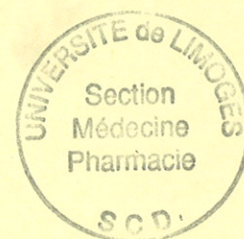


UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004



THESE N° 148/1

**EVALUATION DES BISPHOSPHONATES
DANS LES OSTEOPENIES CORTICO-INDUITES
DE L'ADOLESCENT ET DE L'ADULTE JEUNE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée publiquement le 26 octobre 2004

par

Delphine BROUET

Née le 14 novembre 1973 à Paris (Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DE LUMLEY..... Président
Monsieur le Professeur ALDIGIER..... Juge
Monsieur le Professeur BENSMAN..... Juge
Monsieur le Professeur BERTIN..... Juge
Monsieur le Docteur GUIGONIS..... Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004

THESE N° 148

**EVALUATION DES BISPHOSPHONATES
DANS LES OSTEOPENIES CORTICO-INDUITES
DE L'ADOLESCENT ET DE L'ADULTE JEUNE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée publiquement le 26 octobre 2004

par

Delphine BROUET

Née le 14 novembre 1973 à Paris (Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DE LUMLEY.....Président
Monsieur le Professeur ALDIGIER.....Juge
Monsieur le Professeur BENSMAN.....Juge
Monsieur le Professeur BERTIN.....Juge
Monsieur le Docteur GUIGONIS.....Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2004

THESE N°

**EVALUATION DES BISPHOSPHONATES
DANS LES OSTEOPENIES CORTICO-INDUITES
DE L'ADOLESCENT ET DE L'ADULTE JEUNE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée publiquement le 26 octobre 2004

par

Delphine BROUET

Née le 14 novembre 1973 à Paris (Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DE LUMLEY.....Président
Monsieur le Professeur ALDIGIER.....Juge
Monsieur le Professeur BENSMAN.....Juge
Monsieur le Professeur BERTIN.....Juge
Monsieur le Docteur GUIGONIS.....Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

| | |
|---------------------------------------|--|
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| ADENIS Jean-Paul * (C.S) | OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Jean-Luc | CHIRURGIE INFANTILE |
| ALDIGIER Jean-Claude (C.S) | NEPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S) | MEDECINE INTERNE |
| ARNAUD Jean-Paul (C.S) | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBARD Yves (C.S) | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| BEDANE Christophe (C.S) | DERMATOLOGIE |
| BERTIN Philippe | THERAPEUTIQUE |
| BESSEDE Jean-Pierre | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE |
| BONNAUD François (C.S) | PNEUMOLOGIE |
| BONNETBLANC Jean-Marie | DERMATOLOGIE |
| BORDESSOULE Dominique (C.S) | HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION |
| CHAPOT René | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre (C.S) | RADIOTHERAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre (C.S) | PSYCHIATRIE ADULTES |
| COGNE Michel (C.S) | IMMUNOLOGIE |
| COLOMBEAU Pierre | UROLOGIE |
| CORNU Elisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| CUBERTAFOND Pierre | CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE |
| DANTOINE Thierry | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| DARDE Marie-Laure (C.S) | PARASITOLOGIE |
| DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S) | PEDIATRIE |
| DENIS François (C.S) | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE |
| DESCOTTES Bernard (C.S) | ANATOMIE |
| DUDOGNON Pierre (C.S) | REEDUCATION FONCTIONNELLE |
| DUMAS Jean-Philippe (C.S) | CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE |
| DUMONT Daniel (C.S) | MEDECINE DU TRAVAIL |
| FEISS Pierre (C.S) | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE |
| FEUILLARD Jean (C.S) | HEMATOLOGIE |
| GAINANT Alain (C.S) | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GAROUX Roger (C.S) | PEDOPSYCHIATRIE |
| GASTINNE Hervé (C.S) | REANIMATION MEDICALE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile | IMMUNOLOGIE |
| LABROUSSE François (C.S) | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE |
| LACROIX Philippe | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LASKAR Marc (C.S) | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| LE MEUR Yannick | NEPHROLOGIE |
| LEROUX-ROBERT Claude (surnombre) | NEPHROLOGIE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| MABIT Christian | ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE |

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MENIER Robert (surnombre)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Médecine physique et réadaptation
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Anatomie
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 laboratoire d'hématologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 Rhumatologie

JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale

REMERCIEMENTS,

A Monsieur le Professeur Albert BENSMAN,

Chef du Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce sujet passionnant, et m'avoir fait découvrir la néphrologie pédiatrique au sein de son service.

A Monsieur le Professeur Lionel DE LUMLEY,

Chef du Service de Pédiatrie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, de m'avoir accueillie et encouragée lors de ces quatre années dans son service.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER,

Chef du Service de Néphrologie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, en permettant d'étendre la discussion au domaine de la néphrologie adulte.

A Monsieur le Professeur Philippe BERTIN,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail au vu de ses connaissances chez l'adulte.

A Monsieur le Docteur Vincent GUIGONIS,

Praticien Hospitalier, Service de Pédiatrie, CHU Dupuytren, Limoges

Pour m'avoir aidé à franchir les difficultés que j'ai rencontrées lors de la réalisation de ce travail. Je le remercie tout particulièrement de sa gentillesse et de sa disponibilité.

Je tiens à remercier également,

Madame le Docteur Michèle GARABEDIAN, pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée.

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX, Monsieur le Docteur DALMAY

A tous les autres médecins qui ont marqué mon cursus d'interne, pour leur soutien de tous les instants, en m'apprenant mon métier dans une atmosphère agréable, en particulier : au Dr. Tim Ulinski, au Dr. Jane Languépin, et au Dr. Antoine Bedu.

A tous ceux qui m'ont soutenue,

Mes parents, pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée depuis le début de mes études et qu'ils continuent de m'apporter.

Mes collègues internes, Sandra, Mélanie, Alice, et Florence, en les encourageant pour leur thèse à venir.

Amélie et Suzel, qui ont su être là quand j'en avais besoin

Stéphanie et David, pour leur patience et leurs compétences.

Fabrice...

SOMMAIRE

I – INTRODUCTION

II – PATIENTS ET METHODES

A. Type d'étude.

B. Population.

1. Critères d'inclusion
2. Critères d'exclusion
3. Caractéristiques principales des patients
 - a. Données épidémiologiques
 - b. Données thérapeutiques
 - c. Données ostéodensitométriques

C. Protocole de traitement

D. Critères d'évaluation

1. Evaluation de l'efficacité
2. Evaluation de la tolérance
 - a. Tolérance clinique
 - b. Tolérance biologique

E. Analyse statistique

III – RESULTATS

A. Etude individuelle des douze patients

B. Réponse au traitement par bisphosphonates

1. Description générale
2. Répartition en trois groupes

C. Tolérance du traitement par bisphosphonates

1. Tolérance clinique
2. Tolérance biologique

IV – DISCUSSION

A. Etude des trois groupes

B. Influence de la pathologie

1. Syndrome néphrotique
2. Transplantation rénale
3. Lupus érythémateux disséminé

C. Influence de la dose cumulée de corticothérapie et du degré d'ostéopénie

D. Interprétation de l'ostéodensitométrie en pédiatrie

1. Facteurs influençant la masse osseuse
 - a. Influence de la puberté
 - b. Influence du poids
 - c. Origine ethnique
2. Limites de l'ostéodensitométrie
 - a. Taille de l'os
 - b. Microarchitecture osseuse et densité minérale osseuse

E. Effets secondaires des bisphosphonates

1. Complications gastro-intestinales
2. Complications osseuses
3. Complications imputables aux bisphosphonates intraveineux

V – CONCLUSION ET PERSPECTIVES

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

I - INTRODUCTION -

Les pathologies néphrologiques de l'adolescent et du jeune adulte nécessitent souvent un traitement au long cours par glucocorticoïdes de synthèse.

Pour limiter leurs effets secondaires, les glucocorticoïdes de synthèse doivent être utilisés à dose minimale efficace. Si la pathologie le permet, ils doivent être utilisés en alternance (c'est-à-dire un jour sur deux). L'instauration d'un traitement épargneur de corticoïdes est recommandée s'il est possible.

Malgré leur bon emploi, une des complications majeures des corticoïdes est l'ostéopénie : les premiers signes de déminéralisation peuvent survenir en quelques semaines pour des doses de 0,2 mg/kg/jour et l'incidence de l'ostéoporose chez les patients traités par corticoïdes depuis plus de six mois est supérieure à 50 % (1). En effet, la perte de masse osseuse est importante et rapide dans les six premiers mois de traitement (de l'ordre de 5 à 15 %) et se ralentit par la suite (2 % par an) (2).

Afin de limiter la morbidité de cette ostéopénie (tassements vertébraux ou fractures), il est tenté d'instaurer chez ces patients, à l'instar des adultes, un traitement par bisphosphonates.

Situation du sujet :

Le remodelage osseux est assuré par un couplage entre la résorption osseuse et la formation osseuse.

Les effets des glucocorticoïdes sur ce remodelage osseux sont complexes. De nombreux facteurs influencent le métabolisme phosphocalcique. Ne seront détaillés ici que les facteurs reconnus à l'heure actuelle comme ayant un lien direct avec l'action des corticoïdes sur l'os (3, 4). Les mécanismes qui régissent l'ostéoporose cortico-induite restent mal élucidés et certains sont controversés.

Après avoir diffusé dans l'ostéoblaste, le glucocorticoïde interagit avec son récepteur intracytosolique puis migre au niveau du noyau cellulaire où il est fixé à l'ADN entraînant une modification de l'activité transcriptionnelle du génome de la cellule.

Les ostéoblastes sont les cellules responsables de la formation osseuse. Ces cellules différenciées synthétisent les composants de la matrice osseuse : le collagène de type I (composant majeur) et d'autres protéines non collagéniques telles que l'ostéocalcine et l'ostéopontine (5). Ils produisent également des facteurs de croissance comme les Insulin-

Like Growth Factors (IGFs) : l'IGF1 augmente la synthèse de collagène de type I et diminue l'expression de la collagénase de type III (6).

Les glucocorticoïdes diminuent l'activité métabolique des ostéoblastes : en effet, ils inhibent la synthèse de collagène de type I (7) et modulent la fabrication de l'ostéocalcine et de l'ostéopontine. Ils diminuent également la production d'IGF1 (8) entraînant une baisse de la formation osseuse.

L'activité proliférative des ostéoblastes est aussi diminuée par les glucocorticoïdes : in vitro, ils diminuent la différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules de la lignée ostéoblastique. Le nombre d'ostéoblastes matures est donc diminué, ceci étant par ailleurs aggravé par une augmentation de leur apoptose (9).

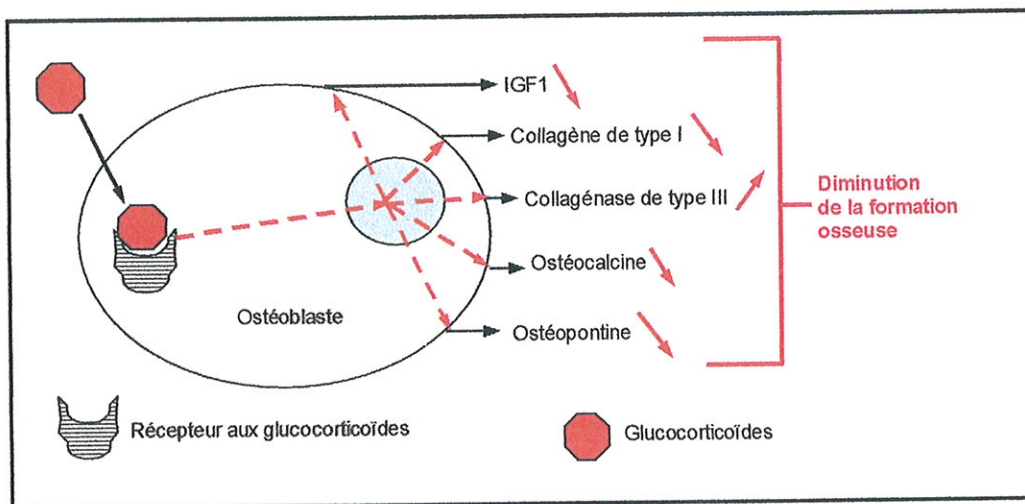


Schéma 1 : Actions des glucocorticoïdes sur la formation osseuse

Les ostéoclastes sont les cellules responsables de la résorption osseuse. Le remodelage osseux débute par l'apparition d'un foyer de résorption : lacune creusée dans l'os par les ostéoclastes, qui détruisent le minéral et la matrice protéique de l'os grâce à des phosphatases acides.

Récemment, Hofbauer (10) a montré la présence d'un signal ostéoblastique nommé RANK-Ligand qui, lié à un récepteur ostéoclastique (nommé RANK), induit l'ostéoclastogénèse. Par ailleurs, l'ostéoprotégérine, protéine synthétisée en grande quantité par l'ostéoblaste, fixe également RANK-Ligand, diminuant ainsi la liaison de RANK-Ligand sur l'ostéoclaste et induisant une inhibition physiologique de l'ostéoclastogénèse.

L'action des glucocorticoïdes sur les ostéoclastes est mal comprise. Selon la méthodologie, la dose et le type de glucocorticoïde utilisé, les glucocorticoïdes peuvent stimuler ou inhiber la

résorption osseuse in vitro. Selon Hofbauer (10), la résorption pourrait être augmentée par les glucocorticoïdes, par l'intermédiaire de l'inhibition de la synthèse de l'ostéoprotégérine et de l'augmentation de la synthèse de RANK-Ligand, entraînant une augmentation des liaisons RANK-RANK-Ligand.

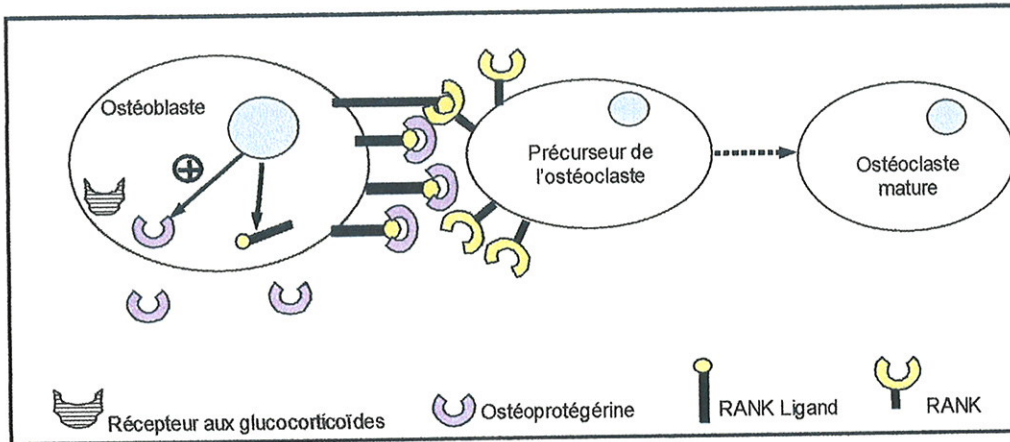


Schéma 2a : Résorption osseuse

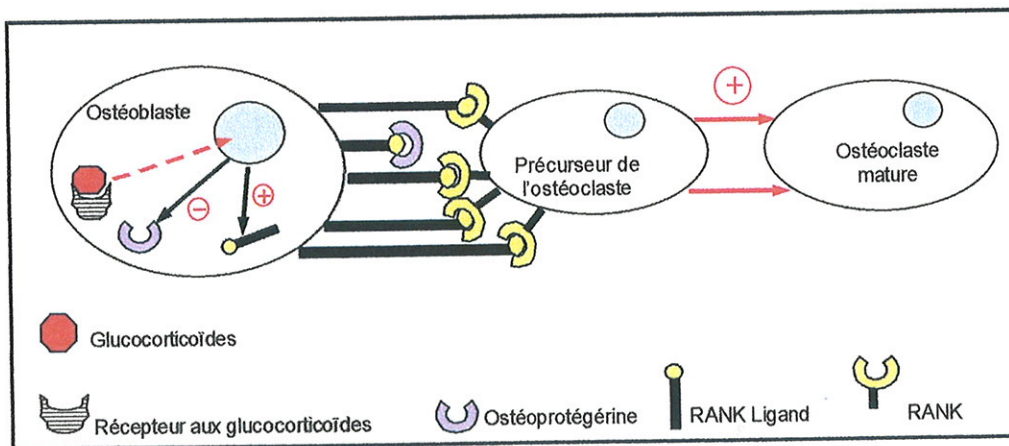


Schéma 2b : Actions des glucocorticoïdes sur la résorption osseuse

L'action des glucocorticoïdes sur la formation et la résorption osseuse est globalement due à un découplage entre activité de formation osseuse fortement diminuée, et maintien d'une résorption osseuse normale ou modérément augmentée (11).

Du fait de ce mécanisme, les glucocorticoïdes ont plus d'action sur l'os qui se renouvelle vite.

L'os trabéculaire est le siège d'un remodelage osseux important (comparativement à l'os cortical) (12), expliquant l'ostéopénie préférentielle de certaines zones du squelette comme le rachis lombaire, l'extrémité des os longs et notamment l'extrémité supérieure des fémurs.

Marqueurs d'ostéopénie :

Les marqueurs d'ostéopénie validés dans l'ostéoporose de l'adulte, que sont les marqueurs biochimiques du remodelage osseux et l'ostéodensitométrie, fluctuent avec la croissance d'où des difficultés d'interprétation en pédiatrie.

- Les marqueurs biologiques principaux de la formation osseuse sont mesurés dans le sang. Les phosphatases alcalines totales et l'ostéocalcine (qui fluctuent parallèlement à la vitesse de croissance du squelette) permettent de mettre en évidence une diminution de la formation osseuse dans les ostéopénies cortico-induites. D'autres marqueurs de la formation osseuse ont été proposés chez l'adulte comme le peptide d'extension C-terminal du collagène de type I, mais celui-ci est plus un marqueur général de croissance en pédiatrie (13).

Les marqueurs biologiques de la résorption osseuse sont des produits de dégradation urinaire du collagène de type I. La pyridinoline et la déoxypyridinoline urinaire (excrétion des molécules de pontage du collagène) ainsi que les produits de dégradation des télopeptides N-terminaux et C-terminaux du collagène de type I peuvent être utilisés chez l'adolescent en croissance pour suivre les effets d'un traitement bloquant la résorption osseuse. En revanche, leur utilisation pour le diagnostic d'une hyper-résorption osseuse doit être prudente en tenant compte des importantes fluctuations liées à l'âge et au sexe en sachant aussi qu'ils reflètent l'intensité du métabolisme général du collagène et donc la vélocité de croissance (14).

Ces marqueurs biologiques ont donc peu d'intérêt en pratique clinique, n'ayant pas d'incidence thérapeutique. Par ailleurs ils sont encore en cours d'évaluation.

- La densitométrie osseuse est une méthode non invasive, peu irradiante, qui permet d'évaluer la masse osseuse. Actuellement, la méthode de référence est l'absorptiométrie biphotonique à rayons X, qui représente une excellente reproductibilité. L'absorptiométrie repose sur la mesure de l'atténuation d'un faisceau de rayons X à travers les tissus (le tissu étant assimilé à un milieu constitué de deux éléments : l'os et les parties molles).

Chez l'adulte, l'acquisition de la densité minérale osseuse peut s'effectuer au niveau du rachis lombaire (L2-L4), de l'extrémité supérieure du fémur ou du corps entier. Le col fémoral présente un moindre intérêt en pédiatrie. Techniquement, il existe des difficultés de segmentation, liées aux cartilages de croissance et à l'ossification des trochanters, et des difficultés de positionnement. Il en résulte alors une moins bonne reproductibilité et des variations positives ou négatives totalement inexplicables.

Les résultats sont exprimés en g/cm^2 (ce qui correspond à la masse osseuse exprimée en gramme d'hydroxyapatite rapportée à la surface de projection de l'os étudié sur la table d'examen) et en score. Le T score (différence entre la mesure de densité effectuée et le pic de masse osseuse exprimée en déviation standard ou DS) n'est utilisé que chez l'adulte. En revanche, Le Z score est utilisé en pédiatrie. C'est la fraction de déviation standard (ou le pourcentage) par rapport à la moyenne d'une population normale appariée, c'est-à-dire l'écart entre la densité minérale osseuse du patient et la valeur moyenne d'un collectif de personnes saines du même sexe et du même âge [annexe 1].

L'ostéodensitométrie est un examen fondamental pour le diagnostic et la prévention de l'ostéoporose de l'adulte. La relation entre la densité minérale osseuse et le risque fracturaire a été calculée dans de nombreuses études. Une méta analyse de Marshall et coll. (15) montre clairement que la densité minérale osseuse est le meilleur facteur prédictif du risque fracturaire chez les personnes qui n'en ont pas encore eu : le risque fracturaire double à chaque diminution d'une déviation standard de densité minérale osseuse. D'après cette relation, l'OMS a défini l'ostéopénie et l'ostéoporose chez la femme ménopausée à partir de données densitométriques. Un T score compris entre -1 DS (ou -10%) et $-2,5$ DS (ou -25%) définit l'ostéopénie, un T score inférieur à $-2,5$ DS (ou -25%) définit l'ostéoporose. Ces seuils ne sont pas des critères établis en pédiatrie.

Ces définitions ont indiscutablement contribué à l'identification des patients à risque d'ostéoporose fracturaire, pouvant bénéficier de traitement préventif tel que les bisphosphonates.

Les bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate qui est un inhibiteur naturel de la résorption osseuse. C'est grâce à leur haute affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite que s'exerce leur action. Tandis que l'effet des bisphosphonates sur la

minéralisation osseuse est dû à une inhibition physico-chimique de la croissance des cristaux d'hydroxyapatite (inhibition de leur formation, de leur agrégation et ralentissement de leur dissolution) (16), le principal effet pharmacologique des bisphosphonates est l'inhibition de la résorption osseuse. En effet, quatre mécanismes paraissent être déterminants (17) :

- l'inhibition du recrutement des ostéoclastes.
- l'inhibition de l'adhésion ostéoclastique.
- la diminution de la durée de vie des ostéoclastes par apoptose précoce.
- l'inhibition de l'activité ostéoclastique.

Ces mécanismes ne sont que partiellement élucidés à l'heure actuelle. Rogers et coll. (17) différencient deux groupes de bisphosphonates fondés sur leur mode d'action. Ceux qui se rapprochent le plus du pyrophosphate inorganique, comme l'Étidronate, sont incorporés à l'ATP des ostéoclastes induisant l'apoptose de ces cellules. Ceux contenant des atomes d'azote, comme le Risédronate et l'Alendronate, induisent l'apoptose des ostéoclastes par inhibition d'enzymes importantes dans l'assemblage du cytosquelette et dans l'expression de signaux intracellulaires.

L'activité des bisphosphonates sur la résorption osseuse varie donc nettement d'un composé à un autre. Les bisphosphonates de première génération comme l'Étidronate requièrent une dose relativement élevée pour inhiber la résorption, très proche de celle compromettant une minéralisation normale (18). Les bisphosphonates de deuxième et troisième génération (Pamidronate, Risedronate, Alendronate) ont une activité antirésorptive plus puissante, sans inhibition de la minéralisation. Les bisphosphonates agissent dans l'ostéopénie par réduction du niveau de remodelage osseux et minéralisation secondaire (19).

L'Étidronate est le premier bisphosphonate qui a montré un bénéfice dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (augmentation de la densité minérale osseuse du rachis lombaire, maintien de la densité minérales osseuse du col fémoral et prévention des fractures vertébrales) (20, 21). Par la suite, l'Alendronate et le Risédronate ont montré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques (22).

Plusieurs bisphosphonates ont fait l'objet d'études contrôlées randomisées dans l'ostéopénie cortico-induite. Elles concordaient toutes en montrant une efficacité dans sa prévention et son traitement au rachis lombaire. Adachi et coll. (23) montraient que l'Étidronate (prescrit à la

dose de 400 mg/jour 14 jours par trimestre) augmentait la densité minérale osseuse au rachis lombaire dans les deux sexes. Il n'y avait pas d'effet significatif sur le col fémoral. L'incidence des nouvelles fractures vertébrales n'était diminuée que dans le sous-groupe des femmes ménopausées. Des études concernant l'Alendronate (24) et le Risédronate (25) montraient dans les deux sexes une augmentation significative de la densité minérale osseuse au rachis lombaire et au col fémoral. Dans cette étude, les fractures vertébrales étaient peu fréquentes. Il y avait une tendance à la réduction des fractures vertébrales dans le sous groupe des femmes ménopausées.

Nous ne disposons pas d'étude ayant la puissance suffisante pour affirmer l'effet anti-fracturaire des bisphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique. Toutefois, ce bénéfice est très probable pour l'Alendronate et le Risédronate, compte tenu des données obtenues (26) (24) et de la démonstration de cet effet dans plusieurs études au cours de l'ostéoporose post ménopausique.

Ces trois bisphosphonates ont actuellement l'AMM pour la prévention et le traitement de l'ostéopénie cortico-induite. La prévention de la perte osseuse doit systématiquement être envisagée chez les patients adultes nécessitant une corticothérapie de plus de trois mois par voie générale, à une dose supérieure ou égale à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone. Si une densité minérale osseuse est réalisée, le seuil de décision thérapeutique est un T score rachidien ou fémoral inférieur ou égal à - 1,5 DS (27).

L'utilisation des bisphosphonates est large chez l'adulte, mais beaucoup plus restreinte et sujette aux controverses chez l'adolescent et l'adulte jeune.

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude publiée de grande ampleur évaluant l'efficacité des bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites de l'enfant. Seule l'ostéogénèse imparfaite a permis d'appréhender le traitement par bisphosphonates chez l'enfant grâce à de multiples études concordantes.

Glorieux et coll. (28), en 1998, montraient l'efficacité du Pamidronate (bisphosphonate intraveineux de deuxième génération) dans l'ostéogénèse imparfaite sévère à travers une étude non contrôlée. L'administration de ce traitement, tous les quatre à six mois, pendant un à cinq ans, augmentait le Z score au rachis lombaire de + 1,9 DS en moyenne. L'incidence moyenne des fractures était divisée par 1,7 par an (avec un $p < 0,001$). Tous les patients rapportaient une baisse des douleurs chroniques et de l'asthénie.

Sakkers et coll. (29), en 2004, montraient l'efficacité de l'Olpadronate (bisphosphonate oral de troisième génération) dans l'ostéogenèse imparfaite à travers une étude contrôlée. Après deux ans de traitement, le Z score augmentait significativement au rachis lombaire chez les patients traités (+ 1,67 DS en moyenne) par rapport aux patients contrôles (+ 0,14 DS). Le risque relatif de fracture était diminué de 31 % dans le groupe traité.

La masse osseuse acquise durant l'enfance et l'adolescence apparaît essentielle pour la qualité de l'os adulte. Plus particulièrement, le pic de masse osseuse acquis en moyenne entre l'âge de vingt cinq et trente ans, apparaît comme un déterminant essentiel dans l'ostéoporose de l'adulte.

Par conséquent, les pédiatres sont investis d'un rôle important dans le diagnostic et la prévention de l'ostéoporose pour diminuer le risque fracturaire à l'âge adulte.

Les objectifs de ce travail sont au nombre de quatre :

- Evaluer l'efficacité des bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites d'adolescents et d'adultes jeunes atteints de pathologies néphrologiques diverses, ceci à travers une étude reposant sur des ostéodensitométries régulières.
- Discerner le profil des patients répondant le plus positivement au traitement.
- Discuter les problèmes d'interprétation de l'ostéodensitométrie en pédiatrie, en tenant compte des différents facteurs influençant la masse osseuse.
- Evaluer la tolérance de ce traitement aussi bien clinique que biologique.

II - PATIENTS ET METHODES -

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude réalisée chez des patients suivis dans le service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Trousseau à Paris. Ces patients ont été inclus dans l'étude entre 1999 et 2002 et ont été suivis entre un an et trois ans.

B. Population

1. Critères d'inclusion

- Patient atteint de pathologie néphrologique chronique ayant nécessité une corticothérapie au long cours avec maintien de ce traitement pendant toute la durée de l'étude.
- Patient présentant une ostéopénie avant l'introduction du traitement par bisphosphonates. L'ostéodensitométrie de référence devait révéler un Z score inférieur à - 10 % au niveau du rachis lombaire.
- Patient ayant bénéficié d'une supplémentation par du calcium et de la vitamine D (pour éviter tout déficit, interférant sur l'acquisition de la masse osseuse).
- Patient (et parents des patients âgés de moins de dix huit ans) averti de la non utilisation courante en pédiatrie des bisphosphonates, et ayant donné son accord pour cette étude.
- Patiente également avertie du risque tératogène des bisphosphonates.

2. Critères d'exclusion

- Insuffisance rénale :

En effet, 20 à 80 % de la fraction absorbée de bisphosphonates est fixée par le squelette, le reste étant excrété intact dans les urines ce qui rend l'utilisation délicate en cas d'insuffisance rénale (18).

- Enfant en période pré pubertaire :

Ces patients sont exclus de l'étude face aux effets peu connus du traitement par bisphosphonates sur la croissance (30).

- Traitement par hormone de croissance :

En effet ce traitement peut entraîner une hausse de la minéralisation osseuse, ce qui représenterait un biais pour cette étude (31, 32).

- Hyperparathyroïdie et ostéodystrophie rénale :

Les patients insuffisants rénaux présentant ce remodelage osseux pathologique sont exclus de l'étude. Les bisphosphonates bloquent l'hyperrésorption osseuse induite par la parathormone (PTH). Une augmentation du taux sanguin de PTH est observée (33) entraînant alors une hypercalcémie et une hypophosphatémie.

3. Caractéristiques principales des patients

Une cohorte de dix-neuf patients a été sélectionnée. Sept patients ont été retirés de l'étude : deux pour non compliance au traitement, quatre pour non compliance aux examens complémentaires, un pour la survenue d'un lymphome induit par le virus d'Ebstein Barr.

a. Données épidémiologiques

Parmi les douze patients restant (cinq filles et sept garçons) :

Trois patients avaient un lupus érythémateux disséminé, quatre avaient un syndrome néphrotique corticodépendant, quatre avaient bénéficié d'une transplantation rénale (deux pour hypoplasie rénale sur reflux vésico-urétéral, un pour hypoplasie rénale sur rein unique et un pour syndrome d'Alport), un avait une glomérulonéphrite membranoproliférative de type II.

L'âge moyen de découverte de leur maladie (avec instauration de la corticothérapie) était de 8,1 ans (\pm 4,6 ans).

A noter qu'aucun de ces patients n'avait présenté de fracture ou de tassement vertébral lié à la corticothérapie.

Au début de l'étude, ils étaient âgés de 14 à 28 ans (18 ans en moyenne \pm 4,3 ans), avaient un poids moyen de 55,5 Kg (\pm 4,3 Kg) et une taille moyenne de 159,1 cm (\pm 10,1 cm). Trois d'entre eux étaient en période pubertaire, les neuf autres étaient puberts.

b. Données thérapeutiques

A l'instauration du traitement par bisphosphonates, ces patients bénéficiaient d'une corticothérapie depuis 8,3 ans ($\pm 5,2$ ans) en moyenne à une dose de 0,45 mg/kg/jour ($\pm 0,22$ mg/kg/jour).

Dans les deux ans précédant le traitement, la dose moyenne de corticoïdes était de 0,22 mg/kg/jour ($\pm 0,18$ mg/kg/jour) soit 10,8 mg/jour ($\pm 8,7$ mg/jour).

Après traitement, la dose de corticothérapie était de 0,14 mg/kg/jour ($\pm 0,07$ mg/kg/jour) soit 7 mg/jour ($\pm 2,8$ mg/jour) en moyenne.

En fin d'étude, le nombre de cycles d'Etidronate effectués était en moyenne de 8,5 ($\pm 2,2$). Le nombre de cycles exploitables pour notre étude dépend de la compliance du patient à suivre le protocole établi (vis-à-vis des ostéodensitometries de contrôle en particulier).

c. Données ostéodensitométriques

Avant l'instauration du traitement par bisphosphonates, ils avaient un Z score de -21,5 % en moyenne ($\pm 6,6$ %) allant de - 32,4 % à - 10 %.

C. Protocole de traitement

Le bisphosphonate choisi a été l'Etidronate (Didronel[®]). Il était donné tous les jours à la dose de 400 mg/1,73 m² par cure de quatorze jours tous les trois mois pendant trente six mois (soit douze cycles au total).

Sa prise devait être effectuée à jeun car son absorption est diminuée par l'alimentation (18).

Etait associé un traitement vitamino-calcique pendant toute la durée de l'étude (500 mg de calcium élément et 300 UI de vitamine D par jour).

D. Critères d'évaluation

1. Evaluation de l'efficacité

Pour évaluer l'efficacité de ce traitement, la densité minérale osseuse était mesurée pour chaque patient avant l'introduction des bisphosphonates puis une fois par an au niveau du rachis lombaire (L2-L4) afin de mettre en évidence une augmentation du Z score.

L'examen a été pratiqué par le même médecin et sur le même appareil d'ostéodensitométrie de type Lunar[®].

Les valeurs de Z score utilisées dans cette étude sont celles du constructeur de l'ostéodensitomètre, obtenues grâce à une cohorte de volontaires sains, de 1135 filles et de 924 garçons âgés de 5 ans à 30 ans [annexe 2].

Sur le plan clinique et thérapeutique, nous considérerons qu'une augmentation du Z score de 5 % par rapport au Z score précédant le traitement par bisphosphonate est un bénéfice. Ce pourcentage prend en compte la reproductibilité de l'appareil Lunar[®], c'est-à-dire sa capacité à donner des résultats identiques lors de mesures répétées, qui est de l'ordre de 0,8 à 1,5 %.

2. Evaluation de la tolérance

a. Tolérance clinique

En chaque début de cycle d'Etidronate, tous les patients étaient revus sur le plan clinique par un même médecin. Tout effet secondaire imputable au traitement a été recherché.

b. Tolérance biologique

En chaque début de cycle, des prélèvements sanguins étaient effectués dans le même laboratoire à la recherche de variations de la calcémie, de la phosphorémie et de la créatininémie.

E. Analyse statistique

Un test non paramétrique apparié de Wilcoxon a été effectué sur les valeurs des Z scores avant et après bisphosphonates à la recherche d'une différence significative ($p < 0,05$).

Des tests de Wilcoxon ont été également effectués sur les valeurs des calcémies, des phosphorémies et des créatininémies avant et après bisphosphonate.

III – RESULTATS -

A. Etude individuelle des douze patients

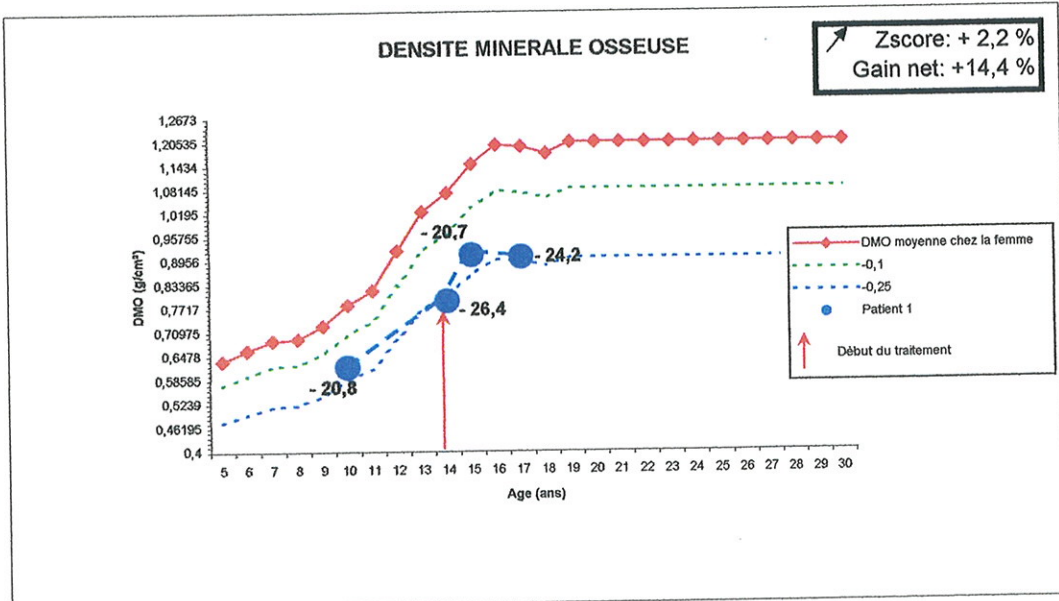
Les observations des douze patients sont présentées dans les pages suivantes. Y figurent l'histoire clinique de chaque patient dans la partie supérieure, et le résultat des ostéodensitométries dans la partie inférieure (les pourcentages accolés aux points de la courbe correspondent aux Z scores du patient).

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

- F : Féminin
- M : Masculin
- I.R.T. : Insuffisance Rénale Terminale
- CRT : corticothérapie
- > P3 : degré de puberté selon Tanner, supérieur à P (pilosité pubienne) 3
- DMO : densité minérale osseuse
- GNMP type II : glomérulonéphrite membranoproliférative de type II

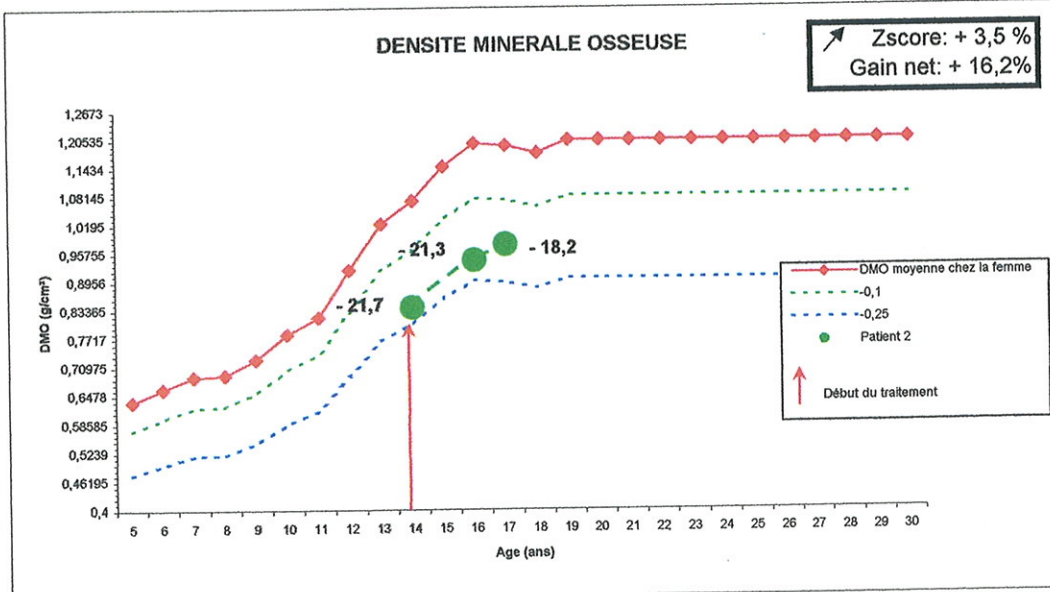
ETUDE DU PATIENT 1

| | | |
|--|---|---|
| Sexe | | F |
| Date de naissance | | sept-86 |
| Pathologie | | I.R.T. due à une uropathie malformative |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | Transplantation rénale à 6 ans |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,18 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 7 ans 10 mois |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,16 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 5 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 0 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 0 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,15 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 10mg 1 jour sur 2 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +4,5 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | +2,5 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +0,5 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 14 ans 1 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 17 ans 1 mois (12) |



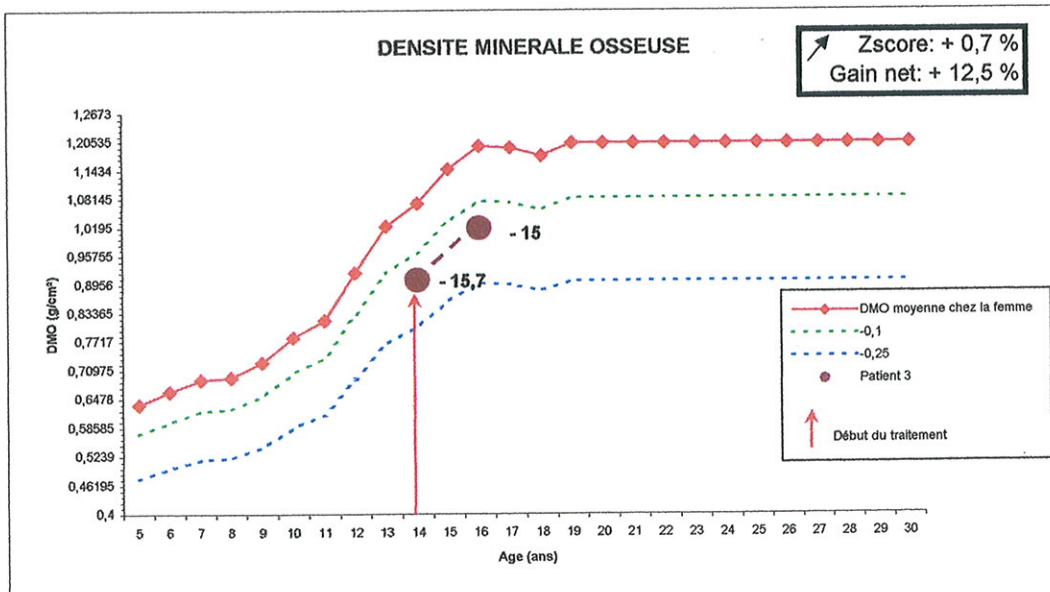
ETUDE DU PATIENT 2

| | | |
|--|---|----------------------|
| Sexe | | F |
| Date de naissance | | févr-86 |
| Pathologie | | Lupus |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 10 ans 9 mois |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,6 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 3 ans 4 mois |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,24 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 10 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 0 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 3 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,08 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 5 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +1 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | +2 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +4,5 |
| Puberté | | Période pubertaire |
| Age au premier cycle | | 14 ans 6 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 17 ans 3 mois (11) |



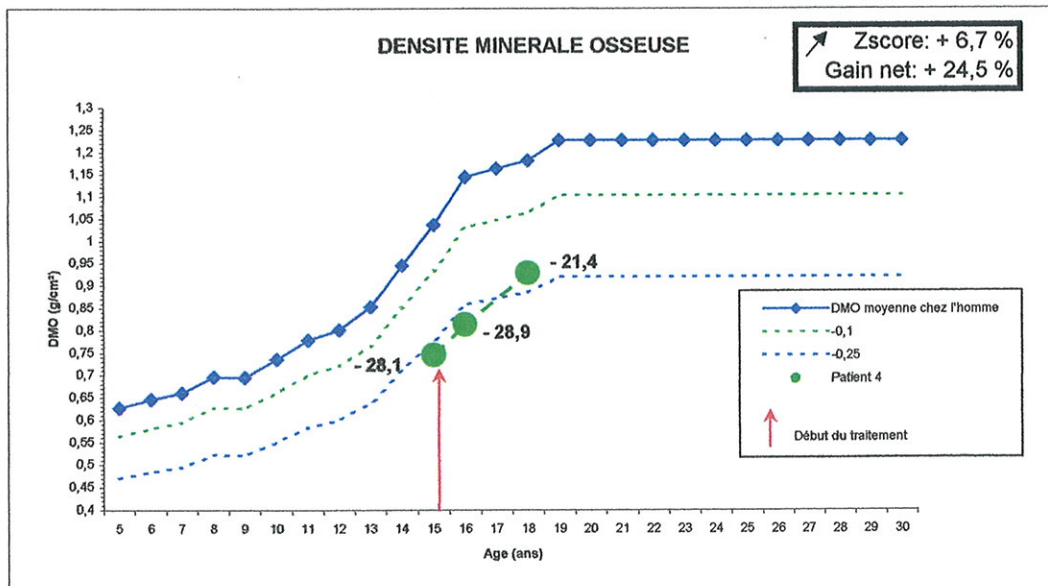
ETUDE DU PATIENT 3

| | | |
|--|---|---------------------|
| Sexe | | F |
| Date de naissance | | oct-87 |
| Pathologie | | Lupus |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 13 ans 6 mois |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,73 |
| Durée de C.R.T. avant bisphosphonates | | 10 mois |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,73 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 36 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 0 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 3 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,15 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 5 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +6 |
| | Dans les 2 années précédent le traitement | +4 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +1,5 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 14 ans 7 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 16 ans 7 mois (8) |



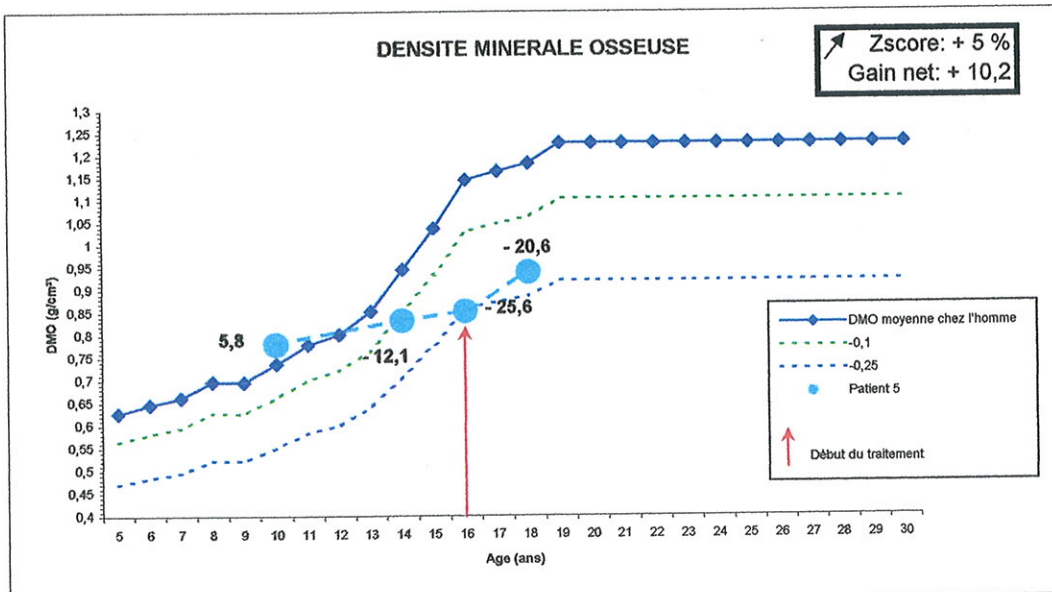
ETUDE DU PATIENT 4

| | | |
|--|---|----------------------|
| Sexe | | M |
| Date de naissance | | juin-84 |
| Pathologie | | Syndrome néphrotique |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 6 ans |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,7 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 10 ans |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,16 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 5 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 11 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 0 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,25 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 7,5 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +2,5 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | +5,5 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +3,5 |
| Puberté | | Période pubertaire |
| Age au premier cycle | | 15 ans 11 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 18 ans 6 mois (10) |



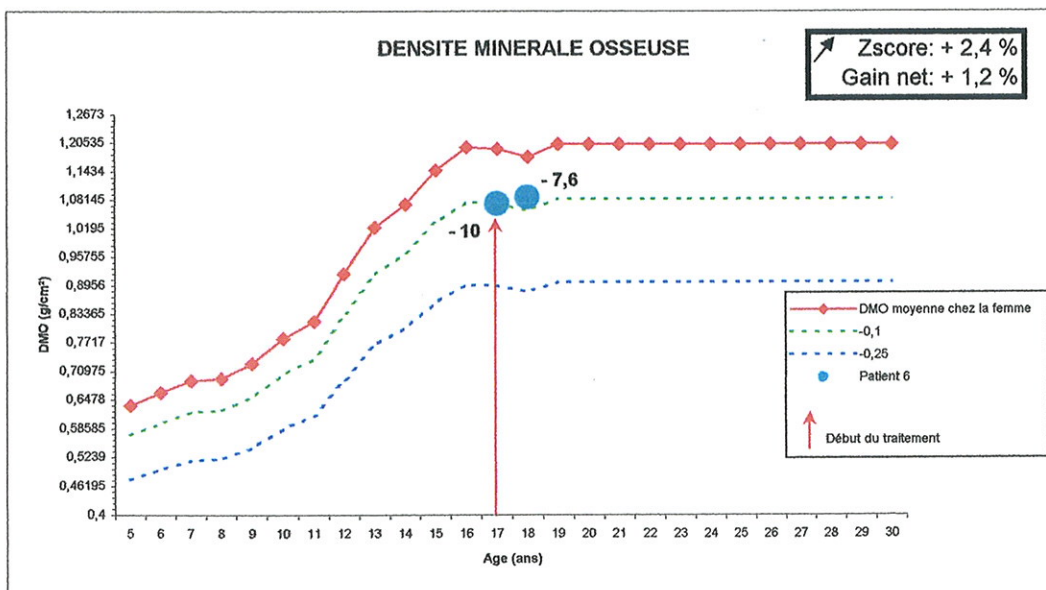
ETUDE DU PATIENT 5

| | | |
|--|---|---------------------|
| Sexe | | M |
| Date de naissance | | sept-84 |
| Pathologie | | Lupus |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 9 ans |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,5 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 5 ans |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,26 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 10 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 5 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 3 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,13 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 8 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +1,5 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | +3,5 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +5 |
| Puberté | | Période pubertaire |
| Age au premier cycle | | 16 ans 2 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 18 ans 2 mois (8) |



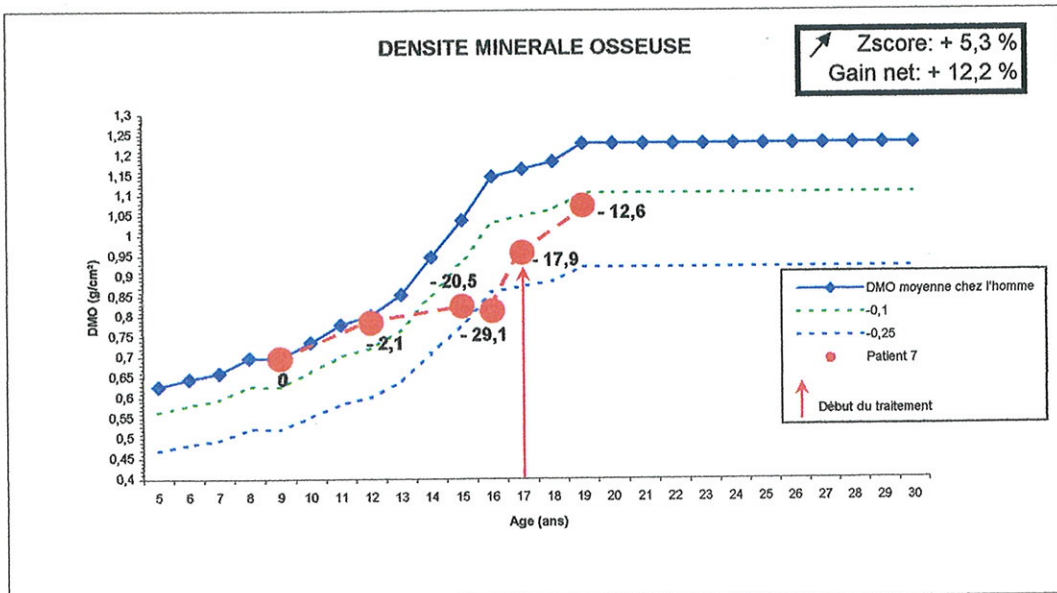
ETUDE DU PATIENT 6

| | | |
|--|---|----------------------|
| Sexe | | F |
| Date de naissance | | nov-84 |
| Pathologie | | Syndrome néphrotique |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 2 ans 2 mois |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,4 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 15 ans 4 mois |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,22 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 12 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 9 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 3 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,1 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 6 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +2,5 |
| | Dans les 2 années précédent le traitement | +1 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | 0 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 17 ans 6 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 18 ans 6 mois (4) |



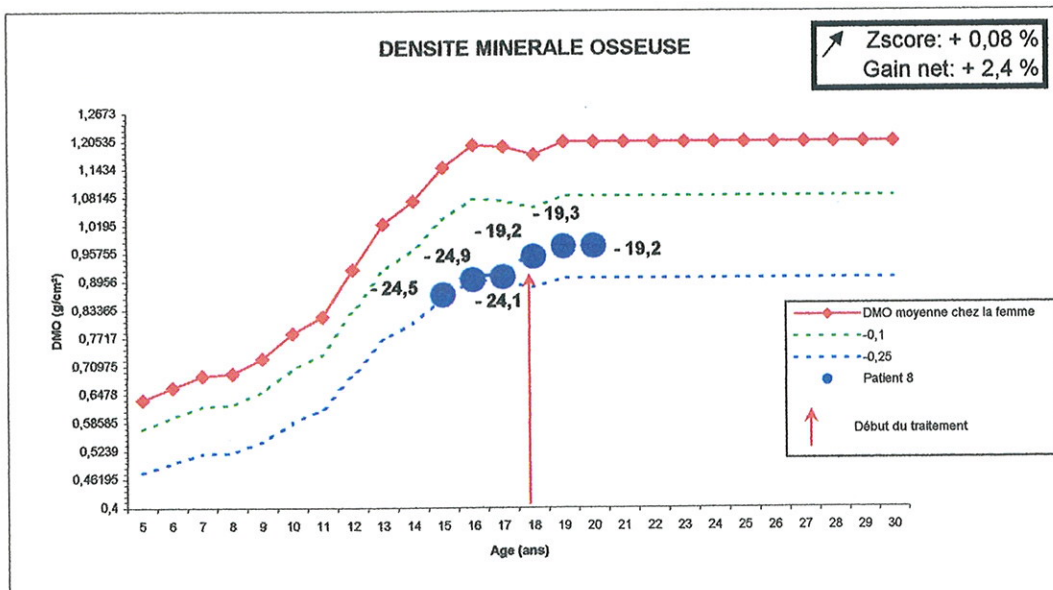
ETUDE DU PATIENT 7

| | | |
|--|---|---|
| Sexe | | M |
| Date de naissance | | mars-83 |
| Pathologie | | I.R.T. due à une uropathie malformative |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | Transplantation rénale à 8 ans |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,16 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 8 ans 9 mois |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,05 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 4 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 0 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 3 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,05 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 4 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +5,5 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | +5 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +1,5 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 17 ans 8 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 19 ans 5 mois (7) |



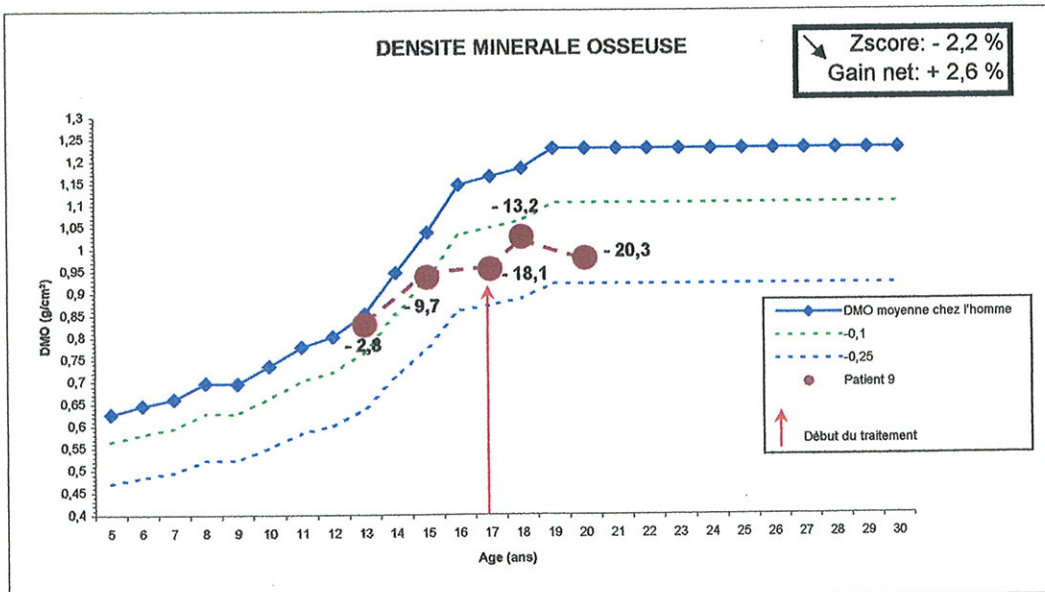
ETUDE DU PATIENT 8

| | | |
|--|---|-----------------------------------|
| Sexe | | F |
| Date de naissance | | mai-81 |
| Pathologie | | I.R.T. due à un syndrome d'Alport |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | Transplantation rénale à 15 ans |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,5 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 3 ans 2 mois |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,16 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 8 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 1 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 3 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,15 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 8 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +4 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | +0,5 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +0,5 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 18 ans 3 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 20 ans 3 mois (8) |



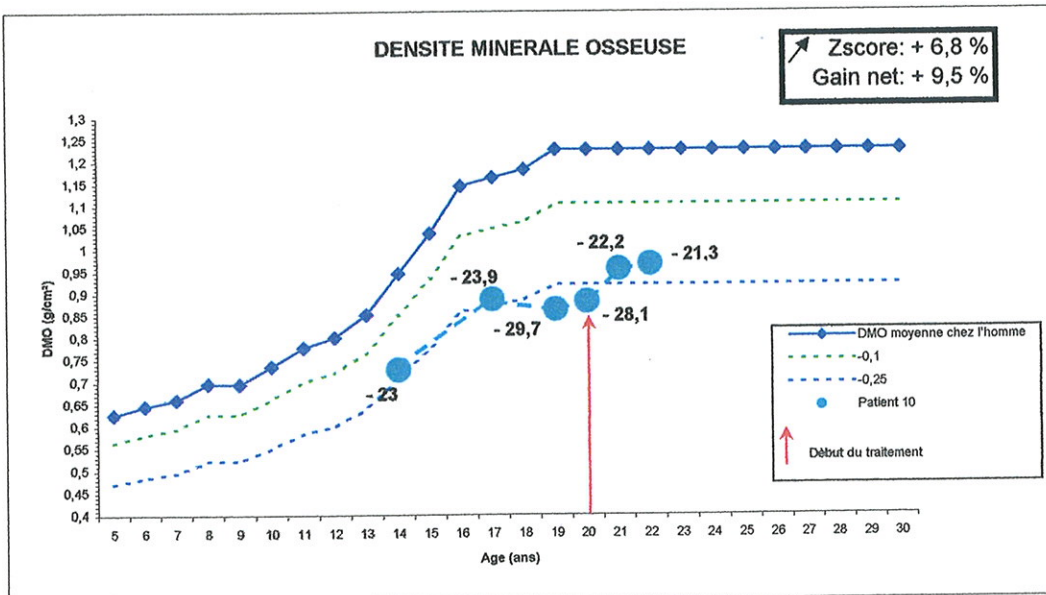
ETUDE DU PATIENT 9

| | | |
|--|---|---------------|
| Sexe | | M |
| Date de naissance | | déc-83 |
| Pathologie | | GNMP type II |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 9 ans 5 mois |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,21 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 6 ans |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,1 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 7,5 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 0 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 0 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,08 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 6,5 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +3,5 |
| | Dans les 2 années précédent le traitement | +1 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | +0,5 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 17 ans 9 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 20 ans (9) |



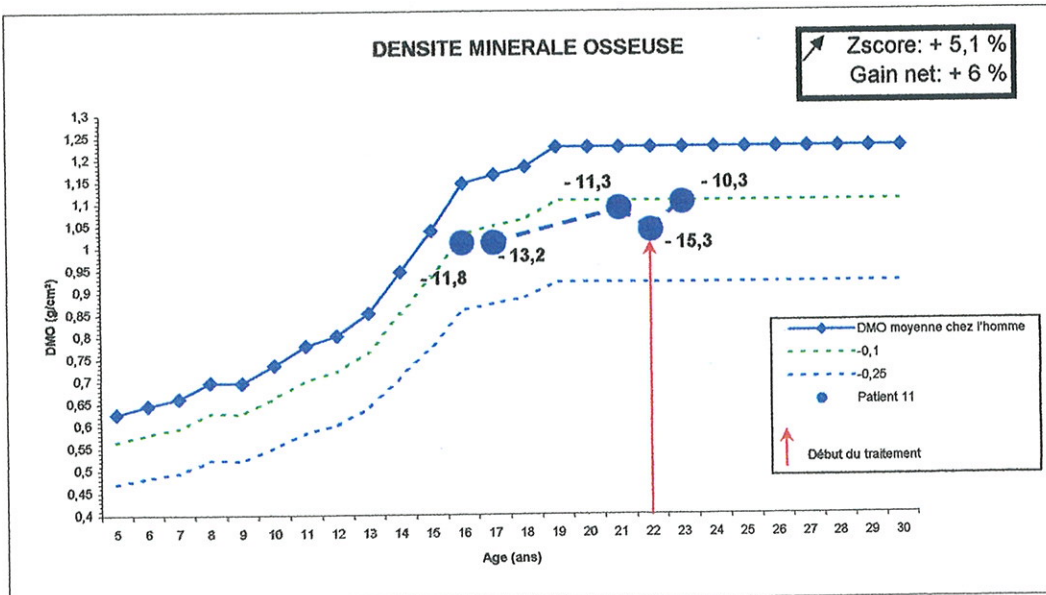
ETUDE DU PATIENT 10

| | | |
|--|---|----------------------|
| Sexe | | M |
| Date de naissance | | sept-79 |
| Pathologie | | Syndrome néphrotique |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 18 mois |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,46 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 18 ans |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,35 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 18 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 25 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 0 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,3 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 15 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | +2 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | 0 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | 0 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 20 ans 10 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 22 ans 10 mois (8) |



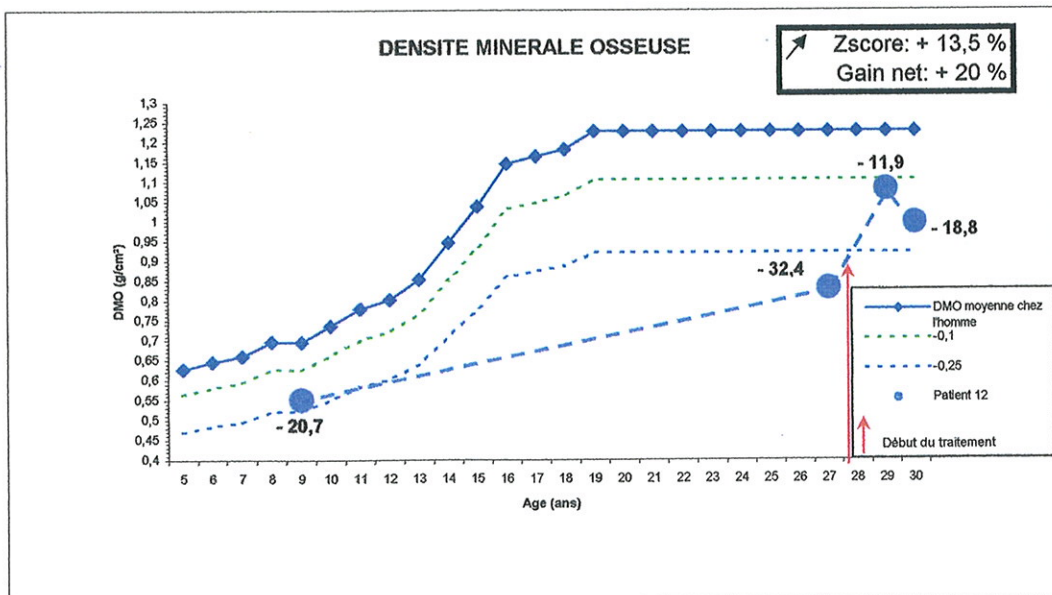
ETUDE DU PATIENT 11

| | | |
|--|---|---|
| Sexe | | M |
| Date de naissance | | févr-78 |
| Pathologie | | I.R.T. due à une uropathie malformative |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | Transplantation rénale à 13 ans |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,24 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 8 ans |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,1 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 7 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 3 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 6 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,1 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 7 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | 0 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | 0 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | 0 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 22 ans |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 23 ans 3 mois (5) |



ETUDE DU PATIENT 12

| | | |
|--|---|----------------------|
| Sexe | | M |
| Date de naissance | | mai-72 |
| Pathologie | | Syndrome néphrotique |
| Age de début de la maladie et début de CRT | | 3 ans 5 mois |
| Dose de corticothérapie avant bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,75 |
| Durée de CRT avant bisphosphonates | | 14 ans |
| Dose de corticothérapie dans les 2 ans précédant les bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,1 |
| Dose de corticothérapie (mg/j) | | 7,5 |
| Cinétique des corticoïdes | Nombre de rechutes | 16 |
| | Nombre de bolus de corticoïdes | 9 |
| Dose de corticothérapie sous bisphosphonates (mg/kg/j) | | 0,13 |
| Dose de CRT en cours (mg/j) en fin de traitement | | 15 mg 1 jour sur 2 |
| Vélocité de croissance (cm/an) | Entre 4 ans et 2 ans avant traitement | 0 |
| | Dans les 2 années précédant le traitement | 0 |
| | Dans les 2 années suivant le traitement | 0 |
| Puberté | | > P3 |
| Age au premier cycle | | 28 ans 4 mois |
| Age au dernier cycle (nombre de cycles sur 12) | | 31 ans 4 mois (12) |



B. Réponse au traitement par bisphosphonates

1. Description générale

Après traitement, tous les patients avaient un gain net de + 10,9 % en moyenne ($\pm 7,2$ %), allant de + 1,2 % à + 24,5 %. La variation du Z score était de + 4,1 % en moyenne (± 4 %) avec une médiane de + 3,53 %, variation qui est significative ($p = 0,011$) [annexe 4]. Le Z score après traitement est en moyenne de - 17,4 % ($\pm 5,01$ %), allant de - 24,2 % à - 7,6 %.

2. Répartition en trois groupes

A partir des données recueillies dans ces observations, nous pouvons déjà distinguer trois groupes de patients :

- Le premier groupe concerne les patients 4, 7, 10, 11 et 12. Ils avaient une augmentation du Z score supérieure à 5%, les doses cumulées de corticothérapie lors du traitement par bisphosphonates étaient identiques ou augmentées par rapport aux doses cumulées dans les deux ans précédant celui-ci.

Parmi ces cinq garçons, trois patients (4, 10 et 12) avaient un syndrome néphrotique et deux patients (7 et 11) avaient bénéficié d'une transplantation rénale.

Deux patients (4 et 7) avaient un âge inférieur à 18 ans à l'instauration du traitement et trois (10,11 et 12) avaient un âge supérieur à 18 ans.

Ils bénéficiaient tous d'une forte dose cumulée de corticoïdes depuis au moins cinq ans, trois d'entre eux (4, 10 et 12) avaient un Z score inférieur à - 25 % à l'instauration du traitement.

Un patient (4) était en période pubertaire au début du traitement et a grandi de 3,5 cm/an pendant le traitement.

Parmi eux, deux cas particuliers sont à préciser : les patients 4 et 12 ont reçu des doses de corticothérapie plus fortes dans la dernière année de traitement par bisphosphonates en raison d'une rechute de leur syndrome néphrotique.

- Le deuxième groupe concerne les patients 1, 8 et 9. Ils présentaient un Z score stable pour des doses cumulées de corticothérapie identiques pendant et dans les deux ans précédant le traitement par bisphosphonates.

Parmi eux, deux patientes (1 et 8) ont bénéficié d'une transplantation rénale et un patient (9) a une glomérulonéphrite membranoproliférative de type II.

Ces trois patients avaient un âge inférieur ou égal à 18 ans.

Deux patients (1 et 9) bénéficiaient d'une corticothérapie depuis plus de cinq ans, seul le patient 1 avait un Z score inférieur à -25% à l'instauration du traitement.

Les trois patients étaient puberts au début du traitement.

- Le troisième groupe concerne les patients 2, 3, 5 et 6. Ils présentaient un Z score stable ou augmenté pour des doses cumulées de corticothérapie diminuées par rapport aux doses cumulées dans les deux ans précédant le traitement par bisphosphonates.

Parmi ces patients, trois sont des filles (2, 3 et 6) et le patient 5 est un garçon.

Trois patients avaient un lupus (2, 3 et 5), un patient (6) avait un syndrome néphrotique.

Deux patients (5 et 6) bénéficiaient d'une corticothérapie depuis plus de cinq ans et seul le patient 5 avait un Z score inférieur à -25% à l'instauration du traitement.

Deux patients (2 et 5) étaient en période pubertaire au début du traitement et ont grandi respectivement de 4,5 et 5 cm/an pendant le traitement.

Parmi eux, un cas particulier est à préciser : le patient 5 était d'origine noire africaine.

C. Tolérance du traitement par bisphosphonates

1. Tolérance clinique

Aucun effet secondaire du traitement par bisphosphonates n'a été à déplorer chez ces douze patients.

2. Tolérance biologique

Les valeurs de calcémie, de phosphorémie et de créatininémie avant et en fin de traitement par bisphosphonates sont exposées dans l'annexe 3.

La moyenne des calcémies avant traitement était de 2,38 mmol/L ($\pm 0,08$ mmol/L) et en fin de traitement de 2,33 mmol/L ($\pm 0,12$ mmol/L). Il n'y a pas de différence significative entre ces valeurs ($p = 0,13$) [annexe 4].

La moyenne des phosphorémies avant traitement était de 1,33 mmol/L (\pm 0,39 mmol/L) et en fin de traitement de 1,29 mmol/L (\pm 0,22 mmol/L). Il n'y a pas de différence significative entre ces valeurs ($p = 0,67$) [annexe 4].

La moyenne des créatininémies avant traitement était de 87 μ mol/L (\pm 26,9 μ mol/L) et en fin de traitement de 108 μ mol/L (\pm 54,9 μ mol/L). Il y a une différence significative entre ces valeurs ($p = 0,009$) [annexe 4].

Quelques événements survenus entre le début et la fin du traitement par bisphosphonates sont à préciser : les patients 7 et 11 ont eu un rejet chronique de leur greffon (prouvé par biopsie) et le patient 10 a eu un surdosage en ciclosporine.

IV - DISCUSSION -

Cette étude a pour but d'évaluer les bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites de l'adolescent et de l'adulte jeune. Jusqu'à présent, l'évaluation des bisphosphonates chez l'enfant concerne principalement l'ostéogenèse imparfaite. Néanmoins, quelques études souvent non contrôlées, ont été publiées concernant les ostéopénies cortico-induites de l'enfant.

La population de notre étude est hétérogène, tant sur le plan épidémiologique que sur le plan des thérapeutiques reçues ou des variations ostéodensitométriques. La variabilité des résultats en terme d'efficacité du traitement par bisphosphonates [l'augmentation du Z score était de + 4,1 % en moyenne (± 4 %)] est trop grande pour obtenir une conclusion unique.

A. Etude des trois groupes

A partir des données recueillies, trois groupes ont été formés en fonction d'une part des doses de corticothérapie reçues avant et après traitement par bisphosphonates et d'autre part en fonction de la variation du Z score obtenue.

Avec des doses de corticothérapie identiques ou augmentées et sous bisphosphonates, les patients du premier groupe ont présenté une augmentation du Z score supérieure à 5 %. Ce résultat peut être interprété comme significatif.

Avec des doses de corticothérapie identiques et sous bisphosphonates, les patients du deuxième groupe ont présenté un Z score stable. Les résultats de ce groupe sont d'interprétation plus difficile. En effet, même si la variation du Z score n'est pas considérée comme significative, la densité minérale osseuse de ces patients, toujours sous corticothérapie, aurait pu diminuer.

Avec des doses de corticothérapie diminuées et sous bisphosphonates, les patients du troisième groupe ont présenté un Z score stable ou augmenté. Les résultats de ce groupe sont aussi d'interprétation difficile. La stabilité ou l'augmentation du Z score peut être imputable soit à la baisse de la corticothérapie soit au traitement par bisphosphonates.

A travers l'étude de ces trois groupes de patients, certains facteurs influençant les variations de densité minérale osseuse après traitement par bisphosphonates, sont à remarquer.

B. Influence de la pathologie

D'après cette étude, la pathologie pourrait jouer un rôle dans la réponse au traitement.

1. Syndrome néphrotique

Dans notre étude, parmi les cinq patients du premier groupe, le syndrome néphrotique est la principale pathologie retrouvée (trois cas).

Cette pathologie semble influencer de façon positive la réponse au traitement par bisphosphonates.

Le quatrième et dernier patient ayant un syndrome néphrotique se trouve dans le groupe 3. Même si les doses de corticothérapie étaient diminuées pendant le traitement par bisphosphonates, son Z score est resté stable. Néanmoins, il s'agit du patient qui a bénéficié de la plus courte durée de traitement par bisphosphonates (un an), ce qui pourrait expliquer la mauvaise réponse au traitement.

Certaines publications concernant la densité minérale osseuse des syndromes néphrotiques ne sont pas concordantes.

Une étude de cent enfants atteints de syndrome néphrotique (34) a démontré que ces patients étaient à risque d'ostéopénie. En effet, vingt deux enfants avaient un Z score inférieur à - 25 %. Les facteurs prédictifs d'une densité minérale osseuse basse étaient l'âge élevé à la découverte de la maladie et la forte dose cumulée de corticothérapie (fréquentes rechutes, syndrome néphrotique corticodépendant).

Mais en opposition, certaines publications comme celle de Leonard et coll. (35), étudiant les effets d'une corticothérapie prolongée discontinuée sur la densité minérale osseuse de soixante enfants atteints de syndrome néphrotique, ne retrouvaient pas de diminution de masse osseuse par rapport à des sujets contrôles. Pour eux, les corticoïdes augmentent l'index de masse corporelle, ce qui est associé à l'augmentation du contenu minéral osseux du corps entier et le maintien de la densité minérale osseuse du rachis lombaire.

Au vu de ces différentes publications et de notre étude, il paraît quand même souhaitable de s'intéresser à la perte de masse osseuse chez les patients atteints de syndrome néphrotique, ayant bénéficié d'un traitement prolongé par glucocorticoïdes de synthèse.

Freundlich et coll. en 2004 (36) trouvaient dans leur étude une altération de l'histologie osseuse chez des patients atteints de syndrome néphrotique. Des biopsies osseuses avaient été étudiées chez huit patients âgés de deux à seize ans (sans altération de la filtration glomérulaire et sans anomalie des concentrations sanguines de calcium, de vitamine D ou de parathormone) traités par une corticothérapie depuis au moins un an. Ces biopsies osseuses montraient des lésions focales d'ostéomalacie et une augmentation peu sévère de la résorption chez la plupart des patients. Le taux de formation osseuse était inversement corrélé à la dose de corticoïdes administrée.

Dans cette pathologie et d'après l'histologie, la perte de masse osseuse semble être uniquement due à l'action des corticoïdes sur l'os, ce qui pourrait être un facteur prédictif de bonne réponse au traitement.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de publication évaluant le traitement par bisphosphonates des ostéopénies cortico-induites des syndromes néphrotiques.

2. Transplantation rénale

Parmi les quatre patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, deux ont répondu positivement au traitement.

Les deux autres patients se trouvent dans le groupe 2.

Cette pathologie ne semble pas influencer la réponse au traitement par bisphosphonates.

La perte de masse osseuse consécutive à une transplantation rénale est maximale dans les six mois suivant l'opération. Dans les deux ans, surviennent parfois des fractures. La cause de cette perte de masse osseuse rapide est liée à l'immobilisation, la persistance d'une hyperparathyroïdie, et l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs comme les anticalcineurines (37). Mais après un an, le statut osseux s'améliore grâce à la meilleure fonction rénale obtenue, la diminution des doses de corticoïdes et la normalisation de la parathormone (38).

Sellers (39) rapportait un cas d'ostéopénie cortico-induite chez une patiente de seize ans traitée pour une glomérulonéphrite rapidement progressive liée à une vascularite à ANCA. Un traitement par Pamidronate encadrait sa transplantation rénale et une ostéodensitométrie

effectuée un an après l'opération montrait une stabilité de sa densité minérale osseuse malgré les fortes doses de corticoïdes, ce qui était alors considéré comme un bénéfice. Le bénéfice entrevu du traitement par bisphosphonates dans l'article de Sellers (39), peut être uniquement dû à l'évolution de la densité minérale osseuse des transplantés rénaux.

A l'heure actuelle, les publications sur l'utilisation des bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites chez les transplantés rénaux en pédiatrie, sont très rares.

La plus grande étude prospective, randomisée, concernant les bisphosphonates chez les transplantés rénaux (40) concerne les adultes. Elle montrait la prévention de la perte de masse osseuse à six et douze mois post greffe, objectivée par la densité minérale osseuse et l'histomorphométrie.

Compte tenu de la tendance à l'amélioration spontanée de la masse osseuse dans cette population, l'utilisation des bisphosphonates ne devrait être réservée qu'à quelques patients (33). Dans notre étude, le traitement a été introduit chez des patients ostéopéniques dont la transplantation rénale remontait à plus de trois ans.

3. Lupus érythémateux disséminé

Les trois patients qui avaient un lupus érythémateux disséminé se trouvent dans le groupe 3. Malgré une baisse de la corticothérapie, seul le patient 5 a présenté une augmentation du Z score.

Dans notre étude, cette maladie inflammatoire chronique semble avoir une influence négative sur la réponse au traitement par bisphosphonates.

Les maladies inflammatoires comme le lupus ou l'arthrite juvénile idiopathique sont associées à une baisse de la densité minérale osseuse même en l'absence de traitement par corticoïdes (41). Cette ostéoporose est associée à des fractures des os longs ou des fractures-compression vertébrales dans 20 % des cas d'arthrite juvénile idiopathique (42).

Dans certaines études (41), le mécanisme de la perte osseuse des maladies inflammatoires apparaît comme multifactoriel. Il est difficile de démontrer l'effet de la maladie sur la densité osseuse indépendamment du traitement par corticoïdes mais une étude portant sur cent treize enfants (43), avec des maladies inflammatoires chroniques actives (incluant le lupus et la

dermatomyosite), démontrait une forte réduction de l'ostéocalcine (témoin de la formation osseuse) avant traitement par corticoïdes.

La production de cytokines proinflammatoires dans ces maladies peut être responsable d'une augmentation de la résorption osseuse par leur effet sur les ostéoclastes (44).

Par ailleurs, l'activité physique réduite, le mauvais état nutritionnel fréquent et les différents traitements immunosuppresseurs utilisés contribuent à diminuer la densité minérale osseuse (43).

Dans les maladies inflammatoires chroniques, l'origine multifactorielle de l'ostéoporose (induite à la fois par une diminution de l'ostéoformation et une augmentation de la résorption osseuse) pourrait être un frein à l'efficacité des bisphosphonates dans notre étude.

En revanche, dans une publication de Noguera et coll. (45), l'effet du Pamidronate dans l'ostéoporose cortico-induite de l'enfant était observé. Sur les dix patients, âgés de quatre à dix huit ans, atteints de maladies inflammatoires chroniques (en majorité des arthrites juvéniles idiopathiques), sept enfants avaient une augmentation de leur densité minérale osseuse.

De plus, dans une étude contrôlée de trente huit patients âgés de 12,8 ans en moyenne atteints de connectivites diffuses, Bianchi et coll. (46) observaient l'efficacité de l'Alendronate dans le traitement de l'ostéoporose grâce à des ostéodensitométries régulières. Après un an de traitement, tous les patients avaient une augmentation significative de densité minérale osseuse (le Z score de - 25 % en moyenne en début de traitement atteignait - 10 % en moyenne en fin de traitement). Il n'y avait pas de différence entre les filles et les garçons. Dans le groupe contrôle, 40 % des patients montraient une diminution de leur densité minérale osseuse.

Cette excellente efficacité de l'Alendronate (bisphosphonate de troisième génération) est à remarquer comparativement à notre étude utilisant l'Etidronate. L'utilisation des bisphosphonates de première génération entraînant une minéralisation moins importante que ceux de deuxième ou troisième génération peut expliquer la mauvaise réponse au traitement dans notre étude.

C. Influence de la dose cumulée de corticothérapie et du degré d'ostéopénie

Dans les pathologies de cette étude, la dose cumulée de corticoïdes était corrélée à la durée de la maladie. Les patients qui étaient malades depuis plus de cinq ans, avaient reçu une dose cumulée de corticoïdes plus importante que les autres.

Parmi les patients atteints de leur maladie depuis plus de cinq ans, cinq se trouvaient dans le groupe 1 (augmentant leur Z score sous bisphosphonates), deux présentaient un Z score stable sous corticothérapie stable.

D'après cette étude, la durée et la dose cumulée de corticothérapie semblent jouer un rôle dans l'efficacité du traitement.

Parmi les cinq patients qui avaient des ostéodensitométries aux Z scores inférieurs à - 25 %, trois avaient répondu positivement au traitement et plus intensément que les autres. Par ailleurs, trois patients avaient augmenté leur Z score sans que l'on puisse déterminer si cette hausse était imputable à la baisse de la corticothérapie ou aux bisphosphonates.

Parallèlement, parmi les patients qui présentaient une ostéopénie plus modérée (Z score supérieur à - 20 %), seuls deux avaient augmenté significativement leur Z score.

La profondeur de l'ostéopénie semble aussi jouer un rôle dans l'intensité de cette réponse.

A noter que les trois patients répondant le mieux au traitement sont aussi ceux atteints de syndrome néphrotique.

Dans l'étude de Bianchi et coll. (46), la durée de la maladie et la dose cumulée de corticoïdes étaient hautement corrélées d'une part à la densité minérale osseuse de base et d'autre part à l'augmentation de la densité minérale osseuse induite par le traitement par bisphosphonates.

Cette publication concorde avec notre étude. Devant ces facteurs prédictifs d'efficacité du traitement, les bisphosphonates devraient être introduits prioritairement chez des patients traités par corticothérapie depuis longtemps à fortes doses et présentant une ostéopénie profonde (par exemple un Z score inférieur à - 25 %).

Il est important de noter qu'un déficit de minéralisation, dû à une longue et forte corticothérapie, acquis dans l'enfance et avant le pic de masse osseuse est réversible bien plus tard par un traitement par bisphosphonates. Par exemple, le patient 12, dont le syndrome néphrotique avait débuté à l'âge de trois ans, avait reçu de fortes doses de corticoïdes pendant

quatorze ans. Son Z score avait augmenté de 13,5 % après traitement par bisphosphonates, instauré à l'âge de vingt huit ans.

D. Interprétation de l'ostéodensitométrie en pédiatrie

Le critère d'évaluation de l'efficacité des bisphosphonates dans cette étude est l'augmentation du Z score sur des ostéodensitométries régulières.

Cet examen est peu standardisé en pédiatrie et l'interprétation des résultats de cette étude doit être faite en tenant compte non seulement des multiples facteurs influençant la masse osseuse mais aussi des limites de l'ostéodensitométrie :

1. Facteurs influençant la masse osseuse

a. Influence de la puberté

Trois patients pendant cette étude étaient en période pubertaire. Ils ont tous présenté une augmentation de leur densité minérale osseuse, significative pour deux d'entre eux.

Glastre et coll. (47) en 1990 ont mesuré la densité minérale osseuse au rachis lombaire par absorptiométrie biphotonique à rayons X chez cent trente cinq enfants caucasiens, âgés de un à quinze ans. La densité minérale osseuse augmentait significativement avec l'âge dans les deux sexes. L'augmentation était rapide au moment de la puberté, pour atteindre un plateau après la puberté. Il n'y avait pas de différence significative entre les garçons et les filles jusqu'à l'âge de douze ans. A partir de douze ans, la densité minérale osseuse était plus haute chez les filles que chez les garçons, probablement en lien avec le début plus précoce de la puberté chez les filles. La densité minérale osseuse était aussi corrélée à l'âge osseux.

Wang et coll. (48) ont établi par ailleurs une forte corrélation entre l'augmentation du taux sanguin de 17 β -estradiol pendant la période pubertaire et l'augmentation de la densité minérale osseuse.

Le retard pubertaire est fréquent chez les patients traités par glucocorticoïdes de synthèse. L'évolution naturelle de la minéralisation lors de la puberté entraîne une augmentation du Z score décalée par rapport à la population témoin. Il ne faut donc pas attribuer à tort une augmentation de la densité minérale osseuse au traitement par bisphosphonates.

Cette étude objective la possibilité d'effectuer une puberté normale et de grandir correctement lors d'un traitement par bisphosphonates.

Ainsi, dans le cadre de l'ostéogénèse imparfaite, Glorieux (28) a étudié l'effet des bisphosphonates sur la croissance. Les patients prépubertés avaient des vitesses de croissance de 4,4 cm/an en moyenne avant le traitement et de 5,7 cm/an après le traitement (différence non significative). Les patients en période pubertaire, avaient une vitesse de croissance de 2,2 cm/an avant traitement et de 4,9 cm/an par la suite.

b. Influence du poids

Manzoni (49) a montré que la nutrition et l'augmentation du poids étaient des déterminants majeurs de hausse de la densité minérale osseuse de l'enfant et de l'adolescent. Dans notre étude, il est difficile de s'y rapporter au vu des variations de poids rapides induites par les corticoïdes.

c. Origine ethnique

Les patients de couleur noire ont une densité minérale osseuse plus importante que les patients de couleur blanche (44).

2. Limites de l'ostéodensitométrie

a. Taille de l'os

Gafni et coll. (50), s'intéressant au diagnostic par excès des ostéoporoses de l'enfant par mauvaise interprétation des ostéodensitométries, ont démontré que 15 % des erreurs étaient dues à une petite taille.

Dans la plupart des études, les termes de masse osseuse et de densité osseuse sont des synonymes. En physique, la densité est définie comme la masse d'un corps divisé par son volume. En clinique, la densité osseuse correspond à l'atténuation d'un faisceau de rayon X par l'os, représenté par sa surface osseuse. Ainsi, un os de petite taille va avoir une surface et donc une « densité minérale osseuse » plus faible qu'un os large, même si la densité physique est la même. Par conséquent, une faible « densité minérale osseuse » peut refléter uniquement

un os de petite taille par ailleurs normal (51). La masse osseuse devrait donc être plus rapportée à la taille de l'os ou à la taille de l'enfant, qu'à l'âge pour évaluer l'ostéopénie et le risque fracturaire.

Ainsi, Braillon et coll. (38), pour prendre en compte l'influence de la croissance vertébrale sur la densité minérale osseuse, ont corrigé la mesure de la densité minérale osseuse (en g/cm^2) grâce à la modélisation de la vertèbre en cylindre (où la hauteur et le diamètre étaient mesurés par l'appareil). La densité minérale osseuse correspondant alors à un volume osseux, était exprimée en g/cm^3 et ne variait pas avec l'âge. Mais cette modélisation est encore approximative et ne peut pas être effectuée à posteriori.

La plupart des équipes à l'heure actuelle ajustent leur mesure de densité minérale osseuse au poids et à la taille grâce à la surface corporelle ou l'index de masse corporelle, témoins du volume osseux.

Dans notre étude, il est inutile de rapporter la densité minérale osseuse à la taille car la majorité des patients sont puberts. Même si leur taille correspond à un enfant plus jeune, le degré de minéralisation leur est supérieur puisque augmenté par la puberté.

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X est donc une aide précieuse dans le suivi d'enfants atteints de pathologie diminuant le métabolisme osseux si l'on tient compte de certains facteurs :

- La puberté (grâce aux stades de Tanner, à la date des ménarches, au moment de la puberté, à l'âge osseux, et aux taux d'estradiol plasmatique chez les filles et de testostérone chez les garçons).
- Le poids de l'enfant.
- La taille de l'enfant surtout avant la puberté.
- L'origine ethnique.

b. Microarchitecture osseuse et densité minérale osseuse

Au cours de l'ostéoporose cortisonique, l'incidence fracturaire vertébrale est élevée pour une densité osseuse peu diminuée (52). Ceci laisse penser que d'autres facteurs non quantitatifs, interviennent dans la fragilité osseuse observée au cours de la corticothérapie.

De nouvelles données de la littérature, à la fois histo-morphométriques et cliniques, montrent les effets délétères des corticoïdes sur la microarchitecture osseuse trabéculaire (53).

Parallèlement, la réduction du risque fracturaire par les bisphosphonates est rapide (54) (55) et s'accompagne au stade précoce de modifications relativement modestes de la densité minérale osseuse. Cette réduction fait intervenir d'autres mécanismes que l'augmentation de la densité minérale osseuse, tel qu'un ralentissement important du remaniement osseux (56).

E. Effets secondaires des bisphosphonates

Même si le nombre de sujets dans notre étude est restreint, aucun effet secondaire clinique n'est à déplorer.

Sur le plan biologique, l'augmentation significative observée entre les créatininémies avant et après traitement est directement liée aux deux patients qui avaient respectivement un rejet chronique de leur greffon (prouvé par biopsie) et un surdosage en ciclosporine.

Plusieurs publications ont étudié la tolérance du traitement par bisphosphonates. La plupart des auteurs s'accordaient à dire que les effets secondaires de ce traitement étaient faibles et réversibles à son arrêt. Les complications rencontrées étaient de gravités variables.

1. Complications gastro-intestinales

Les bisphosphonates oraux, et spécialement ceux contenant des atomes d'azote, pouvaient être accompagnés de troubles digestifs. Le plus souvent, il s'agissait de nausées, de vomissements, d'épigastralgies ou de diarrhées, parfois il s'agissait d'ulcérations oesophagiennes, gastriques ou duodénales (57) (46).

Ces effets secondaires étaient diminués par la prise à jeun du traitement et le respect de la position debout après l'ingestion pour minimiser le reflux gastro-oesophagien.

2. Complications osseuses

- Des bisphosphonates comme l'Étidronate pouvaient, à doses élevées (800 mg/jour), inhiber la minéralisation normale du squelette et conduire à un aspect clinique et histologique

d'ostéomalacie (58). Cette fragilité osseuse, complication majeure du traitement, était évitée grâce à des posologies moins élevées et régressait grâce à un traitement discontinu.

- Chez un enfant de douze ans, un cas d'ostéopétrose a été décrit avec le Pamidronate (59). Il présentait une minéralisation osseuse augmentée avec un remodelage osseux anormal (os adynamique par défaut de renouvellement osseux). Cette complication était due aux doses prescrites quatre fois supérieures à celles préconisées.

- Radiologiquement : de multiples bandes métaphysaires étaient observées chez tous les patients traités par bisphosphonates. Elles siégeaient en particulier sur les os longs, parallèles aux cartilages de conjugaison. Leur nombre variait avec la durée du traitement (60). Ces bandes métaphysaires reflétaient la diminution de l'activité ostéoclastique. L'espace entre les bandes indiquait la reprise de l'activité ostéoblastique et la croissance osseuse entre les traitements (61). Cet aspect radiologique disparaissait toujours à l'arrêt du traitement.

3. Complications imputables aux bisphosphonates intraveineux

- Douleurs osseuses à l'initiation du traitement (62).

- Réaction inflammatoire : dans le cadre de perfusions intraveineuses de bisphosphonates contenant des radicaux nitrés, on pouvait observer une fièvre élevée, des malaises, des myalgies et un syndrome inflammatoire biologique (63).

- Complications métaboliques : des hypocalcémies après injection pouvaient être observées. Elles étaient rarement symptomatiques (62).

- Complications rénales : le Pamidronate a été incriminé dans la survenue de glomérulopathie chez cinq patients atteints de myélome (64). Les biopsies osseuses retrouvaient une glomérulosclérose focale et segmentaire, sans lien avec la maladie primitive. Le traitement était alors repris de manière discontinue avec stabilisation de la fonction rénale sauf pour une patiente qui a nécessité l'instauration d'une dialyse. Le Zolédronate (bisphosphonate intraveineux de troisième génération) a été incriminé dans la survenue de nécrose tubulaire toxique, partiellement régressive par un traitement discontinu.

- Complications otologiques : des cas d'ototoxicité étaient décrits après administration de Pamidronate dans la maladie de Paget (65). Il s'agissait d'hypoacusies, de vertiges et d'acouphènes ; symptômes exacerbés par de nouvelles injections.

- Complications oculaires : de rares cas de sclérite étaient décrits (66). Ces symptômes régresaient grâce à un traitement discontinu.

Si le traitement par bisphosphonates est bien conduit, les effets secondaires sont acceptables au regard du bénéfice escompté.

V – CONCLUSION ET PERSPECTIVES –

L'ostéopénie cortico-induite de l'adolescent et de l'adulte jeune est une pathologie grave avec un risque fracturaire inévitable à l'âge adulte.

Les études pédiatriques évaluant les bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites ne sont pas encore assez nombreuses et le nombre de patients traités encore insuffisant. Mais les premiers résultats obtenus méritent de mettre en place des études prospectives, intéressant des cohortes plus homogènes et plus importantes, afin de proposer une stratégie thérapeutique claire.

Comme le montre notre étude et plusieurs publications, certains facteurs pourraient être prédictifs de l'efficacité des bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites de l'adolescent et de l'adulte jeune.

Ce traitement pourrait donc être instauré en priorité dans les situations suivantes :

- Patients atteints de syndrome néphrotique
- Transplantés rénaux au moins trois ans après leur greffe
- Durée de corticothérapie supérieure à cinq ans avec des fortes doses cumulées de corticoïdes
- Ostéopénie importante avec un Z score inférieur à - 25 %

Par ailleurs, un traitement par bisphosphonates :

- Permet une puberté et une croissance normale
- Présente un bénéfice même s'il est instauré à distance du début de la perte osseuse.

Cependant, les données ostéodensitométriques doivent être interprétées rigoureusement en fonction des facteurs influençant la densité minérale osseuse :

- La puberté qui l'augmente
- Le poids (si les variations ne sont pas trop grandes) qui l'augmente
- La taille (surtout chez les patients prépuberts) qui l'augmente

La bonne utilisation des bisphosphonates est primordiale pour éviter certaines complications :

- Le traitement discontinu semble essentiel
- L'arrêt du traitement si le Z score atteint les limites de la normale
- L'arrêt du traitement après deux ou trois ans, devant le peu d'études plus longues chez l'adulte

Par ailleurs, les bisphosphonates de deuxième et troisième génération semblent présenter un intérêt majeur par rapport aux bisphosphonates de première génération. Ils permettent une action résorptive plus puissante et une meilleure minéralisation secondaire et donc une efficacité plus importante avec un risque osseux moindre.

- BIBLIOGRAPHIE -

1. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med*. Vol. 309, pp. 265-8, 1983.
2. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157 (3 Pt 1): 704-9, 1998.
3. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 32 (2): 151-6, 1983.
4. Hattersley AT, Meeran K, Burrin J, Hill P, Shiner R, Ibbertson HK. The effect of long- and short-term corticosteroids on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels. *Calcif Tissue Int* 54 (3): 198-202, 1994.
5. Nijweide PJ, Burger EH, Feyen JH. Cells of bone: proliferation, differentiation, and hormonal regulation. *Physiol Rev* 66 (4): 855-86, 1986.
6. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 15 (4): 454-7, 2003.
7. Delany AM, Gabbitas BY, Canalis E. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem* 57 (3): 488-94, 1995.
8. Canalis E, Agnusdei D. Insulin-like growth factors and their role in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 58 (3): 133-4, 1996.
9. Pereira RM, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. *Bone* 28 (5): 484-90, 2001.

10. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 140 (10): 4382-9, 1999.
11. Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, Audran M. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids: a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 11 (5): 676-85, 1996.
12. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. *Joint Bone Spine* 70 (2): 109-18, 2003.
13. Zanze M, Souberbielle JC, Kindermans C, Rossignol C, Garabedian M. Procollagen propeptide and pyridinium cross-links as markers of type I collagen turnover: sex- and age-related changes in healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (9): 2971-7, 1997.
14. Rauch F, Schonau E, Woitge H, Remer T, Seibel M. Urinary excretion of hydroxy-pyridinium cross-links of collagen reflects skeletal growth velocity in normal children. *Exp Clin Endocrinol* 102 (2): 94-7, 1994.
15. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj* 312 (7041): 1254-9, 1996.
16. Francis MD, Russell RG, Fleisch H. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 165 (899): 1264-6, 1969.
17. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 9 (32): 2643-58, 2003.
18. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J* 12 Suppl 2: S142-6, 2003.

19. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 27 (5): 687-94, 2000.
20. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 322 (18): 1265-71, 1990.
21. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, 3rd, Yanover MJ, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323 (2): 73-9, 1990.
22. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Cmaj* 167 (10 Suppl): S1-34, 2002.
23. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. Vol. 337, pp. 382-7, 1997.
24. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339 (5): 292-9, 1998.
25. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 42 (11): 2309-18, 1999.

26. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 44 (1): 202-11, 2001.
27. AFSSAPS. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique: recommandations. *Rev Rhum* 70: 1137-1140, 2003.
28. 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* 339 (14): 947-52, 1998.
29. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen 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 randomised placebo-controlled study. *Lancet* 363 (9419): 1427-31, 2004.
30. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 349 (5): 423-6, 2003.
31. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 341 (16): 1206-16, 1999.
32. Geusens PP, Boonen S. Osteoporosis and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Horm Res* 58 Suppl 3: 49-55, 2002.
33. Alon US. The emerging roles of bisphosphonates in renal disease. (The 13th congress of the International Pediatric Nephrology Association), 2004.

34. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis* 41 (6): 1163-9, 2003.
35. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 351 (9): 868-75, 2004.
36. Freundlich M, Jofe M, Goodman WG, Salusky IB. Bone histology in steroid-treated children with non-azotemic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19 (4): 400-7, 2004.
37. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (4 Suppl 3): 1-201, 2003.
38. Cochat P, Schell M, Ranchin B, Boueva A, Said MH. Management of recurrent nephrotic syndrome after kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 46 (1): 17-20, 1996.
39. Sellers E, Sharma A, Rodd C. The use of pamidronate in three children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 12 (9): 778-81, 1998.
40. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bognar I, Durkin P, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, Figueroa K, McDonough P, Wang G, Malluche H. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 14 (10): 2669-76, 2003.
41. Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL, Sierra RI, Wilmott RW, Campaigne BN, Lovell DJ. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40 (11): 1967-75, 1997.
42. Elsasser U, Wilkins B, Hesp R, Thurnham DI, Reeve J, Ansell BM. Bone rarefaction and crush fractures in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 57 (5): 377-80, 1982.

43. Reed A, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. *J Pediatr* 116 (4): 574-80, 1990.
44. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (11): 3951-63, 2000.
45. Noguera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, Gonzalez E. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16 (4): 529-36, 2003.
46. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, Galbiati E, Corona F, Luisetto G, Giuntini D, Picco P, Brandi ML, Falcini F. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 43 (9): 1960-6, 2000.
47. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 70 (5): 1330-3, 1990.
48. Wang Q, Anzick S, Richter WF, Meltzer P, Simons SS, Jr. Modulation of transcriptional sensitivity of mineralocorticoid and estrogen receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 91 (4-5): 197-210, 2004.
49. Manzoni P, Brambilla P, Pietrobelli A, Beccaria L, Bianchessi A, Mora S, Chiumello G. Influence of body composition on bone mineral content in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 64 (4): 603-7, 1996.
50. Gafni RI, Baron J. Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *J Pediatr* 144 (2): 253-7, 2004.
51. Schonau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 19 (8): 825-31, 2004.

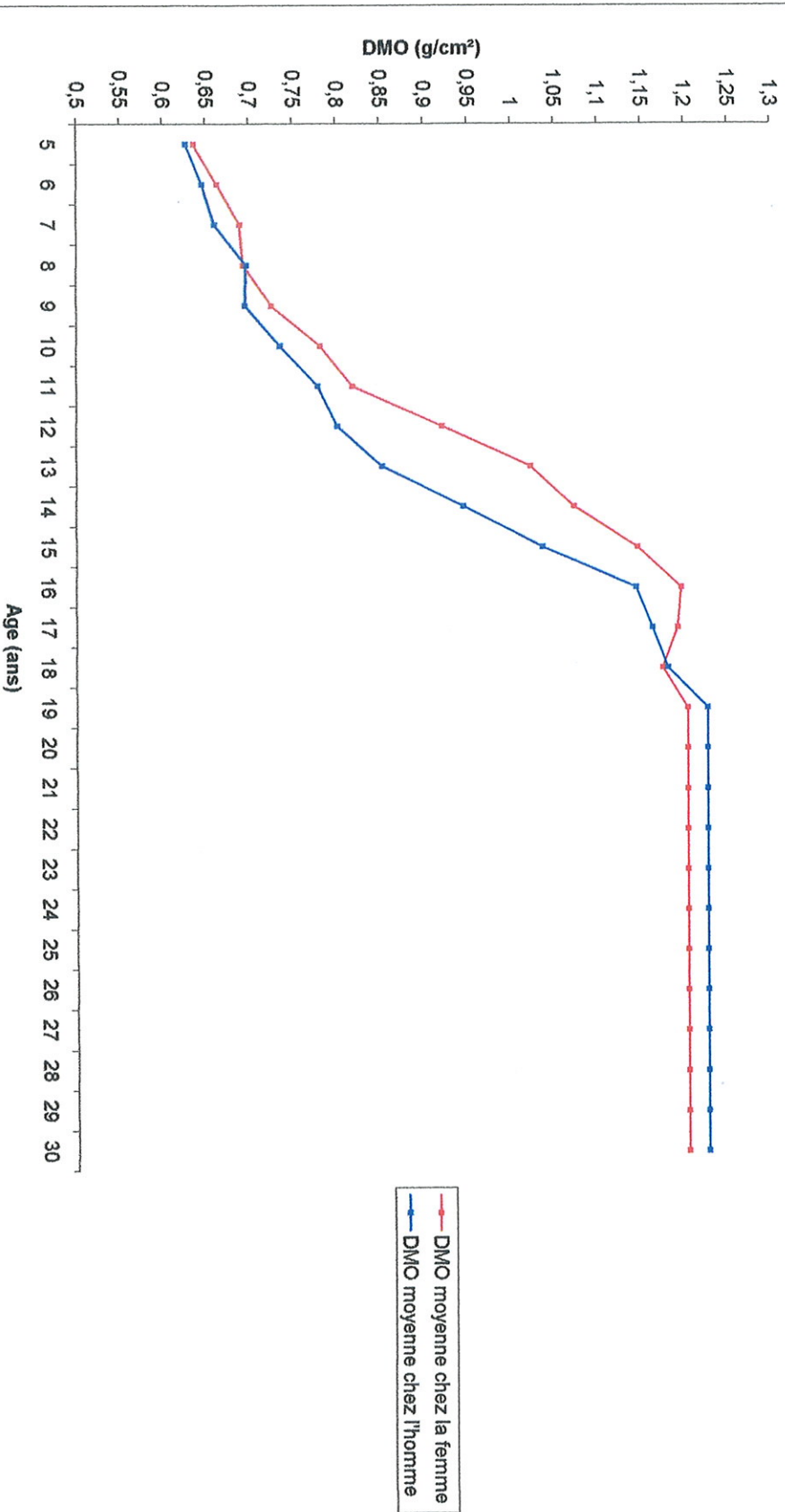
52. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13 (10): 777-87, 2002.
53. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16 (1): 97-103, 2001.
54. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama* 282 (14): 1344-52, 1999.
55. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qinsheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 9 (5): 461-8, 1999.
56. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (11): 4118-24, 2000.
57. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 335 (14): 1016-21, 1996.
58. Rogers JG, Dorst JP, Geho WB. Use and complications of high-dose disodium etidronate therapy in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr* 91 (6): 1011-4, 1977.
59. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 349 (5): 457-63, 2003.

60. van Persijn van Meerten EL, Kroon HM, Papapoulos SE. Epi- and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates. *Radiology* 184 (1): 249-54, 1992.
61. Solomon CG. Bisphosphonates and osteoporosis. *N Engl J Med* 346 (9): 642, 2002.
62. Kone Paut I, Gennari JM, Retornaz K, Jouve JL, Bollini G. [Biphosphonates in children: present and future]. *Arch Pediatr* 9 (8): 836-42, 2002.
63. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 9 Suppl 2: S66-80, 1999.
64. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, Walker PD. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 65 (2): 634-41, 2004.
65. Reid IR, Mills DA, Wattie DJ. Ototoxicity associated with intravenous bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 56 (6): 584-5, 1995.
66. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 135 (2): 219-22, 2003.

- ANNEXES -

ANNEXE 1

Densité minérale osseuse (g/cm²)



ANNEXE 3

| | Calcémie (mmol/L) | | Phosphorémie (mmol/L) | | Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) | |
|------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | Avant traitement | Fin de traitement | Avant traitement | Fin de traitement | Avant traitement | Fin de traitement |
| Patient 1 | 2,40 | 2,40 | 1,44 | 1,31 | 80 | 106 |
| Patient 2 | 2,43 | 2,24 | 1,16 | 1,14 | 50 | 74 |
| Patient 3 | 2,50 | 2,44 | 1,39 | 1,22 | 72 | 59 |
| Patient 4 | 2,31 | 2,29 | 1,45 | 1,29 | 64 | 69 |
| Patient 5 | 2,39 | 2,29 | 2,00 | 1,56 | 99 | 105 |
| Patient 6 | 2,25 | 2,39 | 1,10 | 1,05 | 70 | 75 |
| Patient 7 | 2,38 | 2,34 | 1,97 | 1,45 | 140 | 261 |
| Patient 8 | 2,45 | 2,26 | 1,47 | 1,50 | 95 | 102 |
| Patient 9 | 2,27 | 2,28 | 0,91 | 1,27 | 77 | 79 |
| Patient 10 | 2,41 | 2,20 | 0,87 | 1,00 | 85 | 110 |
| Patient 11 | 2,47 | 2,62 | 1,42 | 1,64 | 135 | 159 |
| Patient 12 | 2,27 | 2,22 | 0,81 | 1,00 | 77 | 97 |

Valeurs normales du laboratoire

Calcémie : 2,25 à 2,6 mmol/L

Phosphorémie : 0,87 à 1,5 mmol/L

Créatininémie : 25 à 65 $\mu\text{mol/L}$

ANNEXE 4

TESTS DES RANGS DE WILCOXON

DENSITE MINERALE OSSEUSE

Wilcoxon pour Densité Minérale Osseuse avant traitement, Densité Minérale Osseuse en fin de traitement

| | |
|-------------------------|--------|
| # 0 Différence | 1 |
| # ex-aequo | 2 |
| Valeur de z | -2.548 |
| Valeur de p | .0108 |
| z corrigé pour ex-aequo | -2.552 |
| p corrigé pour ex-aequo | .0107 |

Cas omis (manquants).

Info. de Wilcoxon pour Densité Minérale Osseuse avant traitement, Densité Minérale Osseuse en fin de traitement

| | Nombre | Somme des rangs | Moy. des rangs |
|-------------|--------|-----------------|----------------|
| # Rangs < 0 | 9 | 52.500 | 5.833 |
| # Rangs > 0 | 1 | 2.500 | 2.500 |

Cas omis (manquants).

$p = 0.0108 \Rightarrow$ la différence de la densité minérale osseuse entre le début et la fin du traitement est significative

CALCIUM

Wilcoxon pour la calcémie avant traitement et en fin de traitement

| | |
|-------------------------|--------|
| # 0 Différence | 1 |
| # ex-aequo | 1 |
| Valeur de z | -1.511 |
| Valeur de p | .1307 |
| z corrigé pour ex-aequo | -1.512 |
| p corrigé pour ex-aequo | .1305 |

Info. de Wilcoxon pour la calcémie avant traitement et en fin de traitement

| | Nombre | Somme des rangs | Moy. des rangs |
|-------------|--------|-----------------|----------------|
| # Rangs < 0 | 3 | 16.000 | 5.333 |
| # Rangs > 0 | 8 | 50.000 | 6.250 |

$p = 0.1307 \Rightarrow$ il n'y a pas de différence entre le début et la fin du traitement

PHOSPHORE

Wilcoxon pour la phosphorémie avant traitement et en fin de traitement

| | |
|-------------------------|-------|
| # 0 Différence | 0 |
| # ex-aequo | 1 |
| Valeur de z | -.431 |
| Valeur de p | .6661 |
| z corrigé pour ex-aequo | -.432 |
| p corrigé pour ex-aequo | .6660 |

Info. de Wilcoxon pour la phosphorémie avant traitement et en fin de traitement

| | Nombre | Somme des rangs | Moy. des rangs |
|-------------|--------|-----------------|----------------|
| # Rangs < 0 | 5 | 33.500 | 6.700 |
| # Rangs > 0 | 7 | 44.500 | 6.357 |

$p = 0.6661 \Rightarrow$ il n'y a pas de différence entre le début et la fin du traitement

CREATININE

Wilcoxon pour la créatininémie avant traitement et en fin de traitement

| | |
|-------------------------|--------|
| # 0 Différence | 0 |
| # ex-aequo | 2 |
| Valeur de z | -2.589 |
| Valeur de p | .0096 |
| z corrigé pour ex-aequo | -2.591 |
| p corrigé pour ex-aequo | .0096 |

Info. de Wilcoxon pour la créatininémie avant traitement et en fin de traitement

| | Nombre | Somme des rangs | Moy. des rangs |
|-------------|--------|-----------------|----------------|
| # Rangs < 0 | 11 | 72.000 | 6.545 |
| # Rangs > 0 | 1 | 6.000 | 6.000 |

$p = 0.0096 \Rightarrow$ la différence de la densité minérale osseuse entre le début et la fin du traitement est significative

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-------|
| I – INTRODUCTION | p. 8 |
| II – PATIENTS ET METHODES | p. 17 |
| A. <u>Type d'étude</u> | p. 18 |
| B. <u>Population</u> | p. 18 |
| 1. Critères d'inclusion..... | p. 18 |
| 2. Critères d'exclusion..... | p. 18 |
| 3. Caractéristiques principales des patients..... | p. 19 |
| a. Données épidémiologiques..... | p. 19 |
| b. Données thérapeutiques..... | p. 20 |
| c. Données ostéodensitométriques..... | p. 20 |
| C. <u>Protocole de traitement</u> | p. 20 |
| D. <u>Critères d'évaluation</u> | p. 21 |
| 1. Evaluation de l'efficacité..... | p. 21 |
| 2. Evaluation de la tolérance..... | p. 21 |
| a. Tolérance clinique..... | p. 21 |
| b. Tolérance biologique..... | p. 21 |
| E. <u>Analyse statistique</u> | p. 22 |
| III – RESULTATS | p. 23 |
| A. <u>Etude individuelle des douze patients</u> | p. 24 |
| B. <u>Réponse au traitement par bisphosphonates</u> | p. 37 |
| 1. Description générale..... | p. 37 |
| 2. Répartition en trois groupes..... | p. 37 |

| | | |
|-----------|---|-------|
| C. | <u>Tolérance du traitement par bisphosphonates</u> | p. 38 |
| 1. | Tolérance clinique..... | p. 38 |
| 2. | Tolérance biologique..... | p. 38 |
| | | |
| IV | - DISCUSSION | p. 40 |
| A. | <u>Etude des trois groupes</u> | p. 41 |
| | | |
| B. | <u>Influence de la pathologie</u> | p. 42 |
| 1. | Syndrome néphrotique..... | p. 42 |
| 2. | Transplantation rénale..... | p. 43 |
| 3. | Lupus érythémateux disséminé..... | p. 44 |
| | | |
| C. | <u>Influence de la dose cumulée de corticothérapie et du degré d'ostéopénie</u> | p. 46 |
| | | |
| D. | <u>Interprétation de l'ostéodensitométrie en pédiatrie</u> | p. 47 |
| 1. | Facteurs influençant la masse osseuse..... | p. 47 |
| a. | Influence de la puberté..... | p. 47 |
| b. | Influence du poids..... | p. 48 |
| c. | Origine ethnique..... | p. 48 |
| 2. | Limites de l'ostéodensitométrie..... | p. 48 |
| a. | Taille de l'os..... | p. 48 |
| b. | Microarchitecture osseuse et densité minérale osseuse..... | p. 49 |
| | | |
| E. | <u>Effets secondaires des bisphosphonates</u> | p. 50 |
| 1. | Complications gastro-intestinales..... | p. 50 |
| 2. | Complications osseuses..... | p. 50 |
| 3. | Complications imputables aux bisphosphonates intraveineux..... | p. 51 |
| | | |
| V | - CONCLUSION ET PERSPECTIVES | p. 53 |
| | | |
| | BIBLIOGRAPHIE | p. 56 |
| | | |
| | ANNEXES | p. 65 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 168

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BROUET Delphine

Evaluation des bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites de l'adolescent et de l'adulte jeune.

RESUME:

Objectif : Evaluer le traitement par bisphosphonates dans les ostéopénies cortico-induites de l'adolescent et de l'adulte jeune, chez des patients atteints de pathologies néphrologiques diverses.

Patients et méthodes : L'étude a été réalisée chez 12 patients atteints de syndrome néphrotique, lupus érythémateux disséminé, glomérulonéphrite membrano-proliférative de type II ou ayant bénéficié d'une transplantation rénale. La corticothérapie était instaurée depuis 8,1 ans en moyenne. Avant l'instauration du traitement, ils avaient un Z score de - 21,5 % en moyenne. Au début de l'étude, ils étaient âgés de 14 à 28 ans et bénéficiaient d'une corticothérapie depuis 8,3 ans en moyenne. Ils étaient traités par l' Etidronate à la dose de 400 mg/1,73 m² tous les jours pendant 14 jours, tous les 3 mois pendant 36 mois. L'évaluation de l'efficacité du traitement reposait sur des ostéodensitométries annuelles.

Résultats : Ils ont présenté une variation du Z score de + 4,1 % en moyenne, avec une tolérance clinico-biologique satisfaisante.

Discussion - Conclusion : La population de notre étude était hétérogène. La variabilité des résultats est trop grande pour obtenir une conclusion unique. Certains facteurs paraissent prédictifs de l'efficacité du traitement : le syndrome néphrotique, la durée de la corticothérapie, la dose cumulée de corticothérapie et une ostéopénie inférieure à - 25 %. Il faut par ailleurs, interpréter ces résultats en fonction des différents facteurs influençant la densité minérale osseuse comme la puberté, le poids ou la taille.

MOTS-CLES :

Ostéopénie. Corticoïdes. Bisphosphonates. Etidronate. Néphrologie. Pédiatrie.
Ostéodensitométrie.

ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine de l'Université de LIMOGES
2, rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex