

L'ostéoporose chez l'enfant, encore méconnue

Annie Lavoie, Nathalie Alos

Résumé

Objectif : Revoir la documentation scientifique concernant le diagnostic, le traitement et la prévention de l'ostéoporose secondaire en pédiatrie.

Source des données : Une recherche sur Medline a été effectuée en utilisant les mots-clés suivants : pédiatrie, enfants, ostéoporose secondaire, ostéopénie, corticostéroïdes, bisphosphonates, alendronate, pamidronate, risédronate, acide zolédronique, masse et densité osseuses.

Résumé : L'enfance et l'adolescence sont des périodes cruciales pour la croissance osseuse. Le pic de masse osseuse s'acquiert dans les vingt premières années de vie. La présence d'une maladie chronique peut compromettre ce processus d'acquisition. L'ostéoporose est devenue une préoccupation chez les enfants souffrant de maladie chronique. Son dépistage chez l'enfant n'est cependant pas aussi facile qu'il ne l'est chez l'adulte. L'optimisation des apports calciques et de vitamine D, l'exercice physique régulier, la consommation réduite ou nulle de boissons gazeuses, de café ou de tabac font partie des recommandations pour une bonne santé osseuse, indépendamment de l'âge. En pédiatrie, la prise en charge de l'ostéoporose secondaire reste expérimentale et devrait être réservée à des études cliniques interventionnelles.

Conclusion : La connaissance de l'histoire naturelle des changements induits dans le développement osseux par chaque pathologie chronique ou leur traitement est essentielle avant d'envisager des études de prévention ou d'intervention de l'ostéoporose en pédiatrie. Des études contrôlées sont donc nécessaires, tant pour caractériser le profil de perte osseuse chez les enfants atteints d'une maladie chronique que pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme des agents thérapeutiques.

Mots clés : ostéoporose, pédiatrie, bisphosphonates, corticostéroïde

Introduction

L'ostéoporose est généralement considérée comme une maladie de l'adulte. Elle affecte de 30 à 40 % des adultes de plus de 60 ans¹. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) relate que l'incidence de l'ostéoporose touche 15 % des femmes âgées entre 50 et 59 ans, 22 % de celles âgées entre 60 et 69 ans, 39 % des 70 à 79 ans et 70 % des

80 ans et plus. Au Canada, l'ostéoporose atteint 1,5 million de personnes de 50 ans ou plus, dont les deux tiers sont des femmes. Le pic de masse osseuse, décrit comme la quantité de tissu osseux la plus élevée atteinte en fin de puberté, est un déterminant majeur du risque d'ostéoporose. L'enfance et l'adolescence sont des périodes cruciales pour la formation du tissu osseux, puisque 90 % du pic de masse osseuse est acquis à 18 ans².

L'ostéoporose de l'enfance est un phénomène plutôt nouvellement reconnu. L'acquisition de la masse osseuse peut être altérée par de nombreuses maladies chroniques pédiatriques, notamment les pathologies inflammatoires rhumatismales et intestinales, la fibrose kystique, l'anorexie, diverses pathologies hématologiques ou cancers et leurs traitements.

La masse osseuse

La masse osseuse est notre squelette. Il est formé à la naissance mais subit deux processus dynamiques et cumulatifs qui sont la croissance osseuse et l'acquisition de masse osseuse durant l'enfance et l'adolescence. L'os est le site de trois différents processus : la croissance osseuse en longueur, le modelage (croissance en largeur) et le remodelage. Ces trois processus sont déterminants pour une croissance et une santé osseuse normales. Ils impliquent la formation d'os nouveau résultant en une augmentation de la masse osseuse et en la modification de la forme de l'os pour une adaptation constante de notre squelette au développement et aux contraintes exercées sur notre corps.

À l'âge adulte, seul le remodelage persiste. Lors de ce processus, la formation osseuse par les ostéoblastes suit la résorption produite par les ostéoclastes. Ce phénomène est indispensable au maintien de l'intégrité du squelette, car il veille à la réparation des microdommages osseux. Chez le jeune adulte, la résorption osseuse est compensée totalement par la formation nouvelle d'os. Plus tard, la résorption surpasse légèrement la formation

Annie Lavoie, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au CHU mère-enfant Sainte-Justine et professeure adjointe de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Nathalie Alos, M.D., est pédiatre endocrinologue au CHU Sainte-Justine et professeure adjointe de clinique à l'Université de Montréal

osseuse et explique la perte physiologique d'environ 1 % par an de notre masse osseuse après l'âge de 35 ans².

Le squelette est composé d'os trabéculaire et d'os cortical. L'os cortical représente 80 % de la masse du squelette et lui confère sa stabilité et sa fonction protectrice. Il est situé notamment sur la partie centrale des os longs. L'os trabéculaire représente 20 % du squelette et possède une fonction principalement métabolique étant donné sa grande surface de contact et sa proximité de la moelle. Les vertèbres et le bassin en contiennent beaucoup. Chacun des deux types d'os réagit différemment à l'influence des hormones, des cytokines, des médicaments, de l'activité physique et de l'âge. L'os trabéculaire est plus sensible à l'influence des cytokines et des corticostéroïdes tandis que l'os cortical répond davantage aux stimuli provenant de la parathormone (PTH) et de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D₃), forme active de la vitamine D^{2,3}.

Métabolisme osseux et équilibre phosphocalcique

C'est sous la forme d'hydroxyapatite que le calcium assure l'intégrité du squelette. Cet ion est aussi impliqué dans plusieurs processus biochimiques. Environ 99 % du calcium se retrouve dans le squelette⁴. Son homéostasie est finement contrôlée par la PTH, la 1,25-dihydroxyvitamine D et la calcitonine. Une diminution de la calcémie entraîne une augmentation de sécrétion de PTH. La PTH augmente la réabsorption de calcium dans les tubules rénaux distaux, provoque la résorption osseuse par la stimulation des ostéoclastes et stimule la synthèse de 1,25(OH)₂D₃ permettant l'augmentation de la calcémie³.

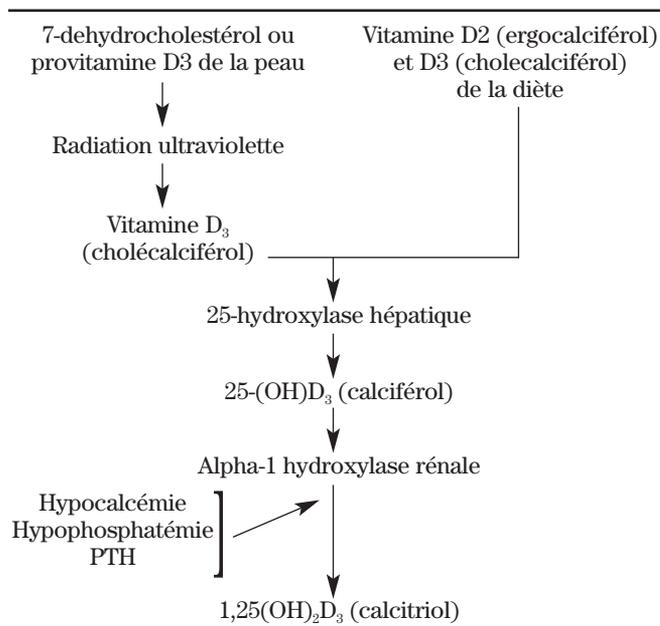
Quatre-vingt-cinq pour cent du phosphore est lié au calcium pour former divers cristaux comme l'hydroxyapatite ou le phosphate d'octacalcium du squelette. Le reste est sous forme inorganique dans le volume extracorporel et sous forme d'esters dans les tissus mous. L'homéostasie du phosphore est plus grossière que celle du calcium^{3,5}.

Vitamine D

La vitamine D a pour fonction première l'homéostasie calcique. Elle devient biologiquement active à la suite d'une série de transformations. Le métabolisme de la vitamine D est illustré à la figure 1. Le 7-dihydrocholestérol (7-DHC) de la peau et la vitamine D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalficérol) provenant de l'alimentation sont les sources de vitamine D. Le poisson gras et certains produits laitiers enrichis contiennent de la vitamine D, mais, règle générale, l'alimentation en procure peu.

Notre réserve de vitamine D dans l'organisme est sous la forme de 25(OH) D₃. La forme active de la vitamine D, la 1,25(OH)₂D₃, exerce son action en augmentant l'absorption intestinale du calcium et en aidant à la différenciation des ostéoclastes. La faible exposition aux rayons du soleil, l'application d'un écran solaire, la pigmentation

Figure 1. Métabolisme de la vitamine D^{2,3,5}



foncée de la peau et le vieillissement altèrent la synthèse cutanée de cholécalficérol³.

La PTH, la vitamine D active et la calcitonine ont des effets marqués sur le remodelage osseux. La PTH stimule à la fois la différenciation des ostéoclastes et la production osseuse par les ostéoblastes. La calcitonine inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Facteurs influençant l'acquisition de la masse osseuse chez l'enfant

L'acquisition de la masse osseuse est influencée par des facteurs propres à l'individu et par des facteurs externes. L'hérédité, le sexe et la race sont les facteurs génétiques dominants. Les facteurs génétiques expliquent plus de 65 % des variations interindividuelles du pic de masse osseuse.

Comme mentionné précédemment, le calcium et la vitamine D jouent un rôle majeur dans la minéralisation osseuse. Plusieurs études ont démontré une augmentation de la densité osseuse avec des suppléments de calcium en période prépubertaire^{6,7}. Cependant, il semble que ses effets varient selon le site (axial versus appendiculaire et métaphysaire versus diaphysaire). Le squelette axial comprend la cage thoracique et les vertèbres et le squelette appendiculaire, les membres. Étonnamment, le gain osseux en réponse aux suppléments de calcium est modeste en ce qui a trait aux vertèbres et au fémur proximal⁶.

Une étude à double insu et répartition aléatoire d'une durée d'un an incluant 149 filles prépubères âgées de 7,9±0,1 ans auxquelles on donnait un supplément quotidien de 850 mg de calcium élémentaire ou un placebo a montré une augmentation plus grande de la densité minérale

Tableau I: Apport quotidien de calcium élémentaire recommandé de toute source^{1,2,4,9}

Âge	Apport quotidien en calcium élémentaire recommandé par l'American Academy of Pediatrics et la National Academy of Sciences	Âge	Apport quotidien en calcium recommandé par le National Institute of Health
Naissance à 6 mois	210 mg	Naissance à 6 mois	400 mg
6 à 12 mois	270 mg	6 à 12 mois	600 mg
1 à 3 ans	500 mg	1 à 5 ans	800 mg
4 à 8 ans	800 mg	6 à 10 ans	800-1 200 mg
9 à 18 ans	1 300 mg	11 à 18 ans	1 200-1 500 mg

rale osseuse (DMO) du radius et du fémur (col, trochanter et diaphyse) que dans la région lombaire⁶. La DMO était mesurée par ostéodensitométrie ou absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA). Ainsi, selon ces résultats, les suppléments de calcium procureraient un bénéfice plus marqué sur l'os appendiculaire qu'axial. Lorsque les groupes sont divisés selon leur apport de base médian de calcium, on observe un gain de DMO plus grand chez les jeunes filles ayant un apport calcique de base inférieur à l'apport médian.

Quelques études ont par ailleurs démontré que la différence de densité minérale osseuse tend à s'amenuiser à l'arrêt du supplément calcique^{7,8}. Un apport calcique soutenu tout au long de l'enfance et de l'adolescence est probablement nécessaire au maintien du gain de DMO osseuse et à l'atteinte de la densité osseuse maximale.

La vitamine D est essentielle à l'absorption du calcium alimentaire et au maintien d'une calcémie optimale pour la minéralisation osseuse. Le taux sérique optimal de 25(OH)₂ D₃ devrait toujours être supérieur à 75 nMol/L⁹. L'apport quotidien recommandé au Canada est de 400 UI par jour de la naissance à 50 ans mais ne repose sur aucune étude populationnelle. Pour les enfants qui ont une peau foncée ou qui vivent au nord du 55° parallèle, il est recommandé d'augmenter cet apport à 800 UI par jour¹⁰.

L'optimisation des apports calcique et vitaminique ne suffit pas à elle seule à augmenter la masse osseuse. Le degré d'activité physique a une influence majeure sur la DMO. Les sports qui sollicitent des forces musculaires irrégulières (accélération et décélération subites) comme le soccer ou la gymnastique produiraient des effets plus marqués sur l'acquisition de la DMO^{1,9,11,12,13}. Deux études récentes contrôlées à répartition aléatoire, l'une chez les garçons prépubères âgés de 10,3±0,6 ans et l'autre chez les filles âgées de 9,9±0,6 ans, ont évalué l'effet de différentes activités de sauts sur la DMO osseuse^{14,15}. Dans la première étude, les garçons devaient exécuter une série de sauts variés de 10 à 12 minutes, trois fois par semaine pendant sept mois. On a mesuré la DMO par DEXA. On a observé une DMO des vertèbres lombaires et du trochanter significativement supérieure dans le groupe ayant subi l'intervention. L'apport calcique était de 853±379 mg dans le groupe témoin et de 840±416mg dans le groupe avec intervention. Dans la seconde étude, les filles exécutaient un exercice semblable de 10 minutes,

trois fois par semaine pendant 20 mois. La DMO des vertèbres lombaires et du col fémoral, évaluée par DEXA, était significativement plus élevée dans le groupe ayant subi l'intervention. L'apport calcique était de 907±363 mg dans le groupe témoin et de 899±478 mg dans le groupe subissant l'intervention. L'effet de l'exercice physique sur la DMO semble varier selon le stade de croissance; on ignore encore si les gains obtenus dans l'enfance persistent jusqu'à un âge avancé^{11,12}.

Le tabagisme, la consommation de caféine de même que des troubles hormonaux (hypogonadisme, déficit en hormone de croissance, hyperthyroïdie, etc.) sont associés à une DMO réduite. Certains médicaments, notamment les corticostéroïdes, l'héparine et les immunosuppresseurs, et certaines maladies, dont quelques-unes seront discutées plus loin, l'influencent aussi^{1,9}.

Diagnostic

L'ostéoporose se définit, selon l'OMS, comme un désordre caractérisé par la perte de masse osseuse et la détérioration de la microarchitecture trabéculaire du tissu osseux, ce qui accroît la fragilité osseuse et augmente le risque de fractures non traumatiques¹⁶. Les fractures non traumatiques ou celles causées par un traumatisme qui ne suffirait pas à fracturer l'os normal sont un signe clinique témoignant d'une faible résistance osseuse⁹.

Afin d'évaluer la DMO d'un adulte, on mesure la DMO lombaire et du col fémoral par DEXA (méthode de référence) et on la compare à la DMO moyenne d'une population normale de jeunes adultes de même sexe et de même race, correspondant au pic de masse osseuse. Un score T, soit le nombre d'écarts types séparant le résultat de celui de la population moyenne, compris entre -1,0 et -2,5 correspond à de l'ostéopénie. Un score T égal ou inférieur à -2,5 correspond à de l'ostéoporose⁹. Ce score n'est pas applicable à la population pédiatrique qui n'a pas encore atteint son pic de masse osseuse¹. Le score Z, quant à lui, permet de comparer la DMO d'un enfant à celle d'une cohorte d'enfants du même âge et du même sexe. Cependant, la plupart des données de score Z publiées comprennent des cohortes limitées dans chaque tranche d'âge et ne sont pas toujours divisées selon le sexe. Le fait de ne pas utiliser une référence spécifique pour le sexe peut mener à des erreurs de diagnostic². Aussi, la population de référence étant majoritairement caucasienne, la comparaison avec un patient d'un autre groupe ethnique

peut fausser le résultat. Alors que plusieurs études chez l'adulte démontrent une corrélation entre la DMO et le risque de fracture à des sites particuliers, une telle corrélation n'a pas été étudiée en pédiatrie. Le critère diagnostique d'ostéoporose que suggère l'OMS est un score $Z < -2,0$ avec une histoire de fracture¹⁷.

La DEXA est la technique privilégiée pour l'estimation du risque de fracture. C'est aussi la technique la plus utilisée en pédiatrie, malgré le fait qu'elle comporte plusieurs limites. D'abord, elle mesure une densité surfacique : le ratio contenu minéral osseux sur l'aire osseuse (g/cm^2), ce qui sous-estime la densité osseuse des enfants de taille plus petite. Les enfants atteints de maladie chronique sont souvent de petite stature et ont une maturation osseuse différente, ce qui influence aussi la masse osseuse². De plus, cette technique ne prend pas en considération les changements de forme de l'os avec l'âge.

Certains marqueurs biochimiques peuvent refléter le taux de renouvellement osseux. Par exemple, l'hydroxyproline et les pyridinolines urinaires ou les télopeptides du collagène (fragments de dégradation du collagène) sont associés à l'activité ostéoclastique (résorption osseuse). La phosphatase alcaline et l'ostéocalcine sérique, entre autres, sont des marqueurs de l'activité ostéoblastique (formation osseuse). Bien qu'elle puisse être utile pour suivre l'évolution de la maladie ou la réponse à un traitement, la mesure de ces marqueurs n'est pas effectuée de routine du fait de variations importantes avec l'âge, le sexe et la croissance chez l'enfant¹⁹.

Ostéoporose chez l'enfant

C'est le plus souvent dans le contexte d'une maladie chronique que l'ostéoporose pédiatrique est observée. L'ostéoporose primaire, présente notamment chez les patients atteints d'ostéogénèse imparfaite ou d'ostéoporose juvénile idiopathique, est plutôt rare.

Plusieurs maladies chroniques de l'enfance ont été associées à une incidence accrue d'ostéoporose et d'ostéopénie. Bon nombre d'entre elles ont en commun une nutrition déficiente, la présence de cytokines inflammatoires et l'usage de médicaments qui ont un impact important sur le métabolisme osseux. Toutefois, d'autres facteurs inhérents à la maladie elle-même peuvent contribuer à diminuer la qualité des os.

Corticostéroïdes

Parmi toutes les médications, les corticostéroïdes affectent de façon importante le métabolisme osseux. D'abord, ils ralentissent la formation osseuse en inhibant l'activité des ostéoblastes et en réduisant leur durée de vie. Ensuite, ils diminuent le transport du calcium à travers la muqueuse intestinale. Ils activent les ostéoclastes par la rupture d'équilibre entre l'ostéoprotégérine et le RANKL (*receptor activator of NF κ B ligand*)¹⁸. 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. Ceci est majoré par l'augmentation de la résorption osseuse secondaire à l'activation de la PTH^{2,18}.

La diminution de la calcémie secondaire aux corticostéroïdes 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. Finalement, ils diminueraient la force musculaire, donc le stress sur l'os, stimulus de la formation et du remodelage osseux^{2,19}.

On estime que 30 à 50 % des adultes exposés à une dose quotidienne supérieure à 7,5 mg d'équivalent prednisone pendant plus de trois mois développeront de l'ostéoporose^{2,19}. Pour la population pédiatrique, peu de données sont disponibles. On estime cependant que la perte de masse osseuse est rapide : de l'ordre de 12 % pendant les trois premiers mois d'une corticothérapie, puis d'environ 3 % par année ensuite²⁰. Des auteurs ont mesuré des marqueurs biochimiques et la DMO chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë. Ils ont observé des taux abaissés d'ostéocalcine (marqueur de la formation osseuse) et de 25-hydroxyvitamine D, la première anomalie étant particulièrement marquée au troisième jour du traitement d'induction, à la suite de l'administration de hautes doses de corticostéroïdes²¹.

Les corticostéroïdes affectent préférentiellement l'os trabéculaire. Comme déjà mentionné, nous rappelons que le contenu en os trabéculaire varie selon le site squelettique étudié. Les vertèbres, suivies du fémur proximal et du radius distal sont les sites qui en contiennent le plus, dans l'ordre^{18,22,23}.

Peu d'études ont illustré l'impact des corticostéroïdes chez l'enfant en croissance. Une expérience animale a démontré une diminution de la minéralisation de l'os trabéculaire vertébral de même qu'un ralentissement de l'ossification corticale²⁴. Des études sur de petits groupes d'enfants souffrant de syndrome néphrotique suggèrent une diminution, parfois non significative cependant, de la densité trabéculaire, corticale et de la force musculaire par les corticostéroïdes^{25,26}. Une étude incluant des enfants âgés de quatre à 18 ans atteints d'une maladie inflammatoire intestinale a démontré une réduction de la DMO dans la région lombaire corrélée avec la dose cumulative de prednisolone²⁷.

Bien sûr, le risque d'ostéoporose ou de déminéralisation osseuse inhérent à la maladie elle-même et la pharmacogénétique des corticostéroïdes interfèrent dans l'identification d'une dose seuil quotidienne ou cumulative¹⁹. Cent dix-neuf sujets, âgés de 5 à 25 ans et souffrant de la maladie de Crohn, ont pris part à une étude qui visait à identi-

fier leurs facteurs de risque de faible DMO. Parmi ceux-ci, on a observé qu'une dose quotidienne de plus de 7,5 mg d'équivalent prednisone, qu'une dose cumulative de plus de 5 000 mg ou qu'une exposition supérieure à douze mois étaient associés de façon significative à un score Z de DMO inférieur à $-1,0^{28}$.

L'effet des corticostéroïdes inhalés sur la DMO des enfants est encore controversé. On a rapporté une réduction des taux d'ostéocalcine, mais celle-ci n'a pas encore pu être identifiée comme un facteur prédictif d'ostéoporose²³. Par ailleurs, une étude prospective contrôlée d'une durée de 24 mois effectuée chez 174 enfants de six à 14 ans a comparé l'effet de la fluticasone 200 à 400 mcg/jour au nédocromil sur la DMO vertébrale et fémorale. Au terme de l'étude, aucune différence entre les deux groupes n'a été identifiée et, paradoxalement, une tendance vers une DMO supérieure chez les enfants ayant reçu de la fluticasone a été notée²⁹. Ces résultats suggèrent que le contrôle de la maladie a un impact positif sur l'acquisition de la masse osseuse. D'autres auteurs avancent qu'il est possible que les corticostéroïdes inhalés contribuent à augmenter sensiblement le risque d'ostéoporose, particulièrement chez les patients qui ont d'autres facteurs de risque ou utilisent d'autres formes de corticothérapie²³. D'autres traitements sont connus pour avoir un impact néfaste sur l'acquisition de la masse osseuse, notamment l'héparine, les chimiothérapies, dont le méthotrexate, et les anticonvulsivants.

Maladies inflammatoires intestinales

Une faible DMO est souvent une complication observée chez les adultes souffrant d'une maladie inflammatoire intestinale. Une étude canadienne a été réalisée en comparant 6 027 sujets adultes atteints d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse, âgés respectivement de $36,3 \pm 16,7$ ans et de 42 ± 18 ans, avec 60 270 témoins sans maladie inflammatoire intestinale. Une incidence significativement plus élevée de fractures des vertèbres, de la hanche, du poignet et de l'avant-bras de même que des côtes chez les patients avec maladie inflammatoire intestinale a été identifiée comparativement aux témoins avec un taux de fractures global 41 % plus élevé ($p < 0,001$)³¹.

Les 119 patients de cinq à 25 ans atteints de la maladie de Crohn de l'étude de Semeao et coll. présentaient un score Z moyen de DMO de $-1,48$, donc diminué²⁸. Les sujets avaient, notamment, été exposés à une dose moyenne d'équivalent prednisone de $0,48 \pm 0,34$ mg/kg/jour pour une période $19,1 \pm 23,5$ mois. Toutefois, cette étude ne présentait aucune donnée sur la consommation de calcium et de vitamine D. Une seconde étude de 55 enfants âgés entre quatre et 18 ans souffrant de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse a démontré un score Z de DMO totale de $-0,95 \pm 1,22$ ($p < 0,001$) lorsque comparé à un groupe témoin apparié pour le sexe et l'âge, 12 mois après leur entrée dans l'étude²⁷. Vingt des 55 patients n'avaient jamais reçu de corticostéroïdes et 17 n'en ont pas reçu pendant l'étu-

de. Les deux études précédentes démontrent que les enfants souffrant d'une maladie inflammatoire intestinale ont une minéralisation osseuse réduite. Bien qu'une corrélation entre la prise de corticostéroïdes et une DMO abaissée ait été trouvée par les deux précédents groupes, il est important de noter la proportion appréciable d'enfants n'ayant jamais été exposés à cette classe pharmacologique avant le début de l'étude. Cela illustre un processus de perte osseuse plus complexe.

Les causes d'ostéopénie et d'ostéoporose dans la maladie inflammatoire intestinale sont multiples. L'état nutritionnel altéré des patients causé par la malabsorption et les pertes accrues peuvent contribuer à réduire la DMO. Les cytokines inflammatoires agissent, elles aussi, sur le métabolisme osseux en augmentant l'activité ostéoclastique. Le TNF-alpha induit la différenciation des ostéoclastes et inhibe celle des ostéoblastes. Un déficit en vitamines liposolubles (vitamines D et K) relié à une malabsorption des lipides ou à une altération de la flore du côlon pourrait altérer la minéralisation osseuse. Finalement, l'usage des corticostéroïdes est un facteur important³².

Cancers, greffe de moelle osseuse et transplantation d'organes

L'ostéoporose est une morbidité observée plus souvent chez des enfants atteints d'un cancer ou ayant reçu une transplantation d'organe dans l'enfance. La maladie, la chimiothérapie intensive, l'irradiation, un niveau d'activité physique diminué, une nutrition déficiente, l'usage de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs et un retard pubertaire contribuent à la réduction de la DMO^{1,33}. À noter qu'actuellement, un individu sur 900 est un survivant de cancer pédiatrique.

Les agents immunosuppresseurs comme la cyclosporine, le méthotrexate et le tacrolimus contribuent aussi à la déminéralisation osseuse. Les hautes doses de chimiothérapie utilisées dans la préparation de la greffe de moelle osseuse affectent directement la viabilité des ostéoblastes, probablement dérivés des cellules souches hématopoïétiques^{33,34}. En pédiatrie, le cancer le plus fréquent est la leucémie lymphoblastique aiguë. Le taux de guérison continue de s'améliorer et était d'environ 80 % en 2001. Le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë est d'une durée de deux ans et inclut l'administration de prednisone ou de dexaméthasone, de vincristine, d'asparaginase, de méthotrexate, de 6-mercaptopurine avec ou sans doxorubicine, selon le niveau de risque de rechute (standard, élevé ou très élevé). Les survivants atteignant l'âge adulte deviennent plus nombreux. La morbidité osseuse peut exister au diagnostic, apparaître lors du traitement ou se développer beaucoup plus tard. Les causes de diminution de la DMO se retrouvent parmi celles mentionnées précédemment en plus de l'invasion de l'os par des cellules leucémiques. Atkinson et coll. ont recruté 56 enfants dès le diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë²¹. Au terme du sixième mois de traitement, ils ont observé une réduction du score

Z de DMO chez 47 % des 40 enfants pour lesquels on a mesuré la DMO. Au terme de deux ans, 39 % de ces enfants avaient eu des fractures et 83 % souffraient d'ostéopénie.

Fibrose kystique

La fibrose kystique est la maladie génétique récessive la plus répandue chez les Caucasiens; l'espérance de vie des gens qui en sont atteints ne cesse d'augmenter, la durée médiane de survie dépassant maintenant la trentaine. C'est ainsi que l'on voit apparaître des séquelles à long terme, notamment l'ostéoporose. L'étiologie de l'ostéoporose chez les gens atteints de cette maladie est multifactorielle et inclut notamment l'usage de corticostéroïdes (davantage utilisés chez les patients ayant eu une greffe pulmonaire ou hépatique), la malabsorption de la vitamine D, l'inflammation, la malnutrition, le retard pubertaire et la réduction d'activité physique.

Dans une étude descriptive canadienne, 40 adultes atteints de fibrose kystique ont subi un test DEXA de la colonne lombaire et du col du fémur³⁵. Trois des sujets inclus avaient subi une greffe d'organe à l'entrée dans l'étude. L'apport calcique et vitaminique était jugé adéquat pour une majorité de sujets (seulement six recevaient moins de 500 mg de calcium élémentaire et tous prenaient des suppléments de vitamine D). On a observé que 40 % d'entre eux avaient un score T entre -1,0 et -2,5 et que 20 % avaient un score T inférieur à -2,5, et ce, à un ou plusieurs sites.

Il y a peu d'études pédiatriques sur le sujet. Celle comportant le plus grand nombre de patients est une étude regroupant 70 sujets, dont 40 enfants d'âge moyen de 12,4 ans (6 à 19 ans)³⁶. Leurs apports calciques étaient de 204 ± 155 mg et les apports en vitamine D étaient de 173 ± 107 U quotidiennement. Fait à noter, aucun des enfants n'avait subi de transplantation d'organe ou été exposé à des corticostéroïdes systémiques. Leur poids et leur taille ne différaient pas d'une population normale de même âge. De plus, leur fonction pulmonaire était, somme toute, peu atteinte avec un volume expiratoire moyen en une seconde (VEMS) à 95 % (médiane 97 %; écart 38-130 %) et une capacité vitale forcée moyenne de 97 % (médiane 97 %; écart 56-139 %) des valeurs prédites. Les scores Z de DMO vertébrale et du col fémoral se sont avérés statistiquement abaissés par rapport à ceux d'une population normale, étant respectivement de $-0,7 \pm 1,0$ et de $-0,3 \pm 0,9$. Bien sûr, une étude de plus grande envergure serait requise, mais ces résultats laissent croire que le processus de minéralisation osseuse peut être affecté même chez des patients ayant une croissance normale et une forme moins grave de la maladie.

Prise en charge

Prévention

Afin de favoriser l'atteinte d'une densité osseuse maximale, malgré la présence d'une maladie chronique affectant négativement le métabolisme osseux, il est primor-

dial d'évaluer la présence de facteurs de risque modifiables. Chez les enfants à risque de développer un déficit de DMO, il importe de fournir un apport calcique correspondant à 100 % des quantités recommandées (voir Tableau I) et un apport en vitamine D de 400 à 800 UI par jour, toutes sources confondues (suppléments et sources alimentaires). Un programme d'exercice régulier avec impact (soccer, ballon panier, gymnastique, etc.) doit être encouragé, en respectant les limites de l'enfant^{1,18,33,37}. Les lignes directrices canadiennes du traitement de l'ostéoporose, qui s'adressent surtout aux adultes, suggèrent une durée de 30 minutes ou plus, trois fois par semaine¹¹.

Le lait est la source alimentaire la plus importante de calcium et de vitamine D. Il est à noter que la vitamine D n'est pas présente naturellement dans le lait de vache et qu'elle y est ajoutée au Canada. Le lait de vache commercial contient environ 90 UI de vitamine D et 300 mg de calcium élémentaire par 250 ml. Le lait de soya contient généralement 80 UI de vitamine D et environ 300 mg de calcium élémentaire par 250 ml.

La consommation de tabac et d'alcool est découragée de même que celle de boissons gazeuses, riches en phosphates qui précipitent avec le calcium alimentaire et diminuent son absorption. Il importe aussi de détecter et de corriger un trouble hormonal (hypogonadisme, déficit en hormone de croissance, hyperthyroïdie) sous-jacent à la maladie de base^{18,33}.

En ce qui concerne la prévention de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes, les mesures mentionnées ci-dessus demeurent pertinentes. En plus, on recommande d'optimiser les apports en vitamine D et en calcium, de viser la dose minimale efficace de glucocorticoides et d'effectuer un sevrage dès que possible. L'exercice physique dans la mesure du possible doit être encouragé dans le but de conserver le plus possible la force musculaire. On recommande aussi de doser la 25-hydroxyvitamine D et de la maintenir à la limite supérieure¹⁸. Chez l'adulte, les bisphosphonates en prévention sont utilisés, mais cela n'est pas le cas en pédiatrie. Avant d'envisager une même pratique en pédiatrie, il est essentiel de connaître l'histoire naturelle de l'effet des corticostéroïdes sur l'os en croissance.

Traitement

En pédiatrie, il n'existe aucune ligne directrice pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose. Actuellement, on procède plutôt à une évaluation au cas par cas. De plus, aucun des produits commercialisés n'a l'indication chez ce groupe d'âge.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont parmi les agents antirésorption les plus étudiés. Ils sont connus depuis le 19^e siècle, où ils servaient d'agents anticalcaires et de détartrants industriels. Ils sont des analogues synthé-

tiques du pyrophosphate, un inhibiteur naturel de la résorption osseuse^{20,38}.

Ils ont une grande affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite osseux et interfèrent avec le recrutement, la différenciation et l'activité des ostéoclastes. Il en résulte une suppression de la résorption osseuse et une augmentation de l'apoptose des ostéoclastes. On retrouve maintenant trois générations de bisphosphonates : l'édidronate appartient à la première, le pamidronate et le clodronate, à la seconde et l'ibandronate, le risédronate, l'alendronate et le zolédronate, à la troisième²⁰. Ils diffèrent par leur puissance et leur mode d'administration. Le remodelage osseux sous-entend un cycle où s'alternent la résorption et la formation osseuse. Les bisphosphonates diminuent le taux de remodelage en diminuant l'activité des ostéoclastes et augmentent la DMO en remplissant les espaces de remodelage d'os nouveau^{38,39}. Les bisphosphonates se déposent dans les zones où la formation et la résorption osseuses sont les plus actives. Leur demi-vie osseuse est très longue (plus d'un an – jusqu'à dix ans pour l'alendronate) comparativement à leur demi-vie plasmique (quelques heures)⁴⁰.

Jusqu'à récemment, leur usage en pédiatrie a surtout été restreint à des enfants ayant une ostéogenèse imparfaite grave, car on craignait leurs effets sur le remodelage osseux d'un os en croissance²⁰. Ces craintes avaient été soulevées par des défauts de minéralisation entraînant rachitisme, ostéomalacie et fractures chez des animaux traités avec l'édidronate, mais pas avec les autres bisphosphonates³⁹. L'élargissement des plaques de croissance et la sclérose des métaphyses et épiphyses ont été rapportés dans les études pédiatriques³⁷. Ces trouvailles sont une conséquence de la diminution du remodelage; elles seraient apparemment sans impact clinique et disparaîtraient après l'arrêt du traitement^{20,41}.

Le pamidronate est le bisphosphonate qui a été le plus étudié jusqu'à ce jour en pédiatrie. La posologie utilisée varie d'une étude à l'autre. L'étude de Glorieux et coll. est celle ayant inclus le plus grand nombre de patients avec 30 enfants âgés de trois à 16 ans, tous souffrant d'ostéogenèse imparfaite grave⁴². Le but de l'étude était d'évaluer les effets du pamidronate chez ces enfants. Les enfants recevaient tous du pamidronate intraveineux 0,5 à 1 mg/kg par jour selon l'âge, trois jours par cycle, chaque cycle étant répété aux quatre à six mois sur une durée de un, trois ou cinq ans. Cette dose était inspirée de la dose utilisée pour la maladie de Paget chez l'adulte^{17,42,43}. Ils ont observé une amélioration significative du score Z pour la DMO, passant de $-5,3 \pm 1,2$ à $-3,4 \pm 1,5$ ($p < 0,001$). Le traitement semble avoir amélioré la vitesse de croissance, et 16 enfants ont vu une amélioration de leur mobilité et une diminution de leur douleur osseuse significatives. L'intervalle entre les cycles a depuis été modifié et est, en pratique, de deux à quatre mois. Ce schéma est le plus souvent utilisé dans le traitement de l'ostéoporose secondaire en pédiatrie.

Le remodelage sert à réparer les microdommages qui surviennent à la suite de mouvements physiologiques répétés. Des études animales utilisant des doses de bisphosphonates supérieures aux doses utilisées chez l'humain ont révélé une accumulation de microdommages de même qu'une réduction de la solidité de l'os devenu ostéopétrotique³⁹.

Les bisphosphonates demeurent cloisonnés dans l'os pendant plusieurs mois, voire des 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 inconnu. Tous ces facteurs sont aussi à considérer lorsque l'on prend la décision de les utiliser chez une adolescente³⁹. Pour toutes ces raisons, l'utilisation des bisphosphonates dans la population pédiatrique devrait être réservée aux enfants et aux adolescents gravement affectés par le déficit osseux seulement après avoir essayé les différentes mesures disponibles, et ce, tant que des études cliniques mesurant les bénéfices et la sécurité à long terme n'ont été réalisées.

Études pédiatriques avec les bisphosphonates pour l'ostéoporose secondaire

La documentation scientifique sur l'utilisation des bisphosphonates en pédiatrie est constituée principalement de rapports de cas et de petites études non contrôlées. Une étude multicentrique prospective incluant 38 enfants atteints de diverses maladies inflammatoires rhumatismales (arthrite rhumatoïde juvénile, lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, etc.) a évalué l'effet sur la masse osseuse de l'alendronate 5 mg (< 20 kg) ou 10 mg (> 20 kg) par voie orale par jour pendant un an⁴⁴. Les critères d'inclusion étaient un score Z de DMO vertébrale inférieur à -1,5 et une histoire de fracture de fragilisation ou un score Z de DMO vertébrale < -1,5 et une corticothérapie continue depuis au moins six mois. Ils étaient comparés à un groupe témoin de 38 enfants souffrant des mêmes maladies, mais moins gravement atteints (pas de prise de corticostéroïdes ni d'histoire de fracture de fragilisation). Aucun supplément vitaminique ou calcique n'était fourni, mais il était suggéré aux parents d'en augmenter l'apport pour atteindre les besoins nutritionnels recommandés. Les auteurs ont observé une augmentation de la DMO de $14,9 \pm 9,8$ % ($p < 0,002$ c. la valeur de base) dans le groupe traité et aucune augmentation significative dans le groupe témoin. Aucune donnée sur la douleur n'a été rapportée, et les auteurs mentionnent qu'aucun des patients recevant l'alendronate n'a subi de nouvelle fracture pendant l'étude, mais ils omettent de préciser ce qu'il en est du groupe témoin. Chez les 14 sujets prépubères recevant de l'alendronate, on a observé des bandes sclérotiques sur les métaphyses des membres inférieurs. On mentionne que ces trouvailles n'ont pas influencé la croissance ou occasionné de problèmes fonctionnels. De l'inconfort gastrique a été fréquemment rapporté et un cas d'érosion oesophagienne. Un patient n'ayant pas été inclus dans l'analyse a abandon-

né après seulement quelques jours de traitement, car il souffrait d'intenses douleurs osseuses, qui ont disparu à l'arrêt de l'alendronate.

Récemment, une étude en double insu à répartition aléatoire a voulu évaluer l'effet de l'alendronate 1 à 2 mg/kg/dose, une fois par semaine (dose arrondie à 40 ou 80 mg selon le poids) pendant douze mois sur la DMO vertébrale et fémorale et la vitesse de croissance⁴⁵. Vingt-deux sujets âgés de 4,4 à 17,2 ans, sous corticothérapie à long terme pour des maladies telles que l'arthrite juvénile ou le lupus érythémateux disséminé, ont été regroupés. Au terme de l'étude on a remarqué une augmentation non significative de la DMO qui semblait plus marquée dans le groupe sous alendronate et une vitesse de croissance comparable dans les deux groupes. Quatre patients ont abandonné l'étude (trois dans le groupe placebo) et n'ont pas été inclus dans les analyses; comme la taille de l'étude est réduite, cette conduite a certainement eu un impact appréciable sur la qualité des données recueillies. Aucun patient n'a abandonné pour cause d'effet indésirable et aucun effet hématologique, rénal ou hépatique n'est survenu.

La seule étude à répartition aléatoire à double insu contrôlée par placebo utilisant le pamidronate intraveineux dans le traitement de l'ostéoporose secondaire a été effectuée chez six paires d'enfants souffrant de paralysie cérébrale. On a mesuré l'effet du pamidronate intraveineux à raison de cycles de trois jours à 1 mg/kg/jour, répétés aux trois mois pendant un an⁴⁶. Tous recevaient des suppléments de calcium élémentaire de 1000 mg et de vitamine D de 400 UI quotidiennement. Tous avaient un score Z de DMO du fémur proximal inférieur à -2, le fémur proximal étant un meilleur site de mesure dans cette population. Tous, sauf un patient, avaient une histoire de fracture de fragilisation. Le score Z du groupe traité est passé de $-4 \pm 0,6$ à $-1,8 \pm 1$, tandis qu'il est demeuré pratiquement inchangé dans le groupe contrôle. Aucune anomalie de minéralisation et de remodelage n'a été décelée par radiographie. Une réaction fébrile est survenue au premier cycle chez deux des six patients traités. Aucune étude utilisant le risédronate chez des enfants souffrant d'ostéoporose ou d'ostéopénie n'a été trouvée.

Récemment, une étude évaluant l'innocuité à court terme de l'acide zolédronique intraveineux chez 34 enfants âgés de deux à 17 ans souffrant de maladies osseuses variées (nécrose avasculaire, maladie de Perthes, ostéoporose secondaire aux corticostéroïdes, syndrome de McCune-Albright) a été publiée⁴⁷. On a mesuré les effets métaboliques et cliniques des première, deuxième et troisième doses. Les doses administrées étaient de 0,02 à 0,025 mg/kg/dose pour deux doses, à six semaines d'intervalle, et de 0,05 mg/kg pour la troisième dose, six semaines après la deuxième dose puis aux trois mois par la suite. Ces doses sont inspirées de celles utilisées dans l'hypercalcémie maligne chez l'adulte. Quarante-neuf pour cent des patients ont présenté un syndrome grippal et 68 %, de la fièvre, 24 à 48 heures après la pre-

mière dose. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie ont été observées chez 74 et 82 % d'entre eux, respectivement.

Les résultats obtenus avec les bisphosphonates, plus particulièrement le pamidronate et l'alendronate, semblent prometteurs. Cependant, des études contrôlées avec placebo avec un suivi à plus long terme sont nécessaires. À ce jour, les bisphosphonates devraient être réservés aux enfants gravement affectés par une ostéoporose symptomatique (fracturaire) grave. Ces enfants devraient tous être inclus dans des protocoles ou des études cliniques avec suivi à long terme par des médecins familiarisés avec l'utilisation de telle médication. Lorsque la décision d'utiliser un bisphosphonate est prise, les schémas thérapeutiques à ce jour rapportés sont : le pamidronate intraveineux à raison de 0,5 à 1 mg/kg/dose avec une dose cumulative ne dépassant pas 9 mg/kg/an ou l'alendronate, selon les caractéristiques du patient^{420,46,47}. Les doses suggérées d'alendronate sont de 5 mg une fois par jour ou 35 mg une fois par semaine pour les enfants de 30 kg ou moins et de 10 mg une fois par jour ou 70 mg une fois par semaine pour les plus de 30 kg. Certains débutent par le pamidronate puis le remplacent par l'alendronate lorsque l'amélioration avec le premier est appréciable⁴⁸. À cela, on ajoute qu'un apport adéquat en calcium et en vitamine D est toujours nécessaire (voir Tableau I). La durée du traitement demeure inconnue³⁹.

Une DMO par DEXA répétée après un an de traitement est recommandée pour évaluer la réponse thérapeutique et juger du besoin de poursuivre ou non. On suggère d'interrompre le traitement lorsqu'il y a normalisation du score Z de DMO ou qu'il y a absence de réponse³⁸.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques sont peu nombreux. Parmi ceux-ci notons une réaction pseudo-grippale à l'administration du pamidronate intraveineux (frissons, fièvre, céphalée), l'oesophagite avec les formes orales, de l'hypocalcémie et de l'hypophosphatémie transitoires suivies d'une hyperparathyroïdie secondaire et d'une augmentation de la vitamine D active, une leucocytose transitoire et l'apparition de bandes sclérotiques paramétaphysaires disparaissant à l'arrêt du traitement^{20,38,39}.

Calcitonine

La calcitonine est une hormone présente à l'état naturel. Elle exerce une action inhibitrice sur les ostéoclastes. Elle ne peut pas être administrée par voie orale étant donné sa nature peptidique. La calcitonine de poisson a un effet plus puissant sur l'humain que la calcitonine humaine; c'est pour cette raison que l'on utilise la calcitonine de saumon synthétique⁹.

Très peu d'essais pédiatriques ont étudié la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose⁹. Une étude effectuée chez 60 sujets souffrant d'ostéoporose ou d'ostéopénie et âgés de $13,4 \pm 4,3$ ans au moment de leur transplantation

rénale a démontré une amélioration de la DMO dans le groupe recevant de la calcitonine⁴⁹. Cependant, puisque c'est le score T qui a été utilisé pour déterminer l'état de la DMO des sujets, on peut remettre en question l'interprétation des résultats de même que la sélection des sujets.

Autres traitements

Le fluor qui stimule l'activité ostéoblastique, la parathormone synthétique qui aurait des effets anabolisants et la vitamine K sont d'autres options thérapeutiques qui n'ont pas encore fait l'objet de beaucoup d'attention en pédiatrie. La PTH synthétique, du fait du risque possible d'ostéosarcome secondaire, n'est pas retenue comme agent thérapeutique actuellement.

Discussion

L'acquisition de la masse osseuse a lieu pendant l'enfance et l'adolescence. Il y a de fortes raisons de croire que la présence d'une maladie chronique pendant cette période compromet la quantité et la qualité de la masse osseuse à la vie adulte^{30,31}. Malheureusement, encore peu d'études épidémiologiques ont clairement défini l'évolution de la DMO des enfants atteints de maladie chronique ou de cancer jusqu'à l'âge adulte. Y a-t-il un moment crucial où la perte osseuse sera plus grande ou irréversible? Quel est le profil des patients qui verront leur DMO diminuer de façon plus importante? Quel est le taux de récupération selon l'âge et le stade pubertaire?

La variabilité dans l'interprétation des résultats de DMO et des méthodes utilisées rend difficile l'interprétation des études. Par exemple, l'absence de considération d'un retard statural ou pubertaire de même que la variation de la composition corporelle peuvent fausser l'interprétation de la mesure de densité osseuse chez les enfants atteints de pathologie chronique. Il est nécessaire que le diagnostic de l'ostéopénie et de l'ostéoporose pédiatriques s'uniformise et se raffine pour assurer une meilleure caractérisation du métabolisme osseux de l'enfant malade et une prise en charge efficace.

Outre les mesures nutritionnelles et d'hygiène de vie, aucune thérapie n'est à ce jour ouvertement appuyée pour le traitement de l'ostéoporose pédiatrique secondaire. Les bisphosphonates représentent une option intéressante et potentielle chez les enfants atteints de maladie chronique dans l'objectif d'optimiser le gain de masse osseuse et le pic maximal, certes, mais aussi de réduire le risque de fracture pathologique dont les conséquences sont appréciables. Cependant, des études contrôlées à répartition aléatoire doivent être effectuées chez les différentes populations susceptibles de bénéficier de cette classe thérapeutique afin de décrire leur effet à court et surtout à long terme. Aussi, on doit déterminer les doses minimales adéquates des différentes molécules disponibles, identifier la durée de traitement optimale et déterminer quels seront les patients chez qui le bénéfice des bisphosphonates sera le plus grand.

Conclusion

Il est clair que des études contrôlées sont nécessaires, tant pour caractériser le profil de perte osseuse et l'épidémiologie des fractures chez les enfants atteints de maladie chronique que pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des agents thérapeutiques. Pour le moment, les mesures de prévention sont à encourager et à divulguer. Apports adéquats en calcium et en vitamine D, activité physique et saines habitudes de vie demeurent la base d'une bonne santé osseuse, chez les enfants malades comme chez les enfants en santé.

Pour toute correspondance :
Annie Lavoie
Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Tél. : 514-345-4603
Télé. : 514-345-4820
Courriel : annie.lavoie.hs@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Objective: To review the scientific literature concerning the diagnosis, treatment and prevention of pediatric secondary osteoporosis.

Data selection: A Medline search was conducted using the following key words: pediatric, children, secondary osteoporosis, osteopenia, corticosteroids, bisphosphonates, alendronate, pamidronate, risedronate, zoledronic acid, mass and bone mineral density.

Summary: Childhood and adolescence are crucial periods for bone growth. The peak of bone mass development occurs in the first twenty years of life. The presence of a chronic disease can compromise the development process. Osteoporosis has become a concern in children suffering from chronic diseases. However, its screening in children is not as feasible as it is in adults. The optimization of calcium and vitamin D intake, regular physical exercise, reduced or no consumption of soft drinks, coffee or tobacco are part of the recommendations for good bone health, independent of age. In pediatrics, treatment of secondary osteoporosis is still experimental and should be restricted to a clinical trial setting.

Conclusion: Knowledge of the natural course of bone development and of the associated changes induced by chronic conditions or their treatment is essential prior to planning studies in the prevention or treatment of pediatric osteoporosis. Controlled studies are thus necessary to better characterize bone loss in children who have chronic diseases and to evaluate the long term safety and efficacy of therapeutic agents.

Key words: osteoporosis, pediatric, bisphosphonates, corticosteroids.

Références

1. Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in pediatrics. *Pediatr Rev* 2001;22:56-65.
2. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:143-73.
3. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S3-15.
4. Baker SS, Cochran WJ, Flores CA, Georgieff, MK, Jacobson MS, Jaksic T et coll. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 1999;104(5 Pt 1):1152-7.
5. Chesney RW. Metabolic bone disease. Dans: Resnik D, dir. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 3^e ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995, p. 2341-48.
6. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G et coll. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997;99:1287-94.
7. Johnston CC, Jr., Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC et coll. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-7.
8. Lee WT, Leung SS, Leung DM, Wang SH, Xu YC, Zeng WP et coll. Bone mineral acquisition in low calcium intake children following the withdrawal of calcium supplement. *Acta Paediatr* 1997;86:570-6.
9. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004;89-90: 611-4.
10. Société canadienne de pédiatrie. 2005. La vitamine D. dans *Site de Soins de nos enfants.cps.ca* <http://www.soinsdenosenfants.cps.ca/grossesse/vitamineD.htm> (site visité le 7 avril 2005).
11. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl):S1-34.
12. MacKelvie KJ, Khan KM, McKay HA. Is there a critical period for bone response to weight-bearing exercise in children and adolescents? A systematic review. *Br J Sports Med* 2002;36:250-7.
13. Frost HM, Schonau E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:571-90.
14. MacKelvie KJ, McKay HA, Petit MA, Moran O, Khan KM. Bone mineral response to a 7-month randomized controlled, school-based jumping intervention in 121 prepubertal boys: associations with ethnicity and body mass index. *J Bone Miner Res* 2002;17:834-44.
15. MacKelvie KJ, Khan KM, Petit MA, Janssen PA, McKay HA. A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomized controlled trial in girls. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):e447.
16. World Health Organization. 2000. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group (WHO technical report series; 921). Geneva: World Health Organization. http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB114/B114_13-fr.pdf (site visité le 4 janvier 2005).
17. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. *J Pediatr* 2003;142:417-23.
18. Bianchi ML. Glucocorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcif Tissue Int* 2002;70:384-90.
19. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 2004;26:1-14.
20. Kone Paut I, Gennari JM, Retornaz K, Jouve JL, Bollini G. Bisphosphonates in children: present and future. *Arch Pediatr* 2002;9:836-42.
21. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:35-9.
22. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
23. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78.
24. Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J et coll. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:429-36.
25. Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8:667-70.
26. Tenbrock K, Kruppa S, Mokov E, Querfeld U, Michalk D, Schoenau E. Analysis of muscle strength and bone structure in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000;14:669-72.
27. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-94.
28. Semeao EJ, Jawad AF, Stouffer NO, Zemel BS, Piccoli DA, Stallings VA. Risk factors for low bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *J Pediatr* 1999;135:593-600.
29. Roux C, Koltan S, Desfougères JL. Long term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003;111:8-13.
30. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003;125:1591-7.
31. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
32. Harpavat M, Keljo DJ, Regueiro MD. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:218-24.
33. Mattano LA, Jr. Strategic approaches to osteoporosis in transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8 Suppl 5:51-5.
34. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 2001;6:278-85.
35. Brenckmann C, Papaioannou A, Freitag A, Hennessey R, Hansen S, Ioannidis G et coll. Osteoporosis in Canadian adult cystic fibrosis patients: a descriptive study. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:13.
36. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:688-93.
37. Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:397-409.
38. Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:687-702.
39. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003;162:735-51.
40. Drugdex editorial staff eds. Alendronate (Drug Evaluation monograph). In: *Drugdex Information System. Micromedex Healthcare Series, Thomson Micromedex. Colorado* (edition expires 12/2005).
41. Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J Pediatr* 1999;134:264-7.
42. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.
43. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK. Low-dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:887-92.
44. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A et coll. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960-6.
45. 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. *Rheumatology* 2005;44:813-18.
46. Henderson RC, Lark RK, Keckskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2002;141:644-51.
47. Hogler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr* 2004;145:701-4.
48. Dupuis L, Chionglo M, Chong D, Drynan-Arsenault J. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. Dans : *The 2004-2005 Formulary of drugs*. 23^e ed. The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, 2004, p. 244-7.
49. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA. Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. *Pediatr Transplant* 2004;8:357-61.