



# Nouvelles thérapies pour les maladies osseuses de l'enfant

Rev Med Suisse 2012; 8: 398-402

**D. Ballhausen  
N. Garcia Dépraz  
I. Kern  
S. Unger  
L. Bonafé**

**Drs Diana Ballhausen,  
Nuria Garcia Dépraz et Luisa Bonafé**  
Division de pédiatrie moléculaire  
**Dr Sheila Unger**  
Service de génétique médicale  
**CHUV et Université de Lausanne**  
1011 Lausanne  
diana.ballhausen@chuv.ch

**Dr Ilse Kern**  
Département de l'enfant  
et de l'adolescent  
**HUG, 1211 Genève 14**

## New therapies for children affected by bone diseases

Considerable progress has been achieved in recent years in treating children affected by bone diseases. Advances in the understanding of the molecular pathophysiology of genetic bone diseases have led to the development of enzyme replacement therapies for various lysosomal storage diseases, following the breakthrough initiated in treating Gaucher disease. Clinical studies are underway with tailored molecules correcting bone fragility and alleviating chronic bone pain and other manifestations of hypophosphatasia, or promoting growth of long bones in achondroplasia patients. We further report our very encouraging experience with intravenous bisphosphonate treatment in children suffering from secondary osteopenia and the high prevalence of calcium and vitamin D deficits in these severely disabled children.

Le traitement des maladies osseuses de l'enfant a considérablement progressé ces dernières années. Les avancées des connaissances scientifiques de la physiopathologie des maladies osseuses génétiques ont permis le développement de thérapies enzymatiques substitutives efficaces pour diverses maladies lysosomales, à l'instar de la maladie de Gaucher. Des études cliniques ont également débuté avec des molécules corrigeant la fragilité osseuse, les douleurs chroniques et autres manifestations de l'hypophosphatasie ou le défaut de croissance des os longs de l'achondroplasie. Nous rapportons également notre expérience très encourageante du traitement par bisphosphonates intraveineux d'enfants souffrant d'ostéopénies secondaires et la prévalence élevée de carences en calcium et vitamine D retrouvées chez ces enfants polyhandicapés.

## INTRODUCTION

Les maladies osseuses de l'enfant forment un groupe hétérogène de maladies touchant la structure, le développement et la croissance du squelette. Elles peuvent être primaires (dysplasies osseuses génétiques) ou secondaires à d'autres maladies chroniques, traitements médicamenteux ou carences alimentaires. Cet article présente les traitements spécifiques récemment développés pour plusieurs maladies osseuses génétiques primaires auparavant considérées incurables et les nouveautés thérapeutiques dans le domaine des ostéopénies secondaires.

## MALADIES DE SURCHARGE LYSOSOMALE AVEC ATTEINTE OSSEUSE: LA THÉRAPIE ENZYMATIQUE SUBSTITUTIVE (TES)

Un nombre croissant de maladies lysosomales bénéficie aujourd'hui d'une thérapie enzymatique spécifique. Cette forme de thérapie a été développée grâce à la compréhension des bases moléculaires de ces maladies et des mécanismes d'adressage intracellulaires des enzymes vers les lysosomes après leur synthèse.

Le premier traitement enzymatique spécifique a été développé pour la maladie de Gaucher; l'accumulation de glucocérébroside dans les macrophages des organes (foie, rate, squelette) est contrecarrée par des perfusions intraveineuses bimensuelles de glucocérébrosidase. Un traitement ininterrompu maintient ces organes en bonne santé.<sup>1</sup> L'enzyme, produite par génie génétique en culture cellulaire, est modifiée par adjonction d'un peptide reconnu par les récepteurs lysosomiaux afin de pénétrer dans ces organelles où elle assure la dégradation de plusieurs macromolécules structurales.

Cette même stratégie a été reprise avec succès pour créer plusieurs autres TES ciblés sur les lysosomes. Ces traitements sont très efficaces contre les manifestations viscérales et osseuses de ces maladies, bien que pour l'atteinte osseuse, des dosages de TES plus élevés soient souvent nécessaires.<sup>2</sup> En revanche, les



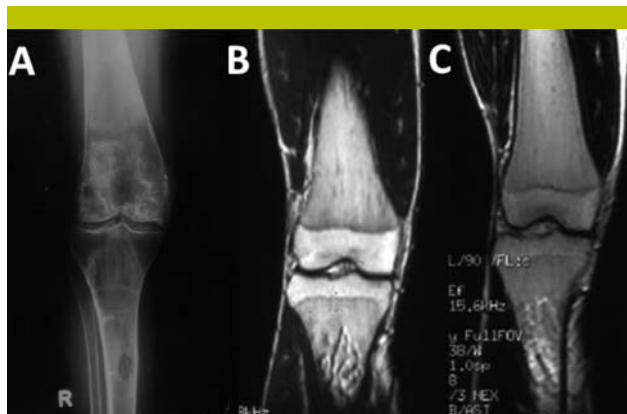
maladies dont les manifestations sont essentiellement cérébrales ne sont pas améliorées par ces traitements, car les enzymes données en perfusion ne pénètrent en général pas dans le système nerveux central.<sup>3</sup>

Dans les maladies lysosomales, on observe des déformations de tous les éléments osseux (dysostosis multiplex), mais aussi une réduction de la mobilité articulaire et de la densité osseuse. Dans la maladie de Gaucher, l'os est sujet à des infarctus de la moelle osseuse, se manifestant par des crises extrêmement douloureuses et aboutissant à une ostéonécrose (figure 1). Les maladies lysosomales avec atteinte osseuse, pour lesquelles une TES est disponible ou en phase d'étude clinique, sont résumées dans le tableau 1.

### HYPOPHOSPHATASIE : THÉRAPIE ENZYMATIQUE SUBSTITUTIVE

Les TES sont longtemps restées limitées à des enzymes adressées au système réticulo-endothélial et aux lysosomes. Récemment, la recherche s'est élargie à d'autres types d'enzymes dont l'activité n'est pas restreinte à des organelles cellulaires spécifiques.

L'hypophosphatasie (HPP) est due à des mutations récessives dans le gène *ALP*, qui code pour la phosphatase alcaline non tissu-spécifique.<sup>4</sup> Le spectre phénotypique est large, allant de formes létales de fœtus «dépourvus d'os» à des formes légères avec retard de croissance et douleurs osseuses, voire même limitées à une perte prématurée des dents. Les tableaux intermédiaires comprennent des degrés variables de petite taille avec dysplasie métaphysaire et peuvent être confondus avec un rachitisme. Ils comportent une fragilité osseuse et une difficulté à consolider les fractures. La plupart des patients ont des douleurs osseuses chroniques et peuvent présenter des complications articulaires, comme des périarthrites calcifiées et des calcifications ectopiques. L'HPP est une maladie principalement os-



**Figure 1. Atteinte osseuse dans la maladie de Gaucher**

**A.** Nécroses fémorales et tibiales chez une patiente adulte avec crises douloureuses aiguës. **B.** IRM des membres inférieurs chez un garçon de quinze ans avec maladie de Gaucher : nécrose du tibia droit se manifestant avec des douleurs chroniques intenses et progressives. **C.** IRM des membres inférieurs chez le même garçon de la figure B, après six mois de TES (traitement enzymatique substitutif) à dosage maximal (60 U/kg/2 semaines), on relève une réduction des lésions, accompagnée cliniquement par une rémission des douleurs.

**Tableau 1. Maladies de surcharge lysosomale avec atteinte osseuse et leur traitement enzymatique substitutif (TES) disponible sur le marché**

LS: liste des spécialités; LMIC: liste des médicaments pour infirmités congénitales ou en développement (expérimental).

Maladies	Thérapie enzymatique substitutive (TES)	Statut
Maladie de Gaucher	Imiglucérase	Disponible (LS)
	Vélaglucérase	Disponible (LS)
Mucopolysaccharidose type I (Hurler/Scheie)	Laronidase	Disponible (LS)
	HGT 2310	Expérimental
Mucopolysaccharidose type II (Hunter)	Idursulfase	Disponible (LMIC)
Mucopolysaccharidose type VI (Maroteaux-Lamy)	Galsulfase	Disponible (LMIC)
Mucopolysaccharidose type IV-A (Morquio A)	BMN-110	Expérimental Phase 3
Maladie de Niemann-Pick type A-B	rhASM (recombinant human acid sphingomyelinase)	Expérimental Phase 2
Mucopolysaccharidose type III (Sanfilippo type A)	HGT 1410	Expérimental

seuse, avec des conséquences systémiques inconstantes, telles qu'hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie ou néphrocalcinose. Les troubles du métabolisme calcique peuvent se répercuter sur le muscle (douleurs musculaires chroniques, faiblesse) ainsi que sur le système nerveux (convulsions). L'HPP est une maladie progressive; lorsqu'elle est diagnostiquée à l'âge adulte, on retrouve rétrospectivement des symptômes significatifs datant de l'enfance.

Le principal marqueur biologique de la maladie est le taux sanguin de phosphatase alcaline (ALP), qui est abaissé chez tous les patients. D'autres marqueurs biologiques sont des substrats naturels de l'enzyme, qui se retrouvent augmentés dans le plasma et l'urine en raison de la persistance de leur forme phosphorylée (phosphoéthanolamine, pyridoxal-phosphate). Le diagnostic est confirmé par analyse moléculaire du gène *ALP*.

Le traitement enzymatique substitutif de l'HPP (ENB-0040) a été conçu pour fournir la phosphatase alcaline dans l'os, en minimisant les effets secondaires systémiques. ENB-0040 est une molécule de fusion entre l'enzyme et la portion Fc des IgG humaines liée à un peptide dérivé de l'ostéopontine et de la sialoprotéine osseuse, deux protéines naturellement ciblées pour entrer dans le tissu osseux. Chez la souris *Akp2<sup>-/-</sup>*, modèle d'HPP infantile sévère humaine, ce traitement a été efficace contre des symptômes osseux et neurologiques.<sup>5,6</sup> Une phase d'étude clinique IIb est en cours sur 70 patients, avec des résultats préliminaires très encourageants en termes d'efficacité et de sécurité: ainsi, chez plusieurs enfants avec des formes infantiles d'hypophosphatasie, la progression de la maladie a pu non seulement être stoppée, mais la minéralisation améliorée avec un effet positif sur la survie et le développement moteur des enfants.

## ACHONDROPLASIE

L'achondroplasie est la forme la plus fréquente de nanisme génétique touchant environ 1:15 000 nouveau-nés.<sup>7</sup> Elle est causée par une mutation autosomique dominante du gène *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*) au niveau du codon 380, qui survient dans la majorité des cas *de novo* chez un enfant dont les parents sont de taille normale. Il s'agit d'un exemple de mutation dont la fréquence augmente avec l'âge paternel. L'achondroplasie peut être détectée aux ultrasons avant la naissance, mais seulement dans le troisième trimestre de grossesse, quand le raccourcissement des membres devient évident. Le nouveau-né présente un aspect caractéristique avec raccourcissement des membres, macrocrairie relative, bosses frontales et ensellure nasale prononcée. Les radiographies peuvent conforter la suspicion clinique, avant confirmation par analyse moléculaire du gène *FGFR3*. Les sujets atteints d'achondroplasie ont une intelligence normale, la taille adulte moyenne est de  $131 \pm 5,6$  cm pour les hommes et  $124 \pm 5,9$  cm pour les femmes. La petite taille constitue le facteur le plus handicapant: il complique l'accès aux structures «normales» (toilettes, guichets publics, véhicules, etc.). L'aspect particulier (disproportion tronc/membres, macrocrairie relative et faciès) engendre souvent des problèmes d'intégration et d'acceptation sociale.

La pathogenèse de l'achondroplasie est complexe.<sup>8</sup> *FGFR3* est impliqué dans le contrôle de la prolifération des chondrocytes du cartilage de croissance; la mutation de l'achondroplasie confère au récepteur *FGFR3* une activité constitutive exagérée qui engendre une différenciation trop précoce des chondrocytes aboutissant à une croissance réduite des os longs. Une des voies régulatrices positives de la croissance osseuse est guidée par le peptide natriurétique C (CNP) qui se lie à son récepteur spécifique et induit une cascade de signaux intracellulaires dans les cellules du cartilage de croissance en inhibant la voie *FGFR3*. L'effet bénéfique d'une activation de CNP sur la croissance par antagonisme de la voie *FGFR3*<sup>9</sup> a été vérifié chez la souris par administration de CNP (BMN-111) ([www.bmn.com/pipeline/cnp-for-achondroplasia.php](http://www.bmn.com/pipeline/cnp-for-achondroplasia.php)). L'administration quotidienne sous-cutanée de BMN-111 corrige le nanisme, en permettant une bonne croissance des os longs. Une étude clinique de phase I a débuté aux Etats-Unis. Ce traitement pourrait également être efficace pour d'autres dysplasies osseuses génétiques à membres courts, dans lesquelles la régulation des signaux moléculaires de la croissance des os longs est perturbée.

## OSTÉOPÉNIES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

L'ostéopénie de l'enfant se manifeste par une fragilité osseuse (fractures suite à des traumatismes mineurs), des douleurs osseuses chroniques et une densité osseuse avec un Z score inférieur à -2 déviations standards. L'ostéopénie de l'enfant peut être primaire (par exemple l'ostéogénèse imparfaite) ou secondaire à d'autres maladies chroniques, génétiques ou acquises (myopathies congénitales, polyhandicap, thérapie prolongée avec stéroïdes, etc.). Les mesures thérapeutiques générales, comme l'apport suffisant en calcium et vitamine D ou la prévention de l'immobilisation

prolongée et de la surcharge pondérale sont souvent insuffisantes; les douleurs chroniques peuvent devenir un problème majeur pour la qualité de vie des enfants ostéopéniques (troubles du sommeil, dépression, absentéisme scolaire, refus de la mobilisation, prise continue de médicaments antidouleur et leurs effets secondaires).

La prise en charge de l'ostéopénie a fait des progrès considérables depuis l'introduction du traitement par bisphosphonates.<sup>10</sup> Ces médicaments inhibent l'activité des ostéoclastes favorisant la déposition osseuse par rapport à sa résorption. L'absorption intestinale étant faible (< 10%) et l'intolérance digestive particulièrement sévère chez l'enfant, la voie intraveineuse est privilégiée.

Il n'existe pas de recommandations officielles pour l'utilisation des bisphosphonates chez l'enfant. La littérature montre une bonne efficacité chez les enfants avec ostéogénèse imparfaite et ostéoporose idiopathique juvénile, alors que l'indication chez les enfants avec ostéopénie secondaire est plus controversée. Plusieurs études montrent une amélioration de la densité osseuse, une réduction de la fréquence des fractures ainsi qu'une réduction des douleurs dans ce groupe de patients.<sup>11-13</sup> Chez les enfants avec myopathie de Duchenne, une amélioration de la survie a



**Figure 2.** Radiographie du fémur droit d'un garçon atteint d'ostéogénèse imparfaite (mutation dominante dans le gène du collagène I)

**A.** Fracture diaphysaire pathologique lors d'un traumatisme mineur à l'âge de trois ans. **B.** Le même fémur après une année de thérapie par pamidronate IV: la structure osseuse est plus compacte et la forme du fémur plus droite. Les striatures métaphysaires régulières témoignent de la calcification induite par les bisphosphonates donnés à intervalles réguliers et suivis par des phases de croissance.



aussi été documentée.<sup>14</sup> Le pamidronate est le bisphosphonate le plus souvent utilisé en pédiatrie selon le protocole de Montréal, initialement développé pour l'ostéogénèse imparfaite.<sup>15</sup> Il comprend trois perfusions à 1 mg/kg/dose sur trois jours consécutifs tous les quatre mois chez les enfants de plus de trois ans. La durée totale du traitement est évaluée individuellement en fonction de la réponse clinique et radiologique; il faut en général deux ans pour atteindre une densité osseuse diminuant significativement le risque de fracture.

Depuis une dizaine d'années, notre équipe administre des bisphosphonates aux enfants avec ostéogénèse imparfaite (figure 2) et, plus récemment, aux enfants avec ostéopénie secondaire. Notre groupe de patients est décrit dans le tableau 2, qui montre l'effet du traitement sur la densité osseuse, mais surtout, sur les fractures et douleurs osseuses chroniques. Ces données, même si récoltées de façon rétrospective et hors cadre d'étude clinique, reflètent toutefois l'intérêt de ce traitement et sont les seules données disponibles sur des enfants traités en Suisse. Sur la base de notre expérience, nous retenons comme indication au traitement par bisphosphonates intraveineux les enfants ayant au moins deux des critères suivants: densité osseuse inférieure à -2 DS et/ou fractures multiples (au moins deux) sur traumatisme mineur et/ou douleurs osseuses chroniques. Tous ont été traités par pamidronate (sauf un ou deux patients qui avaient débuté avec clodronate et poursuivi avec le pamidronate).

Nous observons une insuffisance en vitamine D (taux sanguin < 30 µg/l) avant le traitement, corrigée par substitution en vitamine D et calcium pendant le traitement, chez tous les patients avec handicap sous alimentation sponta-

née. L'anamnèse met en évidence des habitudes alimentaires souvent inadéquates du point de vue des apports en calcium et vitamine D ainsi qu'une exposition au soleil limitée par leur mobilité réduite. Nous en déduisons que les patients avec handicap moteur ont probablement un risque augmenté de déficit en vitamine D et que l'aspect nutritionnel pourrait être optimisé préventivement, avant la perte de la marche et l'installation de l'ostéopénie secondaire.

Concernant les effets secondaires, les bisphosphonates intraveineux sont en général bien tolérés. Les effets mineurs fréquemment observés sont un syndrome grippal (myalgies, fièvre) pendant les trois jours de perfusion, bien contrôlé par l'administration de paracétamol. Des complications plus sévères sont possibles, d'où la recommandation d'une administration sous surveillance hospitalière. Quelques patients ont développé des signes échographiques de néphrocalcinose à la fin des deux ans de traitement, probablement sur hypercalciurie persistante et hydratation insuffisante. Nous n'avons pas observé d'effets secondaires majeurs nécessitant une interruption de traitement.

Dans notre expérience, les bisphosphonates sont efficaces et sûrs chez l'enfant. Des études contrôlées restent nécessaires afin de déterminer les meilleurs protocoles de traitement selon l'âge et l'indication.

## CONCLUSION

Souvent perçu comme un tissu «bradytrophe», l'os est très actif, surtout chez l'enfant. Les avancées dans la compréhension des bases moléculaires des maladies osseuses ont permis le développement d'approches thérapeutiques

**Tableau 2. Enfants avec ostéopénies primaires et secondaires, traités par bisphosphonates intraveineux au CHUV, pédiatrie moléculaire**

N	Diagnostic	Densité osseuse colonne lombaire Z-score (DS)		Plasma 25-OH-D3 (µg/l)		Fractures		Douleurs osseuses chroniques	
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	Ostéogénèse imparfaite	-2,7	+0,1	7,0	20,1	+++	0	0	0
2	Ostéoporose juvénile idiopathique	-4,3	-2,6	27,5	32,9	++	+	+	0
3	Tétraparésie spastique indéterminée*	-2,8	-3,1	33,7	29,6	+++	0	(+)	(±)
4	Encéphalopathie postanoxique*	-3,0	-2,6	34,2	36,9	++	0	(+)	(±)
5	Mucopolysaccharidose de type II	n.m.	-4,5	n.m.	33,2	+	+	++	±
6	Maladie d'Ullrich	-8,0	-7,7	22,4	32,5	+	0	+++	±
7	Dystrophie musculaire de Duchenne	-1,5	n.m.	6,7	12,0	+	0	+++	±
8	Myopathie central core	-4,1	n.m.	19,7	24,1	+++	0	+	0
9	Dystrophie musculaire de Duchenne	-3,1	-2,3	16,3	n.m.	+	0	++	±
10	Amyotrophie spinale type II	-3,3	n.m.	25,3	32,1	+++	n.e.	+	n.e.

Le suivi de ces patients varie entre un et cinq ans. Tous ont été traités par pamidronate (9 mg/kg/an), hormis les patients n° 2 et 5, traités dans un premier temps par clodronate.

\*Alimentation par PEG (gastrostomie percutanée); n.m.: non mesuré; n.e.: non évaluable, suivi trop court (< 1 an).

Fractures: +++ = trois fractures ou plus (y compris tassements vertébraux); ++ = deux fractures; + = une fracture; 0 = pas de fracture.

Douleurs: 0 = pas de douleurs osseuses chroniques (ne prend pas en compte les douleurs aiguës lors des fractures); ± = douleurs occasionnelles, qui ne nécessitent pas de médicaments analgésiques; + = présence de douleurs chroniques, nécessitant parfois des analgésiques; ++ = douleurs quotidiennes, nécessitant régulièrement des analgésiques, qui empêchent les activités habituelles; +++ = douleurs intenses, diurnes et nocturnes, non soulagées par des analgésiques. (+) et (±) = évaluation par les parents ou l'entourage par des signes indirects, l'enfant ne s'exprimant pas.





efficaces pour des maladies osseuses longtemps incurables. Vu ces énormes progrès, on peut s'attendre à voir apparaître de nombreux autres médicaments à l'avenir. Malheureusement, les prix de ces traitements destinés aux maladies rares sont élevés et la prise en charge très discutée. Pour les pédiatres et spécialistes des maladies dites «rares» il s'agira non seulement d'établir les bonnes indications, mais aussi de surveiller les aspects économiques de ces traitements, pour garantir un accès à tous les bénéficiaires potentiels. Une vraie coopération entre médecins, assureurs privés et sociaux, et industrie pharmaceutique devient indispensable. ■

### Implications pratiques

- Les maladies primaires de l'os sont rares, mais il est important de les diagnostiquer en raison de la disponibilité des traitements spécifiques pour une grande partie d'entre elles
- Les ostéopénies secondaires dans l'enfance sont aussi une indication pour un traitement par bisphosphonates qui améliore la qualité de vie des patients
- Les coûts pour ces traitements sont très élevés et nécessitent que l'indication et le suivi soient effectués par un spécialiste

### Bibliographie

- 1 \*\* Pastores GM, Hughes DA. Gaucher disease. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K. Seattle: GeneReviews, 1993.
- 2 Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Mol Genet Metab* 2011;104:438-47.
- 3 \*\* Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: Progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007;67:2697-716.
- 4 \* Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:113-27.
- 5 Millán JL, Narisawa S, Lemire I, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2008;23:777-87.
- 6 Yadav MC, Lemire I, Leonard P, et al. Dose response of bone-targeted enzyme replacement for murine hypophosphatasia. *Bone* 2011;49:250-6.
- 7 \* Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:3-18.
- 8 Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: The current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat* 2011;33:29-41.
- 9 Yasoda A, Nakao K. Translational research of C-type natriuretic peptide (CNP) into skeletal dysplasias. *Endocr J* 2010;57:659-60.
- 10 \* Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:400-9.
- 11 Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:837-42.
- 12 Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R, et al. Low doses of pamidronate to treat osteopenia in children with severe cerebral palsy: A pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:709-12.
- 13 Iwasaki T, Takei K, Nakamura S, et al. Secondary osteoporosis in long-term bedridden patients with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2008;50:269-75.
- 14 Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, MacSweeney J, Esser MJ. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2011;127:e353-8.
- 15 \* Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: Who, why, what? *Horm Res* 2007;68(Suppl. 5): 8-11.

\* à lire

\*\* à lire absolument