



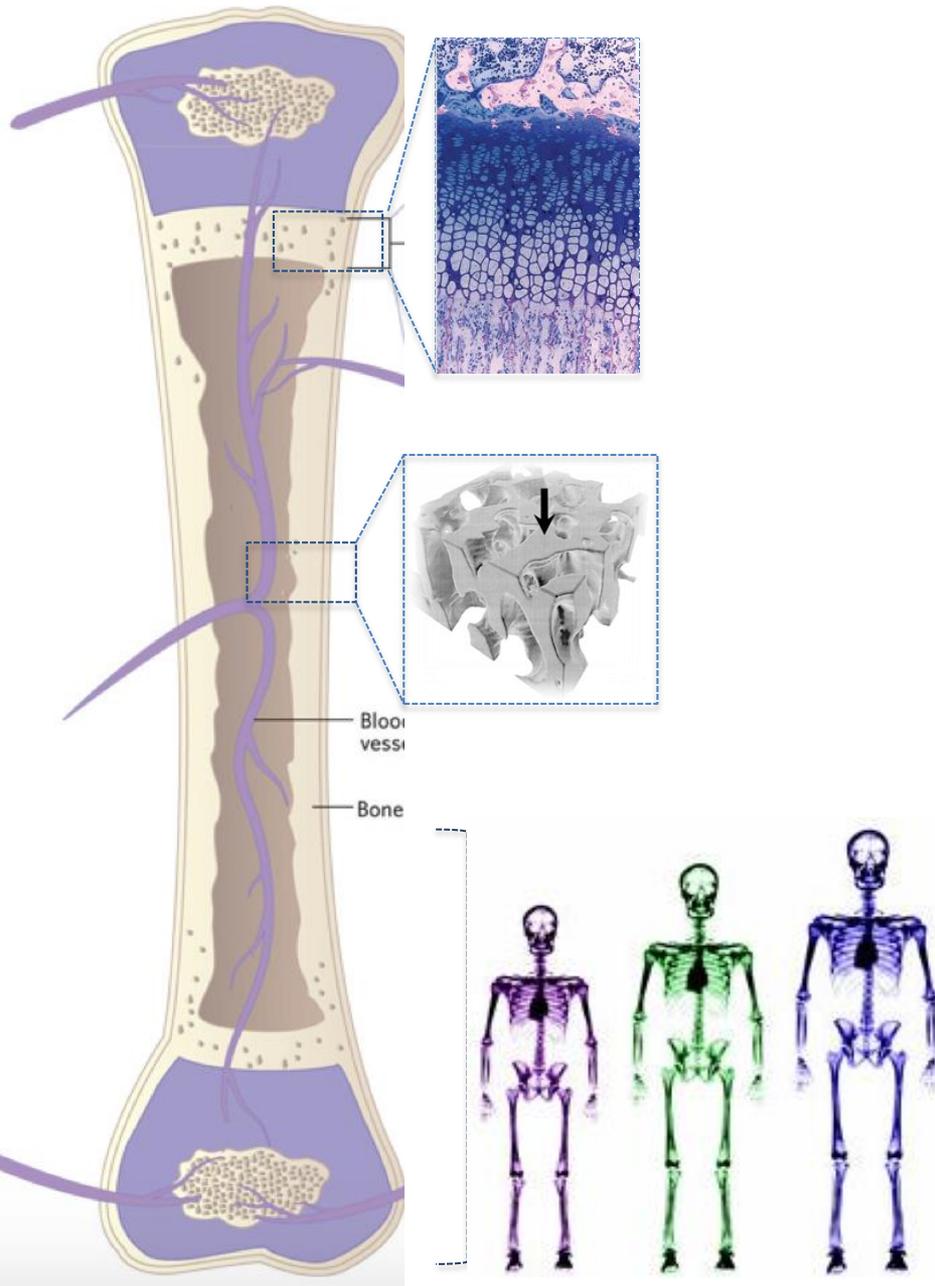
# Os et foie Enfant

Bicêtre University Hospital, Paris, France  
Reference Centre for Rare Diseases of Calcium and Phosphate Metabolism  
Plateforme d'expertise des Maladies Rares de Bicêtre Paris Sud  
Filière OSCAR  
ERN for Rare Endocrine Diseases  
ERN for Rare Bone Diseases

# Cholestase et Os de l'Enfant

Atteinte multifactorielle  
Plusieurs mécanismes

Cartilage de croissance  
Minéralisation osseuse (matrice)  
Croissance staturale



# Les atteintes osseuses de la cholestase chez l'enfant

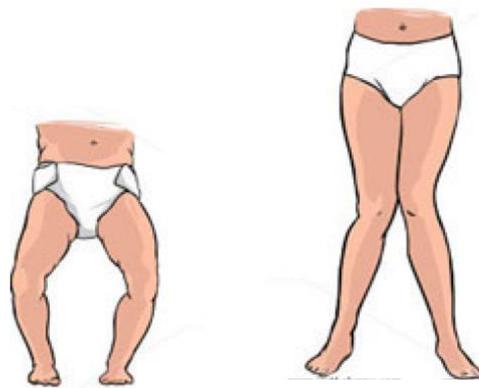
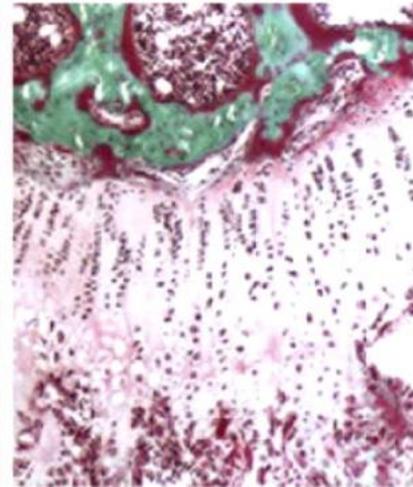
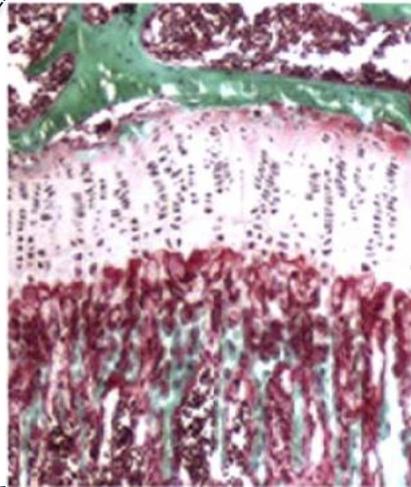
## 1- le cartilage de croissance



# Défaut de minéralisation du cartilage = rachitisme

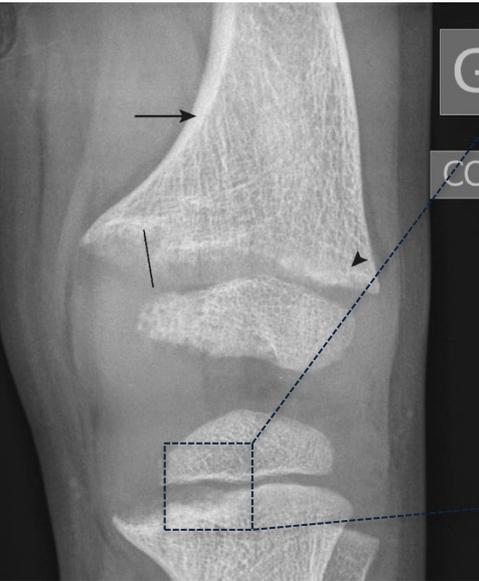
WT

Rachitisme

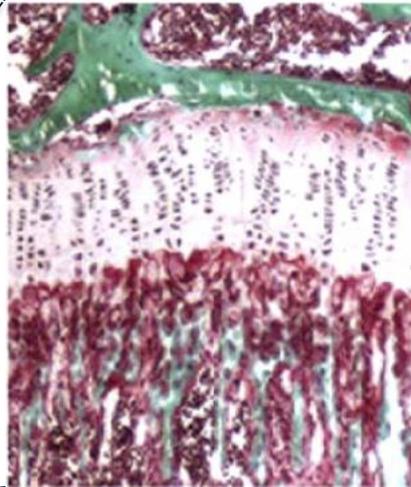


Déformation des MI  
Douleurs osseuses  
Hypophosphatémie  
Hypocalcémie  
Calciurie basse

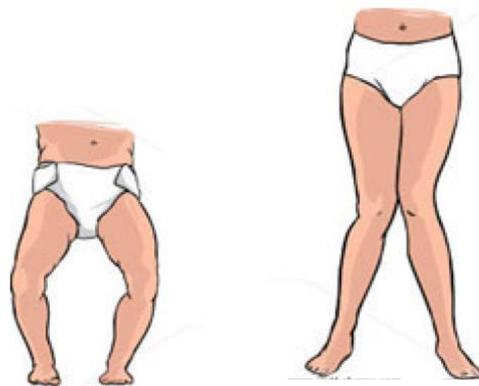
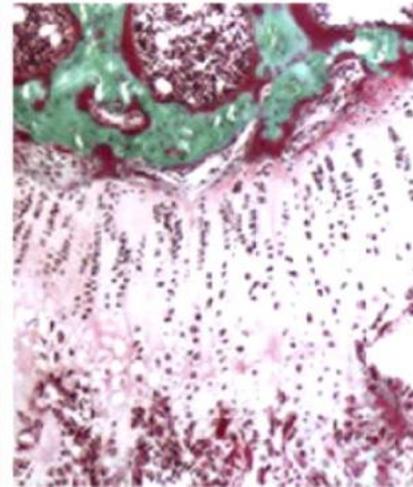
# Défaut de minéralisation du cartilage = rachitisme / ostéomalacie



WT



Rachitisme



Malabsorption

Carence en vit D (liposoluble)

+ défaut de synthèse 250HD

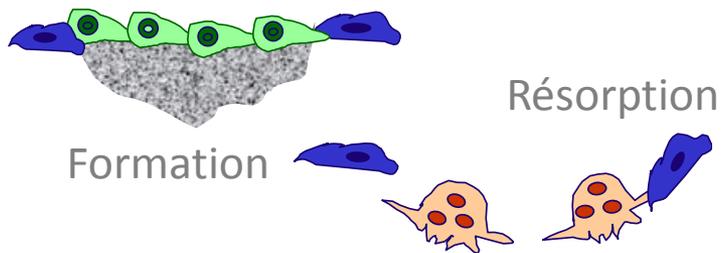
Carence d'apport/absorption  
en  $\text{Ca}^{+}$

Traitement systématique

# La minéralisation osseuse de l'enfant

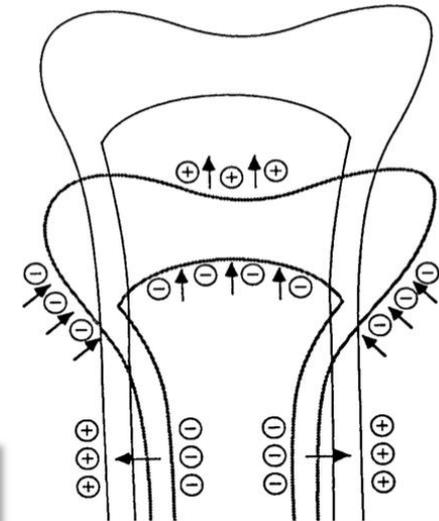
## Remodelage osseux

Pour le renouvellement de l'os



## Modelage osseux

Pour la croissance osseuse



Génétique

État nutritionnel

Facteurs hormonaux: estradiol, stéroïdes

Facteurs de croissance: IGF1, GH

Facteurs mécaniques

Environnement

# Comment la cholestase modifie la minéralisation?

## Atteinte de la formation osseuse: fonction des ostéoblastes

### **Cholestase**

Déficit vitamine K1

→ défaut de production d'ostéocalcine

Bilirubine et acides biliaires

→ défaut de prolifération des ostéoblastes

*Janes, JCI 1995; Dubreuil, Liver Int Off J Int Assoc Study Liver, 2013; Ruiz-gaspa, Hepatol Baltim Md, 2011, Kryskiewicz 2012, d'antiga 2002, Klein 2002*

### **Sédentarité, gravité de la pathologie**

Immobilisation

### **IHC, cirrhose**

Facteurs de croissance: IGF1, synthèse des protéines porteuses IGFBPs, SHBP

### **Mécanisme de la maladie:**

-acidose tubulaire rénale (tyrosinémie de type 1) favorise la fuite de calcium

-hypoMg diminue la sécrétion de PTH et la formation osseuse

-syndrome d'Alagille : anomalie de la voie JAG/NOTCH en cause

*Nat Med. mars 2008*

# Comment la cholestase modifie la minéralisation?

Atteinte de la résorption osseuse: fonction des ostéoclastes

## **Cholestase**

Déficit vitamine E

*Fujita, Nat med 2012*

## **Sédentarité, gravité de la pathologie**

Immobilisation

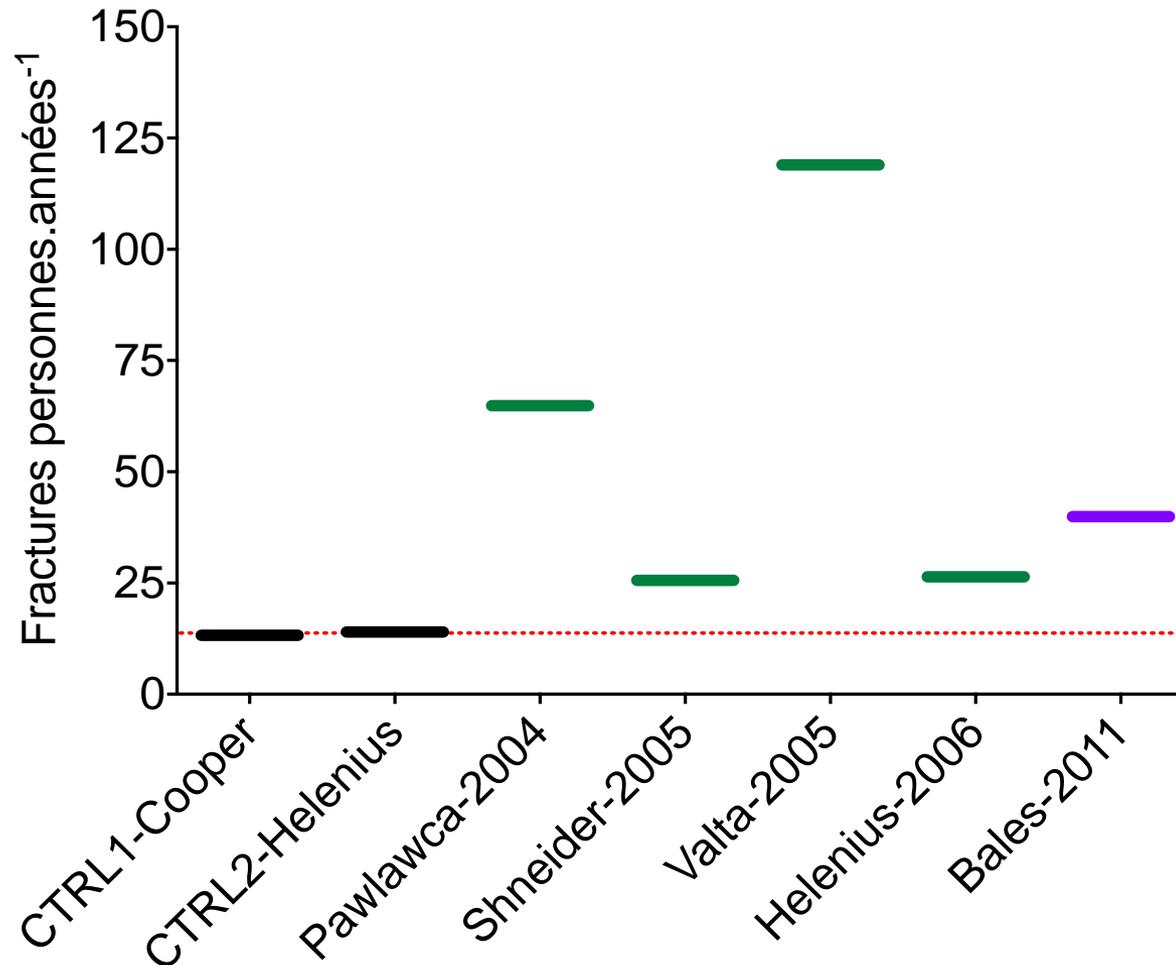
Perte de masse musculaire

**Dialogue ostéoblastes-ostéoclastes: OPG/RANKL?**

# Manifestations cliniques: les fractures

Critère de gravité (Shneider 2005)

10 à 28% des enfants, La plupart os longs (sous estimation des vertèbres)



# Manifestations cliniques: les fractures

Critère de gravité (Shneider 2005)

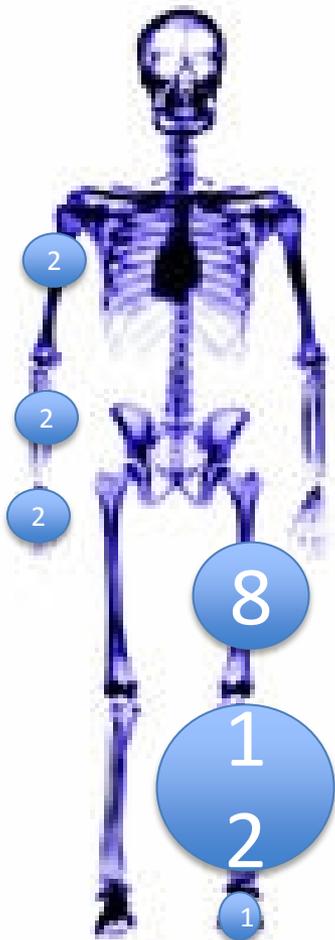
10 à 28% des enfants, La plupart os longs (sous estimation des vertèbres)

## Syndrome d'Alagille

42 enfants  
3-20 ans

**27 fractures  
chez 12 enfants**

Bales 2011

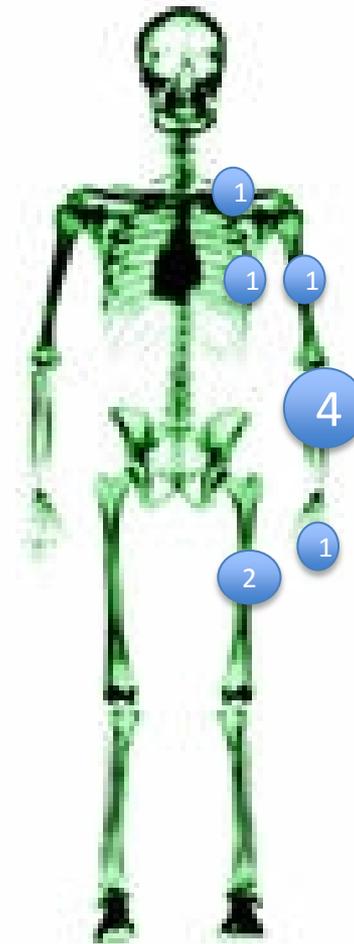


## AVB et autres cholestases

40 enfants  
2,1 ans

**10 fractures  
chez 6 enfants**

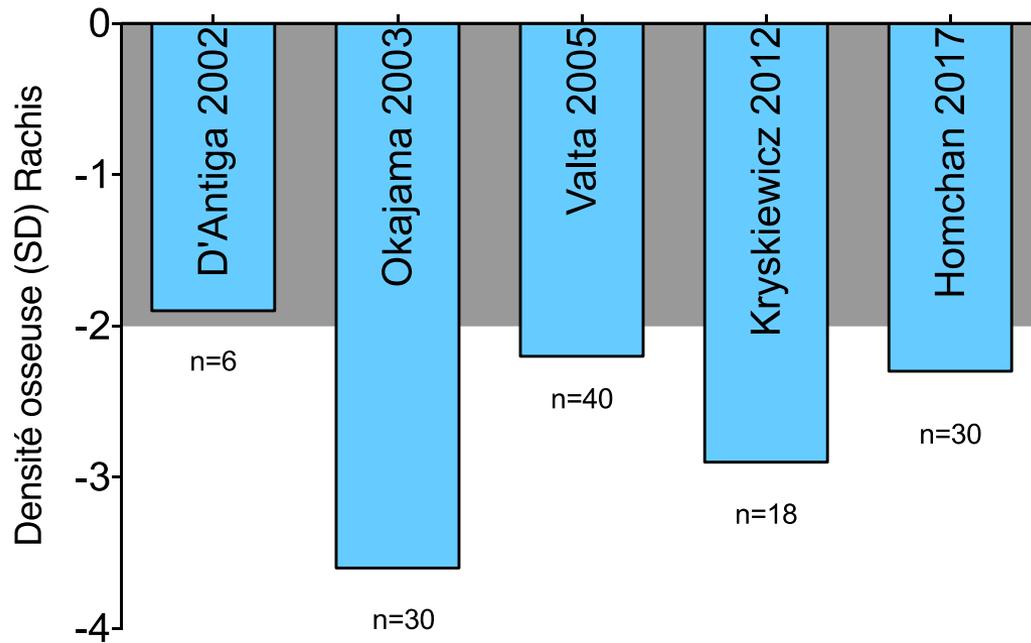
Valta 2005



# Manifestations cliniques: les douleurs

Aucune évaluation

# La densitométrie osseuse est basse en pré-greffe



## Marqueurs de formation osseuse bas

Ostéocalcine

*Ruiz-gaspa, Hepatol Baltim Md, 2011, Kryskiewicz 2012, d'antiga 2002, Klein 2002*

## Marqueurs de résorption osseuse discordants

CTx plutôt bas *Kryskiewicz 2012*

Calciurie normale ou élevée *Valta 2005*

DPD urinaires élevés *D'antiga 2002*

# Comment évaluer la santé osseuse d'un enfant cholestatique?

Catégorie	Investigations paracliniques	Analyse
Radiographies	Poignet gauche	Age osseux, métaphyses à la recherche de signes de rachitisme
	Rachis dorsal	Hauteur vertébrale Recherche de tassement
Densitométrie	z-score de DMO au rachis	Evaluation quantitative de la minéralisation rapportée à l'âge
Sang / urines	Calcium, phosphore, PTH, 25OHD/ calciurie, créatininurie	Recherche de carence en calcium, en vitamine D, de tubulopathie ou rachitisme
	Ostéocalcine / crosslaps D-pyridinolines urinaires, calciurie, créatininurie	Evaluation de la formation/résorption osseuse

Vert: évaluation de l'atteinte métaphysaire/ostéomalacie

Bleu: évaluation de la minéralisation osseuse

# Quel traitement pour quel enfant?

Pour tous: prévention de l'atteinte métabolique  
rachitisme / ostéomalacie

Cible: 25OHD > 20 ng/ml (50 nmol/l)

Vitamine D3: 200 000U IM tous les 3 mois

Apports en calcium recommandés pour l'âge et ajustés à la pathologie (+20%)

## Si rachitisme:

- analogue actif de la vitamine D: calcitriol ou alfacalcidol
- Phosphore/calcium en suppléments

# Prévention du risque fracturaire

Nutrition

Mobilisation

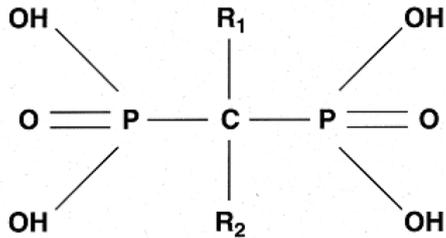
Puberté

Hormone de croissance ou IGF1 recombinant

# Si fracture(s) : bisphosphonates ?

Hogler, 2010-2012

Action résorptive très puissante et très prolongée  
OH + P-C-P renforcent la liaison du BP au minéral osseux  
« bone hook » de GH (*Russell GH 2007 Pediatrics*)



Pamidronate IV  
Zoledronate IV

Pas d'AMM chez l'enfant  
Effet sur taux de fractures, douleurs et DMO dans OI, et CP

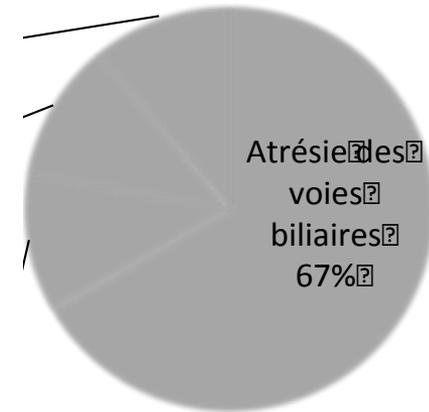
Aucune littérature en association avec cholestase et pédiatrie

# Effet des bisP IV chez 10 enfants cholestatiques ayant une ostéoporose fracturaire

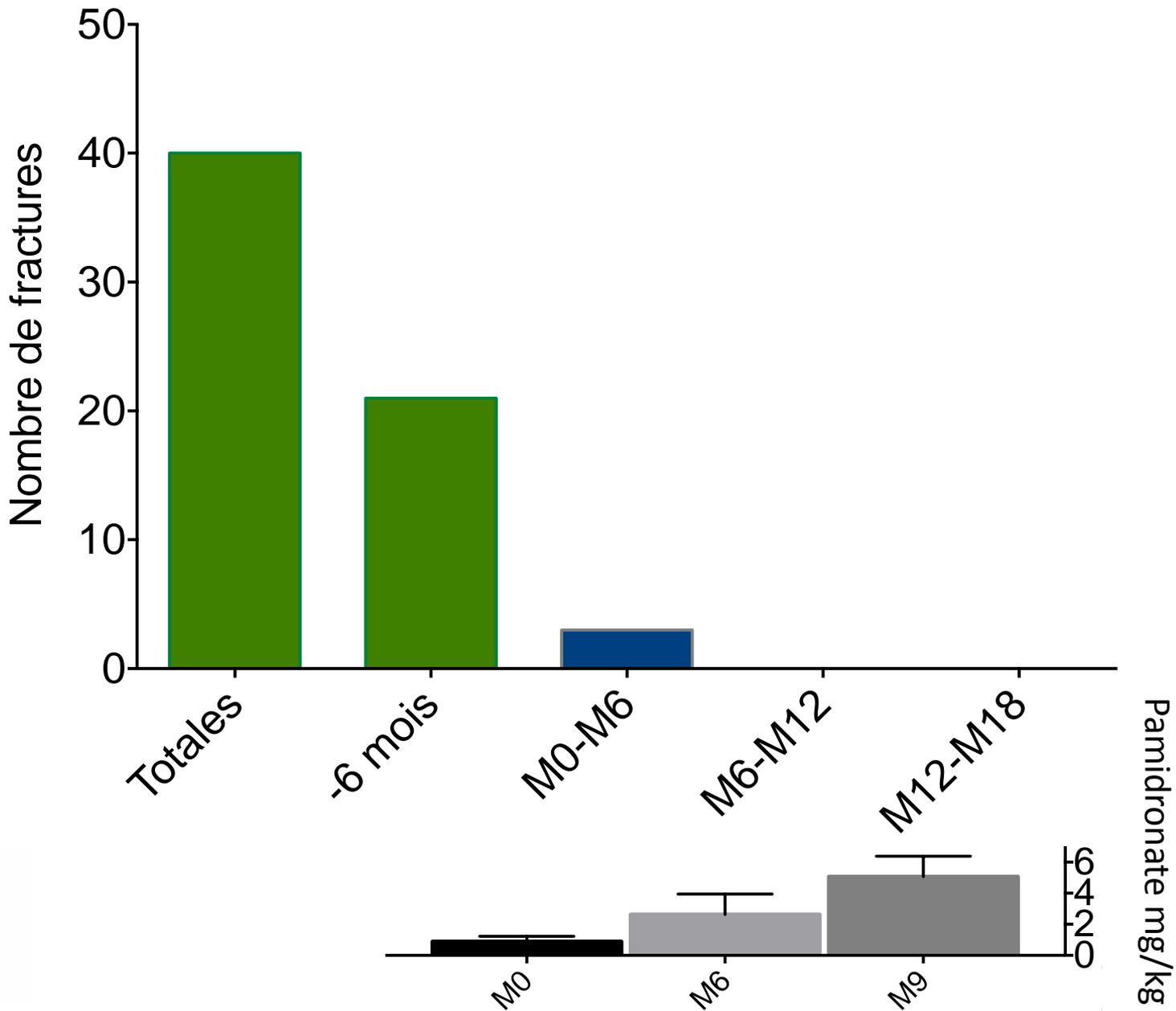
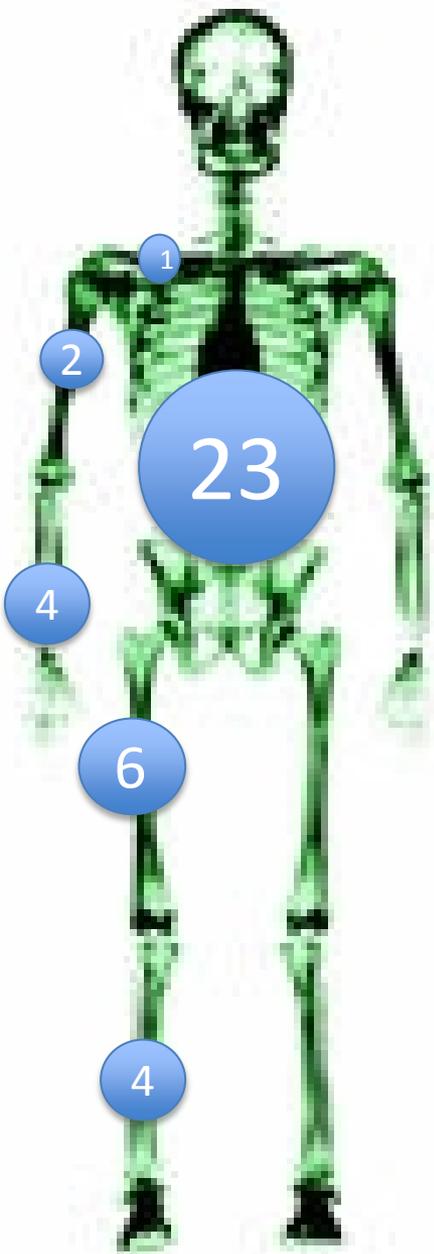
## Critères inclusion:

- patients avec cholestase
- fracture
- décision de traitement par bisP IV

Cause of liver disease



# Traitement par bisphosphonates



# Greffe de foie et os

## Amélioration de la DMO

Normalisation en 6-18 mois

Argao, 1994, Okajima, 2003, mager 2017

## Diminution de l'incidence des fractures

Okajima, 2003, mager 2017

## Amélioration des paramètres biochimiques

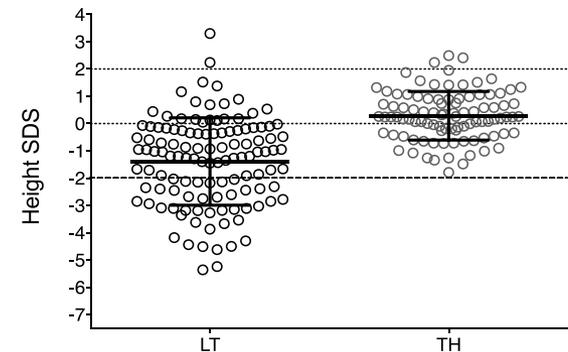
Pi, IGF1

Pawlowca, 2004

## Amélioration de la croissance

Hogler et col.

O. Bernard, D. Habes, E. Jacquemin, E. Gonzales. →



# Conclusion

## Atteinte osseuse a plusieurs composantes

- Deficit du metabolisme de la vitamine D et de l'absorption intestinale du Ca/P → Vit D
- Défaut de minéralisation osseuse
- Retentissement sur croissance osseuse

## Points marquants

- Fractures vertébrales sous-estimées dans les études
- Fractures considérées comme facteur de gravité → greffe
- Greffe permet une récupération +++
- Effet à long terme?