses de 0,025 mg/kg jusqu'à obtention d'une analgésie correcte.
- Réaliser une anesthésie loco-régionale lorsqu'elle est possible (bloc fémoral).

### Les différents niveaux de douleurs des fractures

La plupart des fractures entraînent des douleurs intenses voire très intenses, la morphine est alors le traitement antalgique recommandé ; cependant, quelquefois les douleurs sont moins fortes et des médicaments plus faibles peuvent suffire, comme la codéine par exemple.

#### a. Cas le plus fréquent : la douleur est d'emblée très intense

- Avant l'arrivée d'un médecin ou l'arrivée aux urgences

↳ donner directement la morphine par la bouche : en sirop, comprimés ou gélules (peuvent être ouverts) : 0,5 mg/kg (maximum 20 mg).

↳ en principe cette dose agit en environ 30 minutes et doit pouvoir couvrir 3-4 heures. Elle ne gênera pas l'administration de morphine en intraveineux par le médecin, ni une anesthésie générale ultérieure si elle s'avère nécessaire.

↳ exemple : pour un enfant de 10 kg : Actiskénan<sup>®</sup> 5 mg ou sirop de morphine Aguetent<sup>®</sup> 5 mg

- Après l'immobilisation ou le plâtre, après retour à domicile

↳ en principe, après le plâtre, la douleur diminue ; passer à des antalgiques de niveau 1, en associant par exemple l'ibuprofène et le paracétamol. Si la douleur persiste, ajouter de la codéine à ces deux médicaments.

↳ si la douleur reste intense après le plâtre, continuer

la morphine : 0,2 mg/kg toutes les quatre heures (et consulter si la douleur persiste). Quand la douleur aura diminué, passer à l'association paracétamol-codéine.

#### b. Si la douleur de fracture est modérée (moyenne)

- Avant l'arrivée d'un médecin ou l'arrivée aux urgences

↳ donner deux médicaments en même temps : paracétamol + codéine (à partir de 1 an)

↳ ce traitement agit en 30 minutes environ et pour une durée de 3 à 4 heures

↳ si la douleur est soulagée, continuer les prises tant que nécessaire. Bien souvent, après la pose d'un plâtre, la douleur persiste pendant plusieurs jours ; l'enfant ne se plaint pas forcément mais reste complètement immobile ; dans ce cas, il faut donner ces médicaments.

↳ si la douleur n'est pas soulagée, passer à la morphine

#### c. Si la douleur de fracture est faible (rare d'emblée, mais souvent après quelques jours)

↳ des antalgiques faibles, de niveau 1, peuvent suffire tels que le paracétamol ou l'ibuprofène.

## 2. La douleur des soins, en milieu hospitalier

Les personnes atteintes d'ostéogenèse imparfaite ont des soins douloureux à répétition ; la prise en charge de ces douleurs est absolument nécessaire. Elle évitera la phobie des soins qui s'installe chez certains. Pour tous les soins chez l'enfant, la présence des parents doit être favorisée. La prévention de ce type de douleurs reste aléatoire en France actuellement alors que des moyens simples et bien tolérés existent de même qu'une obligation légale de leur prise en charge.

- prises de sang et perfusions : crème EMLA<sup>®</sup> pour tous les enfants ; si c'est insuffisant, utiliser l'inhalation du mélange oxygène-protoxyde d'azote (Kalinox<sup>®</sup>, Médimix<sup>®</sup>)

- réalisation des radiographies et plâtre après fracture : la mobilisation, le déshabillage, le placement du membre fracturé pour les radiographies, sont très douloureux car ils mobilisent la zone fracturée. La prise d'antalgiques avant (morphinique) est recommandée, ainsi que l'inhalation du mélange oxygène-protoxyde d'azote pendant tous ces gestes

- ablation du plâtre : l'appréhension de l'enfant est souvent majeure et justifiée<sup>2</sup> : utiliser le mélange oxygène – protoxyde d'azote : Kalinox<sup>®</sup>, Médimix<sup>®</sup>

<sup>2</sup> les adultes comprennent rapidement que la scie qui va fendre le plâtre ne coupera pas leur membre ; l'enfant, malgré des explications, peut paniquer de manière compréhensible en voyant la scie en marche et en entendant le bruit provoqué par cet outil. Il est important de l'aider en lui proposant par exemple le MEOPA, qui lèvera en grande partie la peur et permettra à l'enfant de beaucoup moins ressentir les mouvements de la scie.

### 3. Les douleurs chroniques

L'ostéogenèse imparfaite entraîne des douleurs chroniques très fréquentes : anciens traits de fractures, zones de déformation, de tassements... La prise en charge de ces douleurs prolongées est moins simple que celle des fractures.

- Ces douleurs doivent être recherchées. Souvent elles ne sont pas signalées spontanément ou sont négligées. Les patients « vivent avec », la considèrent souvent comme « une fatalité », et réclament peu d'antalgiques. Aucune étude à ce jour ne précise l'incidence de ces douleurs chroniques mais la pratique quotidienne montre bien à quel point elles sont sous-évaluées.
- Elles doivent être évaluées très régulièrement avec les patients.
- Si ces douleurs sont fréquentes, une consultation dans une unité douleur peut être proposée. Il existe actuellement en France des unités douleur pour adultes dans la plupart des grands centres de soins.
- Des antalgiques peuvent être nécessaires à certains moments. Dans un premier temps, des antalgiques de niveau 1 seront prescrits (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ; à certains moments il peut être nécessaire d'utiliser des médicaments plus puissants comme la codéine ou la morphine.
- D'autres techniques pourront être associées : les méthodes de relaxation, l'hypnose, la stimulation électrique transcutanée, les massages... Ces méthodes ont prouvé leur efficacité dans de nombreuses douleurs chroniques et doivent être associées aux médicaments.

## LES ANTALGIQUES

### Antalgiques de niveau 1 : pour les douleurs faibles à modérées

#### • Paracétamol :

- noms commerciaux : Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan® sont les principaux utilisés
- existent en sirop, comprimés, gélules, sachets
- posologie : 15 mg/kg, maximum 4 fois par jour (une première dose plus forte peut être donnée : 30 mg/kg pour la 1ère prise puis 15 mg/kg les prises suivantes)

#### • Ibuprofène :

- noms commerciaux : Advil®, Nureflex®, Nurofen®, Antarène®
- existent en sirop, comprimés
- posologie : 10 mg/kg, maximum 3 fois par jour (exemple : pour un enfant de 20 kg : Advil ou Nureflex 200 mg, quel que soit l'âge ; pour 40 kg, 400 mg même si l'enfant n'a pas l'âge indiqué sur la boîte)

• Ces deux médicaments peuvent être associés au cours de la journée, pris au même moment ou décalés.

• L'utilisation de suppositoires n'est pas recommandée car leur absorption est aléatoire et toujours inférieure à l'absorption orale.

### Antalgiques de niveau 2 : pour les douleurs modérées à intenses

#### • Codéine :

\* Codéine seule :

- sirop Codenfan®, à partir de 1 an :

- 0,5 à 1 mg/kg, maximum 6 fois par jour

- A associer toujours à un ou deux antalgiques de niveau 1 : paracétamol et/ou ibuprofène

\* Codéine associée au paracétamol :

- Efferalgan – codéiné® effervescent : \_ comprimé pour 15 kg, quatre à six fois par jour

- Dafalgan codéiné® : une gélule pour 30 kg, quatre à six fois par jour

- Co-doliprane® : un comprimé pour 25 kg, quatre à six fois par jour

• Ces médicaments peuvent être associés à l'ibuprofène

### Antalgiques de niveau 3 : pour les douleurs intenses à très intenses, comme les fractures le plus souvent

#### • La morphine :

\* C'est un médicament

\* Ce n'est pas une drogue

\* Il peut être pris dès la naissance

\* La dose à donner est celle qui soulage la douleur, quel que soit le poids de l'enfant

\* **Dans les fractures, on choisira une morphine d'action rapide :**

- **Sirop de morphine Aguetant® (sirop à 5 mg/ml) :**

↳ 0,5 mg/kg au moment de la fracture

↳ la pipette délivre 0,5 mg par graduation de 0,1 ml

↳ la plus petite dose délivrée par la pipette est de 2,5 mg

↳ pour les enfants de moins de cinq kg, ne pas utiliser la pipette mais une seringue à 1 ml ; chaque 0,1 ml délivrera alors 0,5 mg

- **Actiskénan® : gélules à 5, 10 et 20 mg pouvant être ouvertes**

- **Sevredol® : comprimés sécables à 10 et 20 mg**

• **Pour les fractures**, une dose de charge de 0,5 mg/kg est donnée le plus rapidement possible après la fracture (y compris au domicile...) ; sans dépasser 20 mg

• **Pour les douleurs plus prolongées**, la posologie de départ est habituellement de 0,2 mg/kg toutes les 4 heures

• La morphine peut être associée aux antalgiques de niveau 1 ; elle ne doit pas être associée à la codéine

### **Exemple de prescription : pour un enfant de 15 kg**

- En cas de fracture, donner le plus rapidement possible et avant de mobiliser l'enfant :  
Sirop de morphine Aguetant® : 7,5 mg
- Pour la réalisation des radiographies : inhalation de protoxyde d'azote
- Après le plâtre : association paracétamol et ibuprofène ; si insuffisant, associer à la codéine, voire à la morphine
- Si la fracture doit être opérée : morphine en post-opératoire le plus souvent

Pour en savoir plus sur la douleur

[www.pediadol.org](http://www.pediadol.org)

[www.cnrdr.fr](http://www.cnrdr.fr)

[www.sparadrap.org](http://www.sparadrap.org)

- fiche pour les familles : « la morphine, un médicament pour avoir moins mal »

## **PRISE EN CHARGE MOTRICE DE L'ENFANT OI**

**Dr Sylvaine Rumeur (Roscoff)**

Texte non parvenu

## **CALCIUM ET VITAMINE D CHEZ L'ENFANT OI**

**Dr Michèle Garabédian**

**Inserm u561, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris**

Les besoins en calcium chez l'enfant dépendent de son âge et de sa vitesse de croissance. Des Apports Nutritionnels Conseillés ont été proposés en France en 2001 pour la population générale. Ils sont de :

500 mg/j pour les enfants de 1 à 3 ans

700 mg/j pour les enfants de 4 à 6 ans

900 mg/j pour les enfants de 7 à 9 ans

1200 mg/j pour les adolescents de 10 à 19 ans

Les enquêtes nutritionnelles des 20 dernières années suggèrent que les apports calciques sont suffisants en France chez les enfants de moins de 10 ans. Mais elles montrent à l'inverse que plus de 50% des adolescents ont des apports calciques inférieurs à 1 g/j, seuil en dessous duquel le risque d'avoir une densité minérale osseuse basse (< - 1 DS) n'est pas négligeable (10 à 30%). D'autres facteurs environnementaux, par exemple l'état des réserves en vitamine D, mais aussi des facteurs génétiques, par exemple les variations du gène codant pour le récepteur de la vitamine D, influencent la susceptibilité individuelle de ces adolescents au défaut d'apport calcique.

*L'enfant avec ostéogenèse imparfaite (OI) a les mêmes besoins en calcium et vitamine D que l'enfant non malade si sa croissance est normale. Il est possible que ses besoins soient un peu inférieurs en cas de retard de croissance, mais ceci n'a pas encore été suffisamment éva-*

*lué. Dans tous les cas, et en raison de sa fragilité osseuse, il convient de veiller, encore plus que pour les autres enfants, à ce que ses apports en calcium et ses réserves en vitamine D soient suffisants pour ne pas aggraver son défaut de minéralisation osseuse et donc son risque de fractures.*

Il faut rappeler que pour atteindre 1 g de calcium par jour, l'adolescent doit consommer chaque jour du lait et/ou des produits laitiers, en plus de son alimentation non lactée et de ses boissons, soit par exemple :

- 1/2 litre de lait par jour

- ou un bol de lait (250 ml) + 2 yaourts

- ou un bol de lait + 1 yaourt + 1 fromage (100 g de fromage frais, 20 g de fromage fondu, ou 30 g de fromage à pâte molle type Camembert ou Brie)

- ou un bol de lait + 30 g de fromage à pâte pressée type Emmental, Cantal, ...

- ou 2 yaourts et 1 fromage

En ce qui concerne la vitamine D, la mise en place en France de prophylaxies efficaces de la carence post-natale en vitamine D a fait reculer l'incidence du rachitisme, entre la naissance et deux ans, de plus de 200/1000 naissances en 1970 à moins de 1/1000 depuis 1990. Cependant des cas de rachitisme sévères sont encore vus chez des nourrissons nourris au sein et ne recevant pas de suppléments vitaminiques D, et chez ceux recevant des substituts végétaux de laits non enrichis. La sévérité de la carence en vitamine D peut être extrême lorsque ces substituts de laits ne sont de plus pas enrichis en calcium. *Il convient donc d'assurer une prophylaxie efficace à tous les nourrissons avec OI, soit un total de 1000 à 1500 unités de vitamine D par jour toute l'année jusqu'à 2 ans et l'hiver jusqu'à 5 ans.*

Pour l'enfant plus âgé et l'adolescent, les besoins en vitamine D sont couverts par sa production dans la peau, lors des expositions au soleil entre Juin et Octobre, et par l'apport alimentaire (pour environ 1/3 des besoins). Cet apport alimentaire n'est significatif qu'en cas de consommation de poissons gras de mer, type maquereau, sardine ou saumon, ou de laits ou produits laitiers frais enrichis. Selon les études, on estime que 10 à 30 % des adolescents en France ont des réserves basses en vitamine D. *Il est vraisemblable qu'une incidence comparable soit observée chez les enfants avec OI en France.* De ce fait, plutôt que de conseiller une prophylaxie systématique de la carence en vitamine D, dont les effets à long terme sont inconnus, nous proposons de cibler les enfants à risque. Les facteurs aggravant le risque de carence en vitamine D sont bien connus et des questionnaires et abaques récemment développés apportent des outils non invasifs utiles pour dépister un risque de carence chez l'enfant et l'adolescent (M.Garabédian et al. Arch Pediatr 2005;12: 410-9).

## APPORT VITAMINO-CALCIQUE CHEZ L'ADULTE OI

Dr Bénédicte Haettich

Rhumatologue, Centre Hospitalier Le Mans



Les facteurs de risque d'ostéoporose fracturaire sont :

- la ménopause
- l'âge
- ATCD personnel de fracture
- ATCD familial de fracture

- **DMO basse**
- la corticothérapie > 7,5 mg/j > 3 mois
- l'anti-aromatases : Arimidex\*, Fémara\*, Aromasine\*
- l'indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>
- l'intoxication tabac, alcool
- **le faibles apports en calcium et vitamine D**
- **l'inactivité physique** ou immobilisation prolongée
- l'endocrinopathies : hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie
- l'ethnies blanche ou asiatique

### A quoi sert le calcium ?

- C'est un constituant fondamental de l'os, le calcium est un minéral indispensable pour la construction du squelette et le maintien du capital osseux tout au long de la vie.

- 99% du calcium est localisé dans le squelette.

- La quantité de calcium osseux passe de 30 g à la naissance à 400 g à l'âge de 10 ans, pour atteindre environ 1 kg à l'âge adulte.

Apports calciques recommandés (AFFESA 2001, NIH 1994)

Population	Apport calcique quotidien optimal (mg)
Adolescents - hommes et femmes < 18 ans	1300
Enfants - 1-3 ans	700
- 4-6 ans	1000
- 7-9 ans	1300
- 10-12 ans	1300
Adultes hommes et femmes	1000
Femmes ménopausées et qui allaitent	1500
Femmes de plus de 65 ans	1200
Hommes de plus de 65 ans	1200

### Consommation calcique – Etat des lieux

Plus de 50% des adolescentes et près de 75% des femmes de plus de 50 ans ont des apports en calcium < 2/3 recommandés.

HEANEY et al, JBMR 2005; 20 (Suppl 1) : M276  
 DAMBACHER et al, JBMR 2005; 20 (Suppl 1) : SU 419  
 CHOW et al, JBMR 2005; 20 (Suppl 1) : M273

### Pourquoi corriger une carence calcique ?

- pour optimiser le capital osseux
- pour la qualité osseuse
- pour prévenir l'hyperparathyroïdie secondaire
- pour optimiser la réponse aux bisphosphonates

## Tableau d'équivalences calciques

• lait : 1 tasse	: 120 mg
• 1 yaourt ou 1 crème dessert de 125 g	: 150 mg
• 1 fromage blanc de 100 g	: 95 mg
• 1 grand petit-suisse	: 56 mg
• 30g de fromage à pâte cuite	: 263 mg
• 30 g de fromage à pâte molle	: 120 mg
• 200 g de légumes verts	: 94 mg
• 1 œuf	: 28 mg
• 120 g de viande ou poisson	: 15 mg
• 200 g de pommes de terre	: 20 mg
• 160 g de frites	: 96 mg
• 50 g de pâtes ou semoule	: 10 mg
• 75 g de légumes secs	: 53 mg
• 1 baguette de 200 g	: 50 mg
• 1 biscotte de 10 g	: 4 mg
• 1 fruit de 150 g	: 25 mg
• 1 barre de 20 g de chocolat noir	: 13 mg
• 1 barre de 20 g de chocolat au lait	: 43 mg

## Eaux minérales :

• Talians	: 596 mg/l
• Hépar	: 555 mg/l
• Courmayeur	: 517 mg/l
• Contrex	: 486 mg/l
• Salvétat	: 253 mg/l
• Taillefine	: 250 mg/l
• Quézac	: 241 mg/l
• Wattwiller	: 222 mg/l
• Vittel	: 202 mg/l
• Perrier	: 147 mg/l
• Badoit	: 220 mg/l
• San Pellegrino	: 206 mg/l
• Evian	: 80 mg/l
• Vichy St Yorre	: 80 mg/l
• Volvic	: 10 mg/l

**Eau du robinet** : 90 mg/l

**Autres boissons** : 1 verre de vin, bière, cidre, jus de fruit : 7 mg

## Calcium et calculs rénaux

Une consommation élevée de calcium laitier  
 ↓ risque de calculs rénaux,  
 en fait l'élimination dans les urines d'acide oxalique.

Nutr Rev 2000 ; 58 (4) : 111-7

## VITAMINE D

### 1. Rôles :

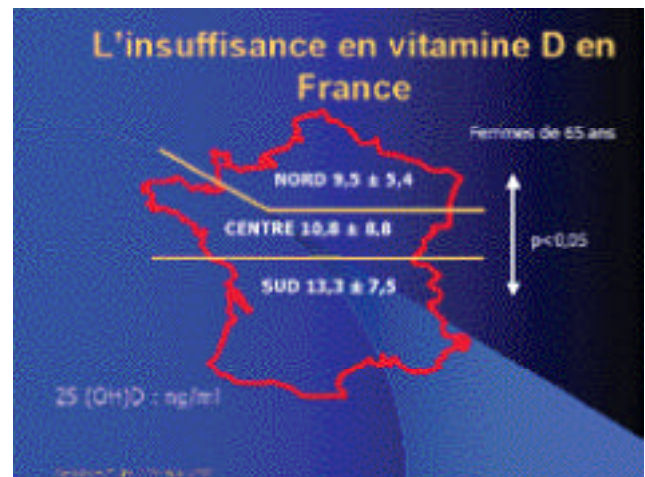
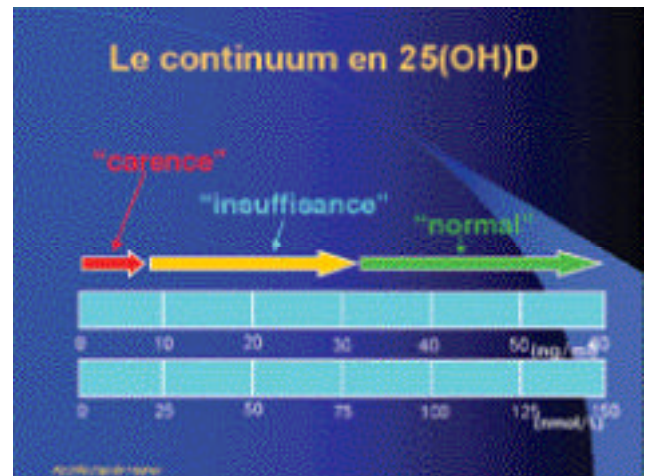
- permettre l'absorption intestinale du calcium
- optimiser la réponse aux bisphosphonates
- trophicité musculaire

### 2. Sources :

- synthèse cutanée (soleil)
- alimentation

### 3. Carence ?

- 20 à 40% des sujets



## Quels besoins en vitamine D ?

Panel d'experts

"Estimations du statut optimal en vitamine D"

(Bess Dawson-Hughes, Robert P. Heaney, Michael F. Holick, Paul Lips, Pierre J. Meunier)

- La concentration minimale souhaitable en 25(OH)D est de 70 à 80 nmol/l (28-32 ng/ml)
- 800-1000 UI/j de vitamine D sont nécessaires pour les sujets âgés, pour atteindre des taux sériques de 25(OH)D de 75-80nmol/l

## Apports vitaminiques D recommandés NIH 1994

- Adolescent : 400 UI/j
- Grossesse : 800 UI/j
- Allaitement : 600 UI/j
- Adulte : 400 UI/j
- Sujet âgé : 800 UI/j

## Les principales sources de vitamine D

- Huile de foie de morue : 24 000 UI/100g
- Sardine : 1 440 UI/100g
- Thon : 1 000 UI/100g
- Maquereau : 600 UI/100g
- Jaune d'œuf : 200 UI/100g
- Cacao : 100 UI/100g
- Beurre : 80 UI/100g
- Fromage : 40 UI/100g
- Foie de veau : 20 UI/100g

### MISE AU POINT SUR LE TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES CHEZ L'ENFANT OI

Dr Véronique Forin

Unité pédiatrique de médecine physique et de réadaptation  
Hôpital d'Enfants Armand Trousseau  
26 avenue du Docteur Arnold Netter - 75012 PARIS  
e-mail : [secretariat.forin@trs.ap-hop-paris.fr](mailto:secretariat.forin@trs.ap-hop-paris.fr)

Le traitement de cette maladie aux multiples facettes est à la fois médicale, chirurgicale et de rééducation. Il n'est pas l'apanage d'une seule spécialité mais totalement interdisciplinaire. Nous ferons ici une mise au point du traitement par bisphosphonates chez l'enfant OI.

En 1981, Albright recense 98 études de 20 traitements différents incluant des hormones (calcitonine, thyroxine, oestrogènes, androgènes, cortisone), des vitamines (A, C et D), des minéraux (aluminium, calcium, fluor, magnésium, phosphate, strontium) et des approches plus fantaisistes (arsenic, extrait d'os de veau...) : aucun de ces traitements n'a d'effet intéressant ni durable chez les patients OI.

En 1987, Devogelaer et collaborateurs [1] rapportent leur expérience très positive à propos d'un garçon OI sévèrement atteint, traité par bisphosphonate oral pendant un an. Depuis cette idée lumineuse, de nombreuses études pilotes confirment l'intérêt des bisphosphonates chez l'enfant OI [2, 3], seules quelques études publiées étant menées contre placebo [4,5]. Chez l'adulte, les bisphosphonates administrés par voie intra veineuse semblent apporter les mêmes bénéfices que chez l'enfant [6,7] alors que le traitement par bisphosphonate oral semble moins prometteur [8].

Les bisphosphonates sont une famille de médicaments qui inhibent puissamment la résorption osseuse [9]. Dans les ostéoclastes, ils interfèrent avec la synthèse du cholestérol, via la voie du mévalonate, inhibant alors leur activité mais sans avancer leur apoptose comme on le pensait auparavant [10].

La majorité des études chez l'enfant rapportent **les résultats** du traitement par pamidronate administré tous les 4 mois à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 3 jours pour les enfants de plus de 3 ans, tous les 3 mois à la dose de 0,75 mg/kg/jour pendant 3 jours pour les enfants de 2 à 3 ans, tous les 2 mois à la dose de 0,5 mg/kg/jour pendant 3 jours pour les enfants de moins de 2 ans. Moins de réponses sont données pour les traitements per os même si l'unique étude randomisée contre placebo utilise l'olpadronate per os avec les mêmes résultats encourageants. Les effets rapportés le sont pour un traitement par pamidronate administré comme décrit ci dessus.

Quelques semaines après le début du traitement, la douleur chronique diminue de façon très importante pour disparaître après 2 à 3 cures. Ces résultats sont associés à une sensation de bien être, une augmentation de la force musculaire [11] et une amélioration des capacités fonctionnelles [12,13]. Le mécanisme de l'action antalgique très rapide du pamidronate n'est pas connu.

La diminution du taux de fracture des os longs chez des patients OI traités reste difficile à évaluer. Plusieurs facteurs tels que l'âge, le niveau d'activité, l'utilisation d'orthèses et les interventions chirurgicales contribuent à faire diminuer la fréquence des fractures. Cependant, deux études [3,14] montrent une diminution de 65% de l'incidence des fractures des os longs pendant le traitement, comparée à celle durant la période avant traitement.

L'évolution de la taille des enfants OI traités par pamidronate a été un sujet d'inquiétude certain, d'autant que chez le modèle murin OI, de fortes doses d'alendronate inhibent leur croissance. Chez l'enfant, la première impression des cliniciens est que ces doses de pamidronate n'entravent pas la croissance chez l'enfant. Pour beaucoup de rapporteurs, la croissance reste dans le même couloir alors que pour Zeitlin, le traitement améliore significativement la taille comparé à une population contrôle historique [15].

La masse osseuse vertébrale augmente plus vite que chez les patients non traités. Cette augmentation est attribuée non seulement à l'augmentation de la densité osseuse mais aussi à l'augmentation de la taille des vertèbres. Nous avons également l'impression que sous traitement, certains corps vertébraux tassés retrouvent une hauteur et une taille plus normale : un recul plus important (enfants traités ayant fini leur croissance) pourra confirmer ces impressions. Ce traitement semble très prometteur dans la prévention des déformations du rachis [16] : en prévenant les tassements vertébraux, il évite le démarrage du trouble statique rachidien.

L'épaisseur des corticales des os longs augmente comme cela a été étudié sur le deuxième métacarpien [14].

L'étude histomorphométrique canadienne [17] rapporte les effets du pamidronate sur le tissu osseux d'enfants et d'adolescents OI à partir des biopsies de l'os iliaque faites avant traitement et avec un recul de 2,5 ans: le remodelage osseux diminue de 26% à 75%, la corticale s'épaissit (88%), le volume de l'os spongieux progresse de 46% par augmentation du nombre de travées osseuses et non par leur épaississement. Chaque cure de pamidronate est "marquée" d'une bande métaphysaire correspondant, à l'analyse histomorphométrique, à des travées osseuses en position horizontale secondairement calcifiées par le phénomène du remodelage osseux, leur disposition ne se modifiant pas [18].

**Les effets secondaires** immédiats des perfusions de pamidronate sont la baisse de la calcémie et la réaction pseudo grippale. L'hypocalcémie est très rapidement corrigée chez ces enfants supplémentés quotidiennement en calcium et vitamine D, par l'élévation de la PTH et la production de 1, 25 vitamine D [19]. Les symptômes de la réaction pseudo grippale – fièvre, nausées, vomissements, rash cutané – surviennent typiquement 12 à 36 heures après le début de la perfusion. Ils disparaissent ou s'atténuent dès la deuxième ou troisième cure et sont facilement contrôlés par l'administration d'antipyrétiques standards [2]. Cette réaction fébrile doit être particulièrement dépistée chez les petits nourrissons dont l'état général est précaire avec des difficultés respiratoires.

Les bisphosphonates, par leur action anti résorption, diminuent inévitablement le remodelage osseux et peuvent interférer avec le remodelage osseux (forme de l'os) [20,21]. Cette action néfaste est bien documentée par l'exemple d'un adolescent traité, pour des raisons peu claires, pendant trois ans par de grandes doses de pamidronate et qui a présenté des anomalies métaphysaires [22]. La diminution du remodelage osseux semble aussi retarder la réparation osseuse [23] avec pour conséquence pratique des risques de retard de consolidation après ostéotomie chirurgicale et enclouage centromédullaire mais pas après des fractures simples traitées orthopédiquement [24]. Il semble prudent, lorsqu'une ostéotomie est prévue, de prévoir une période péri opératoire sans traitement plus longue.

**Plusieurs questions restent sans réponse**, concernant le traitement par les bisphosphonates de l'OI modérée à sévère. Effets à long terme ? Durée et modalités — continue, discontinue, voie orale ou parentérale — du traitement pour bénéficier d'effets thérapeutiques sur le long terme avec le minimum d'effets secondaire ? Ces questions n'auront des réponses que si les effets de ces traitements sont colligés au sein de protocoles parfaitement définis.

**Qui traiter ?** Toutes les études rapportées concernent des enfants atteints de forme sévères ou moyennes traités par voie veineuse. Les indications, uniquement cli-

niques, retenues sont les suivantes : au moins deux fractures des os longs par an et présence ou apparition de tassements vertébraux. Dans les formes plus modérées, les traitements oraux semblent intéressants [25]. Des nourrissons présentant des formes sévères ont été traités très précocement avec des résultats très encourageants [26] tout en étant très vigilant sur leur surveillance respiratoire lors de la première cure de pamidronate [27].

Une étude internationale multicentrique randomisée ouverte compare actuellement le pamidronate et le zolédronate chez l'enfant OI. Les inclusions se terminant en juin 2006 et l'étude durant 2 ans pour chaque enfant, il faudra attendre fin 2008 pour connaître l'efficacité et la tolérance du zolédronate qui a l'avantage de s'administrer en 30 minutes et possiblement à une fréquence moindre que le pamidronate.

### Références

- 1- Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaines C Radiological manifestations of bisphosphonates treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal radiol* 1987,16:360-363.
- 2 - Rauch F, Glorieux FH Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377-1385.
- 3 - Forin V, Arabi A, Guignon V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005, 72:313-18.
- 4- Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dogen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2004, 363:1427-31.
- 5- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tafo L, Viapiana O, Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20: 758-63.
- 6- Shapiro JR, Mc Carty EF, Rossiter K, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turn over in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2003; 103-112.
- 7- Adami S, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 126-30.
- 8- Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, Garnerio P, Arlot M, Raynal C, Meunier PJ. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006 21(2): 300-6.
- 9- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998;19: 80-100.
- 10- Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone* 2001;29: 553-59.
- 11- Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M et al; Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111 : 601-3.
- 12- Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Chil* 2002;86: 356-64.



13- Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional ability and degree of deambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2005;20: S1-S102.

14- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al. Cyclical administration of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-952.

15- Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux F. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis

16- Forin V. Le rachis de l'enfant porteur d'une ostéogénèse: approches successives du traitement des déformations rachidiennes. 9<sup>ième</sup> journée de formation de l'Association de l'Ostéogénèse Imparfaite ; 15 Avril 2005 ; Lyon, France p. 22.

17- Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J. Clin. Invest* 2002;110:1293-1299.

18- Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. Sclerotic metaphyseal lines in a child treated with pamidronate : histomorphometric analysis. *Bone Miner Res* 2004;19: 1191-3.

19- Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type I, III and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 986-92.

20- Rauch F, Plotkin H, Zeitlin H, Glorieux FH. Bone mass,

size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003;18: 610-4.

21- Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996;11: 150-09.

22- Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349: 457-63.

23- Burr DB. Targeted and nontargeted remodelling. *Bone* 2002;30: 2-4.

24- Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1779-1786.

25- Ward LM, Glorieux FH, Rauch, F, Verbruggen N, Heyden N, Lombardi A. A randomized placebo-controlled trial of oral alendronate children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2005;20: S1-S102.

26- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetti K, Ruck-Gibbis J, Travers R et al Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 : 1846-1850.

27- Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35: 231-234.

## *Liste des Participants*

*Dr David BRIARD*

*Dr Sylvie CABROL*

*Dr Guillaume CHEVREL*

*Dr Isabelle COURTOIS*

*Dr Elisabeth FONTANGES*

*Dr Véronique FORIN*

*Dr Michèle GARABEDIAN*

*Dr Michel GARNIER*

*Dr Pascale GUILLOT*

*Dr Bénédicte HAETTICH*

*Dr Agnès LINGLART*

*Dr Pierre MARY*

*Mme Isabelle MOITRY-RAMAEN*

*Dr Graziella PINTO*

*Dr Sylvaine RUMEUR*

*Pr J-Pierre SALLES*

*Dr Pierre-François SOUCHON*

*Dr Barbara TOURNIAIRE*

*RENNES*

*PARIS*

*VIENNE*

*ST ETIENNE*

*LYON*

*PARIS*

*PARIS*

*FORS*

*NANTES*

*LE MANS*

*PARIS*

*PARIS*

*HOUVIN-HOUVIGNEUL*

*PARIS*

*ROSCOFF*

*TOULOUSE*

*REIMS*

*PARIS*

*35 Ille-et-Vilaine*

*75 Paris*

*38 Isère*

*42 Loire*

*69 Rhône*

*75 Paris*

*75 Paris*

*79 Deux Sèvres*

*44 Loire-Atlantique*

*72 Sarthe*

*75 Paris*

*75 Paris*

*62 Pas de Calais*

*75 Paris*

*29 Eure et Loire*

*31 Haute Garonne*

*51 Marne*

*75 Paris*