

Octobre 2019

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Fragilités osseuses secondaires de l'enfant**

Texte du PNDS

**Centre de Référence des Maladies Rares
du Calcium et du Phosphate**

**Filière OSCAR, le réseau national des acteurs
des maladies rares de l'os, du calcium et du cartilage**

Table des matières

Liste des Abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
1. Introduction	6
1.1. Contexte.....	6
1.2. Professionnels concernés.....	6
1.3. Objectifs des recommandations	7
1.4. Méthodologie.....	7
2. Fragilités osseuses de l'enfant	10
2.1. Définition.....	10
2.2. Etiologies	12
3. Identification des facteurs de risque de fragilité osseuse secondaire.....	12
3.1. Facteurs génétiques	13
3.2. Facteurs nutritionnels	13
3.3. Diminution de la mobilité et de l'activité physique	16
3.4. Inflammation	17
3.5. Traitements (dont glucocorticoïdes)	17
3.6. Déficits hormonaux	19
4. Méthodes d'évaluation de la santé osseuse chez les enfants à risque	23
4.1. Marqueurs de résorption et de formation osseuse	23
4.2. Evaluation de la masse osseuse par DXA	23
4.3. Recherche de fractures vertébrales	24
5. Mesures générales préventives	28
5.1. Traitement de la maladie causale et épargne cortisonique.....	28
5.2. Etat nutritionnel	29
5.3. Apports en calcium et en vitamine D.....	29
5.4. Renforcement musculaire et activité physique	30
5.5. Traitement des déficits hormonaux	32
6. Traitement de la fragilité osseuse par bisphosphonates	34
6.1. Conduite du traitement.....	34
6.2. Tolérance.....	35
6.3. Indications.....	36
Tableaux et Figures.....	38
Annexes	57
Références	66

Liste des Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

AVK : anti-vitamine K

CMO : contenu minéral osseux

DMO : densité minérale osseuse

DXA : *dual energy x-ray absorptiometry*

GH : *growth hormone*

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

IMC : indice de masse corporel

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

Synthèse à destination du médecin traitant

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et/ou des altérations de la microarchitecture osseuse, conduisant à une diminution de la résistance de l'os. Cette atteinte osseuse est souvent asymptomatique au stade précoce, ce qui retarde le diagnostic et la prise en charge. A un stade avancé, elle va se manifester par des symptômes fonctionnels (douleurs osseuses) et des fractures des os longs et/ou des vertèbres à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

Chez l'enfant, la fragilité osseuse repose avant tout sur les manifestations cliniques (fractures des os longs et/ou des vertèbres) plus que sur l'évaluation de la masse osseuse. Très fréquente et bien connue chez l'adulte, notamment chez la femme après la ménopause, la fragilité osseuse acquise suscite depuis quelques années beaucoup d'intérêt dans la population pédiatrique. En effet, l'amélioration de la survie à long terme des enfants présentant des maladies chroniques graves et l'évaluation plus fréquente de la masse osseuse ont permis de mettre en évidence la fréquence importante de cette pathologie en Pédiatrie. Les éléments utiles à sa prévention, son dépistage précoce et son traitement font encore l'objet de nombreuses incertitudes et aboutissent à des pratiques différentes en fonction des spécialités pédiatriques. Ces recommandations visent à faire la synthèse des connaissances afin d'optimiser et d'harmoniser les pratiques cliniques.

Les objectifs de ces recommandations sont de :

1. Identifier les facteurs de risque de fragilité osseuse chez l'enfant
2. Préciser les méthodes d'évaluation de la santé osseuse chez l'enfant à risque
3. Déterminer les mesures générales préventives et curatives de la fragilité osseuse

Ainsi, les facteurs de risque de fragilité osseuse sont multiples et souvent associés. Les mécanismes principaux sont l'absence d'acquisition de la marche (ou la perte de marche) et la diminution de la mobilité articulaire (ex. maladies neurologiques ou ostéoarticulaires), l'inflammation chronique (ex. maladie de Crohn ou rhumatismes inflammatoires chroniques), les insuffisances hormonales (ex. déficit en hormone de croissance et/ou retard pubertaire/hypogonadisme), la dénutrition (ex. mucoviscidose, insuffisance intestinale, anorexie),

certaines traitements médicamenteux (ex. glucocorticoïdes, anti-convulsivants) et des facteurs génétiques de susceptibilité.

Même si la définition de la fragilité osseuse chez l'enfant est d'abord clinique, la détermination de la masse osseuse est une étape importante dans l'évaluation des enfants à risque. A ce jour, l'examen le plus répandu en pratique courante est l'ostéodensitométrie (ou DXA) du fait de sa disponibilité, sa rapidité, sa faible irradiation et l'existence de normes en fonction de l'âge et du sexe. Cependant, il est important de connaître les limites techniques de l'ostéodensitométrie lors de l'interprétation des résultats. L'évaluation de la santé osseuse par DXA doit être associée à la réalisation de radiographies du rachis (à la recherche de fractures vertébrales pouvant être asymptomatiques) et une évaluation de l'état nutritionnel ainsi que des apports en calcium et en vitamine D.

Chez tous les enfants à risque de fragilité osseuse, il convient en premier lieu de corriger les facteurs de risque sous-jacents. Les principales mesures sont de : a) contrôler la maladie causale, b) assurer un état nutritionnel satisfaisant, c) assurer des apports calciques et en vitamine D selon les apports recommandés pour l'âge et pour la situation pathologique, d) augmenter la masse musculaire, favoriser la mobilité et l'activité physique, et e) corriger d'éventuels déficits hormonaux notamment l'hypogonadisme.

Les mesures curatives s'adressent aux enfants souffrant d'une fragilité osseuse symptomatique (présence de fractures des os longs et/ou des vertèbres) en association à un traitement orthopédique adapté (immobilisation, chirurgie). Les possibilités pharmacologiques sont limitées chez l'enfant et sont toutes hors AMM. Les traitements les plus largement utilisés sont les bisphosphonates qui inhibent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes et constituent un traitement de référence de l'ostéoporose chez l'adulte.

Le rôle des médecins de l'enfant (médecins généralistes et pédiatres) est crucial pour identifier les enfants à risque précocement afin de proposer une prise en charge adaptée en lien avec les centres de référence / compétence des maladies rares du calcium et du phosphate (**Annexe 1**).

1. Introduction

1.1. Contexte

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et/ou des altérations de la microarchitecture osseuse, conduisant à une diminution de la résistance de l'os. Cette atteinte osseuse est souvent asymptomatique au stade précoce, ce qui retarde le diagnostic et la prise en charge. A un stade avancé, elle va se manifester par des symptômes fonctionnels (douleurs osseuses) et des fractures des os longs et/ou des vertèbres à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

Alors que chez l'adulte, l'ostéoporose est définie principalement par des valeurs basses de densité minérale osseuse à l'ostéodensitométrie, chez l'enfant la définition repose avant tout sur les manifestations pathologiques (fractures des os longs et/ou des vertèbres). C'est pourquoi chez l'enfant le terme de « fragilité osseuse » est préféré à celui d'« ostéoporose ».

Très fréquente et bien connue chez l'adulte, notamment chez la femme après la ménopause, l'ostéoporose suscite depuis quelques années beaucoup d'intérêt dans la population pédiatrique. En effet, l'amélioration de la survie à long terme des enfants présentant des maladies chroniques graves et l'évaluation plus fréquente de la masse osseuse ont permis de mettre en évidence la fréquence importante de cette pathologie en Pédiatrie. Les éléments utiles à sa prévention, son dépistage précoce et son traitement font encore l'objet de nombreuses incertitudes et aboutissent à des pratiques différentes en fonction des surspécialités pédiatriques. Ces recommandations visent à faire la synthèse des connaissances afin d'optimiser et d'harmoniser les pratiques cliniques.

1.2. Professionnels concernés

Ce document est destiné à l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge des enfants souffrant de maladies chroniques qui sont associées à un risque de fragilité osseuse : pédiatres généraux et de surspécialités, rhumatologues et médecins de rééducation fonctionnelle, médecins généralistes, puéricultrices, infirmières, diététiciennes, kinésithérapeutes, pharmaciens ...

1.3. Objectifs des recommandations

Les objectifs de ces recommandations sont de :

- 1. Identifier les facteurs de risque de fragilité osseuse chez l'enfant**
- 2. Préciser les méthodes d'évaluation de la santé osseuse chez l'enfant à risque**
- 3. Déterminer les mesures générales préventives et curatives de la fragilité osseuse**

Pour établir ces recommandations, nous avons fait la synthèse de la littérature sur les atteintes osseuses retrouvées dans les maladies chroniques les plus fréquentes de l'enfant dans le domaine des surspécialités pédiatriques :

- Hématologie : leucémie aigüe lymphoblastique
- Néphrologie : syndrome néphrotique
- Gastroentérologie : maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), malabsorption, maladie coeliaque
- Rhumatologie : maladies rhumatismales (arthrites juvéniles idiopathiques, connectivites)
- Pneumologie : mucoviscidose
- Neurologie : maladies neuromusculaires (myopathie de Duchenne), paralysie cérébrale et syndrome de Rett.

Ces recommandations visent à améliorer le dépistage des fragilités osseuses associées aux maladies chroniques afin de permettre une prise en charge précoce qui aboutira à une amélioration du pronostic fonctionnel et donc de la qualité de vie de ces enfants.

1.4. Méthodologie

Ce travail a été mis en place à la demande du centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphate (CRMRCAP), du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) et de la Société Française d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatrique (SFEDP) et en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS). Ce protocole national de

diagnostic et de soins (PNDS) a été réalisé selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) :

https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340205/fr/methode-d-elaboration-des-protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

Au cours de la **phase de cadrage** réalisée en collaboration avec l'HAS, ont été précisés le thème et les objectifs du travail, les professionnels concernés, les populations concernées, la méthode de travail, la composition des groupes de travail et de lecture ainsi que la désignation des chargés de projets.

Les chargés de projet ont constitué un groupe de travail composé de représentants des différentes surspécialités pédiatriques. Tous ont pour la première fois travaillé sur des recommandations communes :

- Dr Thomas Edouard (coordinateur et rédacteur) et Pr Jean-Pierre Salles (Endocrinologie pédiatrique, CRMR CAP, Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse)
- Pr Agnès Linglart (Endocrinologie pédiatrique, CRMR CAP, CHU Bicêtre Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre)
- Dr Séverine Guillaume (Rhumatologie pédiatrique, Médecine des adolescents, CHU Bicêtre Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre), Pr Tu-Anh Tran et Dr Anne Filleron (Pédiatrie, CHU de Nimes)
- Drs Christine Martinez-Vinson et Emmanuelle Dugelay (Gastroentérologie et Hépatologie pédiatrique, CHU Robert Debré, Paris)
- Pr Justine Bacchetta (Néphrologie, Rhumatologie et Dermatologie pédiatrique, CRMR CAP, CHU de Lyon)
- Pr Isabelle Sermet-Gaudelus (Pneumologie pédiatrique, CHU Necker, Paris)

Au cours de la **phase de revue systématique de la littérature selon les recommandations de l'HAS**, ont été précisés les bases de données utilisées, les mots clés et les équations de recherche. Les bases de données Pubmed et Cochrane Library ont été utilisées pour la recherche bibliographique.

Les mots clés suivants ont été identifiés :

- Langue : « *English* » or « *French* »
- Filtre : « *infant* », « *child* », « *adolescent* »
- Date de publication : « 01/01/2008 – 31/12/2018 »
- MeSH Terms : « *Bone and bones* », or « *fractures, bone* », « *bone demineralization, pathologic* », « *bone density* », « *osteogenesis* », « *bone resorption* », « *bone diseases* », « *bone development* », « *bone remodeling* », « *osteoporosis* », « *densitometry* », « *fractures, bones* »
- + mots clés par maladies (ex : *muscular dystrophy, duchenne, cerebral palsy, leukemia* ...)

L'équation de recherche retenue était : (((("english"[Language] OR "french"[Language]))) AND ("infant"[Filter] OR "child"[Filter] OR "adolescent"[Filter])) AND ("bone and bones" or "fractures, bone" or "bone demineralization, pathologic" or "bone density" or "osteogenesis" or "bone resorption" or "bone diseases" or "bone development" or "bone remodeling" or "osteoporosis" or "densitometry" or "fractures, bones" or "biphosphonates"[MeSH Terms])) AND ("2007/01/01"[Date - Create] : "2017/12/31"[Date - Create])) AND "nom de la maladie"[MeSH Terms]

A partir de la liste fournie par cette recherche, ont été sélectionnés les articles utilisés pour l'analyse critique avec comme critères :

- Articles en français ou en anglais avec présence d'un résumé et accessibilité des articles
- Revues internationales avec comité de lecture
- Type publication : études cliniques quels que soient la méthodologie et le niveau de preuve, revues systématiques Cochrane
- Exclusion des cas isolés, lettres, éditoriaux, revues générales

Les différents articles sélectionnés ont été résumés dans les tableaux joints à ce document. Ces articles ont permis la rédaction d'un document de synthèse.

Après validation des niveaux de preuves et des grades de recommandations, l'argumentaire et les recommandations élaborés ont été relus par un groupe de lecture (**Annexe 2**).

2. Fragilités osseuses de l'enfant

2.1. Définition

Chez l'adulte et l'enfant, l'absorptiométrie biphotonique (*dual energy x-ray absorptiometry*, DXA) est l'examen le plus utilisé en pratique clinique courante pour étudier la masse osseuse. Les principales mesures sont le contenu minéral osseux (CMO) du corps entier et la densité minérale osseuse (DMO) mesurée au niveau du corps entier (sans la tête), du rachis lombaire ou du col fémoral.

Chez l'adulte, le risque de fracture est corrélé à la masse osseuse avec un risque multiplié par 2,6 pour chaque déviation standard perdue indépendamment des manifestations cliniques [1]. C'est pourquoi l'ostéoporose densitométrique est définie chez la femme ménopausée et l'homme de plus de 50 ans par des valeurs basses de DMO (T-score ≤ -2.5 à au moins un site). Cette définition densitométrique de l'ostéoporose ne permet pas d'identifier tous les patients à risque de fracture ; en effet, plus de 50 % des fractures périphériques surviennent chez des patients ayant un T-score > -2.5 [2]

Chez l'enfant, la valeur prédictive du risque de fracture d'une DMO basse isolée quant au risque de fractures osseuses est incertaine [3]; la fragilité osseuse est donc définie principalement par ses conséquences cliniques [4]:

- ≥ 1 fracture vertébrale¹ sans traumatisme significatif quels que soient les chiffres de DMO
et/ou
- Fractures des os longs cliniquement significatives² et CMO et/ou DMO < -2 Z-score³.

¹ Une fracture vertébrale est définie par une perte $> 20\%$ de la hauteur d'au moins une vertèbre vertébrale quelle que soit la localisation au niveau du rachis

² Les fractures cliniquement significatives sont définies par leur mécanisme (fractures secondaires à des traumatismes faibles ou modérés) et leur nombre (≥ 2 fractures des os longs

avant 10 ans et ≥ 3 fractures avant 19 ans), en excluant les fractures du nez, des doigts et des orteils.

³ Les mesures concernent le CMO du corps entier et la DMO du corps entier (sans la tête), du rachis lombaire ou du col fémoral. Ces valeurs doivent être ajustées à l'âge, au genre, à la taille et à la maturation osseuse (dépendant notamment du stade pubertaire).

Chez l'enfant le terme de « fragilité osseuse » est préféré à celui d'« ostéoporose ».

L'enfance est une période critique pour l'acquisition de la masse osseuse [5]. Cette masse osseuse augmente jusque vers l'âge de 25 ans, âge auquel elle atteint sa valeur maximale appelée le pic de masse osseuse. Cette augmentation de la masse osseuse est influencée par de nombreux facteurs génétique (hérédité, genre), nutritionnel (apports calorique global, apports protéique et calcique), endocrinien (hormone de croissance, stéroïdes sexuels, vitamine D), mécanique (activité physique, poids corporel) et l'exposition à des facteurs de risque (tabagisme, alcool) [6]. C'est le pic de masse osseuse qui est le mieux corrélé au risque de développer une ostéoporose à l'âge adulte. Ainsi, plus le pic de masse osseuse est bas, plus le risque d'ostéoporose est important. C'est pourquoi, même en l'absence de fracture pendant l'enfance, le retard de prise en charge spécifique des facteurs de risque de fragilité osseuse chez l'enfant expose à une réduction silencieuse du pic de masse osseuse chez les adultes jeunes. Cette réduction du pic de masse osseuse est porteuse en elle-même d'un risque d'ostéoporose précoce, qui s'aggrave avec l'âge. Compte-tenu de l'impact social et médico-économique de l'ostéoporose post-ménopausique, il s'agit d'un problème de santé publique qui dépasse largement le champ de la Pédiatrie.

Enfin, comme nous le verrons dans le chapitre « évaluation de la masse osseuse », il existe des difficultés spécifiques d'interprétation de la DMO dans la population pédiatrique. En effet, la DMO évaluée par l'ostéodensitométrie (ou DXA) est influencée par la taille de l'enfant ainsi que par sa maturation osseuse, qui dépend notamment de son développement pubertaire. Ces 2 éléments (taille et maturation osseuse) sont souvent retardés dans les pathologies chroniques et peuvent s'accompagner de valeurs de DMO faussement basses. Dans une étude reprenant les données de 34 enfants évalués pour suspicion d'ostéoporose, le diagnostic était erroné chez 53%

d'entre eux du fait d'erreurs d'interprétation [7]. En 2019, il n'existe pas de consensus concernant les méthodes proposées pour ajuster les valeurs de DMO en fonction de ces paramètres.

2.2. Etiologies

La fragilité osseuse de l'enfant peut être primaire, en rapport avec une anomalie osseuse intrinsèque (comme dans l'ostéogénèse imparfaite), ou secondaire à des maladies chroniques et/ou leurs traitements. Avec l'amélioration du devenir à long terme de nombreuses maladies chroniques, la liste des causes secondaires de fragilités osseuses a considérablement augmenté (**Tableau 1**) [8, 9]. Nous ne traiterons dans ce document que des causes secondaires de fragilité osseuse.

3. Identification des facteurs de risque de fragilité osseuse secondaire

Les fragilités osseuses secondaires sont souvent d'origine multifactorielle, les mécanismes principaux étant l'absence d'acquisition de la marche (ou la perte de marche) et la diminution de la mobilité articulaire (ex. maladies neurologiques ou ostéoarticulaires), l'inflammation chronique (ex. maladie de Crohn ou rhumatismes inflammatoires chroniques), les insuffisances hormonales (ex. déficit en hormone de croissance et/ou retard pubertaire/hypogonadisme), la dénutrition (ex. mucoviscidose, insuffisance intestinale, anorexie), certains traitements médicamenteux (ex. glucocorticoïdes, anti-convulsivants) et des facteurs génétiques de susceptibilité. Souvent les patients concernés cumulent plusieurs facteurs de risque.

Les principales études concernant l'identification des facteurs de risque de fractures et/ou de masse osseuse basse sont résumées dans le **Tableau 2**. Toutes les études rapportées dans ce tableau utilisent des modèles de régression multiple (régression linéaire multiple ou à risques proportionnels de Cox) afin de déterminer l'importance relative des différents facteurs de risque. De nombreuses études ont également établi des corrélations simples entre fractures et/ou masse osseuse basse et différents facteurs de risque. Ces études de faible niveau de preuve seront citées mais non détaillées. Le **Tableau 3** reprend les principaux facteurs de risque identifiés de fractures des os longs et/ou des vertèbres.

Par ailleurs, la présence de fractures et la masse osseuse basse sont fortement liées. En effet, il a été montré dans différentes maladies chroniques que la diminution de la masse osseuse au niveau des membres [10] ou des vertèbres [11-15] était un facteur de risque indépendant de fractures. Par exemple, chez les enfants présentant une myopathie de Duchenne, le risque de fracture est augmenté de 15% pour chaque diminution d'un Z-score au niveau de la DMO du fémur distal [16].

3.1. Facteurs génétiques

Dans certaines pathologies chroniques d'origine génétique ou associées à des gènes de susceptibilité, l'atteinte osseuse peut être présente au début de l'évolution de la maladie suggérant un possible effet direct des anomalies génétiques sur l'acquisition de la masse osseuse. Cet effet osseux direct a été démontré expérimentalement pour certains gènes : gène *nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)* dans la maladie de Crohn [17], gène *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* dans la mucoviscidose [18], gène *methyl CpG binding protein 2 (MECP2)* dans le syndrome de Rett, gène de la dystrophine dans la myopathie de Duchenne [19-21], gène de la laminine $\beta 2$ dans le syndrome néphrotique congénital de Pierson [22].

3.2. Facteurs nutritionnels

La dénutrition est un facteur de risque de fragilité osseuse. Les enfants présentant une carence d'apport (ex. troubles restrictifs du comportement alimentaire comme l'anorexie) ou une malabsorption (ex. grêle court, maladie de Crohn, mucoviscidose) sont particulièrement à risque de dénutrition associant des déficits en protéines, en graisses, en minéraux et en vitamines [23-25].

3.2.1. Impact de la masse pondérale et de la nutrition

Les anomalies de l'état nutritionnel, qu'il s'agisse de dénutrition ou d'obésité sont associés à un risque augmenté de fractures et de diminution de la masse osseuse. L'état nutritionnel peut être caractérisé par l'indice de masse corporel (IMC).

Chez l'enfant présentant une obésité commune, il existe une augmentation du risque de fracture. Les premières études suggéraient une augmentation de la masse osseuse en rapport avec le surpoids, ce qui était discordant avec le risque fracturaire. Cependant, la correction des paramètres osseux en fonction de la taille a permis de mettre en évidence une diminution de la masse osseuse relative au niveau local ou général chez ces enfants. De plus, des études récentes, qui ont recours à des techniques d'imagerie osseuse plus précises, ont également montré des anomalies de la microarchitecture osseuse témoignant d'une diminution de la qualité et de la résistance osseuse. Le rôle de molécules sécrétées par le tissu adipeux (adipokines) a été suggéré dans le développement de ces anomalies [26].

Dans les pathologies chroniques, l'excès de poids en rapport avec le recours avec les fortes doses de glucocorticoïdes utilisées dans les maladies inflammatoires traitées [27], est un facteur de risque indépendant de fractures, en particulier au niveau vertébral [11, 15, 28]. Dans l'étude de Nakhla *et al*, l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) d'un Z-score est associée à une multiplication du risque de fracture vertébrale par 1,5 [28]. Dans ces études, l'élévation de l'IMC secondaire au traitement par glucocorticoïdes est associée à une DMO lombaire abaissée.

La dénutrition est également associée à une diminution de la masse osseuse. Ainsi, il existe une corrélation positive entre l'IMC et la DMO lombaire chez les enfants avec paralysie cérébrale [29, 30] ou dans la mucoviscidose [31, 32]. Chez les jeunes femmes anorexiques, la prévalence de l'ostéopénie (DMO entre -1 et -2,5 T-score) et de l'ostéoporose (DMO \leq -2,5 T-score) est respectivement de 50 et 13% au niveau lombaire et 47 et 16% au niveau de la hanche [33]. Dans cette étude, le poids est le facteur prédictif le plus important de la DMO au niveau de tous les sites mesurés. Cependant, le lien entre état nutritionnel et masse osseuse reste difficile à établir. En effet, dans l'anorexie, malgré une correction du poids, le déficit en masse osseuse peut persister [34]. Cet effet de la nutrition sur la masse osseuse pourrait être médié par des anomalies de l'axe GH/IGF1, caractérisées par une résistance à l'hormone de croissance et des taux bas d'IGF1 [35, 36]. Il a également été rapporté dans l'anorexie que les peptides régulant la satiété, orexigènes (ghréline) ou anorexigènes (Peptide YY), étaient des facteurs prédictifs importants de la masse osseuse, indépendamment du statut nutritionnel suggérant un effet direct de ces facteurs sur la santé osseuse [37].

Mais les choses ne sont pas univoques. Par exemple, en ce qui concerne la dénutrition associée à la paralysie cérébrale. Dans ce cas, la nutrition entérale par gastrostomie, mise en place pour corriger une insuffisance pondérale, est associée à une diminution significative du risque de fractures avec traumatisme mais pas à une augmentation du risque de fracture sans traumatisme [38].

La qualité de la nutrition est également importante. Chez les enfants présentant une insuffisance intestinale, il a été montré que la diminution de la masse osseuse est une des principales complications de la nutrition parentérale prolongée [39-41]. Chez ces enfants dépendants d'une nutrition parentérale, une étude contrôlée a rapporté une baisse significative (18%) de la DMO avec une prévalence estimée à 83% [41] ; la baisse de la DMO persiste après le sevrage de la nutrition parentérale [42]. Cependant, les études sont contradictoires avec dans certains cas une corrélation négative entre la durée de la nutrition parentérale et la DMO lombaire [42], et dans d'autres cas l'absence de corrélation [24, 41]. Ainsi, le rôle des différentes étapes digestives d'absorption des nutriments et les conséquences d'une absence de stimulation des fonctions digestives ne sont pas encore clairement établis.

3.2.2. Déficits en apports calciques et en vitamine D

Les enfants présentant une pathologie chronique sont particulièrement à risque de déficit en calcium et/ou en vitamine D du fait des restrictions alimentaires prescrites du fait de la maladie chronique (limitation des apports protidiques et du phosphore, donc des laitages, dans l'insuffisance rénale chronique), ou des croyances parentales (régimes sans gluten et/ou sans lactose en l'absence de pathologie digestive très en vogue dans les maladies inflammatoires). D'autres situations plus banales comme la « simple » carence d'apports calciques par non-respect des recommandations du Programme National Nutrition Santé [PNNS]), la faible exposition au soleil, mais aussi la malabsorption parfois liée à une diminution de l'absorption intestinale du calcium lors corticothérapie, contribuent au déficit. Un déficit en vitamine D est fréquemment retrouvé en population pédiatrique générale [43] et également chez les enfants présentant une maladie chronique quelle que soit l'étiologie : maladie de Crohn [24], paralysie cérébrale (d'autant plus si ces enfants prennent un traitement antiépileptique) [44-46], myopathie de Duchenne (notamment chez les patients traités par glucocorticoïdes) [47-51], leucémie [52] et connectivites [53].

L'impact de la vitamine D sur la fragilité osseuse n'est pas d'interprétation simple. Le taux de vitamine D ne semble pas être un facteur prédictif de fractures dans la myopathie [54] ou les rhumatismes inflammatoires [55]. Une corrélation entre les apports de calcium/vitamine D et les valeurs de DMO est retrouvée dans certaines études [24, 56], mais pas dans d'autres [42, 44, 57]. Ceci pourrait-être expliqué par le fait qu'un déficit en vitamine D soit néfaste sur la santé osseuse mais qu'au-delà d'un seuil suffisant il n'y ait pas d'effet positif.

3.2.3. Autres facteurs nutritionnels

Certaines études ont suggéré que d'autres facteurs nutritionnels peuvent être des déterminants d'une diminution de la masse osseuse, comme l'exposition chronique à l'aluminium dans la mucoviscidose et l'insuffisance intestinale [58], ou des taux plasmatiques de vitamine K bas dans les insuffisances intestinales [58] ou la mucoviscidose [59]. Toutes ces hypothèses restent à démontrer.

3.3. Diminution de la mobilité et de l'activité physique

La diminution de la mobilité et de l'activité physique est fréquente chez l'enfant atteint de pathologie chronique. L'arrêt de la mobilisation normale d'une ou plusieurs articulations induit une fonte musculaire rapide. La diminution de la masse musculaire et de la mobilité sont responsables d'une inadéquation entre la capacité physique et l'effort demandé qui aboutit au « désentraînement » à l'effort puis au déconditionnement [60-63].

La diminution de la mobilité et de la mise en charge sont des facteurs de risque indépendants de fractures, principalement au niveau des os longs, comme cela a été montré dans la paralysie cérébrale [38] ou la myopathie de Duchenne [54]. Dans ces maladies neurologiques, la DMO lombaire est corrélée positivement au niveau d'activité [44, 56, 57]. La masse musculaire (dont dépend la force musculaire) est aussi un facteur prédictif indépendant de la masse osseuse au niveau lombaire et fémoral comme cela a été rapporté dans la dermatomyosite juvénile [64]. Dans la paralysie cérébrale [65], la maladie de Crohn [66-69], les arthrites juvéniles idiopathiques [62] ou l'anorexie [70], la masse osseuse est corrélée significativement à la masse musculaire.

3.4. Inflammation

Indépendamment des traitements, l'inflammation joue un rôle important dans la perte de masse osseuse comme cela a été bien mis en évidence dans les maladies inflammatoires du tube digestif [68, 71, 72], les rhumatismes inflammatoires chroniques [73, 74] et la leucémie [75]. Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, le score de sévérité de la maladie, qui reflète indirectement le degré d'inflammation, est un facteur prédictif indépendant du risque de fracture au niveau vertébral [15] et de diminution de la DMO lombaire [27].

Dans les maladies rhumatismales inflammatoires de l'enfant, l'activité et le type de la maladie (maladie de Still, connectivites, vascularites, en particulier) ont aussi un impact sur le niveau de résorption indépendamment des traitements [15, 55, 64, 76].

L'atteinte osseuse secondaire à l'inflammation est caractérisée par une diminution de l'épaisseur corticale et une diminution de la masse osseuse trabéculaire [67, 73, 77, 78]. Cet effet de l'inflammation sur l'os serait médié par les cytokines pro-inflammatoires qui activent la résorption osseuse [74, 75]. L'atteinte osseuse est d'autant plus importante que la maladie est active pendant la période pubertaire [79].

3.5. Traitements (dont glucocorticoïdes)

3.5.1. Traitement par glucocorticoïdes

Comme l'inflammation, l'exposition prolongée et/ou de fortes doses de glucocorticoïdes est un facteur prédictif constant de fractures, principalement au niveau vertébral. Cela a été démontré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques [11, 15, 28], la leucémie [14], et la myopathie de Duchenne [80]. De la même façon, le traitement glucocorticoïdes est un facteur prédictif de DMO lombaire basse dans les rhumatismes inflammatoires chroniques [27] et le syndrome néphrotique [81, 82] de l'enfant. Cette action prépondérante au niveau vertébral est expliquée par l'effet des glucocorticoïdes prédominant sur l'os trabéculaire, constituant principal des vertèbres [83].

Ceci explique la fréquence des fractures vertébrales dans les pathologies traitées par glucocorticoïdes, comme la myopathie [51, 80, 84, 85], la leucémie [12, 86], le syndrome

néphrotique [82, 87, 88], la mucoviscidose [89] et les pathologies rhumatismales [90]. Dans ces populations, les fractures vertébrales surviennent avec une prévalence qui varie de 7 à 30% et une incidence annuelle de 6 à 16%, qui dépendent surtout de la maladie sous-jacente. Cependant, ces fréquences peuvent être sous-estimées car les tassements vertébraux sont asymptomatiques dans la moitié des cas [13, 81, 91-94]. Concernant la localisation des fractures vertébrales, une étude portant sur 400 enfants atteints de diverses pathologies chroniques (rénales, rhumatismales, leucémies) traités par glucocorticoïdes a montré que les fractures vertébrales se situaient au rachis dorsal bas et lombaire haut chez l'enfant [95].

La diminution de la masse osseuse est rapide et débute dès les premiers mois suivant l'introduction des glucocorticoïdes avec un pic d'incidence à un an comme cela a été montré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques [15], la leucémie [12, 86] et le syndrome néphrotique [82].

Les fractures vertébrales et la diminution de la masse osseuse sont d'autant plus importantes que la dose journalière de glucocorticoïdes est élevée [28] et/ou que la dose cumulée est importante [11, 15, 88]. Aucun seuil de glucocorticoïdes n'a cependant été mis en évidence concernant le risque fracturaire chez l'enfant. Il a été considéré que les fortes corticothérapies sont prolongées ou chroniques chez l'enfant dès lors qu'elles dépassent 3 mois consécutifs ; une dose supérieure à 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone est considérée comme forte alors qu'une dose inférieure à 0,2 mg/kg/j est jugée faible [90].

La voie d'administration des glucocorticoïdes est également importante. Ainsi, dans l'asthme, l'utilisation de glucocorticoïdes par voie inhalée aux doses conventionnelles ne semble pas associée à des manifestations cliniques et/ou une diminution de la masse osseuse significatives [89, 96-98]. Cependant, cette assertion est à moduler car la minéralisation osseuse est diminuée pour les corticoïdes inhalés à plus forte dose, surtout au-delà de 800 µg/jour [99] et en particulier si le traitement a été débuté avant 6 ans et prescrit pendant plus de 6 mois [100].

3.5.2. Autres traitements

Chez les enfants avec paralysie cérébrale, le traitement anti-épileptique (ex. hydantoïne, valproate de sodium) est un facteur prédictif indépendant du risque de fractures [38]. Les

traitements par anti-vitamine K (AVK) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont également associés à une diminution de la masse osseuse, sans risque augmenté de fracture.

3.6. Déficits hormonaux

En plus de son rôle dans la croissance staturale, l'hormone de croissance (*growth hormone*, GH) joue un rôle majeur dans le développement des masses osseuse et musculaire. Ainsi, le déficit en GH (GHD) pendant l'enfance ou l'adolescence est responsable d'une diminution de la masse osseuse et de la masse musculaire, réversible sous traitement substitutif [101]. Par conséquent, dans les maladies chroniques, tout déficit de sécrétion en GH (ex. GHD secondaire à une radiothérapie et/ou une chimiothérapie) ou toute résistance à son action (ex. anorexie) peuvent être des facteurs de risque associés au déficit de masse osseuse. Il est donc important de dépister et traiter ces déficits.

Au moment de la puberté, des taux optimaux de stéroïdes sexuels (œstrogènes chez la fille et testostérone chez le garçon) sont également nécessaires pour l'acquisition du pic de masse osseuse [102]. Ainsi, tout déficit en stéroïdes sexuels s'accompagnera d'un pic de masse osseuse insuffisant. Il est donc important de dépister et traiter un retard pubertaire simple (retard fonctionnel sans anomalie organique de l'axe gonadotrope) qui est fréquent dans toutes les pathologies chroniques, notamment l'anorexie [34, 103], la paralysie cérébrale [104], la leucémie [52] et les pathologies inflammatoires comme les arthrites juvéniles [105]. Plus rarement, il peut exister un hypogonadisme vrai (atteinte organique de l'axe gonadotrope) d'origine centrale (secondaire à une dénutrition sévère par exemple) ou périphérique (atteinte gonadique secondaire à la chimiothérapie).

Dans l'anorexie, la durée de l'aménorrhée chez la fille et les taux d'androgènes bas chez le garçon sont des facteurs prédictifs du défaut de masse osseuse [103, 106].

Enfin, un déficit en hormones thyroïdiennes doit être également dépisté notamment chez les enfants traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Recommandations sur les facteurs de risque de fragilité osseuse secondaire :

✓ **Pathologies à risque justifiant par elles-mêmes une évaluation osseuse initiale puis une surveillance**

- Enfant non marchant et/ou mobilité réduite (ex. paralysie cérébrale, myopathies) (A)
- Pathologies avec malabsorption ou dénutrition (A)
- Maladies inflammatoires chroniques (ex. maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, maladies rhumatismales), mucoviscidose, leucémies (A)
- Corticothérapie (par voie orale ou IV) à forte dose et/ou prolongée
 - Si dose > 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone et durée > 3 mois : évaluation systématique (A)
 - Si dose < 0,2 mg/kg/j d'équivalent prednisone et durée > 1 an (avis d'expert)
 - Si dose entre 0,2 et 1 mg/kg/j : évaluation à moduler en fonction des facteurs de risque associés (cf ci-dessous) et de la durée de la corticothérapie
- Fractures des vertèbres et/ou des os longs cliniquement significatives, douleurs rachidiennes dorsale et/ou lombaire évoquant une fracture vertébrale chez un enfant suivi pour une pathologie chronique (A)

✓ **Quels facteurs de risque associés rechercher et comment ?**

- Etat nutritionnel déséquilibré (dénutrition ou obésité) :
 - Evaluation des apports nutritionnels, nécessité ou non d'un support nutritionnel entéral / parentéral (A)
 - Mesure du poids et de la taille avec calcul de l'IMC (A)
 - La courbe d'IMC est la plus sensible pour dépister l'obésité ou la dénutrition
 - Si obésité : ajouter le calcul du rapport tour de taille / taille

- Si dénutrition : ajouter l'indice de Waterlow (poids mesuré/poids attendu pour la taille), rapport périmètre brachial/périmètre céphalique (jusqu'à 4 ans)
- Bilan nutritionnel général (A) :
 - NFS, bilan martial (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine), albumine, ionogramme sanguin, créatinine
 - Si malabsorption : TP, vitamine A et E, folates et vitamine B12
 - Statut en calcium / vitamine D (cf ci-dessous)
- Evaluation du statut en calcium/vitamine D :
 - Evaluation des apports en calcium et en vitamine D (**Annexes 3 et 4**) (A)
 - Bilan phosphocalcique sanguin (créatinine, calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines) et urinaire (calciurie et créatininurie sur une miction et calcul du ratio), dosage de la 25(OH) vitamine D et de la PTH à interpréter en fonction de l'âge (**Annexe 5**) (A)
- Evaluation de la mobilité et du niveau d'activité physique :
 - Evaluation de la fonction motrice et de l'activité physique (A)
 - Evaluation par le patient ou sa famille (avis d'expert) :
 - Activité physique et sportive
 - Périmètre de marche
 - Questionnaires d'activité physique (ex. *International Physical Activity Questionnaire [IPaQ]*, *Global Physical Activity Questionnaire [GPaQ]*)
 - Evaluation objective par spécialistes (kinésithérapeute, médecine physique et de réadaptation [MPR]) fortement recommandé mais en fonction des dispositions locales si possible (avis d'expert) :
 - Test de marche de 6 minutes
 - Testing musculaire
 - Questionnaires spécifiques (ex. *Gross Motor Function Classification System [GMFCS]* dans la paralysie cérébrale)

- Degré d'activité et durée de la maladie (A)
 - Scores d'activité des maladies (ex. score CDAI [*Crohn Disease Activity Index*] dans la maladie de Crohn)

- Traitements (autres que glucocorticoïdes) (B)
 - Antiépileptiques, anticalcineurines, héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

- Déficit hormonal
 - Retard pubertaire (S1 > 13 ans chez la fille et G1 après 14 ans chez le garçon) (A)
 - Déficit en GH et/ou en hormones thyroïdiennes (avis d'expert)

- Résultats de l'ostéodensitométrie (cf chapitre suivant)

4. Méthodes d'évaluation de la santé osseuse chez les enfants à risque

4.1. Marqueurs de résorption et de formation osseuse

L'évaluation des marqueurs de résorption (crosslaps ; *collagen type I cross-linked C-telopeptide* [CTX]) et de formation (ostéocalcine et phosphatases alcalines osseuses) osseuses peut être discutée depuis que des anomalies de ces marqueurs ont été décrites. Le plus fréquemment, il est rapporté une augmentation des marqueurs de résorption osseuse comme dans les pathologies neuromusculaires [46, 48, 49, 107]. Dans la myopathie de Duchenne, les marqueurs de formation sont variables, diminués [108] ou à la limite supérieure [49]. Dans la paralysie cérébrale [29] et les rhumatismes inflammatoires de l'enfant [109], ces marqueurs ne sont pas corrélés à la DMO et très variables, ce qui les rend peu utiles pour le diagnostic de fragilité osseuse. Le dosage des marqueurs de résorption (CTX) peut avoir un intérêt lors du suivi d'un traitement par bisphosphonates qui inhibent la résorption osseuse.

4.2. Evaluation de la masse osseuse par DXA

Même si la définition de la fragilité osseuse chez l'enfant est d'abord clinique (évaluée sur la fréquence des fractures des os longs et/ou des vertèbres), la détermination de la masse osseuse est une étape importante dans l'évaluation des enfants à risque. A ce jour, l'examen le plus répandu en pratique courante est l'ostéodensitométrie (ou DXA) du fait de sa disponibilité, sa rapidité, sa faible irradiation et l'existence de normes en fonction de l'âge et du sexe. Cependant, il est important de connaître les limites techniques de l'ostéodensitométrie lors de l'interprétation des résultats. D'autres techniques comme la tomographie numérisée quantitative périphérique (*peripheral quantitative computerized tomography*, pQCT) ou la pQCT haute-résolution (HRpQCT) permettent d'évaluer la DMO volumétrique « vraie », en distinguant les compartiments cortical et trabéculaire et en évaluant également la qualité osseuse voire même les propriétés biomécaniques de l'os. Cependant, du fait de leur faible disponibilité, ces examens sont surtout utilisés dans le cadre de la recherche. La quantification osseuse par ultrasons (QUS) est également en cours d'évaluation chez l'enfant.

4.2.1. Sites d'évaluation

Les recommandations actuelles sont de mesurer la densité minérale osseuse totale (DMO) au niveau du corps entier sans la tête, ou au niveau du rachis lombaire [110]. L'évaluation de la masse osseuse au niveau lombaire est particulièrement intéressante chez les patients présentant une pathologie inflammatoire et/ou traités par glucocorticoïdes, qui sont à risque élevé de fractures vertébrales. Cependant, il a été rapporté des fractures vertébrales chez des enfants avec des valeurs de DMO normales (>-2 Z-score) [111].

Dans certaines situations spécifiques, d'autres sites peuvent être évalués. Ainsi, dans les pathologies neuromusculaires où la diminution de masse osseuse prédomine au niveau du fémur et est corrélée au risque de fracture à ce niveau [16, 21, 112], une évaluation de la DMO au niveau du fémur distal serait préférable, bien qu'en pratique rarement réalisable.

4.2.2. Interprétation des résultats chez l'enfant

Contrairement au T-score, qui est utilisé chez l'adulte, chez l'enfant, les valeurs de DMO doivent être exprimées en Z-score en fonction de l'âge et du genre. Des normes sont disponibles à partir de l'âge de 5 ans. Il est également important de souligner que les valeurs de DMO doivent être interprétées en fonction de la taille de l'os (influencée par la taille de l'enfant), de la maturation osseuse (influencée par le stade pubertaire) et de la composition corporelle [113]. En effet, la DXA mesure la densité surfacique des tissus (exprimée en g/cm^2) et non une densité volumétrique vraie (exprimée en g/cm^3). Par conséquent, la DMO de l'enfant de petite taille est sous-estimée. Cependant, à ce jour, il n'existe pas de consensus concernant les méthodes proposées pour ajuster les valeurs en fonction de ces différents paramètres [114, 115]; l'avis d'un médecin spécialiste des pathologies osseuses est donc toujours recommandé.

4.3. Recherche de fractures vertébrales

Comme nous l'avons abordé ci-dessus, l'inflammation et les traitements glucocorticoïdes sont les principaux facteurs de risque de fractures vertébrales. Ces fractures peuvent être présentes au moment du diagnostic et il a été démontré dans la leucémie que la présence d'une

fracture vertébrale au moment du diagnostic ou juste après est un facteur prédictif d'apparition d'autres fractures, ce phénomène est appelé « cascade fracturaire vertébrale » [12, 86].

Chez les patients traités par glucocorticoïdes, la diminution de la masse osseuse au niveau du rachis est rapide avec un pic d'incidence à un an comme il a été montré dans les pathologies rhumatismales [15], la leucémie [12, 86] et le syndrome néphrotique [82].

La présence de douleurs dorsales est un facteur prédictif indépendant de fractures vertébrales [13, 55]. Cependant, dans la moitié des cas, ces fractures sont asymptomatiques que cela soit dans la myopathie de Duchenne [91], la maladie de Crohn [92, 93], l'arthrite juvénile idiopathique [94], le syndrome néphrotique [81] ou la leucémie [13]. De plus, les fractures vertébrales peuvent apparaître chez des patients avec une masse osseuse normale ($DMO > -2$ Z-score). Ces données justifient la recherche de fractures vertébrales chez les patients à risque (maladie inflammatoire et/ou traitement par glucocorticoïdes) lors du diagnostic de la maladie et au minimum un an après l'introduction des glucocorticoïdes, même en l'absence de symptomatologie douloureuse.

Il n'existe pas de consensus quant à la technique de recherche de fractures vertébrales mais la technique la plus largement utilisée est la réalisation de radiographies de rachis thoraco-lombaire de face et de profil, si possible avec un système EOS moins irradiant. En effet, la technique EOS disponible dans de nombreux centres et réalisable chez les enfants pouvant se mettre en charge est peu irradiante (4 à 10 fois moins qu'une radiographie standard), permet un suivi régulier et comparatif et permet également de visualiser l'ensemble de la trame osseuse du squelette sur un seul cliché.

D'autres techniques peuvent être utilisées notamment des logiciels de détection des fractures vertébrales utilisant la DXA [116]. Le score semi-quantitatif de Genant permet de quantifier le degré de sévérité des tassements [14, 15, 117]. D'après ce score, la définition d'une fracture vertébrale est une perte $\geq 20\%$ du rapport de hauteur vertébrale quelle que soit la morphologie de la vertèbre. Les rapports de hauteur vertébrale sont obtenus par comparaison 1) de la hauteur antérieure de la vertèbre avec la hauteur postérieure (pour une fracture vertébrale antérieure), 2) de la hauteur médiane avec la hauteur postérieure (pour une fracture biconcave), 3) de la hauteur postérieure avec la hauteur postérieure de la vertèbre adjacente (pour une fracture avec aplatissement). Le score de Genant permet de définir plusieurs degrés de sévérité du tassement

vertébral : grade 0 (normal) : < 20%, grade 1 (léger) : entre 20 et 25%, grade 2 (modéré) : entre 25 et 40%, grade 3 (sévère) > 40% (**Figure 1**).

Recommandations pour l'évaluation de la santé osseuse d'un enfant à risque :

- ✓ Les examens d'imagerie doivent toujours s'interpréter au regard de la pathologie, des facteurs de risque associés et du bilan phosphocalcique (A)
- ✓ **Ostéodensitométrie** : examen de référence ; disponible, rapide, peu irradiant, dispose de normes en fonction de l'âge et du sexe (A)
 - Sites d'évaluation :
 - Corps entier sans tête et rachis lombaire (A)
 - Fémur distal chez les patients avec diminution de la mobilité (B)
 - Les valeurs de de la densité minérale osseuse (DMO) doivent être exprimées en Z-score en fonction de l'âge et du genre (A)
 - Nécessité de connaître les biais d'interprétation (retard de taille, de puberté et/ou de maturation osseuse) (A)
 - Age de la première évaluation (avis d'expert) :
 - Dès l'apparition de manifestations de fragilité osseuse (douleurs osseuses, fractures pathologiques des os longs, fractures des vertèbres)
 - A partir de la perte d'acquisition de la marche dans les pathologies avec retentissement sur la mobilité (ex. paralysie cérébrale, myopathie)
 - Si dénutrition sévère prolongée
 - Dans les pathologies acquises (ex. maladies inflammatoires, leucémies), dans l'année suivant le diagnostic
 - Si non fait avant, évaluation à partir de 6-8 ans dans les toutes les pathologies à risque

- Contrôles ultérieurs :
 - Si histoire de fractures des os longs cliniquement significatives et/ou de fractures vertébrales (A)
 - Si aggravation de la maladie causale et/ou apparition de nouveaux facteurs de risque (A)
 - En fonction de l'évaluation initiale (avis d'expert)
 - Tous les ans si DMO rachis lombaire < - 2 Z-score
 - Tous les 2 ans si DMO rachis lombaire entre -1 et - 2 Z-score
 - Chez les patients devant être traités par glucocorticoïdes à fortes doses et prolongées (> 3 mois) au début de la corticothérapie et un an après le démarrage du traitement (A)
 - A l'âge pubertaire (10-11 ans chez la fille, 12-13 ans chez le garçon) et à la fin de la croissance (avis d'expert)

- ✓ **Radiographies de rachis thoraco-lombaire de face et de profil (A)**
 - Idéalement par système EOS (avis d'expert)
 - Evaluation initiale :
 - En même temps que la première ostéodensitométrie (avis d'expert)
 - Chez les patients devant-être traités par glucocorticoïdes à fortes doses et de manière prolongée : au début de la corticothérapie et un an après le démarrage du traitement (A)
 - Si fractures vertébrales : suivi à planifier avec les spécialistes (avis d'expert)

- ✓ **Marqueurs de résorption et/ou formation osseuse** : non recommandés pour le diagnostic de fragilité osseuse (peuvent être utiles pour le suivi d'un traitement par bisphosphonates en objectivant la diminution de la résorption osseuse) (C)
- ✓ **pQCT et HRpQCT** intéressants mais faible disponibilité

5. Mesures générales préventives

Chez tous les enfants à risque de fragilité osseuse, il convient en premier lieu de corriger les facteurs de risque sous-jacents. Les principales mesures sont de : a) contrôler la maladie causale, b) assurer un état nutritionnel satisfaisant, c) assurer des apports calciques et en vitamine D selon les apports recommandés pour l'âge et pour la situation pathologique, d) augmenter la masse musculaire, favoriser la mobilité et l'activité physique, et e) corriger d'éventuels déficits hormonaux notamment l'hypogonadisme.

Les principales études concernant les interventions à visée préventive des fractures sont résumées dans le **Tableau 3**.

5.1. Traitement de la maladie causale et épargne cortisonique

Le contrôle de la maladie est la première étape pour prévenir la fragilité osseuse ; ceci est particulièrement vrai lorsqu'il existe une inflammation chronique. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment certains traitements de la maladie peuvent avoir eux-mêmes un effet néfaste sur l'os notamment les glucocorticoïdes. Lorsque ceci est possible, il est donc important de trouver la dose minimale efficace d'une corticothérapie et de limiter sa durée.

En cas de corticodépendance, l'introduction rapide de traitements d'épargne cortisonique (immunosuppresseurs conventionnels ou biothérapies selon les recommandations de prescription dans les maladies inflammatoires chroniques) s'impose. Les traitements ciblant les cytokines inflammatoires comme les anti-TNF α ont une place de choix dans la prise en charge des maladies inflammatoires rhumatismales et digestives. Ainsi, dans la maladie de Crohn, les anti-TNF α améliorent la densité minérale de l'os trabéculaire et la structure corticale, d'autant plus si le sujet est jeune et en période de croissance pubertaire [118]. De plus, ils inhibent l'effet du TNF sur les ostéoblastes et augmentent la formation osseuse [119, 120]. Cet effet des anti-TNF α sur l'os pourrait-être médié par une augmentation des taux d'IGF1 [121]. Dans l'arthrite juvénile idiopathique, les anti-TNF α permettent une accélération de la vitesse de croissance et une augmentation de la masse osseuse [122].

5.2. Etat nutritionnel

L'objectif de la prise en charge nutritionnelle est de maintenir un IMC dans la zone normale, étant donné que la dénutrition mais aussi l'excès de poids sont des facteurs de risque de fracture. Chez l'enfant le suivi de la courbe d'IMC donne des informations importantes et utiles au suivi à l'évolution de l'état nutritionnel dans le temps.

En cas de fortes doses de glucocorticoïdes, il est nécessaire de bien expliquer le type de régime à suivre car l'un des premiers effets indésirables est la prise de poids parfois importante.

Dans l'anorexie, plusieurs études ont montré que le gain de poids est associé à une stabilisation de la masse osseuse la première année puis à une amélioration au-delà d'un an [123, 124].

En cas d'insuffisance pondérale, un support nutritionnel peut être discuté. Cependant, l'efficacité de cette prise en charge sur la fragilité osseuse est discutée. Dans les formes sévères de paralysie cérébrale (polyhandicap), l'amélioration de l'état nutritionnel par une alimentation entérale continue ne semble pas améliorer la DMO [125]. Dans la maladie de Crohn, la nutrition entérale, en plus de diminuer l'activité de la maladie et l'inflammation, normalise les marqueurs de turnover osseux (augmentation des marqueurs de formation et diminution des marqueurs de résorption) [126] et augmente la masse osseuse corticale et trabéculaire [127, 128]. Concernant la nutrition par voie parentérale, comme nous l'avons évoqué dans le chapitre sur les facteurs de risque, certaines études suggèrent un effet néfaste de la nutrition parentérale prolongée [39, 42], cependant cette association n'est pas retrouvée dans d'autres études [41].

5.3. Apports en calcium et en vitamine D

Parmi les différentes carences nutritionnelles, celles en calcium et en vitamine D sont les plus fréquentes. De nombreuses études ont montré que la supplémentation en calcium et en vitamine D améliore la densité minérale osseuse et diminue la résorption osseuse que ce soit dans la myopathie de Duchenne [49], le syndrome néphrotique [129-131] ou l'arthrite juvénile idiopathique [132]. Les doses optimales de vitamine D restent à définir dans les pathologies

chroniques. Un travail de consensus international récent a défini les apports optimaux de calcium et de vitamine D chez l'enfant sain [133]. Des apports de vitamine D de 600 UI/jour sont proposés, bien que des doses plus importantes soient souvent nécessaires pour maintenir des taux optimaux notamment lorsqu'il existe une malabsorption. La définition de taux optimaux de vitamine D, évalués par la mesure du taux de 25OHD plasmatique, pour la santé osseuse de l'enfant est encore débattue. Chez l'adulte, le seuil de 30 ng/ml (75 nmol/l) a été proposé car il s'agit de la valeur de 25OHD nécessaire pour observer une atténuation en plateau de la valeur de la PTH ; cette valeur paraît associée à des effets bénéfiques sur la qualité de l'os pour diminuer le risque de fractures [134]. Une telle relation est plus problématique chez l'enfant, l'atténuation des taux de PTH se faisant pour des valeurs de 25OHD *a priori* plus basses autour de 20 ng/ml (50 nmol/l) [135]. Dans les recommandations récentes [133], le statut de la vitamine D est défini en trois groupes selon les taux de 25OHD : carence (<12 ng/ml, soit 30 nmol/l), insuffisance (de 12 à 20 ng/ml, soit 30 à 50 nmol/l) et taux suffisants (>20 ng/ml, soit >50 nmol/l). Il faut cependant noter qu'un rachitisme peut apparaître pour des taux de 25OHD supérieurs à 20 ng/ml si l'apport en calcium est très faible. A l'inverse beaucoup de déficits en vitamine D restent cliniquement asymptomatiques si l'apport en calcium est élevé, soulignant le rôle majeur de l'équilibre entre les apports de vitamine D et de calcium [135]. Des taux suffisants de 25OHD sont donc définis par des taux supérieurs à 20 ng/ml (50 nmol/l) afin de prendre en compte les variations saisonnières. Cependant il est également proposé de maintenir un taux de 25(OH)D >30 ng/ml, en particulier en cas de pathologie chronique associée, afin de prévenir l'effet de « *vitamin D winter* » prolongé, ou l'effet des variations de l'apport et de l'absorption du calcium [134]. Pour toutes ces raisons, non seulement la supplémentation des patients est recommandée, mais également le dosage annuel du statut en 25(OH)D chez les patients identifiés à risque de fragilité osseuse secondaire.

5.4. Renforcement musculaire et activité physique

De nombreuses études réalisées chez l'enfant et l'adolescent en bonne santé ont montré un effet bénéfique de l'activité physique sur la santé osseuse, en particulier les activités en charge [136-139]. L'influence ostéogénique de l'activité physique est site-spécifique et liée aux

contraintes mécaniques locales. L'effet est habituellement plus marqué chez les enfants prépubères ou en tout début de puberté.

Une mobilité et une activité physique, adaptée à la pathologie, ainsi qu'une verticalisation statique dès 2 ans pour les enfants non marchants doivent donc être encouragée chez les enfants à risque de fragilité osseuse. Ainsi, chez des enfants ayant été traités par chimiothérapie et/ou greffe de moelle osseuse, un programme d'activité physique permet une augmentation de la masse musculaire, du contenu minéral osseux et de la DMO du col fémoral [140]. Il en est de même pour les enfants suivis pour une connectivite ou une arthrite juvénile [61]. Pour maintenir ou accroître la masse musculaire, on peut proposer des séances de kinésithérapie d'entretien ou de renforcement musculaire. Contrairement aux croyances concernant les rhumatismes inflammatoires chroniques, il n'y a pas de contre-indication aux activités physiques qui doivent cependant être adaptées en cas de douleurs. Chez les enfants atteints de paralysie cérébrale, des programmes d'activité physique et de mise en charge par verticalisation permettent également une amélioration de la force musculaire et de la DMO du col fémoral [141, 142].

Des thérapeutiques utilisant des stimulations mécaniques par plateformes vibrantes (vibration corps entier haute fréquence, *whole-body vibration*) ont également été utilisées pour stimuler l'ostéogenèse avec des résultats variables. Ainsi, des programmes utilisant ces plateformes chez des enfants avec paralysie cérébrale améliorent la distance de marche, la masse musculaire et la masse osseuse au niveau du corps entier, du rachis lombaire et des membres inférieurs [143]; cependant, cet effet positif n'est pas retrouvé dans d'autres études [144]. Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par un effet différent des vibrations en fonction du site osseux avec un effet diminué au niveau fémoral distal et augmenté au niveau du tibia distal [145]. De même l'effet sur le tissu osseux est variable selon les études. Chez des enfants avec paralysie cérébrale, il a été rapporté que les stimulations mécaniques augmentent la densité de l'os cortical au niveau du squelette appendiculaire [146]. Dans la maladie de Crohn, les stimulations mécaniques permettraient une augmentation de la masse osseuse trabéculaire au niveau vertébral sans modifier les autres sites squelettiques [147].

5.5. Traitement des déficits hormonaux

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur les facteurs de risque, le retard pubertaire (absence de développement des seins chez la fille après 13 ans et d'augmentation du volume testiculaire chez le garçon après 14 ans) est fréquent dans toutes les pathologies chroniques et s'accompagne d'un retard d'acquisition du pic de masse osseuse. Il est donc important de le dépister systématiquement et de les traiter lorsqu'il est présent. Ainsi, la supplémentation physiologique par oestrogènes chez la jeune fille anorexique est associée à une augmentation de la DMO au niveau lombaire et de la hanche [148]. Chez l'adulte anorexique, ce gain de masse osseuse est augmenté par l'association d'un traitement par IGF1 recombinante à la supplémentation par œstrogènes [149].

Le traitement par hormone de croissance permet également une amélioration de la masse osseuse, bien sûr lorsqu'il existe un déficit en hormone de croissance (déficit acquis secondaire à la radiothérapie dans des pathologies tumorales par exemple), mais également en l'absence de déficit, dans la mucoviscidose ou l'arthrite juvénile idiopathique par exemple [150, 151].

Recommandations sur les mesures générales préventives :

- ✓ Contrôle de la maladie causale
 - Traitement de la maladie causale (A)
 - Recherche de la dose de corticoïdes minimale efficace (A)
 - Introduction d'agents d'épargne cortisonique (immunosuppresseurs conventionnels et/ou biothérapies) en cas de corticodépendance (A)

- ✓ Assurer un état nutritionnel satisfaisant
 - Lutter contre la dénutrition mais aussi la surcharge pondérale en surveillant la courbe d'IMC (A)

- ✓ Assurer des apports calciques et en vitamine D optimaux (A) (Annexes 3-6)
 - Taux de 25OHD au minimum > 20 ng/ml et de façon optimale > 30 ng/ml (A)
 - Associé à un apport de calcium quotidien correspondant aux apports recommandés pour l'âge (B)

- ✓ Renforcer la masse musculaire
 - Encourager la pratique d'une activité physique régulière (Plan National Nutrition Santé [PNNS] : <http://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Augmenter/L-activite-physique> (avis d'expert)
 - Si nécessaire (en fonction de l'évaluation initiale), travail de renforcement musculaire et en endurance par kinésithérapeute, programme de reconditionnement à l'effort par un MPR, programme d'activité physique adapté par éducateur APA (avis d'expert)
 - Favoriser la mise en charge et la verticalisation chez les enfants non marchants (A)
 - Efficacité discutée des stimulations mécaniques par plateformes vibrantes, par ailleurs problème de disponibilité de l'appareil (C)

- ✓ Traiter un déficit hormonal
 - Substitution par stéroïdes sexuels d'un hypogonadisme (A)
 - Traitement substitutif d'un déficit en hormone de croissance (B)

6. Traitement de la fragilité osseuse par bisphosphonates

Les mesures curatives s'adressent aux enfants souffrant d'une fragilité osseuse symptomatique (présence de fractures des os longs et/ou des vertèbres) en association à un traitement orthopédique adapté (immobilisation, chirurgie). Les possibilités pharmacologiques sont limitées chez l'enfant et sont toutes hors AMM. Les traitements les plus largement utilisés sont les bisphosphonates qui inhibent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes et constituent un traitement de référence de l'ostéoporose chez l'adulte. D'autres traitements inhibiteurs de la résorption osseuse comme les anticorps monoclonaux humains qui ciblent le RANKL (denosumab) sont en cours d'évaluation chez l'enfant. Les traitements anaboliques osseux comme la parathormone recombinante (teriparatide) sont contre-indiqués chez l'enfant.

6.1. Conduite du traitement

Les bisphosphonates chez l'enfant ont été principalement étudiés dans la fragilité osseuse primitive essentiellement représentée par l'ostéogenèse imparfaite [152, 153]. Relativement peu d'études méthodologiquement bien conduites ont évalué l'effet des bisphosphonates dans les fragilités osseuses secondaires de l'enfant (**Tableau 4**). Ainsi, en remontant aux 15 dernières années, nous avons pu identifier 13 études dont 8 études randomisées contrôlées en double aveugle [154-161], 2 études prospectives contrôlées non randomisées [104, 162] et 3 études prospectives non contrôlées [163-165]. La synthèse des résultats de ces études est compliquée car les protocoles thérapeutiques sont hétérogènes concernant la voie d'administration, orale (9 études) [104, 154-157, 159, 160, 164, 165] ou intra-veineuse (4 études) [158, 161-163], les molécules utilisées (alendronate [154, 156, 157, 160, 164, 165], risedronate [104, 155], pamidronate [158, 159, 162], zoledronate [161, 163]), les posologies et les rythmes d'administration.

Globalement, la plupart de ces études retrouvent une amélioration de la DMO notamment au niveau du rachis lombaire et du fémur distal, et une diminution des marqueurs de résorption osseuse. Cependant, la durée de ces études est courte (en moyenne un an), et aucune donnée n'est

disponible concernant l'effet de ce traitement sur l'évolution du nombre de fracture des os longs et/ou des vertèbres.

A partir de l'expérience acquise dans le traitement des ostéogénèses imparfaites, la voie intraveineuse semble plus efficace que la voie orale [152, 153]. Le pamidronate a été le traitement le plus souvent étudié à la posologie de 1 mg/kg 3 jours de suite tous les 3 mois. Certaines études suggèrent une efficacité comparable du zoledronate avec une perfusion de 0,025 à 0,05 mg/kg tous les 6 mois.

La durée du traitement dépend de l'évolution de la maladie sous-jacente et du contrôle des facteurs de risque. En cas de persistance des facteurs de risque, le traitement est habituellement poursuivi jusqu'à la fin de la croissance. Après l'amélioration de la DMO qui survient les 2-3 premières années de traitement, la dose est habituellement diminuée de moitié pour maintenir cet effet.

Il est impératif que des apports optimaux en calcium et en vitamine D soit associés au traitement par bisphosphonates.

6.2. Tolérance

Les bisphosphonates sont habituellement bien tolérés, les principaux effets secondaires étant un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, douleurs osseuses et musculaires, signes digestifs (nausées, vomissements) après la première perfusion. Des hypocalcémies a- ou paucisymptomatiques sont parfois notées justifiant la recharge en calcium et en vitamine D avant la mise en route de ce traitement [156, 158]. En radiographie standard, des lignes denses radiologiques métaphyso-diaphysaires et vertébrales apparaissent avec la croissance. La croissance staturale n'est pas altérée par ce traitement.

Concernant les conséquences à long terme, l'ostéonécrose avasculaire de la mâchoire observée chez l'adulte présentant des facteurs de risque (mauvaise hygiène bucco-dentaire, chimiothérapie, fortes doses de bisphosphonates), les fractures atypiques fémorales et l'existence de défaut de consolidation (pseudarthrose) n'ont pas été rapportées chez l'enfant.

6.3. Indications

Dans l'indication du traitement par bisphosphonates chez les patients symptomatiques, il est important de prendre en compte le potentiel de guérison spontanée qui peut se voir chez les patients les plus jeunes [166].

Ainsi, une étude prospective a permis de documenter l'évolution spontanée sur un an des caractéristiques osseuses corticales et trabéculaires, évaluées par pQCT, après l'arrêt de la chimiothérapie chez 50 enfants et adultes jeunes [166]. Alors que les DMO corticale et trabéculaire étaient basses à l'arrêt de la chimiothérapie, il existe une amélioration progressive des paramètres osseux tout d'abord au niveau de l'os trabéculaire puis secondairement (après 6 mois) au niveau de l'os cortical. D'autres études ont également montré une récupération de la masse osseuse dans les années suivant l'arrêt de la chimiothérapie [52, 167]. L'absence de récupération est prédite par l'irradiation cranio-spinale notamment pour des doses ≥ 24 Gy [52].

Le traitement par bisphosphonates pourrait également être discuté en traitement préventif (avant que les fractures apparaissent) chez les enfants à risque majeur, cumulant les facteurs de risque. Ainsi, dans une étude non randomisée chez des patients présentant une myopathie de Duchenne sous glucocorticoïdes (deflazacort), un traitement prophylactique par bisphosphonates par voie orale (risedronate) a permis une stabilisation de la DMO lombaire et une diminution du nombre de fractures (7% versus 33% chez les patients non traités) [168]. Cependant, des études complémentaires doivent être réalisées pour préciser les indications et l'efficacité de tels traitements préventifs. Actuellement, en cas de diminution isolée de la DMO, les bisphosphonates ne sont pas indiqués et les discussions doivent avoir lieu au cas par cas dans des centres spécialisés.

Recommandations sur le traitement curatif par bisphosphonates :

- ✓ Bisphosphonates par voie orale non indiqués sur la base des données actuelles (B)

- ✓ Bisphosphonates par voie IV (pamidronate ou zoledronate) si fragilité osseuse symptomatique selon définition (fracture vertébrale et/ou fractures des os longs cliniquement significatives et DMO < -2 Z-score) (A) ou si douleurs osseuses chroniques et DMO < -2 Z-score (avis d'expert)
 - La posologie et la durée du traitement est à discuter entre les médecins référents de la pathologie et les médecins experts de la santé osseuse (les précautions d'utilisation sont précisées en **Annexe 7**)
 - Des apports optimaux en calcium et en vitamine D doivent être associés au traitement par bisphosphonates (avis d'expert)

- ✓ Bisphosphonates non indiqués si DMO basse isolée (sans fractures) (A), à discuter au cas par cas dans des centres spécialisés (avis d'expert)

- ✓ En fonction de la « trajectoire » de la maladie du fait du potentiel de guérison spontanée, à discuter au cas par cas dans des centres spécialisés (avis d'expert)

Tableaux et Figures

Tableau 1. Causes de fragilités osseuses secondaires

Tableau 2. Incidence/prévalence des fractures et facteurs prédictifs de fractures et/ou de masse osseuse basse

Tableau 3. Principaux facteurs de risque de fractures des os longs et/ou vertébrales

Tableau 4. Mesures générales préventives

Tableau 5. Traitements par bisphosphonates

Figure 1. Score semi-quantitatif de Genant permettant de définir les degrés de sévérité d'une fracture vertébrale

Tableau 1. Causes de fragilités osseuses secondaires

	Pathologies	Facteurs de risque					
		Immobilisation	Inflammation	Traitement glucocorticoïdes	Autres traitements	Dénutrition	Hypogonadisme
Maladies neurologiques	Paralysie cérébrale, syndrome de Rett	+			Anti-épileptiques	+/-	+/-
	Maladies neuromusculaires (Duchenne)	+		+		+/-	+/-
Maladies inflammatoires	Maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn, rectocolite)	+	+	+		+/-	+/-
	Arthrite juvénile idiopathique	+	+	+		+/-	+/-
	Connectivites (lupus, dermatomyosite, sclérodermie) vascularites	+	+	+		+/-	+/-
Cancer	Leucémie	+	+	+		+/-	+/-
	Cancer solide	+	+			+/-	+/-
Malabsorption	Maladie coéliquaie					+/-	+/-
	Grêle court					+/-	+/-
Pathologie rénale	Syndrome néphrotique			+		+/-	+/-
Pathologies respiratoires	Mucoviscidose	+		+		+/-	+/-
	Asthme			+			+/-
Maladie psychiatrique	Anorexie					+	+/-
Transplantation		+		+		+/-	+/-

Tableau 2. Incidence/prévalence des fractures et facteurs prédictifs de fractures et/ou de masse osseuse basse

Auteurs, type d'étude (durée)	Pathologie, nombre de patients, âge	Fractures: Prévalence/incidence et localisation (Fx: non déterminée, FV: fracture vertébrale, FM: fractures des os longs)	Masse osseuse (densité minérale osseuse, DMO)	Facteurs prédictifs de fractures et/ou masse osseuse basse	Niveau de preuve (1 à 4)
Facteurs prédictifs de fracture					
Uddenfeld <i>et al</i> [38]. Etude rétrospective.	Paralysie cérébrale. 536 patients	Prévalence Fx : 15% (16% GMFCS I-III; 12% GMFCS IV-V)	Pas données	Pas d'association facteurs de risque pour GMFCS I-III. Facteurs de risque pour GMFCS IV-V: Traitement antiépileptique (risquex2; p=0,004); retard statural < -3 DS (AIRR: 4,16; p=0,011); absence de mise en charge (AIRR: 3,66; p=0,010); gastrostomie associée à une diminution du risque de Fx avec traumatisme (AIRR: 0,1; p=0,003) mais augmentation de fracture sans traumatisme (AIRR: 4,36; p=0,012).	4
Henderson <i>et al</i> [10]. Etude transversale non contrôlée.	Paralysie cérébrale ou myopathie. 619 patients (âge: 6-18 ans)	Prévalence Fx : 27% (âge moyen de 11,8 ans)	Paralysie cérébrale: DMO lombaire: -2,3±1,7 Zs, fémur distal région 1: -4,0±3,1 Zs, région 2: -4,3±3,3 Zs, région 2: -3,3±2,5 Zs. Myopathie: DMO lombaire: -1,7±1,1 Zs, fémur distal région 1: -3,8±3,1 Zs, région 2: -4,3±4,6 Zs, région 2: -2,6±2,1 Zs.	Corrélation fractures/DMO du col fémoral:Fx chez 35 à 42% si DMO <-5 Zs vs 13 à 15% si DMO >-1 Zs. RR de 1,06 à 1,15 soit 6 à 15% d'augmentation du risque de Fx pour chaque Zs de perdue.	4

King <i>et al</i> [80]. Etude rétrospective.	Myopathie de Duchenne. 143 patients dont 75 traités par GC > un an (durée moyenne 8 ans) vs 68 non traités.	Prévalence FV : 32% patients traités vs 0% non traités ($p < 0,0012$). FOL 2,6 plus fréquentes chez patients traités.	Pas données	GC > un an	4
James <i>et al</i> [54]. Etude rétrospective.	Myopathie de Duchenne. 747 patients	Prévalence Fx: 33% (94% FM versus 5% FV)	Pas données	Chaise-roulante à temps plein augmente le risque de fracture de 75% pour chaque 3 mois d'utilisation (HR: 1,75 [1,14- 2,68]). Pas d'association avec GC, bisphosphonates, calcium/vitamine D.	4
Cummings <i>et al</i> [14]. Etude prospective (recherche FV par Rx rachis profil, inclusion dans le mois suivant le diagnostic et suivi 1 an).	Leucémie aigue lymphoblastique. 186 patients (âge: 5,3 ans [3,4-9,7])	Incidence FV: 8,7% personnes-année dans les 4 ans suivant diagnostic. Incidence cumulative à 4 ans: 26,4%. Incidence annuelle maximale à un an (16,1% [11,2-22,7]) et à 4 ans (2,9% [1,1-7,3]). Asymptomatique chez 39%.	DMO lombaire basale: -1,2±1,3 Zs ($p < 0,001$). DMO lombaire <-2 Zs chez 63% enfants avec FV.	Augmentation de la dose journalière de GC : augmentation 10mg/m ² associé risque de Fx multiplié par 5,9 (HR: 5,9 [3,0-11,8]); FV au diagnostic (modérée vs aucune HR: 4,2 [1,9-9,6]; modérée/sévère vs aucune HR: 6,2 [3,4-11,4]); Age plus jeune (HR: 1,1 [1,0-2,2]); Diminution de la DMO lombaire en Zs au diagnostic et à l'évaluation annuelle (HR: 1,6 [1,2-2,2]).	2
Halton <i>et al</i> [13]. Etude transversale (recherche FV dans les mois suivant diagnostic).	Leucémie aigue lymphoblastique. 186 patients (âge: 5,3 ans)	Prévalence VF : 16% (âge médian de 18 jours démarrage GC, thoracique moyen ou thoracolombaire)	DMO lombaire: -1,2±1,3 Zs	Douleur dorsale (OR:4,7 [1,5- 14,5]); Diminution DMO lombaire Zs (pour chaque SD perdue, OR augmente de 80% (10-193); Diminution % aire corticale du second métacarpien Zs (OR:1,8 [1,1-2,9]).	2
Alos <i>et al</i> [13]. Etude prospective (recherche FV par Rx rachis profil, à un an du diagnostic).	Leucémie aigue lymphoblastique. 155 patients	Incidence VF : 16% (52% modérée/sévère)	DMO lombaire basale: -1,2±1,3 Zs, à variation à 12 mois : 0,1±0,9 Zs	VF au diagnostic (OR:7,3 [2,3- 23,1]; $p = 0,001$); Diminution DMO lombaire Zs au diagnostic (pour chaque SD perdue, risque de FV à un an multiplié par 1,8 (OR:1,8 [1,2-2,7]; $p = 0,006$).	2

Huber <i>et al</i> [55]. Etude transversale (recherche FV par Rx rachis profil dans le mois suivant la mise en route GC).	Rhumatisme inflammatoire chronique. 134 patients.	Prévalence FV: 7% [3,6-12,3](région thoracique moyenne, 23% modérée grade 2 vs 77% légère grade 1)	DMO lombaire: -0,5±1,2 Zs (p<0,001).	Douleur dorsale (OR: 10,6 [2,1-53,8]). Pas d'association avec score d'activité maladie, calcium/vitamine D, dose cumulée GC, DMO lombaire Zs.	2
LeBlanc <i>et al</i> [15]. Etude prospective observationnelle (recherche FV par Rx rachis profil/an pendant 36 mois).	Rhumatisme inflammatoire chronique (AJI, polyarthrite, connectivite, vascularite). 134 patients (âge: 9,9±4,4 ans)	Incidence FV: 4,4% personnes-année dans les 3 ans suivant GC. Incidence cumulative à 3 ans: 12,4%. Incidence annuelle maximale à un an de GC (6%). Asymptomatique chez 50%.	DMO lombaire basale: -0,6±1,2 Zs (p<0,001), nadir à 6 mois: -0,9±1,2 Zs (p<0,001), puis amélioration à 36 mois: -0,7±1,2 Zs.	Augmentation de la dose journalière de GC : augmentation 0,5 mg/kg entraîne risque de Fx multiplié par 2; Augmentation du score de sévérité de la maladie entre 0 et 12 mois; Augmentation de l'IMC en Zs dans les 6 premiers mois de GC.	2
Nakhla <i>et al</i> [28]. Etude transversale non contrôlée.	Rhumatisme inflammatoire chronique (AJI, polyarthrite, connectivite, vascularite). 90 patients(âge: 13,1 ans)	Prévalence FV : 19% (moyenne 2,9 Fx/enfant, T5-T8 55%). Asymptomatique chez 44%.	Pas données	Sexe masculin (OR: 6,04 [2,85-12,81] ; p<0,01); IMC Zs (OR: 1,49 [1,05-2,09] ;p<0,02); dose cumulée de GC (g/kg) (OR: 4,50 [1,42-14,28] ;p=0,01).	2
Rodd <i>et al</i> [11]. Etude prospective non contrôlée (recherche FV par Rx rachis profil à un an).	Rhumatisme inflammatoire chronique (dermatomyosite, lupus, vascularite, connectivite). 118 patients (âge: 11 ans)	Incidence FV: 6%	DMO lombaire à 12 mois : -0,8±1,2 Zs sans FV versus -1,7±1,1 Zs (p=0,06).	FV plus fréquentes si: dose de glucocorticoïdes plus élevée de 50% (p=0,03), augmentation de l'IMC à 6 mois (p=0,01), diminution de la DMO lombaire Zs dans les 6 premiers mois (p=0,048).	2

Facteurs prédictifs de masse osseuse basse

Chen <i>et al</i> [169]. Etude transversale non contrôlée.	Paralysie cérébrale. 56 patients (âge: 4-12 ans)	Pas données		Corrélation DMO fémur(g/cm ²) avec niveau de GMFCS (Coeff.: -0,04; p<0,001) et poids(kg) (Coeff.: 0,04; p<0,001). Corrélation DMO lombaire g/cm ² avec poids kg (Coeff.: 0,01; p<0,001).	2
Coppola <i>et al</i> [30]. Etude transversale contrôlée.	Paralysie cérébrale. 113 Paralysie cérébrale ou retard mental : groupe 1=40 Paralysie cérébrale/retard mental (âge: 9,1 ans [4-18]), groupe 2=47 Paralysie cérébrale/retard mental et épilepsie (âge: 9,9 ans [3-21]), groupe 3=26 épilepsie seule (âge: 12,9 ans [8-25]) versus 63 enfants sains (âge: 12,1 ans [3-25])	Pas données	DMO lombaire: groupe 1: -0,8 Zs, groupe 2: -1,7 Zs, groupe 3: -0,5 Zs, contrôles: 0,16 Zs.	Facteurs prédictifs indépendants de la DMO lombaire Zs: âge (Coeff.: -0,07±0,04; p=0,05), IMC (Coeff.: 0,06±0,02; p=0,002), retard mental sévère (Coeff.: -1,43±0,69; p=0,04) et épilepsie (Coeff.: -0,39±0,20; p=0,05).	2
Nazif <i>et al</i> [56]. Etude transversale contrôlée.	Paralysie cérébrale. 58 patients (âge: 8,4±2,4 ans) versus 19 contrôles appariés	Fx: 12% patients versus 0% contrôles	DMO lombaire : -0,8±1,6 Zs (versus 1,0±1,1 Zs contrôles; p<0,0001)	DMO corrélée négativement à la mobilité (GMFCS) et aux difficultés d'alimentation (p=0,074) et positivement à l'IMC (p<0,0001), à la vitamine D (p=0,001) et à l'IGF1 (p=0,015). Pas corrélation négative significative avec traitement antiépileptique (p=0,096)	2
Cheng <i>et al</i> [170]. Etude transversale non contrôlée.	Paralysie cérébrale. 32 dont 18 avec anti-convulsivants (âge: 13,8±4,7 ans [5-19,5]) et 14 sans traitement (âge: 16,4±3,0 ans [7,0-19,1])	Pas données	DMO corps entier : -2,4 Zs traités versus -2,5 Zs non traités (p=0,989).	Facteurs prédictifs DMO corps entier Zs: poids Zs (OR: 0,015 [0,001-0,390]; p=0,012), présence d'une puberté (OR: 0,027 [0,001-0,948]; p=0,047). Non significatif avec apports calciques et nombre d'anticonvulsivants.	3

Tosun <i>et al</i> [44]. Etude transversale contrôlée.	122 paralysie cérébrale /épilepsie : groupe 1=54 épilepsie seule (âge: 10,2±1,2 ans), groupe 2=30 paralysie cérébrale seul (âge: 8,3±3,3 ans), groupe 3=38 paralysie cérébrale et épilepsie (âge: 9,3±3,2 ans) versus 30 enfants sains appariés	Pas données	DMO lombaire: groupe 1: - 0,2±1,1 Zs, groupe 2: - 2,0±1,4 Zs, groupe 3: - 1,3±1,6 Zs.	DMO lombaire anormale et apports calciques (p=0,017), retard mental sévère (p<0,001) et immobilité GMFCS V (p=0,018). Analyse régression multivariée: risque de DMO anormale augmentée (3,9 fois) chez les patients incapables de marcher seul (p=0,029). Pas d'association avec IMC, apports calciques, exposition au soleil et retard mental.	2
Razmdjou <i>et al</i> [57]. Etude transversale non contrôlée.	45 patients: groupe 1=16 Myopathie Duchenne (âge: 11,6±3,7 ans), groupe 2=11 maladie neuromusculaire (âge: 12,7±2,0 ans), groupe 3=18 paralysie cérébrale (âge: 12,6±2,8 ans)	Pas données	DMO lombaire: groupe 1: - 1,2±1,6 Zs, groupe 2: - 1,4±1,4 Zs, groupe 3: - 0,3±1,2 Zs.	DMO lombaire (g/cm ²) prédite par: stade Tanner (Coeff.: 0,507; p=0,003), IMC (kg/m ²) (Coeff.: 0,403; p=0,001) et tendance score mobilité (Coeff.: -0,223; p=0,067). DMO lombaire (Zs): IMC (kg/m ²) (Coeff.: 0,546; p=0,0001). Taux de vitamine non prédictifs.	4
Valta <i>et al</i> [94]. Etude transversale non contrôlée.	Rhumatisme inflammatoire chronique. 62 patients (âge: 11,8 ans)	Prévalence FV: 10%. Toutes asymptomatiques	DMO lombaire: -0,4 Zs (-2,9 à 1,8). DMO col fémoral: - 0,1 Zs (-2,1 à 2,4).	Absence de corrélation entre DMO lombaire Zs et la caractéristiques de la maladie ou la dose cumulée de corticoïdes.	2
Shiff <i>et al</i> [27]. Etude prospective (18 mois après démarrage GC).	Rhumatisme inflammatoire chronique. 130 patients, âge: 9,8 ans (5,9 -13,8), 3 groupes / GC: groupe 1=fortes doses (≥ 1 mg/kg/j), groupe 2= intermédiaire, groupe 3=faibles doses (<0,2 mg/kg/j à 7,5 mg/j)	Pas données		Facteurs prédictifs DMO lombaire Zs: dose GC (mg/kg/j) (coefficient: 4,29; p<0,001), durée GC (coefficient: -0,98; p<0,001), score d'activité de la maladie(coefficient: 0,15; p<0,001), AJI (coefficient: 0,57; p=0,04), IMC initial (coefficient: 0,4; p=0,05); pas d'effets du genre, de l'âge, de la puberté.	2

Stagi <i>et al</i> [62]. Etude prospective contrôlée.	Rhumatisme inflammatoire chronique (arthrite chronique juvénile). 245 patients (âge: 15,6 ans [9,6-28,3]) versus 80 contrôles appariés	Pas données	Evaluation DXA: diminution DMO lombaire (-0,6±0,8 Zs versus 0,2±0,2 Zs contrôles; p<0,001). Evaluation pQCT: Diminution significative DMO trabéculaire (mg/cm ³)(p<0,0001) et section musculaire (p<0,005), pas de différence DMO corticale	Corrélation positive DMO lombaire et DMO trabéculaire avec traitement GC et négative avec traitement anti-TNF. Corrélation de la section musculaire avec la DMO trabéculaire (p<0,05) et corticale (p<0,0005).	2
Santiago <i>et al</i> [64]. Etude transversale contrôlée.	Rhumatisme inflammatoire chronique (dermatomyosite juvénile). 20 filles avec dermatomyosite juvénile (âge: 13,5±4,2 ans) versus 20 contrôles appariés	Pas données	Diminution significative DMO (g/cm ²) lombaire (p=0,04), col fémoral (p=0,01), fémur total (p=0,01), corps entier (p=0,005).	Masse musculaire facteur indépendant pour DMO lombaire (r=0,5; p=0,004) et fémur total (r=0,6; p=0,0001). Pas corrélation avec pourcentage de masse grasse, âge ménarche, dose cumulative GC, scores d'activité de la maladie.	2
Regio <i>et al</i> [76]. Etude transversale contrôlée.	Rhumatisme inflammatoire chronique (lupus systémique juvénile). 31 patients (âge: 17,6±3,6 ans) versus 31 contrôles appariés	Prévalence FV: 23%	Diminution significative DMO (g/cm ²) lombaire (p<0,001), fémur total (p=0,023) mais pas du corps entier (p=0,091).		2
Feber <i>et al</i> [81]. Etude transversale (recherche FV par Rx rachis profil, dans les 37 jours suivant GC).	Syndrome néphrotique. 80 patients (âge: 4,4 ans [1 mois-17 ans])	Prévalence FV: 8%	Pas données	Relation inverse entre DMO lombaire Zs et exposition GC	2

Phan <i>et al</i> [82]. Etude prospective (12 mois).	Syndrome néphrotique. 65 patients (âge: 5,4; 2,3-17,9 ans)	Prévalence FV à un an: 6%	DMO lombaire basale: -0,5±1,1 Zs (p=0,001), à 3 mois -0,6±1,1 Zs (p<0,001), pas différence à 6 et 12 mois (-0,3±1,2 Zs).	Augmentation dose de GC (1000 mg/m ²) dans les 3 premiers mois associée à une diminution de la DMO lombaire Zs de 0,39 à un an (p=0,017)	4
Diamanti <i>et al</i> [41]. Etude transversale contrôlée.	Insuffisance intestinale. 24 patients (âge: 6,7±5,2 ans) versus 24 contrôles appariés	Prévalence Fx OL: 17%	DMO lombaire : -3,2±1,9 Zs (versus 0,5±0,2 Zs contrôles)	Corrélation (Pearson) DMO lombaire (g/cm ²) et poids (kg) (r=0,6; p<0,001), CMO (g) et poids (r=0,8; p<0,001); pas corrélation avec durée nutrition parentérale et apports nutritionnels.	3
Khan <i>et al</i> [24]. Etude rétrospective.	Insuffisance intestinale. 65 patients	Prévalence Fx : 29%	DMO lombaire <-2 Zs: 34%	Facteurs prédictifs indépendants DMO lombaire basse (<-2 Zs) : poids Zs (p=0,03) et taux calcium (p=0,02); durée nutrition parentérale non significative (p=0,34). DMO basse non associée au risque de fx.	4
Smith <i>et al</i> [32]. Etude rétrospective.	Mucoviscidose. 202 patients (âge: 15,7±2,3 ans)	Pas données	DMO lombaire: -0,8±1,1 Zs	Association DMO lombaire Zs avec âge (r=-0,140; p=0,046), IMC Zs (r=0,442; p<0,001), pourcentage masse grasse (r=0,211; p=0,025), sévérité de l'atteinte pulmonaire : VEMS (r=0,486; p<0,001) et CVF (r=0,418; p<0,001).	4
Singhal <i>et al</i> [70]. Etude transversale contrôlée.	Anorexie. 47 patients (âge: 19,6±2,1 ans) versus 55 contrôles appariés	Pas données	Evaluation DXA: diminution DMO corps entier (-1,4±0,9 Zs; p<0,0001), lombaire (-1,3±1,1 Zs; p<0,001) et col fémoral (-0,8±0,8 Zs; p<0,001) et pourcentage masse musculaire (p<0,0001). Evaluation HRpQCT: Diminution significative de tous les paramètres (DMO totale et trabéculaire, surface et	Masse musculaire corrélée positivement avec la résistance osseuse (p<0,0001).	3

			épaisseur corticale, épaisseur et nombre des trabécules, et résistance).		
Grinspoon <i>et al</i> [33]. Etude prospective non contrôlée.	Anorexie. 130 patientes (âge: 24,4±0,5 ans)	Prévalence FX: 26% principalement au niveau des membres.	Ostéopénie (DMO entre -1 et -2,5 Tscore) et ostéoporose (<-2,5 Tscore) : 50% et 13% au niveau lombaire, 47 et 16% au niveau de la hanche.	Poids est un facteur prédictif de la DMO à tous les sites.	4
Misra <i>et al</i> [37]. Etude prospective contrôlée (12 mois).	Anorexie. 34 patientes (âge: 15,9±1,5 ans) versus 33 contrôles appariés	Pas données	DMO lombaire: -0,7±1,0 Zs (p=0,0005), DMO corps entier : -0,9±0,7 Zs (p<0,0001)	Réapparition des règles et gain de poids sont des facteurs prédictifs de gain de DMO lombaire comparé aux patients sans amélioration (p<0,05)	2
Misra <i>et al</i> [103]. Etude prospective contrôlée (12 mois).	Anorexie. 17 patients (âge: 16,0±1,8 ans) versus 17 contrôles appariés	Pas données	DMO lombaire: -1,1±1,0 Zs (p=0,004), DMO corps entier : -1,1±1,1 Zs (p=0,02) et col fémoral: -1,2±0,8 Zs (p=0,004)	Taux de testostérone facteur prédictif de DMO lombaire (p=0,0002) et masse musculaire facteur prédictif de DMO lombaire (p<0,0001) et corps entier ((p=0,001).	4

Tableau 3. Principaux facteurs de risque de fractures des os longs et/ou des vertèbres

Facteurs de risque	Fractures	
	Os longs	Vertèbres
Excès de poids	+ (C)	+ (A)
Insuffisance pondérale	+ (B)	
Nutrition parentérale	+ (A)	
Carence en calcium et en vitamine D	+ (B)	
Diminution mobilité / activité physique	+ (A)	+ (A)
Score de sévérité (maladies inflammatoires)		+ (A)
Traitement prolongé glucocorticoïdes (durée / doses)		+ (A)
Traitement antiépileptique	+ (B)	
Déficit en hormone de croissance	+ (C)	
Hypogonadisme	+ (B)	
Douleurs dorsales		+ (A)
Fractures vertébrales au diagnostic		+ (A)
Diminution de la masse osseuse	+ (A)	+ (A)

Niveau de preuve scientifique : A, élevé (études de cohorte prospectives, essais cliniques randomisés de forte puissance) ; B, modéré (études observationnelles ou essais cliniques de faible puissance) ; C, bas (observations cliniques, séries de cas).

Tableau 4. Mesures générales préventives

Interventions	Auteurs	Type d'étude (durée)	Pathologie, nombre de patients, âge	Type d'intervention	Résultats	Niveau de preuve
Calcium	Carrasco <i>et al</i> [132]	RCT en double aveugle (24 mois)	Arthrite juvénile idiopathique sans corticoïdes. Traités: n=103, âge: 11,8 (3,1). Placebo: n=95, âge: 11,6 (3,4).	Chez tous les patients, vitamine D 400 UI/j. Chez patients traités, calcium 1 g/j.	Diminution significative PTH, ostéocalcine et phosphore urinaire chez les patients traités.	2
Calcium et vitamine D	Bianchi <i>et al</i> [171]	Etude prospective en crossmatch (24 mois)	Myopathie Duchenne sous corticoïdes (prednisone 1,25 mg/kg/2 jours). N=33, âge: 8,4±2,6 ans	Observation: un an. Intervention: calcifediol 0,8 µg/kg/j et calcium alimentaire (1g/j) endant 2 ans	Augmentation significative CMO et DMO lombaire et corps entier sans tête corrélée aux taux de vitamine D, normalisation marqueurs osseux, 4 fractures pendant observation et 2 pendant intervention.	2
Calcium et vitamine D	Banerjee <i>et al</i> [129]	RCT (6 mois)	Syndrome néphrotique cortico-sensible. Traités: n=21 âge: 5,0 (3,4-6,9). Contrôles: n=19, âge: 4,7 (3,1-7,4).	Vitamine D3 60 000 UI po/semaine pendant 4 semaines + calcium 500 à 1000 mg/jour pendant 3 mois.	Augmentation significative taux vitamine D dans le groupe traité, pas de différence DMO ou BMC à 6 mois; pas de réductions du nombre de rechutes; hyperCa prouvée chez 52% des patients traités, pas de néphrocalcinose.	2
Calcium et vitamine D	Bak <i>et al</i> [130]	RCT (2 mois)	Syndrome néphrotique traité par corticoïdes. Traités: n=20, âge: 4,6±1,9. Contrôles: n=20, âge: 4,6±1,8.	Vitamine D 400 UI/jour po + calcium 1000 mg/jour	Diminution significative DMO dans les 2 groupes, mais diminution significativement moins importante dans le groupe traité (4,6±2,1 versus 13,0±4,0%, p<0,001); augmentation dans les 2 groupes calcémie et calciurie (pas de différence entre les groupes).	2

Activité physique	Dubnov-Raz <i>et al</i> [140]	CCT (6 mois)	Cancer avec chimiothérapie et/ou transplantation moelle osseuse. Traités: n=10, âge: 11,1 (7,8-13,8). Contrôles: n=12, âge: 11,8 (9,0-12,8).	Activité physique encadrée en groupe (vélo, course, exercices d'endurance) 3 fois par semaine pendant une heure	Pas de différence entre groupes traités et contrôles pour la forme physique, la composition corporelle ou la santé mentale. Corrélation entre la variation dans les comptéences physiques aérobies et la masse musculaire (r=0,74, p=0,002), le CMO (r=0,057, p=0,026) et la DMO du col fémoral (r=0,59, p=0,027)	2
Activité physique	Chen <i>et al</i> [142]	RCT (3 mois)	Paralysie cérébrale. Traités: n=13, âge: 8,7±2,1. Contrôles: n=14, âge: 8,6±2,2.	Entraînement sur vélo à domicile avec réalité virtuelle, 40 min/jour x 3/semaine	Augmentation DMO fémur distal et forces isocinétiques extenseurs et fléchisseurs genoux (p<0,05)	2
Verticalisation	Han <i>et al</i> [141]	RCT (6 mois)	Paralysie cérébrale. Groupe A: n=7 âge: 1,6±1,2. Groupe B: n=5 âge: 3,2±1,8. Contrôles sains: n=6, âge: 3,4±1,6.	Groupe A: exercices de verticalisation et verticalisation assistée >2 heures/j 5jours/semaines. Groupe B: kinésithérapie + verticalisation 20 minutes/j x 2-3/semaine	Pas d'augmentation significative de la DMO fémorale chez patients CP. Tendence à meilleure DMO fémorale dans le groupe A versus baisse de la DMO dans le groupe B.	2
Stimulation mécanique (WBV)	Leonard <i>et al</i> [147]	RCT en double aveugle (12 mois)	Maladie de Crohn. Traités: n=69, âge: 13 (8-21). Placebo: n=69, âge: 14 (8-21).	Chez tous les patients, cholecalciferol 800 UI/j et calcium 1 g/j. Chez patients traités, stimulation mécanique faible amplitude .	Pas d'effet sur les paramètres DXA (DMO corps entier, rachis et hanche) et pQCT (DMO trabéculaire et aire corticale tibia). Amélioration de la DMO trabéculaire lombaire évaluée par QCT: +0,22 Z-score (traités) versus -0,02 Z-score (non traités) (p=0,02); si compliance >50%, p=0,02.	2

Stimulation mécanique (WBV)	Gusso <i>et al</i> [143]	Etude prospective non contrôlée (5 mois)	Paralysie cérébrale. Traités: n=40, âge: 16,2 (2,1; 16,3-20,8).	Stimulation mécanique (WBV) 9 minutes/jour 4 fois/semaine à 20 Hz.	Augmentation de la masse musculaire corps entier, tronc et membres inférieurs, et du CMO et de la DMO du corps entier. Augmentation test marche 6 minutes parlis GMFCS III. Pas d'augmentation de la qualité de vie.	4
Stimulation mécanique (WBV)	Wren <i>et al</i> [146]	RCT en crossover (12 mois)	Paralysie cérébrale. Traités: n=31, âge: 9,4±1,4 (6-12).	Stimulation mécanique (WBV) 10 minutes/jour à 30 Hz 6 mois puis mise en charge 6 mois ou inversement.	Augmentation des propriétés de l'os cortical (surface osseuse corticale et moment d'inertie). Pas de différence os trabéculaire	2
Contrôle de la maladie (anti-TNF)	Billiau <i>et al</i> [122]	CCT (18 mois)	Arthrite juvénile idiopathique sans corticoïdes. Groupe MTX: n=8, âge: 8 (1,9-2,5). Groupe MTX+etanercept: n=16, âge: 9 (3,8-15,5).	Groupe MTX seul versus MTX+etanercept	Augmentation significative DMO lombaire dans les 2 groupes. Augmentation significative du CMO dans le groupe MTX+etanercept mais pas dans le groupe MTX seul	2
Contrôle de la maladie (anti-TNF)	Griffin <i>et al</i> [118]	Etude prospective non contrôlée (12 mois)	Maladie de Crohn, 50% corticoïdes. Traités: n=74, âge: 14 (5-21)	Infliximab	Augmentation de la DMO trabéculaire et de la structure corticale. Amélioration d'autant plus importante chez les sujets jeunes et en période de croissance.	2
Contrôle de la maladie (anti-TNF)	Szabó <i>et al</i> [119]	Etude prospective non contrôlée (24 mois)	Maladie de Crohn. Traités: n=50, âge: 14,8±2,5	Infliximab	Traitement augmente l'ostéocalcine, pas de différence après 1 an sur DMO.	2
Contrôle de la maladie (anti-TNF)	Thayu <i>et al</i> [120]	Etude prospective non contrôlée (6 à 17 mois)	Maladie de Crohn. Traités: n=120, âge: 13,3±2,5 (6-17)	Infliximab, induction (5 mg/kg/dose) à 0, 2 et 6 semaines puis maintenance à partir de 10 semaines toutes les 8 à 12 semaines.	Augmentation phosphatases alcalines osseuses et PINP. Pas de données sur paramètres osseux.	2

Oestrogènes	Misra <i>et al</i> [148]	RCT en double aveugle (18 mois)	Anorexie: n=110, âge: 16,5±0,2, traités n=55 et placebo n=55. Contrôles sains non traités: n=110, âge: 15,6±0,2.	Filles immatures (AO<15 ans, n=14) ethinyl estradiol per os (3,75 µg/j de 0 à 6 mois, 7,5 µg de 6 à 12 mois, 11,25 µg de 12 à 18 mois) ou placebo. Filles matures (AO≥15 ans, n=96) 100 µg/j ethinyl estradiol (avec progestérone cyclique) ou placebo transdermique 18 mois.	Augmentation de la DMO lombaire et de la hanche dans le groupe traité versus contrôle, même après ajustement par rapport à l'âge et au poids.	2
GH	Hardin <i>et al</i> [150]	RCT en crossover (12 mois)	Mucoviscidose. Traités: n=32, âge: 10,3±2,2. Placebo: n=29, âge: 9,7±1,7.	Traitement par GH (0,3 mg/kg/s) 12 mois puis pas traitement 12 mois ou inversement.	Augmentation significative de la DMO Z-score (-2.1(0.6) à -1.4(0.8) contre -1.7(0.9) à -1.7(0.8) à 12 mois.	2
Oestrogènes + IGF1	Grinspoon <i>et al</i> [149]	RCT (9 mois)	Anorexie. Traités n=30, âge: 23,6±0.9. Placebo n=30, âge: 27,0±1,1.	IGF1 (30µg/kg x2/j) + contraception (35 µg ethinyl estradiol + 0,4 mg norethindrone) ou IGF1 seule ou contraception orale seule ou aucun traitement. Chez tous les patients: calcium 1500 mg/j + vitamine D 400 UI/j	Augmentation de la DMO lombaire dans groupe IGF1 mais pas contraception orale. Meilleure réponse avec combinaison des 2 traitements.	2

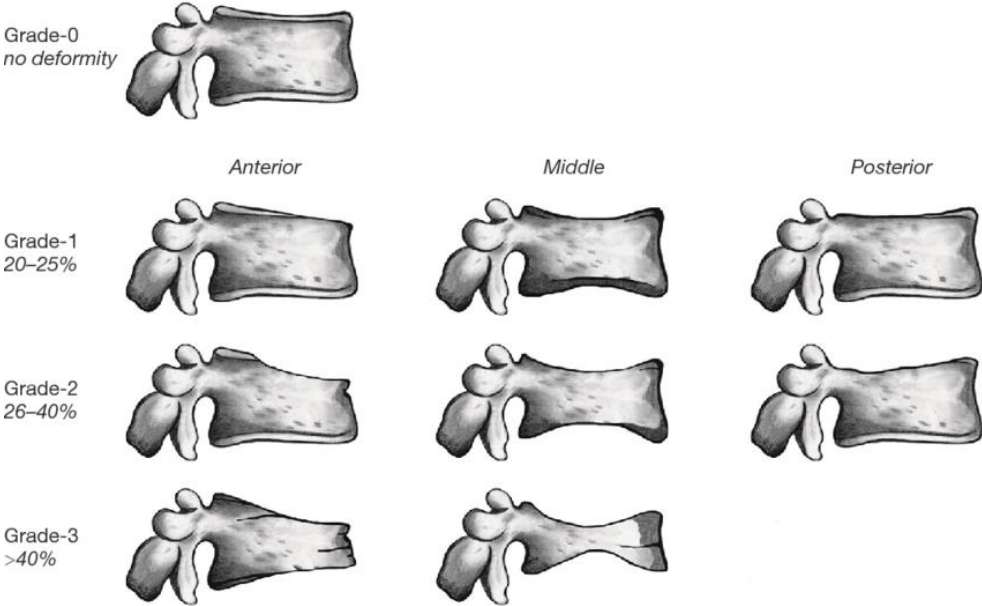
Tableau 5. Traitements par bisphosphonates

Auteurs	Type d'étude (durée)	Pathologie, nombre de patients, âge	Type de bisphosphonates, dose et voie d'administration	Résultats	Effets secondaires	Niveau de preuve
Iwasaki <i>et al</i> [104]	Etude prospective contrôlée (CCT) (5 ans)	Paralysie cérébrale. Traités: groupe alfacalcidol n=30, groupe alfacalcidol+risedronate. , groupe non traités	Alfacalcidol po (0,03 μ g/kg/j) \pm Risedronate po, 0,05 mg/kg/j	Augmentation significative de la DMO dans le groupe polythérapie avec différence significative par rapport au groupe non traité (p=0,005). Diminution NTX dans le groupe polythérapie.		2
El-Husseini <i>et al</i> [156]	RCT en double aveugle (1 an)	Transplantés rénaux avec DMO basse (<-1 T-score). Traités: n=15, âge: 15,2 \pm 3,5. Placebo: n=15, âge: 14,6 \pm 4,3.	Alendronate po (5 mg/jour) ou placebo + calcium (500 mg/j)	Augmentation de la DMO lombaire (-2,3 à -1,9 Z-score vs -2,4 à -2,8 Z-score non traités) et corps entier (-1,4 à -0,9 Z-score vs -1,5 à -1,9 Z-score non traités); ANOVA mesures répétées: p<0,001	Hypocalcémie transitoire chez 1/15 patient traité, pas d'autres effets.	2
Golden <i>et al</i> [157]	RCT en double aveugle (1 an)	Anorexie. Traités: n=15, âge: 16,9 (1,6) Placebo: n=17, âge: 16,9 (2,2)	Alendronate po (10 mg/jour) ou placebo. Chez tous les patients calcium (1200mg/j) et vitamine D (400UI/j)	Augmentation significative DMO col fémoral (p=0,02) et du rachis lombaire (p=0,02) chez les patients traités, pas de différence significative chez les patients non traités. Pas de différence entre les 2 groupes.		2
Rudge <i>et al</i> [160]	RCT en double aveugle (0,3 à 7 ans)	Pathologie chroniques (AII, lupus, dermatomyosite, MICI, transplantation rénale, anémie hémolytique auto-immune, mucoviscidose) sous corticoïdes. Traités: n=11, âge: 8,7 (6,3-14,5) Placebo: n=11, âge: 8,0 (4,3-17,2)	Alendronate po (1-2 mg/kg/semaine) ou placebo	Augmentation significative DMO volumétrique lombaire chez patients traités (p=0,013) mais pas chez les contrôles. Diminution significative des N-telopeptides urinaires (p=0,007).	Pas d'effets secondaires.	2

Kim <i>et al</i> [159]	RCT en double aveugle (3 mois)	Néphropathie traitée par corticoïdes et ostéoporose. Traités: n=22, âge: 8,5±4,5. Placebo: n=22, âge: 8,5±2,4.	Pamidronate po (125 mg) ou placebo +calcium (500 mg/j)	Stabilité de la DMO lombaire chez traités (0,644 à 0,647 g/cm ² ; p=NS) vs diminution chez non traités (0,654 à 0,631 g/cm ² ; p=0,017)	Douleurs abdominales modérées	2
Cohran <i>et al</i> [155]	RCT en double aveugle (2 ans)	Paralysie cérébrale. Traités: n=9, âge: 23,2 (10,8; 10-39) Placebo: n=10, âge 20,4 (6,1; 10-29)	Risedronate po, <30 kg: 5 mg, > 30 kg: 10 mg	Augmentation modérée significative de la DMO lombaire chez les patients traités vs non traités (0,069 vs -0,073 Z-score; p=0,03). Pas de modification des marqueurs osseux.		2
Bianchi <i>et al</i> [154]	RCT en double aveugle (2 ans)	Mucoviscidose. Traités: n=65, âge: 13,5 (5,3) Placebo: n=63, âge: 13,2 (5,1)	Alendronate po, <25kg: 5 mg/jour, > 25kg : 10 mg/jour	Augmentation de la DMO lombaire significativement plus importantes chez les patients traités vs non traités (16,3% vs 3,1%; p=0,001). 33% patients traités avec DMO normale. Diminution significative CTX et phosphatases alcalines osseuses.		1
Hawker <i>et al</i> [165]	Etude prospective non contrôlée (2 ans)	Patients DMD sous GC (deflazacort). Traités: n=16, âge: 10,8 (6,9-15,6)	Alendronate po (0,08 mg/kg/j)	DMO Z-score corps entier et rachis stable, réponse variable en fonction de l'âge (meilleure réponse si jeune âge).	Pas d'arrêt de traitement. Effets secondaires modérés et transitoires surtout gastrointestinaux (50%)	4
Paksu <i>et al</i> [164]	Etude prospective non contrôlée (1 an)	Paralysie cérébrale. Traités: n=26, âge: 9,3±3,9 (3-17)	Alendronate po (1 mg/kg/semaine) + calcium (600 mg/j) + vitamine D3 (400 UI/j)	Augmentation significative de la DMO (-3,4 à -2,4 Z-score; p<0,001).	Pas d'arrêt de traitement. Effets secondaires modérés et transitoires surtout gastrointestinaux.	4
Misof <i>et al</i> [163]	Etude prospective non contrôlée (2,4 ans)	Myopathie de Duchenne. Traités: n=9, âge: 11,4 (2,5)	Biphosphonates IV: pamidronate (1mg/kg/jour pendant 3 jours tous les 4 mois) ou zoledronate (0.025 à 0.05 mg/kg tous les 6 mois).	Etude histomorphométrique biopsie aile iliaque. Base: diminution os trabéculaire et cortical. Après traitement: stable mais diminue chez certains patients. Conclusion: nécessité de trouver des traitements ne diminuant pas le turnover osseux.		4

Acott <i>et al</i> [162]	Etude prospective contrôlée (CCT) (1 à 3 ans)	Pathologies néphrologique ou rhumatologique traitées par corticoïdes avec fractures. Traités: n=17. Contrôles: n=17. Age non précisé.	Pamidronate IV 1 mg/kg/dose / 2 mois + calcium (<10 ans: 500mg/j, >10 ans: 1000mg/j) + vitamine D (<10 ans: 400UI/j, >10 ans: 800UI/j)	Amélioration des douleurs. Augmentation significative DMO rachis lombaire (traités vs non traités à un an: 0,6 Z-score vs -0,5 Z-score, à 2 ans: 0,2 vs -0,2 Z-score, à 3 ans: 0,8 vs -0,7 Z-score); ANOVA mesures répétées pour traités: p=0,0057)	Syndrome pseudogrippal 3/17 (18%)	2
Henderson <i>et al</i> [158]	RCT en double aveugle (1 an)	Paralysie cérébrale non ambulant. Traités: n=6, âge: 9,2. Placebo: n=6, âge: 9,3.	Pamidronate IV (1 mg/kg 3 jours de suite / 3 mois) ou placebo + calcium (1000 mg) et Vitamine D (400UI/j)	Augmentation DMO fémur distal (89% patients traités vs 9% non traités) et lombaire (33% patients traités vs 15% non traités). Augmentation DMO Z-score (-4 à -1,8 Z-score traités vs -4,2 à -4 non traités). Différence significative traités vs non traités pour DMO fémur distal en Z-score (p=0,01) mais pas rachis lombaire (p=0,06).	Hypocalcémie transitoire asymptomatique, pas d'autres effets.	2
Sbrocchi <i>et al</i> [161]	RCT en double aveugle (une seule injection, évaluation à 6 et 12 mois)	Maladie de Crohn. Traités: n=7, âge: 9,2. Placebo: n=6, âge: 9,3.	Zoledronate IV (0,066 mg/kg) ou placebo	Variation DMO lombaire plus importante traités vs non traités (0,7 vs 0,1 Z-score; p<0,001), persistance à 12 mois. Diminution significative C-telopeptide urinaire à 6 et 12 mois (p=0,02)	Fièvre, arthralgies et nausées chez 3/7 patients traités	2

Figure 1. Score semi-quantitatif de Genant permettant de définir les degrés de sévérité d'une fracture vertébrale



Annexes

Annexe 1. Liste des centres de référence / compétence des maladies rares du calcium et du phosphate

Annexe 2. Groupe de relecture

Annexe 3. Tableau d'équivalences calciques

Annexe 4. Questionnaire pour déterminer les apports calciques (score de Fardellone)

Annexe 5. Apports recommandés en calcium et vitamine D et objectifs chez l'enfant avec facteurs de risque de fragilité osseuse

Annexe 6. Recharge en vitamine D si déficit (avis d'expert)

Annexe 7. Précautions d'utilisation des bisphosphonates

Annexe 1. Liste des centres de référence / compétence des maladies rares du calcium et du phosphate (<https://maladiesrares-calcium-phosphore.com>)

Site coordonnateur			
Région	Ville	Responsable	Adresse mail
Ile de France	Paris/Bicêtre	Agnès linglart	agnes.linglart@aphp.fr

Centres constitutifs			
Région	Ville	Responsable	Adresse mail
Ile de France	Paris Bretonneau	Catherine Chaussain	Catherine.chaussain@parisdescartes.fr
	Paris Cochin	Karine Briot	Karine.briot@aphp.fr
	Paris HEGP	Pascal Houillier	Pascal.houillier@aphp.fr
Midi-Pyrénées	Toulouse	Jean-Pierre Salles	Salles.jp@chu-toulouse.fr
Normandie	Rouen	Mireille Castanet	mireille.castanet@chu-rouen.fr
Rhône Alpes	Lyon	Justine Bacchetta	Justine.bacchetta @chu-lyon.fr

Centres de compétence			
Région	Ville	Responsable	Adresse mail
Alsace	Strasbourg	Nathalie Jeandidier	nathalie.jeandidier@chru-strasbourg.fr
Auvergne	Clermont Ferrand	Igor Tauveron	Itauveron@chu-clermontferrand.fr

Bretagne	Brest	Loic de Parscau	Loic.deparscau@chu-brest.fr
	Lorient	Catherine Naud Sautreau	C.naud-sautreau@ch-bretagne-sud.fr
	Rennes	Marc de Kerdanet	Marc.de.kerdanet@chu-rennes.fr
Centre et Poitou	Tours	Lise Criniere	Lise.criniere@univ-tours.fr
Champagne Ardenne	Reims	Pierre-Francois Souchon	Pfsouchon@chu-reims.fr
Franche comte	Besancon	Brigitte Mignot	Bmignot@chu-besancon.fr
Ile de France	CRF Ellen Poidatz	Rossana Spirito	Spirito@fondationpoidatz.com
	Paris Debré	Jean-Claude Carel	Jean-claude.carel@inserm.fr
	Paris Necker	Philippe Wicart	P.wicart@aphp.fr
Languedoc-Roussillon	Montpellier	Cyril Amouroux	Cyril-amouroux@chu-montpellier.fr
Limousin	Limoges	Anne Lienhardt-Roussie	Anne.lienhardt@chu-limoges.fr
Lorraine	Nancy	Bruno Leheup	b.leheup@chu-nancy.fr
Nord Pas de Calais	Lille	Iva Gueorgueiva	iva.gueorgueiva@chru-lille.fr
Pays de la loire	Nantes	Emma Allain-Launay	emma.allainlaunay@chu-nantes.fr
	Angers	Patrice Rodien	parodien@chu-angers.fr
Picardie	Amiens	Karine Braun	braun.karine@chu-amiens.fr
Provences alpes Côte d'azur	Nice	Patrick Fenichel	Fenichel.p@chu-nice.fr
	Marseille	Thierry Brue	thierry.brue@ap-hm.fr
Rhônes alpes	St Etienne	Natacha Germain	natacha.germain@chu-st-etienne.fr
	Grenoble	Olivier Chabre	Olivierchabre@chu-grenoble.fr

Annexe 2. Groupe de relecture

Sociétés savantes de Pédiatrie

- Société d'Hématologie Immunologie Pédiatrique (SHIP)
 - Dr Aude Marie-Cardine (Hémato-Oncologie pédiatrique, CHU de Rouen)
 - Dr Eric Jeziorski (Hémato-Oncologie pédiatrique, CHU de Montpellier)

- Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie (SOFREMIP)
 - Pr Valérie Devauchelle (Rhumatologie, CHU de Brest)
 - Dr Brigitte Bader-Meunier (Rhumatologie pédiatrique, CHU Necker, Paris)
 - Pr Rolando Cimaz (Rhumatologie, Florence, Italie)

- Filière de santé des maladies autoimmunes et autoinflammatoires rares (FAI2R)
 - Dr Marine Desjonqueres (Rhumatologie Pédiatrique, CHU de Lyon)

- Société Néphrologie Pédiatrique (SNP)
 - Pr Michel Tsimaratos (Néphrologie Pédiatrique, CHU de Marseille)

- Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie (SFEDP)
 - Dr Cyril Amouroux (Endocrinologie, CHU de Montpellier)
 - Dr Anne Lienhardt (Endocrinologie, chu de Limoges)
 - Dr Gianpaolo De Filippo (Endocrinologie Pédiatrique, CHU de Kremlin Bicêtre)

- Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP)
 - Pr Emmanuel Mas (Hépatologie-Gastroentérologie Pédiatrique, CHU de Toulouse)

- Société Française de Neurologie Pédiatrique (SFNP)

- Dr Jean-Marie Cuisset (Neurologie, CHU de Lille)
- Dr Rachel Froget et Dr Cécile Laroche-Raynaud (Neurologie, CHU de Limoges)
- Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (SP²A)
 - Pr Isabelle Durieu (Pneumologie, CHU de Lyon)
- Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)
 - Dr Karine Briot (Rhumatologie, CHU Cochin, Paris)

Autres spécialités médicales/paramédicales

- **Médecins de Médecine Physique et Réadaptation (MPR)**
 - Dr Catherine Donskoff (SSR Paul Dottin, Ramonville-Saint-Agne)
 - Dr Véronique Bourg (MPR, CHU de Grenoble)
 - Dr Carole Vuillerot (MPR pédiatrique, CHU de Lyon)
- **Pédiatres de CHG / libéral**
 - Dr Jessica Jaillet, CHG de Villefranche
 - Dr Stéphane Romano (Pédiatre, Boulogne-Billancourt)
- **Pharmacien**
 - Dr Thomas Storm, CHU Robert Debré, Paris
- **Biochimistes**
 - Collège national de Biochimie des Hôpitaux (CNBH) : Dr François Schmitt (Laboratoire de biologie médicale, CHG Lorient)
 - Dr Isabelle Gennero, Institut Fédératif de Biologie, CHU Purpan, Toulouse
- **Infirmière (cadre de santé)**
 - Mme Vanessa Monier, CHU Kremlin Bicêtre, Paris

- **Diététicien(ne)s**
 - Mme Dominique Giampiccolo, CHU Kremlin Bicêtre, Paris
 - Mme Cindy Poirot, CHU Purpan, Toulouse
 - Mme Charlotte Garnier et Mr Corentin Naud, CHU de Lyon

- **Kinésithérapeutes**
 - Mme Nicole Blanc, Hôpital des Enfants, CHU Purpan, Toulouse
 - Mme Magali Gérard, CHU Kremlin Bicêtre, Paris
 - Mme France Dubois, cadre Kinésithérapie, CHU Kremlin Bicêtre, Paris

- **Animateur pratique physique adapté**
 - Mme Déborah Fuchs, CHU Robert Debré, Paris

- **Représentants d'associations d'utilisateur**
 - Mme Paitier, association AJIados (rhumatismes inflammatoires chroniques des adolescents)
 - Mr Christophe Normand, association KOURIR (Arthrite Juvénile Idiopathique et autres maladies rhumatismales)

Annexe 3. Tableau d'équivalences calciques (<http://www.grio.org>)

Tableau d'équivalences calciques			
Les valeurs sont données en milligrammes (mg) de calcium pour une portion moyenne, dont le poids (avant cuisson) ou le volume est indiqué entre parenthèses.			
Une grosse portion = une portion moyenne x 1,5			
Une petite portion = une portion moyenne x 0,5			
1	Lait : 1 verre (100 ml) = 1 tasse (1 bol = 3 verres)	120 mg	
2	1 yaourt (125 g) = 1 crème dessert	150 mg	
3	Fromage blanc (100 g) = 1 pot individuel	95 mg *	
4	Petit suisse		
	petit modèle	28 mg	
	grand modèle	56 mg	
5	Fromage à pâte cuite (30 g)	263 mg *	
6	Fromage à pâte molle (30 g)	120 mg *	
7	Viande et poisson (120 g)	15 mg *	
8	1 oeuf	28 mg	
9	Pommes de terre (200 g)	20 mg	
10	Frites (160 g)	96 mg	
11	Pâtes (50 g) = semoule	10 mg	
12	Légumes secs (75 g)	53 mg *	
13	Légumes verts (200 g)	94 mg *	
14	Pain	1 ficelle (100 g)	25 mg
		1 baguette (200 g)	50 mg
		1 biscotte (10 g)	4 mg
15	1 Fruit (150 mg)	25 mg *	
16 & 17	Chocolat	1 barre de chocolat au lait ou blanc (20 g)	43 mg
		1 barre de chocolat noir (20 g)	13 mg
		1 tablette de chocolat au lait ou blanc (100 g)	214 mg
		1 tablette de chocolat noir (100 g)	63 mg
18	Eau du robinet (100 ml) = 1 verre	9 mg	
19	Eau minérale, pour un verre (100 ml)	Badoit	22 mg
		Evian	8 mg
		Contrexéville	46 mg
		Perrier	14 mg
		Vichy Saint Yorre	8 mg
		Hépar	55 mg
		Vittel Grande Source	20 mg *
		autre ou non précisée	10 mg *
20	Autres boissons : 1 verre de vin, bière, cidre, jus de fruit	7 mg	

* Représente la moyenne de plusieurs aliments du même groupe.

Annexe 4. Questionnaire pour déterminer les apports calciques (score de Fardellone)

<http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php>

Annexe 5. Apports recommandés en calcium et vitamine D et objectifs chez l'enfant avec facteurs de risque de fragilité osseuse

<u>Apports recommandés</u>		Vitamine D (SFP)	Calcium (mg/jour) (Munns et al 2016)
Nourrisson (1 à 3 ans)	Allaité	1000 à 1200 UI / jour	500
	Lait maternisé (enrichi)	600 à 800 UI/ jour	
	Lait de vache (non enrichi)	1000 à 1200 UI / jour	
Enfant 4-6 ans		Deux prises de 80 000 à 100 000 UI espacées de 3 mois pendant l'hiver	700
Enfant 7-9 ans			900
Adolescent 10-18 ans			1200
<u>Objectifs</u>		Taux 25(OH) vitamine D - Min. > 20 ng/ml - Optimum > 30 ng/ml - Max. : 50 ng/ml	Calcium/créatinine urinaire > 0.2 (mmol/l / mmol/l) *

* Chez les enfants dénutris ayant un taux de créatininurie effondré, le rapport calcium/créatinine urinaire peut-être faussé

Annexe 6. Recharge en vitamine D si déficit (avis d'expert)

A partir de 5 ans :

- Si 25OHD < 20 ng/mL : 100 000 UI / mois pendant 3 mois (3 prises), puis tous les 3 mois
- Si 25OHD entre 20 et 30 ng/mL : 100 000 UI / mois pendant 2 mois (2 prises), puis tous les 3 mois

Contrôle de la 25OHD, 3 mois après la dernière prise de recharge

Annexe 7. Précautions d'utilisation des bisphosphonates

	Pamidronate	Zoledronate
Généralités	<ul style="list-style-type: none"> • Préférer le pamidronate avant l'âge de 3 ans (avis d'expert) • La posologie dépend de l'âge et de la pathologie • Lors de la première perfusion, diviser la dose par 2 • Associer des apports optimaux en calcium et en vitamine D • Prévoir une évaluation dentaire initiale • Réaliser un ECG avant la première perfusion pour dépister un QT long 	
Dose maximale par perfusion	60 mg	4 mg
Avant 2 ans		
Dose	0,25 à 0,5 mg/kg/j, 3 jours de suite	0,0125 à 0,025 mg/kg une fois
Durée perfusion	4 heures	30 minutes
Fréquence	/ 2 mois	/ 3 mois
Après 2 ans		
Dose	0,5 à 1 mg/kg/j, 1 à 3 jours de suite	0,025 à 0,050 mg/kg une fois
Durée perfusion	4 heures	30 minutes
Fréquence	/ 3 à 4 mois	/ 6 mois

Références

1. Kanis, J.A., et al., *Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-- assessment and intervention thresholds for the UK*. *Osteoporos Int*, 2008. **19**(10): p. 1395-408.
2. Briot, K., et al., *2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis*. *Joint Bone Spine*, 2018. **85**(5): p. 519-530.
3. Clark, E.M., J.H. Tobias, and A.R. Ness, *Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis*. *Pediatrics*, 2006. **117**(2): p. e291-7.
4. Baim, S., et al., *Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference*. *J Clin Densitom*, 2008. **11**(1): p. 6-21.
5. Stagi, S., et al., *Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass*. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2013. **10**(3): p. 172-9.
6. Zemel, B., *Bone mineral accretion and its relationship to growth, sexual maturation and body composition during childhood and adolescence*. *World Rev Nutr Diet*, 2013. **106**: p. 39-45.
7. Gafni, R.I. and J. Baron, *Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)*. *J Pediatr*, 2004. **144**(2): p. 253-7.
8. Bianchi, M.L., *Osteoporosis in children and adolescents*. *Bone*, 2007. **41**(4): p. 486-95.
9. Bachrach, L.K., *Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population*. *Endocr Pract*, 2007. **13**(5): p. 513-20.
10. Henderson, R.C., et al., *The relationship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy*. *J Bone Miner Res*, 2010. **25**: p. 520-526.
11. Rodd, C., et al., *Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(1): p. 122-31.
12. Alos, N., et al., *High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(22): p. 2760-7.
13. Halton, J., et al., *Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program*. *J Bone Miner Res*, 2009. **24**(7): p. 1326-34.
14. Cummings, E.A., et al., *Incident Vertebral Fractures in Children With Leukemia During the Four Years Following Diagnosis*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2015. **100**: p. 3408-17.
15. LeBlanc, C.M., et al., *Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders*. *J Bone Miner Res*, 2015. **30**(9): p. 1667-75.
16. Henderson, R.C., et al., *The relationship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy*. *J Bone Miner Res*, 2010. **25**(3): p. 520-6.

17. Posovszky, C., et al., *Age-of-onset-dependent influence of NOD2 gene variants on disease behaviour and treatment in Crohn's disease*. BMC gastroenterology, 2013. **13**: p. 77.
18. Javier, R.M. and J. Jacquot, *Bone disease in cystic fibrosis: what's new?* Joint Bone Spine, 2011. **78**(5): p. 445-50.
19. Larson, C.M. and R.C. Henderson, *Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy*. J Pediatr Orthop, 2000. **20**(1): p. 71-4.
20. McDonald, D.G., et al., *Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy*. Dev Med Child Neurol, 2002. **44**(10): p. 695-8.
21. Soderpalm, A.C., et al., *Bone mass development in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies: a 4-year clinical follow-up*. Acta Paediatr, 2012. **101**(4): p. 424-32.
22. Beaufile, C., et al., *Skeletal impairment in Pierson syndrome: Is there a role for lamininbeta2 in bone physiology?* Bone, 2018. **106**: p. 187-193.
23. Pichler, J., et al., *Growth and bone health in paediatric patients with Crohn's disease receiving subcutaneous tumor necrosis factor antibody*. World journal of gastroenterology, 2015. **21**: p. 6613-20.
24. Khan, S.S. and S.S. Patil, *Bone density in pediatric Crohn's disease: A cross-sectional observation from South India*. Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology, 2017. **36**: p. 184-188.
25. Costa, C.O.P.C., et al., *A snapshot of the nutritional status of Crohn's disease among adolescents in Brazil: a prospective cross-sectional study*. BMC gastroenterology, 2015. **15**: p. 172.
26. Dimitri, P., *The Impact of Childhood Obesity on Skeletal Health and Development*. J Obes Metab Syndr, 2019. **28**(1): p. 4-17.
27. Shiff, N.J., et al., *Glucocorticoid-related changes in body mass index among children and adolescents with rheumatic diseases*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(1): p. 113-21.
28. Nakhla, M., et al., *Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic diseases at risk for osteopenia*. J Pediatr, 2009. **154**(3): p. 438-43.
29. Chen, C.L., et al., *Anthropometric and fitness variables associated with bone mineral density and broadband ultrasound attenuation in ambulatory children with cerebral palsy*. J Child Neurol, 2011. **26**(5): p. 552-9.
30. Coppola, G., et al., *Bone mineral density in a population of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardation with or without epilepsy*. Epilepsia, 2012. **53**(12): p. 2172-7.
31. Sharma, S., et al., *Accrual of Bone Mass in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017. **102**: p. 1734-1739.
32. Smith, N., et al., *Bone mineral density is related to lung function outcomes in young people with cystic fibrosis-A retrospective study*. Pediatric pulmonology, 2017. **52**: p. 1558-1564.
33. Grinspoon, S., et al., *Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa*. Annals of internal medicine, 2000. **133**: p. 790-4.
34. Soyka, L.A., et al., *Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2002. **87**: p. 4177-85.

35. Misra, M., et al., *Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls*. *Pediatrics*, 2004. **114**: p. 1574-83.
36. Turner, J.M., et al., *Predictors of low bone density in young adolescent females with anorexia nervosa and other dieting disorders*. *Int J Eat Disord*, 2001. **30**(3): p. 245-51.
37. Misra, M., et al., *Prognostic indicators of changes in bone density measures in adolescent girls with anorexia nervosa-II*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(4): p. 1292-7.
38. Uddenfeldt Wort, U., et al., *Fractures in children with cerebral palsy: a total population study*. *Developmental medicine and child neurology*, 2013. **55**: p. 821-6.
39. Mutanen, A., O. Mäkitie, and M.P. Pakarinen, *Risk of metabolic bone disease is increased both during and after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure*. *Hormone research in paediatrics*, 2013. **79**: p. 227-35.
40. Olieman, J.F., et al., *Long-term impact of infantile short bowel syndrome on nutritional status and growth*. *The British journal of nutrition*, 2012. **107**: p. 1489-97.
41. Diamanti, A., et al., *How does long-term parenteral nutrition impact the bone mineral status of children with intestinal failure?* *Journal of bone and mineral metabolism*, 2010. **28**: p. 351-8.
42. Demehri, F.R., et al., *Pediatric intestinal failure: Predictors of metabolic bone disease*. *Journal of Pediatric Surgery*, 2015. **50**: p. 958-962.
43. Saggese, G., et al., *Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement*. *Eur J Pediatr*, 2015. **174**(5): p. 565-76.
44. Tosun, A., et al., *Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy*. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2017. **33**: p. 153-158.
45. Finbråten, A.-K., et al., *Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy*. *Osteoporosis International*, 2015. **26**: p. 141-150.
46. Razmdjou, S., et al., *Differential Analysis of Bone Density in Children and Adolescents with Neuromuscular Disorders and Cerebral Palsy*. *Neuropediatrics*, 2015. **46**: p. 385-391.
47. Alshaikh, N., et al., *Vitamin D in corticosteroid-naive and corticosteroid-treated Duchenne muscular dystrophy: what dose achieves optimal 25(OH) vitamin D levels?* *Arch Dis Child*, 2016. **101**(10): p. 957-61.
48. Bianchi, M.L., et al., *Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy*. *Osteoporos Int*, 2003. **14**(9): p. 761-7.
49. Bianchi, M.L., et al., *Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment*. *Osteoporos Int*, 2011. **22**(2): p. 529-39.
50. Doulgeraki, A.E., et al., *Body composition of patients with Duchenne muscular dystrophy: the Greek experience*. *Acta Neurol Belg*, 2016. **116**(4): p. 565-572.
51. Perera, N., et al., *Fracture in Duchenne Muscular Dystrophy: Natural History and Vitamin D Deficiency*. *J Child Neurol*, 2016. **31**(9): p. 1181-7.
52. Gurney, J.G., et al., *Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. **61**(7): p. 1270-6.

53. Peracchi, O.A., et al., *Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with systemic lupus erythematosus*. Braz J Med Biol Res, 2014. **47**(8): p. 721-6.
54. James, K.A., et al., *Risk Factors for First Fractures Among Males With Duchenne or Becker Muscular Dystrophy*. J Pediatr Orthop, 2015. **35**(6): p. 640-4.
55. Huber, A.M., et al., *Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(4): p. 516-26.
56. Nazif, H., et al., *Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy*. Child's Nervous System, 2017. **33**: p. 625-630.
57. Razmdjou, S., et al., *Differential Analysis of Bone Density in Children and Adolescents with Neuromuscular Disorders and Cerebral Palsy*. Neuropediatrics, 2015. **46**(6): p. 385-91.
58. Appleman, S.S., et al., *Bone deficits in parenteral nutrition-dependent infants and children with intestinal failure are attenuated when accounting for slower growth*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2013. **57**: p. 124-30.
59. Conway, S.P., et al., *Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover*. Pediatrics, 2005. **115**(5): p. 1325-31.
60. Burnham, J.M., et al., *Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(8): p. 1074-9.
61. Roth, J., et al., *Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis--a practical approach to diagnosis and therapy*. Eur J Pediatr, 2007. **166**(8): p. 775-84.
62. Stagi, S., et al., *Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(2): p. R83.
63. Takken, T., et al., *Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD005954.
64. Santiago, R.A., et al., *Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use*. Scand J Rheumatol, 2008. **37**(1): p. 40-7.
65. Noble, J.J., et al., *Bone strength is related to muscle volume in ambulant individuals with bilateral spastic cerebral palsy*. Bone, 2014. **66**: p. 251-255.
66. Brookes, D.S.K., et al., *ABCD: Anthropometry, Body Composition, and Crohn Disease*. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2016. **63**: p. 113-7.
67. Dubner, S.E., et al., *Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease*. Gastroenterology, 2009. **136**: p. 123-30.
68. Burnham, J.M., et al., *Alterations in Proximal Femur Geometry in Children Treated with Glucocorticoids for Crohn Disease or Nephrotic Syndrome: Impact of the Underlying Disease*. Journal of Bone and Mineral Research, 2007. **22**: p. 551-559.
69. Bechtold, S., et al., *Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease*. Inflammatory bowel diseases, 2010. **16**: p. 216-25.

70. Singhal, V., et al., *Impaired bone strength estimates at the distal tibia and its determinants in adolescents with anorexia nervosa*. *Bone*, 2018. **106**: p. 61-68.
71. Turk, N., et al., *Proinflammatory cytokines and receptor activator of nuclear factor kappaB-ligand/osteoprotegerin associated with bone deterioration in patients with Crohn's disease*. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2009. **21**: p. 159-66.
72. Leonard, M.B., *Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease*. *Pediatrics*, 2007. **119 Suppl 2**: p. S166-74.
73. Burnham, J.M., et al., *Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58(8)**: p. 2518-27.
74. Huber, A.M. and L.M. Ward, *The impact of underlying disease on fracture risk and bone mineral density in children with rheumatic disorders: A review of current literature*. *Semin Arthritis Rheum*, 2016. **46(1)**: p. 49-63.
75. Jayanthan, A., et al., *Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) presenting with severe osteolysis: a model to study leukemia-bone interactions and potential targeted therapeutics*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010. **27(3)**: p. 212-27.
76. Regio, P., et al., *The influence of lean mass in trabecular and cortical bone in juvenile onset systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2008. **17(9)**: p. 787-92.
77. Laakso, S., et al., *Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease--a prospective study*. *The Journal of pediatrics*, 2014. **164**: p. 1436-43.e1.
78. Werkstetter, K.J., et al., *Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease*. *The American journal of gastroenterology*, 2011. **106**: p. 988-98.
79. Mauro, M. and D. Armstrong, *Juvenile onset of Crohn's disease: a risk factor for reduced lumbar bone mass in premenopausal women*. *Bone*, 2007. **40**: p. 1290-3.
80. King, W.M., et al., *Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy*. *Neurology*, 2007. **68(19)**: p. 1607-13.
81. Feber, J., et al., *Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome*. *Osteoporos Int*, 2012. **23(2)**: p. 751-60.
82. Phan, V., et al., *Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome*. *Osteoporos Int*, 2014. **25(2)**: p. 627-37.
83. Canalis, E., et al., *Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy*. *Osteoporos Int*, 2007. **18(10)**: p. 1319-28.
84. Bothwell, J.E., et al., *Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2003. **42(4)**: p. 353-6.
85. Houde, S., et al., *Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up*. *Pediatr Neurol*, 2008. **38(3)**: p. 200-6.
86. Cummings, E.A., et al., *Incident Vertebral Fractures in Children With Leukemia During the Four Years Following Diagnosis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. **100(9)**: p. 3408-17.
87. Hegarty, J., et al., *Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome*. *Kidney Int*, 2005. **68(5)**: p. 2304-9.

88. Ribeiro, D., et al., *Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome*. Eur J Pediatr, 2015. **174**(7): p. 911-7.
89. Kelly, A., et al., *Deficits in bone mineral content in children and adolescents with cystic fibrosis are related to height deficits*. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry, 2008. **11**: p. 581-9.
90. Hansen, K.E., et al., *A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children*. Semin Arthritis Rheum, 2014. **44**(1): p. 47-54.
91. Ma, J., et al., *The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy*. Osteoporos Int, 2017. **28**(2): p. 597-608.
92. Pepe, J., et al., *Structural Basis of Bone Fragility in Young Subjects with Inflammatory Bowel Disease: A High-resolution pQCT Study of the SWISS IBD Cohort (SIBDC)*. Inflammatory bowel diseases, 2017. **23**: p. 1410-1417.
93. Kappelman, M.D., et al., *Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(5): p. 1125-30.
94. Valta, H., et al., *Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 831-6.
95. Siminoski, K., et al., *Anatomical distribution of vertebral fractures: comparison of pediatric and adult spines*. Osteoporos Int, 2012. **23**(7): p. 1999-2008.
96. Allen, H.D., et al., *Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma*. Pediatric pulmonology, 2000. **29**: p. 188-93.
97. Boot, A.M., et al., *Bone mineral density and bone metabolism of prepubertal children with asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroids*. Pediatric pulmonology, 1997. **24**: p. 379-84.
98. Ozkaya, E., et al., *Bone mineral density and associated parameters in pre-pubertal children with asthma treated with long-term fluticasone propionate*. Allergologia et immunopathologia, 2013. **41**: p. 102-7.
99. Jones, G., et al., *Asthma, inhaled corticosteroid use, and bone mass in prepubertal children*. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma, 2000. **37**: p. 603-11.
100. Sidoroff, V.H., et al., *Inhaled corticosteroids and bone mineral density at school age: a follow-up study after early childhood wheezing*. Pediatric pulmonology, 2015. **50**: p. 1-7.
101. Improda, N., et al., *Muscle and skeletal health in children and adolescents with GH deficiency*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016. **30**(6): p. 771-783.
102. Almeida, M., et al., *Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology*. Physiol Rev, 2017. **97**(1): p. 135-187.
103. Misra, M., et al., *Bone Metabolism in Adolescent Boys with Anorexia Nervosa*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**: p. 3029-3036.
104. Iwasaki, T., Y. Nonoda, and M. Ishii, *Long-term outcomes of children and adolescents who had cerebral palsy with secondary osteoporosis*. Curr Med Res Opin, 2012. **28**(5): p. 737-47.
105. Machado, S.H., et al., *Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis*. J Pediatr (Rio J), 2018.

106. Misra, M., et al., *Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa-1*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(4): p. 1231-7.
107. Rufo, A., et al., *Mechanisms inducing low bone density in Duchenne muscular dystrophy in mice and humans*. J Bone Miner Res, 2011. **26**(8): p. 1891-903.
108. Soderpalm, A.C., et al., *Bone markers and bone mineral density in Duchenne muscular dystrophy*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2008. **8**(1): p. 24.
109. Gorska, A., et al., *Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis--preliminary report*. Ortop Traumatol Rehabil, 2008. **10**(1): p. 54-62.
110. Kalkwarf, H.J., et al., *Bone densitometry in infants and young children: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions*. J Clin Densitom, 2014. **17**(2): p. 243-57.
111. Sbrocchi, A.M., et al., *Vertebral fractures despite normal spine bone mineral density in a boy with nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2011. **26**(1): p. 139-42.
112. Houston, C., K. Mathews, and A. Shibli-Rahhal, *Bone density and alendronate effects in Duchenne muscular dystrophy patients*. Muscle Nerve, 2014. **49**(4): p. 506-11.
113. Bianchi, M.L., et al., *Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents*. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(1): p. 37-47.
114. Crabtree, N.J., et al., *Diagnostic evaluation of bone densitometric size adjustment techniques in children with and without low trauma fractures*. Osteoporos Int, 2013. **24**(7): p. 2015-24.
115. Zemel, B.S., et al., *Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1265-73.
116. Kyriakou, A., et al., *Prevalence of Vertebral Fractures in Children with Suspected Osteoporosis*. J Pediatr, 2016. **179**: p. 219-225.
117. Genant, H.K., et al., *Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique*. J Bone Miner Res, 1993. **8**(9): p. 1137-48.
118. Griffin, L.M., et al., *Improvements in Bone Density and Structure during Anti-TNF- α Therapy in Pediatric Crohn's Disease*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2015. **100**: p. 2630-9.
119. Szabó, D., et al., *Seasonal variability of vitamin D and bone metabolism in infliximab-treated paediatric Crohn's disease*. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2015. **47**: p. 652-7.
120. Thayu, M., et al., *Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(12): p. 1378-84.
121. DeBoer, M.D., et al., *Increases in IGF-1 After Anti-TNF- α Therapy Are Associated With Bone and Muscle Accrual in Pediatric Crohn Disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(3): p. 936-945.
122. Billiau, A.D., et al., *Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(8): p. 1550-8.

123. El Ghoch, M., et al., *The Association between Weight Gain/Restoration and Bone Mineral Density in Adolescents with Anorexia Nervosa: A Systematic Review*. *Nutrients*, 2016. **8**(12).
124. Misra, M., et al., *Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa-1*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2008. **93**: p. 1231-7.
125. Arrowsmith, F., et al., *The effect of gastrostomy tube feeding on body protein and bone mineralization in children with quadriplegic cerebral palsy*. *Developmental medicine and child neurology*, 2010. **52**: p. 1043-7.
126. Whitten, K.E., et al., *Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease*. *J Gastroenterol*, 2010. **45**(4): p. 399-405.
127. Soo, J., et al., *Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn's disease*. *Digestive diseases and sciences*, 2013. **58**: p. 3584-91.
128. Werkstetter, K.J., et al., *Influence of exclusive enteral nutrition therapy on bone density and geometry in newly diagnosed pediatric Crohn's disease patients*. *Annals of nutrition & metabolism*, 2013. **63**: p. 10-6.
129. Banerjee, S., et al., *The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 2017. **32**(11): p. 2063-2070.
130. Bak, M., E. Serdaroglu, and R. Guclu, *Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 2006. **21**(3): p. 350-4.
131. Choudhary, S., I. Agarwal, and M.S. Seshadri, *Calcium and vitamin D for osteoprotection in children with new-onset nephrotic syndrome treated with steroids: a prospective, randomized, controlled, interventional study*. *Pediatr Nephrol*, 2014. **29**(6): p. 1025-32.
132. Carrasco, R., et al., *Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled intervention trial*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(12): p. 3932-40.
133. Munns, C.F., et al., *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(2): p. 394-415.
134. Holick, M.F., *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets*. *J Clin Invest*, 2006. **116**(8): p. 2062-72.
135. Hogler, W., *Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility?* *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015. **29**(3): p. 385-98.
136. Behringer, M., et al., *Effects of weight-bearing activities on bone mineral content and density in children and adolescents: a meta-analysis*. *J Bone Miner Res*, 2014. **29**(2): p. 467-78.
137. Faigenbaum, A.D., et al., *Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association*. *J Strength Cond Res*, 2009. **23**(5 Suppl): p. S60-79.
138. French, S.A., J.A. Fulkerson, and M. Story, *Increasing weight-bearing physical activity and calcium intake for bone mass growth in children and adolescents: a review of intervention trials*. *Prev Med*, 2000. **31**(6): p. 722-31.

139. Hind, K. and M. Burrows, *Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials*. Bone, 2007. **40**(1): p. 14-27.
140. Dubnov-Raz, G., et al., *Changes in fitness are associated with changes in body composition and bone health in children after cancer*. Acta Paediatr, 2015. **104**(10): p. 1055-61.
141. Han, E.Y., et al., *The effect of weight bearing on bone mineral density and bone growth in children with cerebral palsy*. Medicine, 2017. **96**: p. e5896.
142. Chen, C.L., et al., *Efficacy of home-based virtual cycling training on bone mineral density in ambulatory children with cerebral palsy*. Osteoporos Int, 2013. **24**(4): p. 1399-406.
143. Gusso, S., et al., *Effects of whole-body vibration training on physical function, bone and muscle mass in adolescents and young adults with cerebral palsy*. Scientific reports, 2016. **6**: p. 22518.
144. Ruck, J., G. Chabot, and F. Rauch, *Vibration treatment in cerebral palsy: A randomized controlled pilot study*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2010. **10**(1): p. 77-83.
145. Singh, S.J., T. Iacono, and K.M. Gray, *Interactions of pre-symbolic children with developmental disabilities with their mothers and siblings*. International Journal of Language & Communication Disorders, 2015. **50**: p. 202-214.
146. Wren, T.A.L., et al., *Effect of High-frequency, Low-magnitude Vibration on Bone and Muscle in Children With Cerebral Palsy*. Journal of Pediatric Orthopaedics, 2010. **30**: p. 732-738.
147. Leonard, M.B., et al., *Effect of Low-Magnitude Mechanical Stimuli on Bone Density and Structure in Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2016. **31**: p. 1177-88.
148. Misra, M., et al., *Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa*. Journal of Bone and Mineral Research, 2011. **26**: p. 2430-2438.
149. Grinspoon, S., et al., *Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2002. **87**: p. 2883-91.
150. Hardin, D.S., et al., *Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a multicenter randomized controlled trial*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2006. **91**: p. 4925-9.
151. David, H., et al., *Growth Outcomes After GH Therapy of Patients Given Long-Term Corticosteroids for Juvenile Idiopathic Arthritis*. J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(12): p. 4578-4587.
152. Ward, L.M., V.N. Konji, and J. Ma, *The management of osteoporosis in children*. Osteoporos Int, 2016. **27**(7): p. 2147-2179.
153. Trejo, P. and F. Rauch, *Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment*. Osteoporos Int, 2016. **27**(12): p. 3427-3437.
154. Bianchi, M.L., et al., *Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate*. The Lancet. Respiratory medicine, 2013. **1**: p. 377-85.

155. Cohran, V., et al., *Oral risedronate sodium improves bone mineral density in non-ambulatory patients: a randomized, double-blind, placebo controlled trial*. Journal of pediatric rehabilitation medicine, 2013. **6**: p. 85-93.
156. El-Husseini, A.A., et al., *Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(4): p. 357-61.
157. Golden, N.H., et al., *Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2005. **90**: p. 3179-85.
158. Henderson, R.C., et al., *Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial*. J Pediatr, 2002. **141**(5): p. 644-51.
159. Kim, S.D. and B.S. Cho, *Pamidronate therapy for preventing steroid-induced osteoporosis in children with nephropathy*. Nephron Clin Pract, 2006. **102**(3-4): p. c81-7.
160. Rudge, S., et al., *Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(6): p. 813-8.
161. Sbrocchi, A.M., et al., *Zoledronic acid for the treatment of osteopenia in pediatric Crohn's disease*. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society, 2010. **52**: p. 754-61.
162. Acott, P.D., et al., *Pamidronate treatment of pediatric fracture patients on chronic steroid therapy*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(3): p. 368-73.
163. Misof, B.M., et al., *Histomorphometry and Bone Matrix Mineralization Before and After Bisphosphonate Treatment in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Paired Transiliac Biopsy Study*. J Bone Miner Res, 2016. **31**(5): p. 1060-9.
164. Paksu, M.S., et al., *Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate*. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2012. **28**: p. 283-6.
165. Hawker, G.A., et al., *Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchennes muscular dystrophy*. Arch Phys Med Rehabil, 2005. **86**(2): p. 284-8.
166. Mostoufi-Moab, S., et al., *Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(10): p. 3584-92.
167. Marinovic, D., et al., *Improvement in bone mineral density and body composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 1-year prospective study*. Pediatrics, 2005. **116**(1): p. e102-8.
168. Srinivasan, R., et al., *Prophylactic oral bisphosphonate therapy in duchenne muscular dystrophy*. Muscle Nerve, 2016. **54**(1): p. 79-85.
169. Chen, C.L., et al., *Factors associated with bone density in different skeletal regions in children with cerebral palsy of various motor severities*. Dev Med Child Neurol, 2011. **53**(2): p. 131-6.
170. Cheng, S., C. Ko, and C. Lee, *The effect of anticonvulsant use on bone mineral density in non-ambulatory children with cerebral palsy*. Hong Kong Medical Journal, 2016. **22**: p. 242-8.

171. Bianchi, M.L., et al., *Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment*. *Osteoporos Int*, 2011. **22**: p. 529-539.