

11

Fragilité osseuse, troubles endocrinologiques et métaboliques

L'ostéoporose, ou plus exactement chez l'enfant la fragilité osseuse, ainsi que les troubles de la croissance staturale et de la puberté parmi les troubles endocrinologiques, font partie des troubles associés au polyhandicap. Leur définition, leur fréquence et les données relatives à leur prise en soins dans la population polyhandicapée font l'objet de ce chapitre.

Fragilité osseuse

Définitions et épidémiologie

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette qui entraîne une diminution de la résistance de l'os (en rapport avec une diminution de masse osseuse et/ou une microarchitecture osseuse altérée), ce qui se traduit par des fractures osseuses. Chez l'adulte, sa définition repose sur des valeurs basses de densité minérale osseuse à l'ostéodensitométrie, tandis que chez l'enfant sa définition repose avant tout sur des manifestations cliniques (fractures) ; aussi chez l'enfant le terme de « fragilité osseuse » est préféré à celui d'ostéoporose (Filière OSCAR, 2019).

En effet chez l'adulte, l'ostéoporose est définie chez la femme ménopausée et l'homme de plus de 50 ans par des valeurs de densité minérale osseuse (DMO) basses (T-score inférieur ou égal à $-2,5$ DS à au moins un site de mesure) (Filière OSCAR, 2019). Selon les critères de l'ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*) publiés en 2008 et 2013 (Baim et coll., 2008 ; Schousboe et coll., 2013), le diagnostic d'ostéoporose chez l'enfant et l'adolescent nécessite :

- la présence d'un antécédent de fracture significatif (défini par une fracture d'un os long de membre inférieur, au moins 2 fractures d'os longs de membres supérieurs avec 2 fractures au moins pour les moins de 10 ans et 3 fractures au

moins pour les moins de 19 ans ; fractures survenues suite à un traumatisme faible à modéré) et d'une DMO inférieure ou égale à -2 DS en Z-score (ajusté selon l'âge, le sexe, la taille, la maturation osseuse) ;

- ou une fracture ou un tassement vertébral (sans critère de DMO).

Notons enfin que la constitution d'une masse osseuse suffisante, qui augmente en principe jusqu'au pic de masse osseuse vers l'âge de 25 ans, est corrélée au risque de développer une ostéoporose à l'âge adulte (plus le pic de masse osseuse est bas, plus ce risque est important), aussi la prise en compte de la santé osseuse dès l'enfance, *a fortiori* en cas de facteurs de risque de développer une fragilité osseuse, est essentielle. La constitution de cette masse osseuse dans l'enfance et durant l'adolescence est influencée par des facteurs génétiques, mais aussi nutritionnels (apports caloriques, protéiques, calciques), endocriniens (vitamine D, hormones sexuelles), l'activité physique, et des facteurs de risque exogènes (tabagisme, prise de certains traitements comme les corticoïdes et certains antiépileptiques). Ces différents éléments, et la reconnaissance, la prévention et le traitement des fragilités osseuses secondaires de l'enfant font ainsi l'objet d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), intitulé « Fragilités osseuses secondaires de l'enfant » et publié en 2019 (Filière OSCAR, 2019), qui s'applique notamment aux enfants polyhandicapés, et dont nous allons ici préciser quelques points spécifiques.

Compte tenu d'une part de leur mobilité très restreinte, d'autre part des troubles nutritionnels fréquents, des multiples traitements qu'ils reçoivent, les patients polyhandicapés apparaissent d'emblée comme à risque de fragilité osseuse. Dans la littérature, des études s'intéressent spécifiquement aux valeurs de DMO retrouvées dans des populations d'enfants et/ou d'adultes avec atteinte motrice sévère définie par un score à l'échelle *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) supérieur ou égal à III ou IV, parfois également retrouvées dans des populations spécifiques comme des filles avec syndrome de Rett ou des patients avec SMID (*Severe and Multiple Intellectual Disabilities*) pour les études japonaises. Par ailleurs, quelques articles se sont intéressés à l'épidémiologie des fractures dans ces populations.

Ainsi en 2012, Coppola et coll. rapportent une série de 113 enfants âgés de plus de 3 ans, répartis en 3 groupes : 40 enfants avec paralysie cérébrale et déficience intellectuelle d'âge moyen 9,1 ans (groupe 1), 47 enfants avec paralysie cérébrale, déficience intellectuelle et épilepsie d'âge moyen 9,89 ans (groupe 2), et 26 enfants avec épilepsie seule d'âge moyen 12,88 ans (groupe 3) (Coppola et coll., 2012). Dans leur étude, ils définissent l'ostéopénie par des valeurs de Z-score de DMO entre -1 et $-2,5$ DS, et l'ostéoporose par des

valeurs de Z-score de DMO inférieures à $-2,5$ DS. À noter qu'il n'y a pas d'antécédent de fractures quel que soit le groupe dans leur série. Le groupe 1 constitué de 42,5 % de patients tétraparétiques et 27,5 % de patients avec déficience intellectuelle sévère à profonde, a des valeurs anormales de DMO pour 42,5 % des patients et 17,5 % ont une ostéoporose telle que définie par les auteurs. Le groupe 2 constitué de 49 % de patients tétraparétiques et 74 % de patients avec déficience intellectuelle sévère à profonde et dont 85 % des patients sont sous polythérapie antiépileptique, a des valeurs de DMO anormales pour 70,2 % des patients, 19,1 % ont une ostéoporose. Enfin, les enfants du groupe 3 qui sont pour 30,8 % sous polythérapie antiépileptique ont des valeurs anormales de DMO pour 11,5 % d'entre eux dont 4 % une ostéoporose telle que définie par les auteurs. Les auteurs trouvent ainsi une association entre une tétraparésie avec une déficience intellectuelle sévère à profonde (ces patients répondant à la définition du polyhandicap) et des valeurs de DMO anormales ($p = 0,003$). Ils notent également une corrélation entre les valeurs de DMO et l'âge, ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC) avec des valeurs plus basses associées à des valeurs de DMO plus basses (Coppola et coll., 2012). Des valeurs basses de DMO (mesurée en lombaire) plus fréquentes chez les patients avec atteinte motrice plus sévère (GMFCS supérieur ou égal à III) ont également été rapportées de façon rétrospective dans une étude portant sur 500 enfants âgés de 4 à 20 ans avec paralysie cérébrale sans antécédent de fracture : les auteurs retrouvaient une valeur de DMO basse en lombaire chez 40,4 % de la totalité des patients, mais chez 52,2 % des patients avec un score de GMFCS supérieur ou égal à IV. Des valeurs de DMO basses étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients de petite taille et avec un IMC faible, mais dans cette étude les auteurs ne trouvaient pas de lien avec le sexe, l'âge, la prise d'antiépileptiques, le type de paralysie cérébrale (spastique/dyskinétique) (Duran et coll., 2018). De façon prospective, en 2017 Tosun et coll. ont étudié entre autres les valeurs de DMO chez 30 enfants contrôles et 122 enfants âgés de 3 à 14 ans atteints d'épilepsie et/ou avec paralysie cérébrale avec un score GMFCS supérieur ou égal à II (Tosun et coll., 2017). Les patients étaient répartis en 3 groupes : 54 patients avec épilepsie seule, 30 patients avec paralysie cérébrale seule, 38 patients avec paralysie cérébrale et épilepsie. L'étude comportait un groupe contrôle de 30 enfants. Des valeurs de DMO inférieures à -2 DS étaient retrouvées chez 50 % et 37,5 % des patients avec paralysie cérébrale sans ou avec épilepsie respectivement, et plus basses que chez les patients avec épilepsie seule ou les patients du groupe contrôle. Dans cette étude, l'absence de marche autonome était associée à un risque relatif 3,9 fois plus élevé d'avoir une DMO basse. Il n'était pas rapporté de fracture dans cette série (Tosun et coll., 2017). L'une des études de référence dans la paralysie cérébrale moyenne à sévère est celle

de Henderson et coll. en 2002 (Henderson et coll., 2002) qui rapportait les données prospectives de 117 enfants (âgés de 2 à 19 ans pour un âge moyen de 9 ans) avec paralysie cérébrale et un score GMFCS supérieur ou égal à III. Dans leur étude, la DMO a pu être mesurée chez 14 % des enfants au fémur proximal, 67 % au fémur distal et 84 % en lombaire. Les auteurs notaient peu de corrélation entre DMO fémorale distale et DMO lombaire. Avec l'âge, la DMO diminuait en fémoral distal mais pas en lombaire. En fémoral distal, des valeurs de Z-score de DMO inférieures à -2 DS étaient présentes chez 86 % des patients de plus de 9 ans. Les auteurs rapportaient une corrélation négative entre les valeurs de Z-score de DMO et le score GMFCS et ainsi 96 % des patients avec un GMFCS égal à V avaient des Z-score inférieurs à -2 DS au fémur contre 43 % des patients avec un GMFCS égal à III (Henderson et coll., 2002).

Concernant l'épidémiologie des fractures dans ces populations, les données reposent avant tout sur des études rétrospectives. Ainsi Leet et coll. (2006) rapportent des données rétrospectives sur 418 enfants avec paralysie cérébrale, dont 58 % étaient quadriplégiques. Cinquante enfants (12 %) (36 quadriparétiques, 10 diplégiques) ont une histoire de fracture (66 fractures au total) dont 15 en ont eu plusieurs. Ces fractures sont survenues suite à des traumatismes à basse énergie pour 46 d'entre elles, voire sans traumatisme identifié pour 10, et suite à des traumatismes à haute énergie pour 10. L'âge moyen des enfants à la première fracture était de 8,6 ans (Leet et coll., 2006). Par la suite, Uddenfeldt Wort et coll. (2013) ont rapporté une étude rétrospective portant sur les données recueillies entre 2002 et 2010 de 536 enfants avec paralysie cérébrale dont 152 avaient un score GMFCS supérieur à III. Pour l'ensemble de leur population, ils retrouvaient un risque de fracture similaire à celui de la population générale. Ils relevaient 103 fractures dont 19 étaient survenues sans notion de traumatisme. Dix-sept de ces 19 fractures non traumatiques étaient survenues chez des patients avec un score GMFCS supérieur à III. Chez ces patients avec un GMFCS supérieur à III, les fractures fémorales étaient les plus fréquentes (Uddenfeldt Wort et coll., 2013). Dans l'étude d'Henderson, étaient rapportées 15 % de fractures, 40 % des patients avec fracture en ayant eu plus d'une ; chez les non-marchants âgés de plus de 10 ans, la fréquence des fractures s'élevait à 28 %. Il s'agissait de fractures fémorales et tibiales principalement (Henderson et coll., 2002). Chez l'adulte, les fractures sont rapportées comme plus fréquentes dans la population avec paralysie cérébrale toute sévérité confondue (6,3 % *versus* 2,7 %) (Whitney et coll., 2019). Des données sur des populations associant adultes et enfants avec paralysie cérébrale et ayant eu au moins une fracture entre 2011 et 2017 ont également été rapportées concernant 57 enfants (dont 40,4 % avec un score GMFCS à V, et 93 % ont un trouble du neurodéveloppement associé) et 58 adultes (dont 36,2 % avec

un score GMFCS à V) (Kannikeswaran et coll., 2022). Les auteurs rapportaient ainsi 64 fractures chez ces 57 enfants (4 en ont eu plusieurs) et 64 fractures chez les 58 adultes (5 en ont eu plusieurs). Que ce soit chez les adultes ou les enfants, 2/3 des fractures étaient survenues suite à des traumatismes de faible énergie, en sachant que par ailleurs il n'était pas retrouvé de cause aux fractures dans 29,7 % des cas chez les enfants et 6,3 % des cas chez les adultes, *a fortiori* si le score GMFCS était de IV ou V. Parmi les causes de traumatisme, il était retrouvé des fractures liées à l'usage d'un fauteuil roulant manuel, à la réalisation de transferts (20 % *versus* 9 %) ou de découverte fortuite lors des soins (14 % *versus* 6 %) plus fréquemment chez les adultes avec un score GMFCS IV et V que chez les enfants, tandis qu'à l'inverse chez les enfants avec un score GMFCS IV ou V, les fractures liées aux crises épileptiques étaient plus fréquentes (14 % *versus* 3 %). Les fractures survenaient principalement aux membres inférieurs (67,2 % des enfants, 62,5 % des adultes), et l'extrémité distale du fémur était plus fréquemment atteinte chez les enfants avec score GMFCS à IV ou V (59,1 % des enfants et 42,9 % des adultes). Chez l'adulte, le pied et la cheville étaient les plus fréquemment atteints (40 %). En 2009, une revue de littérature a repris les données épidémiologiques disponibles concernant les patients avec paralysie cérébrale non marchants (GMFCS supérieur à III) : les auteurs retenaient alors 7 articles sur l'épidémiologie des fractures et 21 sur les valeurs de DMO dans cette population. Après avoir évalué la qualité méthodologique des études, les auteurs retenaient une incidence annuelle de fracture de 4 % et une prévalence de valeur basse de DMO de 77 % (Mergler et coll., 2009), confirmant donc les données vues plus haut sur la fréquence de cette problématique dans la population d'enfants avec paralysie cérébrale sévère qui recoupe une partie de la population des enfants polyhandicapés. Plus récemment, nous n'avons trouvé qu'une seule étude s'étant intéressée à la définition retenue de fragilité osseuse chez l'enfant, tenant compte à la fois de la survenue de fractures et de valeurs de DMO (Alvarez Zaragoza et coll., 2018). Cette étude prospective monocentrique a porté sur 59 enfants âgés de 6 à 18 ans (61 % avaient moins de 11 ans) avec paralysie cérébrale, dont 8,5 % avaient une ostéoporose définie par des valeurs de Z-score de DMO inférieures à -2 DS et des antécédents de fractures, et 74,6 % avaient des valeurs de DMO inférieures à -2 DS isolées. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence selon le sexe, mais les adolescents avaient une DMO plus basse que les enfants plus jeunes. Quatre-vingts pour cent des enfants avec un score GMFCS à V avaient une DMO basse, contre 20 % des enfants ayant un score GMFCS à IV et 0 % des GMFCS à III.

On retient de ces données des valeurs de DMO basses chez plus de 70 % des patients avec polyhandicap, et ce dès la petite enfance, et une fréquence augmentée de fractures, témoignant de la présence d'une fragilité osseuse (avec

des fractures) chez 5 à 10 % au moins des enfants polyhandicapés. Il faut donc savoir reconnaître cette fragilité osseuse, la diagnostiquer, la prévenir et la traiter le cas échéant.

Facteurs de risque de fragilité osseuse secondaire

Comme mentionné précédemment, les facteurs de risque de fragilité osseuse secondaire sont bien détaillés dans le texte du PNDS (Filière OSCAR, 2019) et nous allons ici en faire ressortir les éléments qui s'appliquent plus spécifiquement à la population des enfants polyhandicapés mais également aux adultes polyhandicapés.

Facteurs génétiques

Concernant la population de sujets polyhandicapés, le syndrome de Rett est un exemple où l'atteinte génétique causale en elle-même entraîne une fragilité osseuse particulière (on parlera alors bien de comorbidité). Il est ainsi montré de longue date que les filles atteintes du syndrome de Rett ont une DMO plus basse y compris quand on contrôle pour l'âge et le poids, sans effet retrouvé du traitement antiépileptique dans l'étude *princeps* rapportant cette spécificité de la pathologie (Haas et coll., 1997). Chez les filles atteintes du syndrome de Rett, l'âge osseux serait plutôt en avance. La DMO est plus altérée chez les filles non ambulantes, sous antiépileptiques, et/ou ayant des difficultés nutritionnelles (Pecorelli et coll., 2021).

Par la suite, il a été montré que l'atteinte osseuse est plus en rapport avec un défaut de formation osseuse qu'un excès de résorption. Le rôle propre du gène *MECP2* avec la recherche de corrélations génotype/phénotype et des modèles animaux ont spécifiquement étudié cette atteinte osseuse (Pecorelli et coll., 2021). Il est ainsi démontré que les mutations du gène *MECP2* qui donnent les phénotypes les plus sévères de syndrome de Rett sont associées à une ostéoporose plus sévère, avec un rôle propre des mutations de *MECP2* dans les voies de régulation du métabolisme osseux (Caffarelli et coll., 2020).

Facteurs nutritionnels

Comme cela a été vu dans le chapitre sur les troubles de l'alimentation et de la nutrition, la malnutrition voire la dénutrition sont fréquentes dans la population polyhandicapée. Dans différentes études s'étant intéressées à la mesure de la masse osseuse chez les enfants atteints de paralysie cérébrale, notamment dans ses formes modérées à sévères, les auteurs ont analysé les relations qui existent entre état nutritionnel et santé osseuse. Parmi ceux-ci,

nous citerons les travaux de Coppola et coll. qui retrouvaient une corrélation forte ($p = 0,002$) entre les valeurs de l'IMC et la DMO lombaire (Coppola et coll., 2012). Plus récemment, Alvarez Zaragoza et coll. (2018) ont également rapporté une DMO plus faible chez les patients avec un score GMFCS à V et si les patients étaient en nutrition entérale. Dans cette étude, l'IMC et le poids étaient plus élevés chez ceux qui avaient une DMO normale, la malnutrition était plus fréquente chez ceux qui avaient une DMO basse. En analyse multivariée, une DMO basse était ainsi associée à la sévérité de l'atteinte motrice et à une malnutrition, ainsi que le fait d'être en nutrition entérale (Alvarez Zaragoza et coll., 2018). Réciproquement, l'équipe de Léonard et coll. a montré que la malnutrition chez des enfants avec atteinte neurologique était associée à un risque accru d'autres atteintes, dont une fréquence augmentée de fractures osseuses (Leonard et coll., 2020). Cependant, l'effet de la mise en place d'une nutrition entérale sur gastrostomie (dont l'un des objectifs est d'améliorer l'état nutritionnel des patients) sur l'évolution de la santé osseuse n'est pas univoque chez les patients avec paralysie cérébrale. Dans l'étude d'Arrowsmith et coll. (2010), chez 21 enfants avec paralysie cérébrale et un score GMFCS à V, d'âge médian 8 ans et 5 mois, suivis prospectivement et après la mise en place d'une gastrostomie (médiane de suivi 19 mois et 4 jours), les auteurs ont montré une amélioration du poids, de la taille, du pourcentage de masse grasse, du taux de protéines totales, mais pas des valeurs de DMO (Arrowsmith et coll., 2010), avec toutefois la question du recul nécessaire pour l'observer et de l'évolution naturelle de la DMO dans cette population qui a été soulevée par certains auteurs (Henderson, 2010). Dans l'étude de Uddenfeldt Wort et coll. (2013) portant sur la survenue de fractures chez des enfants avec paralysie cérébrale, la présence d'une gastrostomie était associée à un risque plus élevé de fracture non traumatique (Uddenfeldt Wort et coll., 2013 ; Filière OSCAR, 2019). Enfin, dans leur étude prospective portant sur 117 enfants âgés de 2 à 19 ans avec paralysie cérébrale et score GMFCS supérieur ou égal à III, Henderson et coll. (2002) ont montré en analyse univariée une corrélation entre les valeurs de DMO en fémoral distal et la présence d'une dysphagie (DMO plus basse si dysphagie), d'une nutrition entérale (DMO plus basse si nutrition entérale), et les paramètres anthropométriques (poids, taille, circonférence brachiale) ; pour la DMO lombaire, ils retrouvaient des corrélations également avec l'épaisseur du pli tricipital et les valeurs de préalbumine. En analyse multivariée, des valeurs basses de DMO fémorale étaient associées d'une part à une atteinte motrice sévère (score GMFCS plus élevé), la prise d'antiépileptiques, mais aussi la présence d'une dysphagie et d'une faible épaisseur de pli tricipital (Henderson et coll., 2002). Dans leur revue de littérature, Mergler et coll. (2009) retenir ainsi comme facteurs de risque de DMO basse un score GMFCS élevé, la présence de difficultés alimentaires, la prise d'anti-convulsivants, des antécédents

de fractures, et un IMC bas (Mergler et coll., 2009). Chez l'adulte également, une étude portant sur 87 adultes d'âge moyen 42 ans (23-68), dont 52,9 % avaient un score GMFCS à IV et 6,95 % à 5, des valeurs de Z-score de DMO lombaire basses étaient corrélées à des scores GMFCS plus élevés et l'absence de marche, un IMC diminué et une masse grasse faible (Won et Jung, 2021).

Concernant l'effet des apports calciques et en vitamine D ainsi que l'exposition solaire, il n'existe pas à ce jour d'étude univoque démontrant une relation entre les apports calciques, en vitamine D, l'exposition solaire et la fragilité osseuse *a fortiori* dans la population d'enfants et d'adultes polyhandicapés, alors que ce sont des éléments essentiels du métabolisme osseux (Henderson et coll., 2002 ; Tosun et coll., 2017 ; Trinh et coll., 2019), et que des carences d'apports en ces nutriments sont relativement fréquentes dans cette population (Wiedemann et coll., 2019 ; Leonard et coll., 2020) à laquelle les recommandations du Programme National Nutrition Santé s'appliquent cependant.

Limitation de l'activité physique et de la mobilité

Nous avons cité précédemment différents travaux ayant souligné les corrélations négatives entre les valeurs de DMO et le score GMFCS, montrant ainsi le lien qu'il y a entre des capacités de déambulation plus importantes (GMFCS plus faible) et des valeurs plus élevées de DMO (Henderson et coll., 2002 ; Coppola et coll., 2012 ; Tosun et coll., 2017 ; Alvarez Zaragoza et coll., 2018 ; Trinh et coll., 2019 ; Won et Jung, 2021). À noter que dans le cadre d'un suivi longitudinal de la DMO chez 45 adolescents à partir de l'âge de 10 ans, l'équipe de Trinh et coll. a montré que la réduction des capacités de déambulation (score GMFCS plus élevé) était associée à un effet négatif sur l'évolution de la DMO avec l'âge (augmentation moindre qu'attendue) (Trinh et coll., 2019).

Concernant le risque fracturaire, rappelons tout d'abord une fréquence plus élevée des fractures fémorales pour les patients avec des scores GMFCS supérieurs à III dans l'étude d'Uddenfeldt Wort et coll. (2013), et parmi ces patients ce risque est augmenté en l'absence de technique de verticalisation mise en place chez eux (Uddenfeldt Wort et coll., 2013). En outre, les sites des fractures et les mécanismes à l'origine de ces fractures sont différents selon le degré de mobilité et l'âge des patients (Kannikeswaran et coll., 2022) comme nous l'avons vu plus haut. Notons également qu'une étude rétrospective réalisée auprès de 126 patients avec SMID âgés de 3 à 81 ans et suivis en monocentrique sur 6 ans a rapporté un risque plus élevé de fractures des os longs chez les patients ayant une limitation des amplitudes articulaires aux coudes et aux genoux (qui sont un reflet de la limitation de la motricité) (Hagino et coll., 2022).

Traitements

Parmi les traitements associés à une fragilité osseuse, citons tout d'abord les glucocorticoïdes, qui sont associés à un risque accru de fractures, notamment vertébrales, et de diminution de DMO vertébrale, toute population confondue. Cela peut tout à fait concerner les patients polyhandicapés qui dans le cadre de certaines formes sévères d'épilepsie dont le syndrome de Lennox-Gastaut, peuvent nécessiter des traitements prolongés par corticoïdes (voir chapitre « Épilepsie ») (Vigevano et coll., 2013).

Les antiépileptiques sont également classiquement rapportés comme pouvant perturber le métabolisme osseux. Uddenfeldt Wort et coll. (2013) ont ainsi montré dans leur étude rétrospective que pour les enfants avec paralysie cérébrale sévère (score GMFCS supérieur à III), tous ceux qui avaient eu une fracture sans traumatisme identifié étaient sous traitement antiépileptique (*antiepileptic drug* : AED), et ils trouvaient un risque de fracture (quel qu'en soit le type) multiplié par près de 2 chez les patients sous AED comparativement aux patients qui n'en recevaient pas ($p = 0,004$) (Uddenfeldt Wort et coll., 2013). Les AED les plus utilisés dans cette étude étaient le valproate, l'oxcarbamazépine et la lamotrigine mais ils n'étaient pas spécifiquement étudiés. Le valproate ressortait également comme facteur de risque de fracture dans l'étude rétrospective de Leet et coll. portant sur 418 enfants avec paralysie cérébrale dont 58 % quadriplégiques (Leet et coll., 2006). Récemment, une équipe néerlandaise a étudié la DMO et les antécédents de fractures chez un groupe de 24 enfants avec épilepsie et vivant en institution (Berkvens et coll., 2021). Ces enfants avaient une déficience intellectuelle sévère à profonde pour 14 d'entre eux (58 %), et 9 d'entre eux (37,5 %) n'avaient pas de marche autonome, aucun n'était totalement indépendant dans les activités de la vie quotidienne. Les patients étaient tous sous antiépileptiques, seuls 4 (16,7 %) sous monothérapie. Soixante-sept pour cent des patients avaient une DMO inférieure ou égale à -2 DS en Z-score, et en reprenant les antécédents de fractures, 12,5 % étaient considérés ostéoporotiques selon les critères reconnus de l'ISCD. Au moins un antécédent de fracture était rapporté chez 41,7 % des patients. Dans cette étude, les taux d'albumine et de vitamine D étaient normaux. Les auteurs retenaient donc que les troubles du métabolisme osseux sont fréquents dans cette population avec déficience intellectuelle, et une épilepsie traitée au long cours, tout traitement antiépileptique confondu (inducteurs enzymatiques ou non) (Berkvens et coll., 2021). Chez les patients avec paralysie cérébrale quadriplégique, Mergler et coll. retiennent la prise d'anti-convulsivants comme facteur de risque associé à une DMO basse, mais pas à un risque accru de fractures (Mergler et coll., 2009). L'effet des

antiépileptiques sur le métabolisme osseux est multifactoriel. Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques, avec une action sur le cytochrome P450 (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) qu'ils activent, accélèrent le métabolisme de la vitamine D dont les taux circulants de sa forme active (la 1,25-dihydroxy-vitamine D ou calcitriol) sont plus faibles, ce qui accélère le remodelage osseux. Cependant, une baisse de la DMO a également été observée avec le valproate de sodium, inhibiteur enzymatique, ou les benzodiazépines, suggérant l'implication d'autres mécanismes d'action que la baisse des taux circulants de vitamine D dans ces perturbations du métabolisme osseux. Parmi les antiépileptiques les plus récents, le levetiracetam et la lamotrigine ne sont pas rapportés comme ayant une action osseuse spécifique, tandis que l'oxcarbamazépine, le topiramate et le zonisamide semblent être associés à une baisse de la DMO. Enfin le régime cétogène, utilisé dans le traitement de certaines épilepsies pharmaco-résistantes, de par la cétose chronique qu'il induit s'accompagne d'une diminution d'absorption de la vitamine D, d'une élévation secondaire de la parathormone et de fait d'un remodelage osseux accru, et il est également associé à une baisse de la DMO quand il est utilisé au long cours (Pack, 2008 ; Ko et coll., 2020). On retient de ces données que les traitements antiépileptiques sont associés à une baisse de la DMO et/ou à un risque plus important de fractures, que le mécanisme sous-jacent soit connu ou non, et qu'ils participent en cela chez les patients polyhandicapés épileptiques de la fragilité osseuse de ces patients. S'il a récemment été montré chez les patients ayant débuté une épilepsie à l'âge adulte que l'épilepsie en elle-même constitue un facteur de risque d'ostéoporose précoce, les antiépileptiques qu'ils soient ou non inducteurs enzymatiques sont également associés à un risque majoré d'ostéoporose plus précoce (Josephson et coll., 2023). Des études seraient nécessaires afin de vérifier si cela s'applique également aux patients polyhandicapés et notamment aux enfants, bien que les méthodologies à appliquer soient complexes du fait d'une part de l'épidémiologie plus rare du polyhandicap et d'autre part des facteurs confondants multiples associés dans cette population.

Déficits hormonaux

Le PNDS publié en 2019 sur les fragilités osseuses secondaires de l'enfant rappelle le rôle essentiel de l'hormone de croissance et des stéroïdes sexuels dans le développement de la masse osseuse, rôle qui s'applique donc bien entendu à la population polyhandicapée (Filière OSCAR, 2019). Dans la paralysie cérébrale, il a par exemple été montré auprès de 58 enfants âgés de 4 à 12 ans et comparés à 19 contrôles des taux d'IGF1 (*Insuline Like Growth Factor 1* qui est produite en réponse à une stimulation par l'hormone de

croissance) abaissés de même que la DMO, et corrélés négativement à la sévérité de l'atteinte motrice (GMFCS) : les patients avec atteinte motrice la plus sévère, et *a fortiori* s'ils étaient sous antiépileptiques, avaient les taux d'IGF1 et les valeurs de DMO les plus basses dans cette étude (Nazif et coll., 2017). Concernant les stéroïdes sexuels, Worley et coll. en 2002 ont étudié le développement des caractères sexuels secondaires chez 207 enfants âgés de 3 à 18 ans (âge moyen 9,6 ans) et ayant une paralysie cérébrale avec un score GMFCS au moins égal à III, dont 59 % de garçons (Worley et coll., 2002). Les auteurs ont montré que les premiers signes pubertaires étaient plus précoces chez les filles que les garçons, mais à l'inverse la fin de la puberté était plus tardive chez les filles. Ils ont également comparé ces signes chez les enfants avec paralysie cérébrale à ceux d'une population contrôle appariée pour l'âge et l'origine ethnique et ont montré un développement de la pilosité pubienne plus précoce chez les filles avec paralysie cérébrale, un âge aux premières règles (ménarche) retardé par rapport à la population contrôle. Chez les garçons avec paralysie cérébrale, la pilosité pubienne apparaissait plus précocement que chez les contrôles mais la croissance génitale était retardée (Worley et coll., 2002). Henderson et coll. (2005) ont étudié la maturation osseuse et son lien avec l'état nutritionnel, la sévérité de l'atteinte motrice (score GMFCS), des données anthropométriques, la DMO et le stade pubertaire auprès de 80 enfants âgés de 2 ans et demi à 21 ans (âge moyen 10 ans et 10 mois) avec paralysie cérébrale ayant un score GMFCS supérieur ou égal à III (90 % avaient un score à 4 ou 5) (Henderson et coll., 2005). Ils ont de plus suivi de façon prospective 41 enfants sur ces différents paramètres pour une durée de 12 à 45 mois. Sur la population globale, ils ne trouvaient pas de différence significative entre l'âge osseux et l'âge chronologique, cependant 7 % des enfants avaient une avance d'âge osseux de plus de 2 ans et 10 % avaient un retard d'âge osseux de plus de 2 ans. Un âge osseux retardé était associé à une taille plus petite, une DMO lombaire plus faible, une masse grasse évaluée par l'épaisseur du pli tricipital plus faible (chez ces enfants dont 50 % étaient sous AED et 28 % avaient une nutrition entérale, il n'était pas retrouvé d'effet sur la maturation osseuse de ces variables ni du stade pubertaire). Cependant parmi les enfants ayant une malnutrition, une avance d'âge osseux pouvait être retrouvée (Henderson et coll., 2005). Dans le cadre d'une étude rétrospective portant sur 45 adolescents et jeunes adultes avec paralysie cérébrale entre 2006 et 2018 et suivis de façon régulière tous les 1 à 2 ans pour leur DMO, Trinh et coll. (2019) se sont notamment intéressés aux liens avec le développement pubertaire (Trinh et coll., 2019). L'âge médian à la première mesure de DMO variait entre 10 et 36 ans (médiane 19,4 ans), 12 patients avaient moins de 20 ans à la première DMO. Quatre-vingts pour cent étaient non ambulants, 60 % recevaient des AED,

31,1 % avaient une gastrostomie. Trente-trois pour cent (n = 15) avaient un hypogonadisme (un taux d'estradiol ou testostérone bas et/ou un traitement substitutif). Toutes les filles (9/15 patientes avec hypogonadisme) avaient eu un retard pubertaire. Lors de la première DMO, tous les patients avaient un Z-score inférieur à -2 DS et dans l'évolution, les auteurs notaient un pic de DMO en fin de 3^e décennie. Devant les faibles valeurs de DMO dès les premières mesures, les auteurs concluaient à l'importance du défaut de formation osseuse dans la petite enfance pour expliquer la masse osseuse faible chez le jeune adulte (plus que l'excès de résorption osseuse ultérieure) soulignant l'intérêt des interventions précoces et du contrôle du bon déroulement pubertaire (Trinh et coll., 2019).

Symptômes associés à la fragilité osseuse

Rappelons tout d'abord que la fragilité osseuse est définie chez l'enfant par l'association de fractures des os longs et d'une baisse de la DMO (ou d'une fracture vertébrale isolée). De ce fait, les symptômes associés à la fragilité osseuse chez l'enfant seront ceux des fractures : contexte de survenue, douleur, déformation, limitation de la mobilité articulaire.

Concernant le contexte de survenue, rappelons les différentes études rapportant des traumatismes de faible cinétique ou l'absence de traumatisme identifié dans la population des enfants avec paralysie cérébrale tétraparétique, avec des fractures qui sont parfois découvertes fortuitement lors des soins (Uddenfeldt Wort et coll., 2013 ; Kannikeswaran et coll., 2022). Concernant les modalités d'expression de la douleur dans cette population, nous renvoyons le lecteur au chapitre spécifique de cette expertise (voir chapitre « Douleur »).

Au-delà de la mise en évidence des fractures, une douleur et/ou un inconfort chroniques isolés sont rapportés chez certains patients avec DMO basse, et il est ici essentiel de rappeler que la douleur nécessite une évaluation spécifique dans cette population au risque d'être sous-évaluée (voir chapitre « Douleur »). L'équipe de Lambert et coll. (2017) a ainsi rapporté les données rétrospectives portant sur 20 filles avec un syndrome de Rett suivies et traitées pour fragilité osseuse entre 2009 et 2016, dont 16 rapportaient une douleur (qui s'est améliorée après traitement pour 15 d'entre elles) (Lambert et coll., 2017). La même équipe dans un travail ultérieur portant sur 8 filles avec syndrome de Rett et 19 patients décrits comme polyhandicapés avec paralysie cérébrale, rapportait également un inconfort chez 81 % des patients (Wiedemann et coll., 2019). La recherche d'une fragilité osseuse fera donc partie du bilan étiologique d'une douleur chez le sujet polyhandicapé (voir chapitre « Douleur »).

Évaluation de la fragilité osseuse

Concernant l'évaluation de la fragilité osseuse, nous renvoyons à nouveau le lecteur vers le PNDS sur les fragilités osseuses secondaires de l'enfant (Filière OSCAR, 2019) qui rappelle tout d'abord que les marqueurs biologiques de résorption et de formation osseuses ne sont pas corrélés aux valeurs de DMO dans la paralysie cérébrale, et ont donc peu d'utilité en termes de diagnostic. En revanche, ils peuvent avoir un intérêt dans le cadre du suivi d'un traitement par biphosphonates qui inhibent la résorption osseuse.

L'examen de référence pour évaluer la masse osseuse est l'ostéodensitométrie (par DXA⁴⁹) dont les recommandations de l'ISCD sont de mesurer la DMO totale au niveau du corps entier (excepté la tête), ou au niveau du rachis lombaire, et dont les résultats sont exprimés en Z-score en fonction de l'âge et du genre (Schousboe et coll., 2013 ; Filière OSCAR, 2019). Cependant, la réalisation de ces mesures peut être rendue difficile chez certains patients, notamment en cas de mouvements involontaires durant l'examen, de déformations orthopédiques majeures, ou en cas de dispositif médical dans le champ de la mesure (par exemple pompe à baclofène, matériel d'ostéosynthèse, gastrostomie...). Ainsi dans leur étude, Henderson et coll. (2002) rapportaient que la mesure de la DMO avait pu être réalisée chez seulement 16 % de leurs patients en proximal fémoral, 67 % en fémoral distal et 84 % au niveau lombaire, et rappelons que dans leur étude les valeurs de DMO en lombaire et en fémoral n'étaient pas corrélées entre elles et de plus les antécédents de fractures des os longs étaient corrélés avec la DMO fémorale mais pas lombaire (Henderson et coll., 2002). L'équipe de Mergler et coll. en 2012 s'est plus spécifiquement intéressée à la faisabilité et aux facteurs pouvant perturber la réalisation et l'interprétation des résultats de mesure de DMO par ostéodensitométrie chez les enfants avec paralysie cérébrale sévère (score GMFCS supérieur à III) et déficience intellectuelle (Mergler et coll., 2012). Ils ont ainsi étudié les données de 27 enfants âgés de 2 à 19 ans ayant eu une mesure de DMO par ostéodensitométrie et ont relevé les artéfacts ou difficultés techniques pouvant perturber l'interprétation des résultats : dans 82 % des cas, les mouvements involontaires de l'enfant étaient retenus, dans 67 % des cas une composition corporelle anormale, dans 56 % des cas une petite taille pour l'âge, dans 37 % des cas une scoliose. Les autres facteurs qui perturbaient les mesures étaient la présence de contractures musculaires, la présence de matériel étranger (gastrostomie si dans le champ, pompe à baclofène, matériel d'ostéosynthèse...). En moyenne ils retrouvaient 5,3 (1-8) facteurs perturbateurs par enfant. Les valeurs de DMO obtenues chez ces patients n'étaient corrélées à aucun de

49. DXA : *Dual energy X-ray Absorptiometry*

ces facteurs dont le poids sur l'interprétation des valeurs ne pouvait donc être estimé, bien qu'ils doivent être pris en compte dans l'analyse de l'ostéodensitométrie (Mergler et coll., 2012). Rappelons également les relations qui existent et sont confirmées dans la population d'enfants avec paralysie cérébrale sévère entre maturation osseuse, taille, masse grasse et DMO détaillées plus haut (Henderson et coll., 2005). Bien que ces facteurs modifiant la DMO soient connus, il n'existe pas à ce jour de méthodes permettant de les intégrer dans l'analyse de la santé osseuse d'un patient donné, *a fortiori* polyhandicapé.

Compte tenu des difficultés liées à la technique de mesure de la DMO au niveau du rachis et/ou du corps entier, des mesures au niveau d'autres segments se sont progressivement développées et ont fait l'objet en 2019 d'une publication de l'ISCD (Weber et coll., 2019). Ainsi la mesure de la DMO au fémur proximal est recommandée par les experts pour les patients non ambulants. Les experts soulignent notamment l'intérêt de mesurer la masse osseuse au niveau des os les plus fragilisés par l'absence de déambulation et le fait que les mesures sur corps entier pourraient sous-évaluer l'atteinte des os longs des membres inférieurs. Ils signalent l'existence de valeurs de références pour différents appareils de mesure, dans différents pays, cependant majoritairement pour les enfants âgés de plus de 5 ans. Concernant la mesure de la DMO en fémoral distal et latéral, les auteurs rappellent que des valeurs basses de la DMO à ce niveau sont associées à un risque plus élevé de fracture non traumatique des membres inférieurs, et recommandent donc que cette mesure puisse être utilisée chez des patients non ambulants, notamment ceux ayant du matériel orthopédique (plaques d'ostéosynthèse, clous...), des déformations importantes du bassin ou du rachis, des difficultés de positionnement. Ils soulignent notamment son intérêt dans l'évaluation de l'efficacité de la verticalisation ou autre mesure de mise en charge. Les auteurs soulignent cependant que tous les centres ne disposent pas de normes adaptées, notamment pour les enfants âgés de moins de 6 ans et les adultes (Weber et coll., 2019), ce qui rejoint la réserve émise dans le PNDS sur la disponibilité de cette mesure malgré son intérêt (Filière OSCAR, 2019). De façon plus générale, les experts soulignaient l'importance d'avoir des données sur la précision des mesures pour une population donnée, pour chaque site de mesure de la DMO, ce qui fait encore trop souvent défaut (Weber et coll., 2019). Les experts se prononcent également favorablement sur la détection automatisée des fractures vertébrales par ostéodensitométrie mentionnée également dans le PNDS, mais signalent aussi les facteurs qui en limitent l'applicabilité (mouvements de l'enfant et manque de coopération, présence de matériel d'ostéosynthèse, scoliose sévère), qui concernent fréquemment les patients polyhandicapés (Filière OSCAR, 2019 ; Weber et coll., 2019). Là encore, des études sur la faisabilité et la rentabilité diagnostique de cette méthode moins irradiante nécessitent une évaluation dédiée aux patients polyhandicapés.

En conclusion, dans l'évaluation de la fragilité osseuse, nous soulignons les recommandations du PNDS (Filière OSCAR, 2019) qui retiennent la nécessité d'interpréter les résultats d'imagerie dont l'ostéodensitométrie en tenant compte de la pathologie, des facteurs de risque associés et également du bilan phosphocalcique des enfants. L'ostéodensitométrie reste l'examen de référence, évaluant la DMO préférentiellement au corps entier (excepté la tête) ou au rachis lombaire, mais les mesures en fémoral notamment distal pour la population polyhandicapée sont également intéressantes. Les valeurs de DMO sont exprimées en Z-score pour l'âge et le genre, et leur interprétation doit tenir compte d'un éventuel retard de taille, pubertaire ou de maturation osseuse. La première évaluation doit être réalisée dès l'apparition de fractures des os longs sans traumatisme les expliquant ou de fractures de vertèbres, ou de douleurs inexplicables, notamment en cas de dénutrition sévère prolongée et idéalement à partir de 6 à 8 ans. Ultérieurement, le suivi sera déterminé par la survenue de fractures, en cas de valeurs anormales de la DMO à la première évaluation et/ou à la puberté et en fin de croissance.

Traitements préventifs

Concernant les traitements préventifs, nous renverrons une nouvelle fois au PNDS qui souligne en premier lieu la nécessité de corriger si possible les facteurs de risque sous-jacents (Filière OSCAR, 2019) :

- la maladie causale et les traitements associés : soulignons que dans le cadre du polyhandicap il sera difficile d'avoir une action curative spécifique. Une attention particulière sera notamment apportée concernant l'usage et la surveillance des patients sous corticoïdes au long cours, sous régime cétogène ou antiépileptiques au long cours ce qui est très fréquemment le cas dans la population polyhandicapée (Ko et coll., 2020) ;
- les troubles de la nutrition : pour assurer un état nutritionnel satisfaisant, nous renvoyons le lecteur au chapitre sur les troubles de l'alimentation et de la nutrition ;
- les apports en vitamine D et calcium : il n'existe pas de recommandations spécifiques à la population polyhandicapée mais les recommandations pour la population générale doivent *a minima* être appliquées, avec dans cette population à risque un dosage annuel du 25(OH) vitamine D, ce qui rejoint également les recommandations de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) (Romano et coll., 2017) citées dans le chapitre sur les troubles de l'alimentation et de la nutrition ;
- les déficits hormonaux : le traitement d'un retard pubertaire éventuel est préconisé (McLean et coll., 2023), de même que la substitution d'un déficit

en hormone de croissance avéré même si son effet sur l'évolution de la DMO n'est pas démontré dans cette population (Hough et coll., 2010) ;

- le renforcement musculaire et l'activité physique : , nous renvoyons également le lecteur au chapitre sur les troubles de la motricité.

Cependant, concernant l'augmentation de l'activité physique, notons ici que la mise en charge par la verticalisation notamment, peut être considérée comme une des interventions dans ce domaine pour les patients polyhandicapés et/ou avec paralysie cérébrale sévère. Une revue récente de la littérature (McLean et coll., 2023) retient globalement un intérêt de la mise en charge par verticalisation pour améliorer la DMO, l'amplitude des mouvements, lutter contre la sédentarité, une amélioration des troubles digestifs dont la constipation, la prévention des déformations des hanches ; une action est moins claire sur la spasticité. Les données validant scientifiquement ces effets sont considérées comme peu robustes, cependant peu d'effets secondaires relatifs à ces interventions sont rapportés. Les durées de verticalisation et la méthode de verticalisation ne font pas consensus, mais il semble cependant qu'une verticalisation avec 20 à 30° d'abduction (10 à 15° de chaque côté) soit globalement bien tolérée, et il est à encourager des temps de verticalisation de 60 minutes 5 jours par semaine. Par ailleurs, cette revue a également analysé des données qualitatives portant sur les retours des familles, des patients si possible et des thérapeutes, qui soulignaient l'importance d'intégrer la verticalisation dans le projet de vie du patient, ce qui permettait alors également d'avoir un effet sur des activités et sur la participation sociale (alimentation, communication, jeux) (McLean et coll., 2023).

Traitements curatifs : biphosphonates

Le traitement par biphosphonates qui inhibent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes est à ce jour le seul traitement de la fragilité osseuse symptomatique chez l'enfant (en présence de fractures) comme le rappelle en préambule le PNDS sur les fragilités osseuses secondaires de l'enfant (Filière OSCAR, 2019). Il existe de même des recommandations australiennes sur leur utilisation chez l'enfant et l'adolescent (Simm et coll., 2018). Leur indication n'est à ce jour pas retenue en prévention, c'est-à-dire chez un patient à risque ayant une diminution isolée de la mesure de DMO sans fracture associée, même si cela fait parfois l'objet de discussions en centre expert notamment dans le contexte de sujets douloureux sans autre cause identifiée, ou en amont d'une chirurgie. Cependant, ces indications n'ont à ce jour pas fait l'objet d'études dédiées, *a fortiori* dans la population polyhandicapée (Filière OSCAR, 2019).

Concernant les données disponibles sur l'utilisation des biphosphonates dans la population polyhandicapée, nous retiendrons d'une part des données sur des populations d'enfants et adolescents avec paralysie cérébrale sévère (Plotkin et coll., 2006 ; Iwasaki et coll., 2008 ; Fehlings et coll., 2012 ; Kim et coll., 2015 ; Ozel et coll., 2016 ; Sees et coll., 2016 ; Hurley et coll., 2021), et d'autre part dans le syndrome de Rett (Lambert et coll., 2017 ; Wiedemann et coll., 2019). La méta-analyse de 2021 de la Cochrane (Hurley et coll., 2021) retient au final 2 essais randomisés incluant au total 34 jeunes âgés de moins de 18 ans, non-marchants, avec un effet positif sur l'évolution de la DMO en lombaire et fémoral, cependant sans données sur le risque de fractures, l'évolution des douleurs, du confort ou de la qualité de vie des patients. Concernant l'évolution du risque de fractures sous traitement par biphosphonates dans la population avec paralysie cérébrale, l'étude rétrospective de Sees et coll. (Sees et coll., 2016) chez 32 enfants avec paralysie cérébrale avec score GMFCS supérieur à II a montré une réduction du risque de fracture sur 6 ans sous traitement par biphosphonates intraveineux (5 cures de pamidronate 1 mg/kg/j sur 3 jours tous les 3 mois). En pré-traitement, les auteurs rapportaient 102 fractures, 28 après le traitement. Avec un suivi moyen de 6,4 ans (2-14 ans), les auteurs trouvaient une diminution de l'incidence des fractures de 2,4 à 0,1 en post-traitement, le site fémoral étant le plus fréquemment fracturé dans les 2 cas (54 % et 61 %, en pré- et post-traitement respectivement), cependant 11 patients (34 %) avaient tout de même eu des fractures en post-traitement (Sees et coll., 2016).

Concernant le syndrome de Rett, Lambert et coll. ont publié les données rétrospectives portant sur 20 filles avec syndrome de Rett entre 2009 et 2016 (Lambert et coll., 2017), traitées par pamidronate pour DMO basse et fracture ou douleur osseuse, le traitement ayant débuté à un âge médian de 12,5 ans (6-39). Les filles avaient un IMC médian de 13,9 (11-19), 13/20 avaient des apports caloriques insuffisants, 15/20 avaient des apports en calcium insuffisants, 4/20 avaient une nutrition entérale, 14/20 avaient une supplémentation en vitamine D préexistante au traitement par biphosphonates, 18/20 étaient sous antiépileptiques et 7/14 des filles âgées de plus de 10 ans avaient un retard pubertaire et/ou une aménorrhée primaire. Le score GMFCS était à V pour 15/20 des filles, des douleurs avant traitement étaient rapportées chez 16/20, et 13/20 avaient eu au moins une fracture avant le traitement (de découverte fortuite ou suite à un traumatisme mineur, toutes chez des patientes non marchantes), 37 fractures au total dont 24 dans les 6 mois avant le traitement. Suite au traitement par biphosphonates intraveineux, les auteurs rapportaient une amélioration de la DMO lombaire ($p = 0,0006$) qui se maintenait dans le suivi. Ils observaient également une diminution de l'excrétion urinaire de calcium mais pas des autres paramètres biologiques. Une amélioration de la

douleur était rapportée pour 15/20 des patientes, 2 patientes avaient repris la marche, une patiente avait repris la verticalisation. Une seule fracture était survenue au cours des 2 ans de traitement dans cette population (Lambert et coll., 2017).

À ce jour, les biphosphonates par voie orale ne sont pas indiqués chez l'enfant, et ne sont indiqués chez l'enfant par voie intraveineuse qu'en cas de fragilité osseuse symptomatique avérée (avec les critères de l'ISCD), et en association à des apports optimaux en calcium et vitamine D. Ils sont globalement bien tolérés, les principaux effets secondaires rapportés étant un syndrome pseudo-grippal fébrile, d'éventuelles douleurs musculaires, des nausées et vomissements lors de la première perfusion, ainsi que des hypocalcémies nécessitant une surveillance et une recharge en calcium et vitamine D avant le traitement. Chez l'enfant, l'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures atypiques ne sont pas décrites (Filière OSCAR, 2019).

Troubles endocrinologiques et métaboliques

Dans cette partie, nous allons aborder plus spécifiquement les troubles autour de la puberté.

Par ailleurs au cours du vieillissement comme cela est traité dans le chapitre dédié de cette expertise (voir chapitre « Vieillesse et lieux de vie »), les troubles métaboliques comme le diabète, les dyslipidémies sont rarement rapportés (Rousseau, 2018).

Concernant les troubles pubertaires, rappelons ici les travaux cités plus haut dans la partie sur la fragilité osseuse ayant montré d'une part des taux d'IGF1 abaissés (en lien avec la sévérité de l'atteinte motrice notamment ; Nazif et coll., 2017), un développement des caractères sexuels secondaires marqué par un développement de la pilosité pubienne plus précoce chez les enfants avec paralysie cérébrale, mais une ménarche ou une croissance génitale chez le garçon plus tardives (Worley et coll., 2002), et une maturation osseuse souvent retardée (*a fortiori* en cas de malnutrition) (Henderson et coll., 2005). Les liens entre puberté, croissance staturale et sécrétion d'hormone de croissance ont également été étudiés chez 20 enfants âgés de 6 à 18 ans avec paralysie cérébrale et score GMFCS à III ou plus (Kuperminc et coll., 2009), et comparés aux données de 63 enfants contrôles appariés pour l'âge et le sexe, avec un suivi prospectif tous les 6 mois sur 3 ans. Quel que soit le stade pubertaire, les auteurs trouvaient une croissance staturale diminuée chez les enfants avec paralysie cérébrale, un schéma d'évolution des taux d'IGF1 et de GH

(hormone de croissance) avec l'âge similaire aux enfants contrôles mais à des taux plus faibles (Kuperminc et coll., 2009).

Concernant les retards pubertaires, une étude rétrospective a porté sur 65 enfants âgés de 6 à 18 ans (âge moyen 13,5 ans), avec atteinte neurologique sévère, non-marchants, suivis pour paralysie cérébrale post anoxo-ischémie périnatale (44 %), syndromes génétiques avec dysmorphie sans trouble connu spécifique de la puberté (30 %), encéphalopathies épileptiques (26 %). Sur l'ensemble de la population, 89 % des patients étaient sous antiépileptiques. Ces patients ont été comparés à 50 contrôles appariés pour l'âge. Des troubles de la puberté étaient observés chez 12 patients soit 18,5 % des patients *vs* 2 % des contrôles, avec 8 retards pubertaires (3 garçons d'âge moyen 12,6 ans, 5 filles d'âge moyen 13,9 ans), 2 pubertés précoces centrales et 2 prématurités adrénarches (développement de la pilosité pubienne). Des taux abaissés d'hormones gonadotropes (hormone lutéinisante [LH], hormone folliculo-stimulante [FSH]) étaient retrouvés aussi bien chez les filles que chez les garçons. Un IMC abaissé était plus fréquent chez les patients avec retard pubertaire. Si le retard pubertaire est plus fréquent dans la population des enfants avec atteinte neurologique sévère, des auteurs ont récemment rapporté également 4 cas de patients avec retard pubertaire et de croissance dans un contexte de paralysie cérébrale et dont le bilan a identifié un pan-hypopituitarisme, ce qui incite à le rechercher avec des dosages hormonaux en cas de doute (Uday et coll., 2017). Rappelons que les retards pubertaires font partie des facteurs de risque de fragilité osseuse, ce qui nécessite de les traiter *a minima* dans cette indication.

Les pubertés précoces ont été étudiées dans la population d'enfants avec paralysie cérébrale, sur le plan hormonal et des paramètres anthropométriques associés, par une équipe italienne qui a comparé 22 enfants avec paralysie cérébrale et puberté précoce centrale (groupe A), 22 enfants avec paralysie cérébrale sans puberté précoce (groupe B), et 22 enfants avec puberté précoce centrale sans paralysie cérébrale (groupe C). Les paramètres anthropométriques n'étaient pas différents entre les groupes A et B, en revanche la taille (ajustée à la taille cible calculée à partir de la taille des parents) était plus petite dans le groupe A comparativement au groupe C, tandis que les taux de LH et œstradiol étaient plus élevés dans le groupe A que le groupe C. Les auteurs concluaient sur le fait que ces résultats traduisaient des pubertés précoces centrales plus précoces et de sévérité plus marquée notamment en termes de pronostic de taille finale chez les patients avec paralysie cérébrale (Bruzzi et coll., 2017). Il n'existe pas à ce jour de données en faveur ou à l'encontre d'un traitement éventuel des pubertés centrales précoces dans la population des enfants avec paralysie cérébrale

et *a fortiori* un polyhandicap. Dans leur étude, Bruzzi et coll. rapportaient cependant un moindre effet du traitement chez les patients avec paralysie cérébrale (Bruzzi et coll., 2017).

Enfin, concernant les aspects psychologiques autour de la puberté, nous citerons un travail récent réalisé auprès de 9 parents (7 mères) de jeunes filles âgées de 14 à 24 ans avec paralysie cérébrale et score GMFCS IV ou 5 et déficience intellectuelle. Les parents rapportaient avoir été très anxieux en anticipant la survenue des menstruations de leur fille (douleurs, crises épileptiques plus fréquentes...), souhaitant pouvoir les éviter, mais une fois confrontée aux règles, une mère rapportait que cela lui renvoyait au contraire un signal vécu comme positif, un phénomène « naturel ». Les parents notaient globalement qu'ils avaient obtenu des informations sur le sujet soit via leur pédiatre, sinon au sein de l'établissement d'accueil de leur fille, ou *via* des échanges entre groupes de parents, mais tous étaient globalement demandeurs de plus d'informations sur le sujet en amont. Enfin, un des sujets principaux qui émergeait de ces entretiens autour de la puberté et ménarche de ces filles, concernait le risque d'abus sexuel, son dépistage et sa prévention (pour ces aspects, nous renvoyons le lecteur au chapitre sur la maltraitance) (Gray et coll., 2020).

Concernant les autres troubles endocrinologiques, nous ne les détaillerons pas ici mais en fonction de l'étiologie du polyhandicap ils peuvent faire partie intégrante du tableau clinique : pan-hypopituitarisme et anomalies de la ligne médiane comme les holoprosencéphalies ; perturbations thyroïdiennes dans le cadre du déficit en transporteur des hormones thyroïdiennes MCT8 ou syndrome d'Allan Herndon-Dudley.

Les patients polyhandicapés peuvent également, comme tout autre patient, développer des pathologies endocriniennes « classiques » dont le diagnostic pourra éventuellement être rendu plus complexe du fait de leur difficulté à rendre compte de symptômes, et c'est ainsi le suivi médical régulier et le retour des aidants professionnels et familiaux qui guideront l'orientation diagnostique. Nous citons un cas rapporté d'acido-cétose révélatrice d'un diabète de type 1 ayant conduit à un choc hypovolémique chez un patient SMID : bien qu'elle ait eu une polyurie habituelle dans ce contexte, elle ne pouvait exprimer la soif, les apports hydriques n'avaient pas été compensés d'où le choc hypovolémique et la déshydratation intenses (Fujita et coll., 2021).

Enfin, concernant ce que l'on appelle le syndrome métabolique, il s'agit d'une situation clinique dans laquelle l'intrication de différents facteurs de risque conduit à un risque élevé de maladie cardiovasculaire, de diabète de type 2 et donc une mortalité plus élevée. Ces facteurs de risque incluent l'obésité, des troubles glycémiques et une insulino-résistance, une hypertension artérielle, des

taux élevés de triglycérides et des taux bas de HDL cholestérol, une hyperuricémie. Rappelons tout d'abord la faible proportion de cas de diabète rapportés dans la cohorte Eval-PLH, y compris au cours du vieillissement (Rousseau, 2018). Dans une étude récente, une équipe italienne s'est cependant intéressée de façon rétrospective au profil métabolique de 44 patients (25 garçons) avec atteinte neurologique sévère (score GMFCS à V), âgés de 13 ans en moyenne, dont 95 % étaient également sous traitement antiépileptique et dont l'indice de masse corporelle était diminué (inférieur à -2 DS) et qui étaient tous sous nutrition entérale. Ils ont été comparés dans cette étude à 120 contrôles appariés pour le sexe et l'âge. Les auteurs montrent dans cette étude que les profils glucidiques et d'insulino-résistance parmi les enfants avec atteinte neurologique sévère sont plus hétérogènes, avec en moyenne des taux d'insuline au jeûne et de triglycérides plus élevés que dans la population contrôle (Calcaterra et coll., 2021). Il est difficile de généraliser sur ces données, qui peuvent néanmoins inciter à suivre de façon plus précise sur le plan métabolique les patients polyhandicapés, y compris en l'absence d'obésité manifeste.

Conclusion

La fragilité osseuse chez l'enfant et l'ostéoporose chez l'adulte concernent donc fréquemment les patients polyhandicapés, en lien notamment avec leur restriction de mobilité et de mise en charge, mais également en lien avec d'autres comorbidités comme les troubles de la nutrition, l'épilepsie et les traitements associés, voire faisant partie intégrante de la pathologie causale (syndrome de Rett). Cette fragilité osseuse expose à un risque accru de fractures et son corollaire de douleurs, limitation de mobilité accrue, déformations osseuses et articulaires accrues. Des recommandations nationales existent concernant la fragilité osseuse de l'enfant qu'il convient d'appliquer aux patients polyhandicapés (Filière OSCAR, 2019), notamment concernant le dépistage et le traitement des facteurs de risque, le diagnostic de fragilité osseuse et la mise en œuvre des moyens préventifs et curatifs adéquats, nécessitant l'accès des patients polyhandicapés, enfants et adultes, aux services spécialisés s'occupant de la santé osseuse.

Des recherches devraient être encouragées, portant d'une part sur les outils diagnostiques et l'établissement de normes adaptées à la population polyhandicapée pour ces outils de mesure de la densité minérale osseuse, et d'autre part sur l'impact à long terme des traitements par biphosphonates (réduction du risque fracturaire, effets indésirables sur le long terme, impact sur la douleur et la qualité de vie) ainsi que sur leur éventuel intérêt en traitement préventif notamment en amont de chirurgies orthopédiques.

Nous retenons des éléments concernant les troubles endocrinologiques la fréquence des troubles de la puberté dans la population polyhandicapée, avec d'une part des retards pubertaires mais également des prématures adrénarches et d'authentiques pubertés précoces centrales. Étant donné le lien entre déficit en hormones sexuelles et fragilité osseuse, le dépistage et le traitement le cas échéant des retards pubertaires sont essentiels dans cette population. Concernant les pubertés précoces, il n'existe pas à ce jour de consensus concernant leur éventuel traitement, *a fortiori* dans la population polyhandicapée ce qui nécessiterait d'être étudié spécifiquement.

RÉFÉRENCES

Alvarez Zaragoza C, Vasquez Garibay EM, García Contreras AA, et coll. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Arch Osteoporos* 2018 ; 13 : 17.

Arrowsmith F, Allen J, Gaskin K, et coll. The effect of gastrostomy tube feeding on body protein and bone mineralization in children with quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52 : 1043-7.

Baim S, Leonard MB, Bianchi M-L, et coll. 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 : 6-21.

Berkvens JJJ, Mergler S, Beerhorst K, et coll. Bone mineral density and fractures in institutionalised children with epilepsy and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2021 ; 65 : 962-70.

Bruzzi P, Messina MF, Bartoli A, et coll. Central Precocious Puberty and Response to GnRHa Therapy in Children with Cerebral Palsy and Moderate to Severe Motor Impairment: Data from a Longitudinal, Case-Control, Multicentre, Italian Study. *Int J Endocrinol* 2017 ; 2017 : 4807163.

Caffarelli C, Gonnelli S, Pitinca MDT, et coll. Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with bone disease severity in Rett syndrome. *BMC Med Genet* 2020 ; 21 : 21.

Calcaterra V, Biganzoli G, Pelizzo G, et coll. A Multivariate Pattern Analysis of Metabolic Profile in Neurologically Impaired Children and Adolescents. *Children (Basel)* 2021 ; 8.

Coppola G, Fortunato D, Mainolfi C, et coll. Bone mineral density in a population of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardation with or without epilepsy. *Epilepsia* 2012 ; 53 : 2172-7.

Duran I, Katzmann J, Martakis K, et coll. Individualized evaluation of lumbar bone mineral density in children with cerebral palsy. *Arch Osteoporos* 2018 ; 13 : 120.

Fehlings D, Switzer L, Agarwal P, et coll. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2012 ; 54 : 106-16.

Filière OSCAR. *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Fragilités osseuses secondaires de l'enfant*. Filière OSCAR, 2019 : 76 p [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3112119/fr/fragilites-osseuses-secondaires-de-l-enfant].

Fujita Y, Koyama S, Naganuma J, et coll. Fulminant type 1 diabetes mellitus in a child with SMID leading to hypovolemic shock. *Pediatr Int* 2021 ; 63 : 108-9.

Gray SH, Wylie M, Christensen S, et coll. Puberty and menarche in young females with cerebral palsy and intellectual disability: A qualitative study of caregivers' experiences. *Dev Med Child Neurol* 2020.

Haas RH, Dixon SD, Sartoris DJ, et coll. Osteopenia in Rett syndrome. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 771-4.

Hagino T, Ochiai S, Senga S, et coll. Risk Factors for Long Bone Fractures in Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities: A 6-year Follow-up Retrospective Study. *Prog Rehabil Med* 2022 ; 7 : 20220018.

Henderson R. The effect of gastrostomy tube feeding on body protein and bone mineralization in children with quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52 : 985.

Henderson RC, Gilbert SR, Clement ME, et coll. Altered skeletal maturation in moderate to severe cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005 ; 47 : 229-36.

Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, et coll. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics* 2002 ; 110 : e5.

Hough JP, Boyd RN, Keating JL. Systematic review of interventions for low bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 2010 ; 125 : e670-8.

Hurley T, Zareen Z, Stewart P, et coll. Bisphosphonate use in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev (Cochrane Database of Systematic Reviews)* 2021 ; 7 : CD012756.

Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, et coll. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2008 ; 50 : 269-75.

Josephson CB, Gonzalez-Izquierdo A, Denaxas S, et coll. Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis. *JAMA Neurol* 2023 ; 80 : 843-50.

Kannikeswaran S, French ZP, Walsh K, et coll. Fracture characteristics by age, sex, and ambulatory status among individuals with cerebral palsy: a descriptive study. *Disabil Rehabil* 2022 ; 44 : 4806-12.

Kim MJ, Kim S-N, Lee I-S, et coll. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015 ; 28 : 1343-50.

Ko A, Kong J, Samadov F, et coll. Bone health in pediatric patients with neurological disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020 ; 25 : 15-23.

Kuperminc MN, Gurka MJ, Houlihan CM, et coll. Puberty, statural growth, and growth hormone release in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2009 ; 2 : 131-41.

Lambert A-S, Rothenbuhler A, Charles P, et coll. Lower incidence of fracture after IV bisphosphonates in girls with Rett syndrome and severe bone fragility. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0186941.

Leet AI, Mesfin A, Pichard C, et coll. Fractures in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2006 ; 26 : 624-7.

Leonard M, Dain E, Pelc K, et coll. Nutritional status of neurologically impaired children: Impact on comorbidity. *Arch Pediatr* 2020 ; 27 : 95-103.

McLean LJ, Paleg GS, Livingstone RW. Supported-standing interventions for children and young adults with non-ambulant cerebral palsy: A scoping review. *Dev Med Child Neurol* 2023 ; 65 : 754-72.

Mergler S, Rieken R, Tibboel D, et coll. Lumbar spine and total-body dual-energy X-ray absorptiometry in children with severe neurological impairment and intellectual disability: a pilot study of artefacts and disrupting factors. *Pediatr Radiol* 2012 ; 42 : 574-83.

Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, et coll. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009 ; 51 : 773-8.

Nazif H, Shatla R, Elsayed R, et coll. Bone mineral density and insulin-like growth factor-1 in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst* 2017 ; 33 : 625-30.

Ozel S, Switzer L, Macintosh A, et coll. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update. *Dev Med Child Neurol* 2016 ; 58 : 918-23.

Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008 ; 17 : 181-6.

Pecorelli A, Cordone V, Schiavone ML, et coll. Altered Bone Status in Rett Syndrome. *Life (Basel)* 2021 ; 11.

Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R, et coll. Low doses of pamidronate to treat osteopenia in children with severe cerebral palsy: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2006 ; 48 : 709-12.

Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et coll. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 ; 65 : 242-64.

Rousseau M-C. *Caractérisation du polyhandicap : déterminants de santé, performances du système de soins et impact sur les aidants*. Thèse de Doctorat. Faculté de Médecine de Marseille – Aix-Marseille Université, 2018.

Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, et coll. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013 ; 16 : 455-66.

Sees JP, Sitoula P, Dabney K, et coll. Pamidronate Treatment to Prevent Reoccurring Fractures in Children With Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2016 ; 36 : 193-7.

Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et coll. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018 ; 54 : 223-33.

Tosun A, Erisen Karaca S, Unuvar T, et coll. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2017 ; 33 : 153-8.

Trinh A, Wong P, Fahey MC, et coll. Longitudinal changes in bone density in adolescents and young adults with cerebral palsy: A case for early intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019 ; 91 : 517-24.

Uday S, Shaw N, Krone R, et coll. Hypopituitarism in children with cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2017 ; 102 : 559-61.

Uddenfeldt Wort U, Nordmark E, Wagner P, et coll. Fractures in children with cerebral palsy: a total population study. *Dev Med Child Neurol* 2013 ; 55 : 821-6.

Vigevano F, Arzimanoglou A, Plouin P, et coll. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia* 2013 ; 54 Suppl 8 : 45-50.

Weber DR, Boyce A, Gordon C, et coll. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom* 2019 ; 22 : 567-89.

Whitney DG, Alford AI, Devlin MJ, et coll. Adults with Cerebral Palsy have Higher Prevalence of Fracture Compared with Adults Without Cerebral Palsy Independent of Osteoporosis and Cardiometabolic Diseases. *J Bone Miner Res* 2019 ; 34 : 1240-7.

Wiedemann A, Renard E, Hernandez M, et coll. Annual Injection of Zoledronic Acid Improves Bone Status in Children with Cerebral Palsy and Rett Syndrome. *Calcif Tissue Int* 2019 ; 104 : 355-63.

Won JH, Jung SH. Bone Mineral Density in Adults With Cerebral Palsy. *Frontiers in Neurology* 2021 ; 12 : 733322.

Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME, et coll. Secondary sexual characteristics in children with cerebral palsy and moderate to severe motor impairment: A cross-sectional survey. *Pediatrics* 2002 ; 110 : 897-902.