

L'ostéoporose juvénile.

Juvenile osteoporosis.

Fatima Zahra Elouazzani, Latifa Tahiri, Fatima Zahra Abourazzak, Toufik Harzy

Service de Rhumatologie, CHU Hassan II, Fès - Maroc.

Rev Mar Rhum 2014; 27: 3-8

Résumé

L'ostéoporose juvénile est rare, souvent secondaire mais elle peut être idiopathique. Son diagnostic essentiellement clinique est souvent trop tardif. L'ostéodensitométrie est difficile à interpréter et le traitement est surtout étiologique.

Mots clés : Ostéoporose juvénile; ostéodensitométrie; Bisphosphonates.

Abstract

Osteoporosis is rare in children and adolescents. It is usually secondary to some other condition, but can be idiopathic. Its diagnosis essentially clinical is often made too late. Bone densitometry is difficult to interpret. Treatment for secondary cases focuses on treating any underlying disorder.

Key words : Juvenile osteoporosis; Bone densitometry; Bisphosphonates.

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette caractérisée par une réduction de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux responsable d'une augmentation de la fragilité de l'os et par conséquent, du risque de fracture [1].

L'ostéoporose, chez l'enfant, a des origines diverses. A côté des pathologies osseuses constitutionnelles telles que l'ostéogenèse imparfaite, les pathologies générales, métaboliques, endocriniennes, ont des répercussions sur le tissu osseux, sans oublier l'ostéoporose iatrogène médicamenteuse. La prise en charge de l'ostéoporose et de la fragilité osseuse telle que dans l'ostéogénèse imparfaite a fait un progrès considérable depuis l'introduction du traitement par biphosphonates [2].

A- NOTION DE PIC DE MASSE OSSEUSE ET CES FACTEURS L'INFLUENÇANTS

La croissance de l'os se produit essentiellement pendant l'enfance et l'adolescence, et l'accumulation de masse osseuse ne se complète qu'au cours de la troisième décennie de vie [3,4]. La génétique joue un rôle important dans le déterminisme de l'ostéoporose. Plusieurs travaux, dont ceux effectués sur des jumeaux, ont démontré que la plus grande partie (75-85%) de la densité minérale

osseuse chez l'adulte est prédéterminée génétiquement [5]. La prévalence de l'ostéoporose et les fractures qui en sont la conséquence varient selon le sexe et la race. Les individus qui atteignent un niveau élevé de masse osseuse ont donc un avantage par rapport aux autres, parce qu'ils affrontent mieux la constante diminution de la densité osseuse associée à l'âge, aux maladies, et à la réduction des hormones sexuelles [1].

L'enfance est un âge critique pour le développement de bonnes habitudes de vie, aussi bien pour la santé générale que pour celle de l'os. Un régime équilibré, des apports optimaux en calcium, en protéines, et en calories sont à la base d'un bon développement du tissu osseux [6,7]. Il faut aussi souligner le rôle fondamental de l'apport de vitamine D, qui n'est pas toujours optimal dans la population pédiatrique. De nombreux travaux ont démontré qu'une activité physique régulière dès le jeune âge, avait un effet favorable sur la densité minérale osseuse en favorisant un pic de masse osseuse plus élevé [8]. Enfin, les hormones sexuelles de la puberté augmentent sensiblement le pic de masse osseuse, et la qualité du squelette ainsi que l'hormone de croissance (GH) et son médiateur IGF-I jouent un rôle très important dans l'acquisition et le maintien de la masse osseuse [9].

DOSSIER OSTÉOPOROSE 1

B- DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE

1- Manifestions cliniques et signes radiologiques

Les circonstances de diagnostic sont variables : découverte fortuite à l'occasion de clichés radiologiques, surveillance d'une maladie ayant un potentiel ostéoporotique ou diagnostic tardif lors de l'apparition de symptômes liés à une complication : douleurs osseuses mécaniques d'une fracture, hypercyphose dorsale ou diminution de taille par tassements vertébraux répétés.

La radiographie standard est peu sensible puisque l'apparition des signes est très tardive, lorsque la déminéralisation est déjà sévère. Les signes radiologiques d'ostéoporose qui traduisent la perte de masse osseuse sont un amincissement de la corticale avec diminution du rapport corticodiaphysaire (bien visible au niveau des métacarpes et du tibia), une transparence osseuse accrue (notamment au niveau des corps vertébraux) avec une visibilité anormale des travées osseuses et aspect « peigné » des vertèbres ou du col fémoral. Des complications telles que les fractures vertébrales. Ils sont de niveau dorsal ou lombaire, jamais cervical, avec toujours un respect du mur et de l'arc postérieurs. La vertèbre peut être biconcave, en galette ou cunéiforme. Une hypercyphose dorsale et des déformations post-fracturaires ; coxa vara et la protrusion acétabulaire peuvent être également trouvées [10].

2- L'ostéodensitométrie

Il n'y a pas aujourd'hui de définition consensuelle de l'ostéopénie et de l'ostéoporose chez l'enfant à partir des valeurs de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) telle qu'elle existe pour l'adulte [11]. En effet, la DMO surfacique mesurée par la DXA est étroitement corrélée chez l'enfant à la croissance squelettique, donc au sexe, à l'âge et au statut pubertaire, et nous ne disposons pas, aujourd'hui, de courbes de normalité satisfaisantes pour les différents sites squelettiques et pour chacun des 2 sexes [12]. Avant 20 ans, et dans les 2 sexes, la valeur de la DMO doit être exprimée à l'aide du Z-score [11]. Il convient de souligner que les courbes de référence actuellement disponibles tiennent compte de l'âge, du sexe et, pour les courbes américaines, de l'origine ethnique. Par contre, ces courbes ne prennent en compte ni le poids ni l'âge osseux, ce dernier paramètre étant fortement influencé par le statut pubertaire. Il faut alors s'assurer, pour une interprétation correcte des mesures, que le poids de l'enfant est dans la norme et que son âge osseux et son statut pubertaire sont en accord avec son âge chronologique [13].

Chez l'enfant, les mesures sont faites au niveau du rachis et du corps entier. Le critère diagnostic habituellement retenu est un Z-score inférieur à -2 DS [10]. Par ailleurs, il n'existe pas en pédiatrie d'étude sur la relation entre la DMO et le risque fracturaire. Enfin, la mesure effectuée est une densité surfacique (g/cm^2), ce qui conduit à sous-estimer la DMO des enfants de taille plus petite [14].

3- Autres techniques

- Les ultrasons : Une nouvelle méthode de mesure à l'aide d'ultras sons «quantitative ultra sounds (QUS)» est en train d'être validée. Elle se mesure aux phalanges et au calcaneum et semble aussi sensible que la DXA [15].
- Biopsie osseuse : Elle apporte la seule preuve formelle de l'ostéoporose en montrant l'amincissement des travées osseuses qui sont normalement minéralisées. Il s'agit d'une méthode très invasive qui n'est plus utilisée que pour l'évaluation de l'efficacité d'un nouveau traitement [10].
- La biologie : Elle n'est pas utilisée pour le diagnostic. En cas d'ostéoporose, le bilan phosphocalcique et le dosage de la vitamine D sont normaux et il n'y a pas de syndrome inflammatoire. Les marqueurs du métabolisme osseux utilisés sont la phosphatase alcaline osseuse et l'ostéocalcine pour mesurer l'ostéof ormation et l'hydroxyproline, la pyridinoline et les télopeptides du collagène urinaire pour la résorption. Ces marqueurs varient en fonction de l'âge, du sexe et de la croissance et ne seront donc pas utiles au diagnostic, mais peuvent être utilisés pour le suivi ou la surveillance d'un traitement [10].

C- ETIOLOGIES DE L'OSTÉOPOROSE JUVÉNILE

1- Formes primitives

Ce groupe comporte les ostéogénèses imparfaites (OI), l'ostéoporose juvénile idiopathique à la période de l'adolescence et quelques causes extrêmement rares, le plus souvent syndromiques [1].

a) L'ostéogénèse imparfaite

L'ostéogénèse imparfaite (OI) est un syndrome de fragilité osseuse lié à des mutations de gènes codant pour les chaînes alpha 1 et alpha 2 du collagène de type I produit par les ostéoblastes. C'est donc une maladie héréditaire caractérisée par un déficit de production de collagène de type I ou par une synthèse de collagène pathologique. Elle est considérée comme la principale maladie osseuse constitutionnelle. La transmission génétique se

L'ostéoporose juvénile.

fait principalement sur le mode autosomique dominant, plus rarement autosomique récessif, selon le sous-type de maladie, mais il existe également de nombreux cas résultant de mutations de novo [1]. Suivant la classification de Silence établie en 1979 sur des critères cliniques et d'hérédité. On distingue les formes létales (type II), postnatales sévères (type III) et postnatales modérées (type I et IV). Plus récemment, Rauch et Glorieux [16] ont étendu cette classification en y ajoutant les types V, VI et VII qu'il ont pu différencier par l'analyse histologique de biopsies osseuses. Beaucoup plus rares, il semblerait que ceux-ci ne soient pas en rapport avec des mutations du collagène de type I.

Le pronostic des OI est très variable d'une forme à l'autre, mais une meilleure prise en charge à la fois orthopédique et médicale avec l'utilisation des bisphosphonates a amélioré leur évolution et surtout la qualité de vie des patients [10].

b) L'ostéoporose juvénile idiopathique

Cette maladie rare (environ 100 cas décrits depuis 1965) débute souvent au niveau du squelette axial. Elle se présente normalement entre huit et 14 ans chez des sujets sains, souvent juste avant le début de la puberté. L'étiologie est inconnue, et la rémission se vérifie deux à quatre ans après le début des symptômes. Les premiers symptômes sont souvent représentés par une douleur au niveau de la colonne lombaire et des pieds, avec difficulté à la déambulation. L'examen radiographique peut montrer des fractures et tassements vertébraux, et des bandes claires métaphysaires sur les os longs. Dans la plupart des cas aucun traitement médical n'est indiqué, étant donné la résolution spontanée. Le traitement de support doit protéger la colonne vertébrale pendant la période symptomatique (béquilles, corset, activité physique spécifique). Des déformités comme une cyphoscoliose peuvent représenter des séquelles à distance [1].

2- Formes secondaires

L'ostéoporose est dite secondaire lorsqu'elle est la conséquence de traitements médicamenteux ou de maladies. Elle est alors souvent multifactorielle. De nombreuses maladies sont associées à une ostéopénie-ostéoporose et à une augmentation du risque de fracture [17].

a) L'ostéoporose cortico-induite (OCI)

La corticothérapie est couramment utilisée pour des périodes prolongées dans le traitement de diverses maladies pédiatriques pour ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Elle constitue ainsi la cause la plus

fréquente d'ostéoporose chez l'enfant. Cette ostéoporose évolue en 2 phases : une 1^{ère} phase rapide avec une chute de la densité minérale osseuse, qui apparaît dans les 3 premiers mois de traitement, suivie d'une 2^{ème} phase plus progressive [18].

Les corticoïdes agissent sur l'os à travers de nombreux mécanismes, aussi bien sur la formation que sur la résorption du tissu osseux [19]. Ils réduisent l'absorption intestinale et augmentent la perte urinaire de calcium ; ils induisent un hyperparathyroïdisme et une augmentation de la résorption osseuse [1]. Il existe toutefois une sensibilité subjective, ce qui fait que les sujets ne répondent pas tous de la même façon à une même dose de corticoïdes. Les modalités d'administration sont aussi importantes, les effets négatifs sur l'os étant moindres si la dose quotidienne est prise en une seule fois, ou si le médicament est pris à jours alternés. Il n'existe pas encore de recommandation de traitement préventif de l'ostéoporose chez l'enfant, la dose seuil sur ce terrain n'ayant pas été validée [20]. Les traitements adjuvants comme la diététique, la supplémentation vitaminocalcique et le maintien d'une activité physique sont donc primordiaux. À l'arrêt du traitement par GC, la récupération osseuse spontanée est possible selon la dose, l'âge et la durée du traitement, surtout si celui-ci a été arrêté longtemps avant la puberté [21].

b) Maladies inflammatoires

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un bon exemple d'ostéoporose secondaire. Tous les travaux démontrent que l'AJI s'associe dans un pourcentage élevé de cas à une minéralisation osseuse réduite, aussi bien corrélée à l'activité qu'à la durée de la maladie, et à la thérapeutique employée pour le contrôle de l'arthrite, en particulier les corticoïdes [1]. Chez les enfants atteints d'AJI, l'ostéoporose peut être localisée ou généralisée. Dans le premier cas, les altérations sont adjacentes aux articulations atteintes : l'hyperhémie et l'inflammation locales provoquent une accumulation de cellules inflammatoires et une augmentation de la production de cytokines, qui sont responsables d'une diminution de la masse osseuse, à laquelle contribue aussi une diminution de la mobilité de l'articulation suite à l'inflammation. Dans le cas d'une ostéoporose généralisée, l'étiologie est multifactorielle. Les facteurs de risque importants sont la durée et l'activité de la maladie, la diminution de la masse corporelle, le retard pubertaire, l'immobilisation, le déficit nutritionnel, la réduction de l'exposition au soleil, et les traitements médicamenteux. Les corticoïdes et l'activité de la maladie sont les deux facteurs les plus importants,

DOSSIER OSTÉOPOROSE 1

les cytokines pro-inflammatoires pouvant induire une réduction de la masse osseuse [1].

Le lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite juvénile, et les autres connectivites sont aussi à risque d'ostéoporose, ayant les mêmes facteurs de risque que l'AJI, mais souvent avec un emploi majeur de corticoïdes. Dans le cas du lupus, l'insuffisance rénale et l'héparinothérapie (pour le risque de thrombose lié aux anticorps antiphospholipides) peuvent aussi jouer un rôle prépondérant dans le déterminisme de l'ostéoporose secondaire.

c) Causes nutritionnelles

Parmi les causes nutritionnelles, la maladie coeliaque réalise un exemple typique [22], où l'ostéoporose est généralement associée à un retard staturopondéral important. L'ostéoporose est liée à la malabsorption du calcium, des protéines, et de la vitamine D. Dans ce cas, le suivi à long terme a montré une amélioration, mais pas une normalisation complète, de la densité minérale osseuse après régime sans gluten [23]. La mucoviscidose et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont d'autres exemples de pathologies associées à la malabsorption et à l'ostéopénie.

d) Immobilisation

Les ostéoporoses liées à l'immobilisation concernent essentiellement les maladies neurologiques ou orthopédiques. Elles peuvent être aggravées par un traitement chronique, par exemple par des anticonvulsivants.

e) Autres pathologies

Parmi les néphropathies, en dehors de l'insuffisance rénale chronique qui aboutit à une ostéodystrophie rénale quelle que soit l'étiologie, face à une ostéoporose il faut avant tout rechercher une tubulopathie (acidose tubulaire classique).

Les ostéoporoses d'origine endocrinienne sont dominées par la pathologie des stéroïdes, le syndrome de Cushing, ou Cushing iatrogène par corticothérapie. L'ostéoporose est aussi fréquente au cours du syndrome de Turner.

Dans la thalassémie, l'ostéoporose est plus sévère que dans la drépanocytose. L'os spongieux y présente un aspect réticulé caractéristique, lié à l'hyperplasie médullaire. Les corticales osseuses sont amincies et l'on observe fréquemment un défaut de modelage métaphysaire, donnant un aspect en « poils de brosse » de la voûte.

D- TRAITEMENT

Le traitement de l'ostéoporose est essentiel chez l'enfant

parce que la survenue de celle-ci a des conséquences définitives sur la qualité de vie. Ce traitement est encore peu codifié en pédiatrie. Les bisphosphonates sont de plus en plus utilisés mais bien souvent très tard pour traiter les complications de l'ostéoporose.

1- Mesures préventives

La prévention primaire de l'ostéoporose passe principalement par des mesures hygiéno-diététiques : alimentation équilibrée, maintien d'un indice de masse corporelle dans les normes, activité physique suffisante, limitation des facteurs favorisants.

L'équilibre est parfois difficile à trouver entre 2 facteurs favorisants bien connus que sont l'inflammation lié à une maladie inflammatoire chronique et son traitement par corticoïdes au long cours. La prévention de l'ostéoporose passe aussi par une supplémentation vitaminocalcique dès que le risque d'ostéoporose apparaît (Ca : 1000–1200mg/j Vit D 400–800UI/j). Cette prise en charge permet de limiter la perte osseuse mais pas d'augmenter la DMO.

2- Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont les seules molécules évaluées chez l'enfant qui permettent d'augmenter la minéralisation osseuse. Ils entraînent une amélioration quantitative mais non qualitative de la trame osseuse [1].

Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate naturel qui réduisent la résorption de l'os. Ils peuvent être administrés par voie orale (alendronate) ou parentérale (pamidronate), mais ils sont très peu absorbés par l'intestin. À l'âge pédiatrique, l'administration des bisphosphonates est limitée, surtout parce que ces molécules sont retenues dans l'os pour une très longue période [24].

a) Les molécules disponibles

Les bisphosphonates sont actuellement utilisés en l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant, leur utilisation a initialement été étudiée dans le traitement de l'hypercalcémie maligne, puis des calcifications ectopiques et de l'ostéoporose. Il est habituel de les utiliser alors dans les formes sévères d'ostéoporose c'est à dire accompagnées de fractures des os longs ou de tassements vertébraux, de douleurs osseuses secondaires ou dans le cadre de maladies nécessitant la poursuite d'une corticothérapie [1]. Leur utilisation doit toujours s'accompagner d'un apport vitaminocalcique suffisant. Trois types de bisphosphonates ont fait l'objet d'études en

L'ostéoporose juvénile.

pédiatrie : le pamidronate (Arédia®) qui est le plus utilisé, l'alendronate (Fosamax®) et le zoledronate (Zométa®).

Dans les ostéoporoses, le protocole le plus employé est celui préconisé par Glorieux et al. [25] comportant des perfusions intraveineuses de 0.5–1mg/kg/j de pamidronate 3 j de suite tous les 4 mois pendant 1 an au minimum. Des résultats favorables ont été également rapportés dans l'ostéogenèse imparfaite avec un protocole utilisant une perfusion intraveineuse de pamidronate répétée à des intervalles de 3 mois [26]. Chez les nourrissons de moins de 3 ans, il est classique de faire des injections plus fréquentes et à une plus faible dose [27]. En effet le turn over osseux, plus rapide chez le petit enfant, entraîne une efficacité plus précoce, plus importante mais moins prolongée des bisphosphonates.

Parmi les effets secondaires, l'hypocalcémie, rarement symptomatique, peut s'observer dans les jours suivant l'administration intraveineuse de pamidronate ainsi que d'autres effets indésirables (fièvre, malaise, myalgies, syndrome inflammatoire). Les traitements par voie orale peuvent entraîner des troubles digestifs, jusqu'à des ulcérations œsophagiennes, gastriques ou duodénales. L'ostéomalacie n'est plus un problème avec les nouveaux bisphosphonates.

Chez l'enfant, des bandes de sclérose métaphysaire et des anomalies de tubulation, visibles radiologiquement mais disparaissant toujours après l'arrêt du traitement, ont été décrites [28,29].

Il n'y a pas, à ce jour, d'étude publiée à propos de l'utilisation du tériparatide ou du ranélate de strontium pour le traitement de l'ostéoporose chez l'enfant [14].

b) L'évaluation thérapeutique

L'évaluation de l'efficacité du traitement de l'ostéoporose chez l'enfant doit porter sur plusieurs paramètres. Il convient de surveiller régulièrement les paramètres de la croissance corporelle, taille et poids. Quant à l'évaluation par la DXA de l'effet du traitement sur la DMO, elle est rendue difficile par le fait que l'évolution de la DMO résulte des effets conjoints de la croissance, de la maladie et de son traitement. En raison des variations rapides de la DMO en période de croissance, il est souhaitable de réaliser une ostéodensitométrie de contrôle tous les ans jusqu'à la fin de la croissance, ou tant que l'affection causale reste évolutive [30]. Dans certaines situations, en particulier en cas de corticothérapie à forte dose, les contrôles pourront éventuellement être plus rapprochés.

CONCLUSION

L'ostéoporose juvénile doit être reconnue par le pédiatre, parce qu'elle peut représenter un facteur de risque significatif pour un déficit permanent de la masse osseuse à l'âge adulte. De nouvelles méthodes diagnostiques sont aujourd'hui disponibles, et bien que les traitements disponibles soient plus limités que pour l'adulte, on a maintenant la possibilité dans les cas graves d'utiliser les bisphosphonates qui ont été rapidement acceptés par la communauté pédiatrique, ce qui a permis de transformer leur qualité de vie. En revanche, le traitement de l'ostéoporose cortisonique, cause majeure de handicap chez l'enfant atteint de maladie chronique reste très insuffisant. En effet, le traitement de l'ostéoporose de l'enfant reste un sujet conflictuel du fait de la maîtrise encore délicate des outils du diagnostic et de l'absence de thérapeutique validée par une AMM.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Cimaz R., Guez S. Diagnostic et traitement de l'ostéoporose juvénile Arch Pediatr 2005 ; 12 : 585-93.
2. Moulin P., et al. Prise en charge de l'ostéoporose en pédiatrie. Hôpital La Grave, CHU de Toulouse.
3. Katzman D.K., Bachrach L.K., Carter D.R. et al. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991 ; 73 : 1332-9.
4. DePriester J.A., Cole T.J., Bishop N.J. Bone growth and mineralisation in children aged 4 to 10 years Bone Miner. 1991 ; 12 : 57-65.
5. Ralston S.H. The genetics of osteoporosis Bone 1999 ; 25 : 85-6.
6. Sentipal J.M., Wardlaw G.M., Mahan J. et al. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females Am. J. Clin. Nutr. 1991 ; 54 : 425-8.
7. Kannus P., Haasapalo H., Sankelo M. et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players Ann. Intern. Med. 1995 ; 123 : 27-31.
8. Szulc P., Joly-Pharaboz M.O., Marchand F. et al. Insulin-like growth factor I is a determinant of hip bone mineral density in men less than 60 years of age: MINOS study Calcif. Tissue Int. 2004 ; 74 : 322-9.
9. Delalande D et al. Les ostéoporoses juvéniles Arch Pediatr 2008 ; 15 ; 4 : 420-30.
10. The Writing group for the ISCD Position Development Conference.

- Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 2004;7:17-26.
11. Densitométrie osseuse chez les enfants. Kolta S, Fechtenbaum J, Roux C, editors. *La densitométrie osseuse*. Paris: Flammarion; 2005. p. 183-95.
 12. Marcelli C., *Ostéoporose de l'enfant et de l'adolescent* La Presse Médicale 2007 ; 36 ; 7-8 : 1078-83.
 13. Höglér W., Briody J., Woodhead H.J. et al. Importance of lean mass in the interpretation of total body densitometry in children and adolescents *J Pediatr* 2003 ; 143 : 81-8.
 14. Hartman C., Shamir R., Eshach-Adiv O. et al. Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy X-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 981-5.
 15. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta *Lancet* 2004 ; 363 : 1377-85 [cross-ref]
 16. Sochett E.B., Makitie O. Osteoporosis in chronically ill children *Ann Med* 2005 ; 37 : 286-94.
 17. Mazziotti G., Angeli A., Bilezikian J.P. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update *Trends Endocrinol Metab* 2006 ; 17 : 144-9.
 18. Canalis E. Clinical review 83: Mechanism of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996 ; 81 : 3441-7.
 19. Ward L.M. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness *Horm Res* 2005 ; 64 : 209-21.
 20. Cowan F.J., Warner J.T., Dunstan F.D. et al. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia *Arch Dis Child* 1997 ; 76 : 325-9.
 21. Hartman C., Hino B., Lerner A. et al. Bone quantitative ultrasound and bone mineral density in children with celiac disease *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004 ; 39 : 504-10.
 22. Pazianas M., Butcher G.P., Subhani J.M. et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long-term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake *Osteoporos. Int.* 2005 ; 16 : 56-63.
 23. Shoemaker L.R. Expanding role of bisphosphonate therapy in children *J. Pediatr.* 1999 ; 134 : 264-67.
 24. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H. et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 947-52.
 25. Steelman J., Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusion *J Pediatr* 2003 ; 142 : 417-423.
 26. Plotkin H., Rauch F., Bishop N.J. et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under three years of age *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 1846-50.
 27. Brumsen C., Hamdy N.A., Papapoulos S.E. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton: studies of young patients with severe osteoporosis *Medicine (Baltimore)* 1997 ; 76 : 266-83.
 28. Van Persijn van Meerten E.L., Kroon H.M., Papapoulos S.E. Epiphyseal and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates *Radiology* 1992 ; 184 : 249-54.
 29. Bianchi ML. How to manage osteoporosis in children? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:991-1005.