

Epilepsie et ostéoporose – en particulier chez les personnes avec polyhandicap

Dr. H. Baier

Médecin-chef du service de
l'épileptologie
ZfP – Wurtemberg sud

Le squelette humain peut, tout selon les conditions dominantes, survivre à des millénaires



- Il n'est pourtant pas un roc imperturbable...
- mais un organe dynamique.

Les os de l'être humain – un organe dynamique

- La matière osseuse est très bien vascularisée.
Le cartilage par contre n'en est pas.
- En conservant la forme, une transformation permanente se déroule dans l'interne.
 - Le squelette est défini intra-utérin.
 - La croissance se manifeste pendant l'enfance et l'adolescence.
 - La densité maximale se montre de 25 à 30 ans.
 - Après l'âge de 35 – bilan négatif des os avec une perte de masse d'environ 1% par an. (déterminé génétiquement)
- L'os montre comme le muscle lui aussi une adaptation fonctionnelle par
 - une hypertrophie (phase active)
 - une atrophie (phase inactive)

L'ostéoporose

Définition du mot

- ὀστέον „os“
- πώρος „tuf“

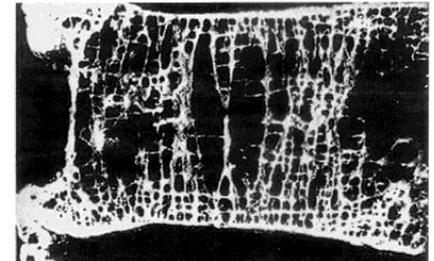
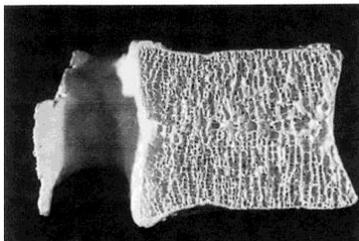
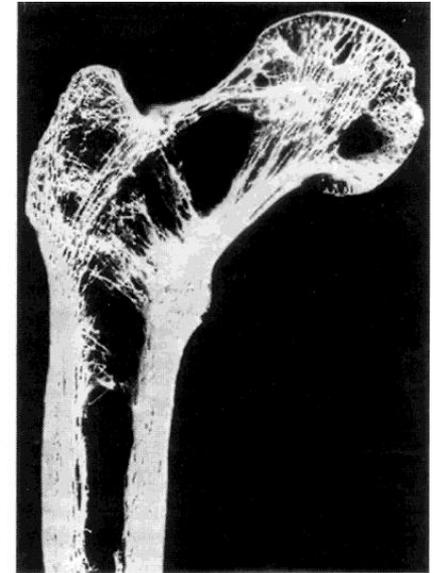
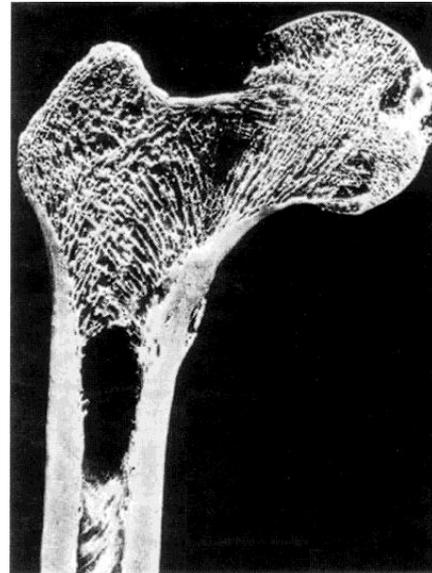
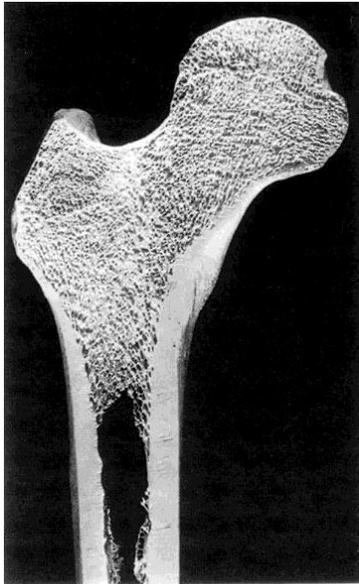


Beispiel eines sehr grob und offenporigen Vulkanischen Gesteins
dem sogenannten Tuffstein

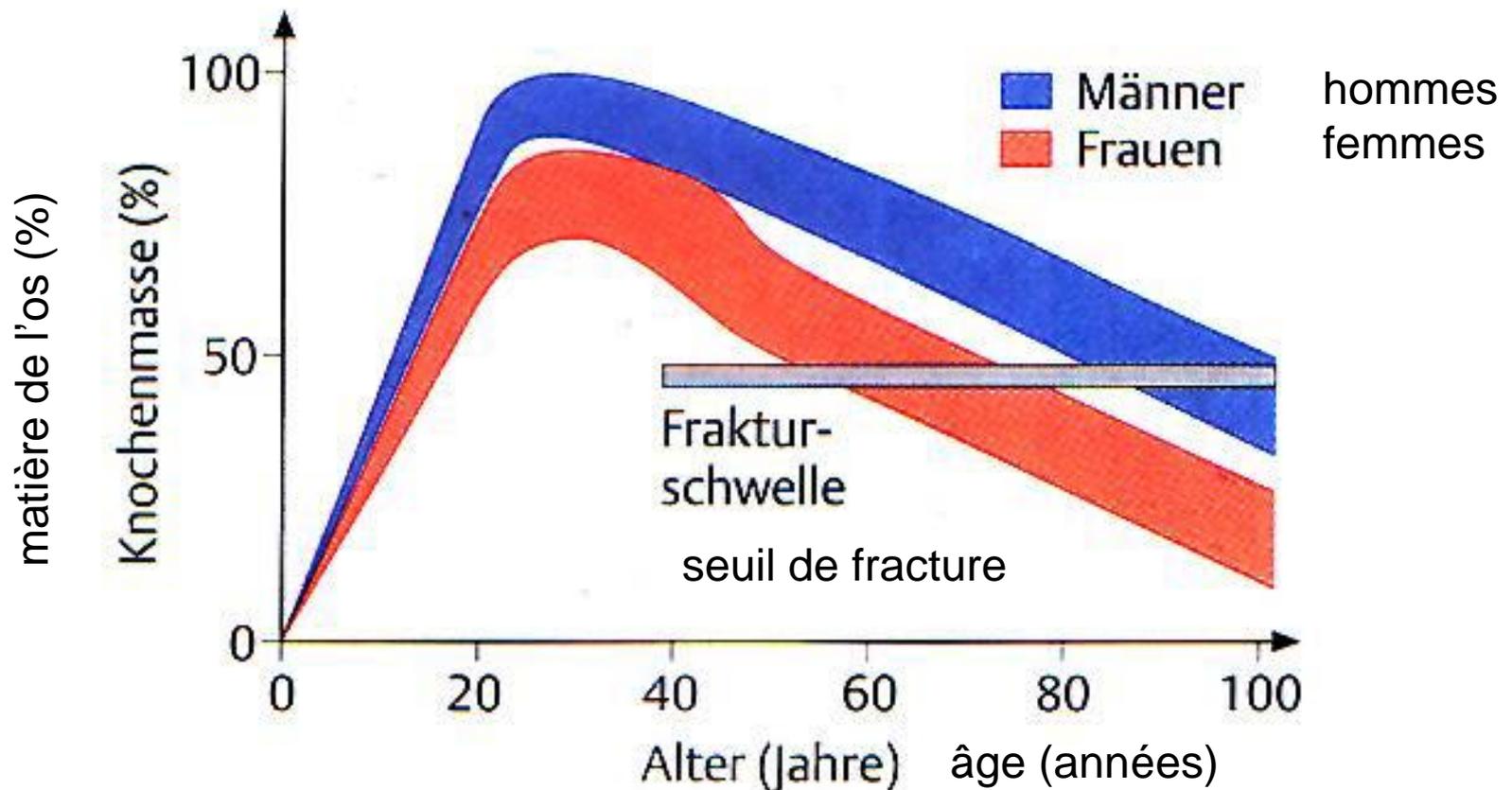
L'ostéoporose

Définition du mot

- structure normale de l'os
- structure d'une ostéoporose



Evolution de la masse osseuse (statut normal)



L'ostéoporose

Définition du mot

- «L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse et par une aggravation de la micro-architecture du tissu osseux, ce qui augmente la fragilité de l'os et donc les fractures de mêmes.»
- Une ostéoporose se manifeste, si la densité minérale osseuse (méthode DXA) montre un écart-type de 2.5 au dessous de la moyenne statistique de femmes avant la ménopause.
(=T-Score <2.5)

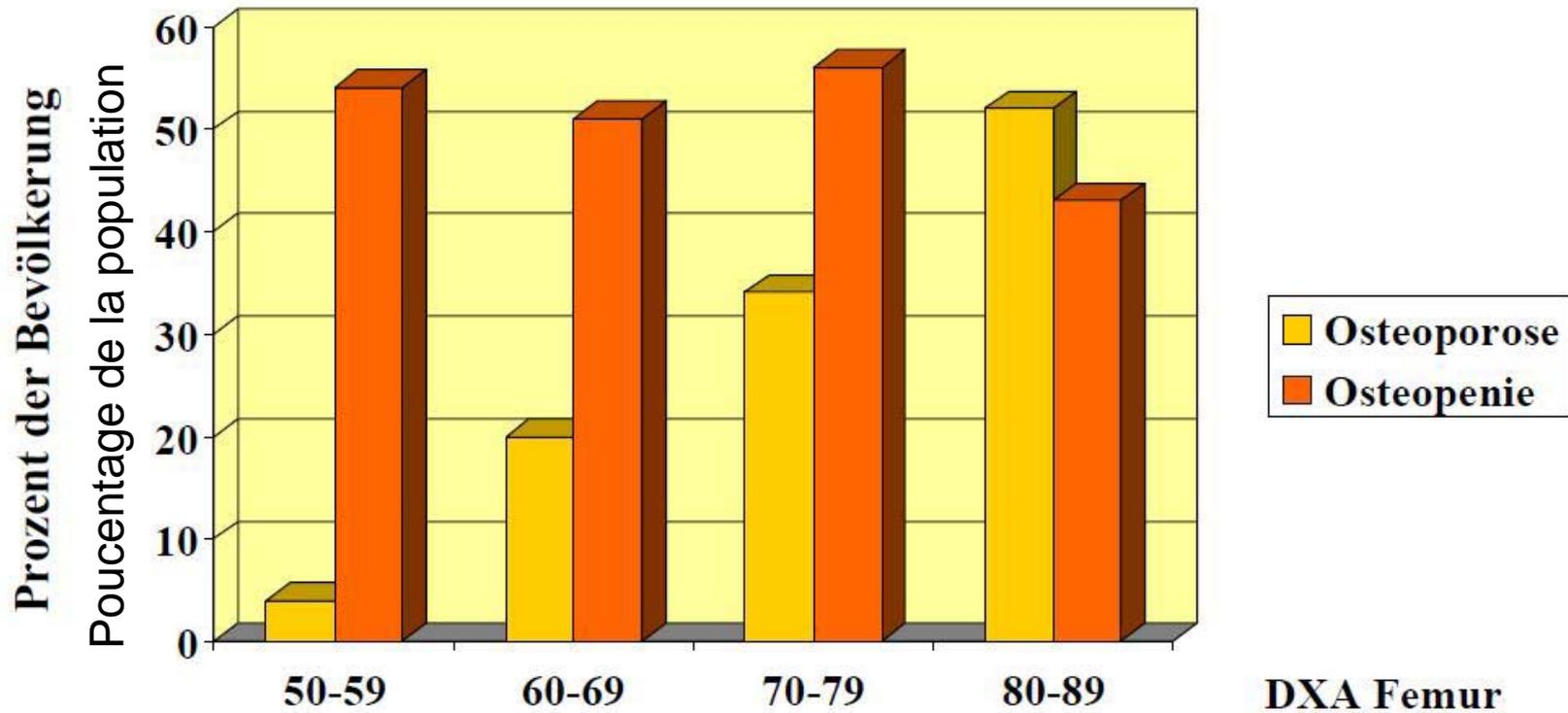
La mesure de la densité minérale osseuse par DXA

- DXA = Dual Energy X-ray Absorptiometry
- deux rayons de différente intensité (38 et 70 keV) pour représenter le squelette
- la teneur en minéraux osseux peut être calculé par les rayons absorbés
- en utilisant deux rayons de différente intensité, la résorption des parties molles peut être calculée = densité minérale osseuse (BMD = bone mineral density)
- haute validité, haute précision des mesures
- Irradiation de 10 à 50 μSv
(irradiation naturelle $>100 \mu\text{Sv} / \text{mois}$)

Niveaux de gravité de l'ostéoporose

- niveau de gravité 0:
T-score entre -1 et -2.5 SD (= ostéopénie)
- niveau de gravité 1: (= ostéoporose)
T-score \leq -2.5 SD, pas de fractures
- niveau de gravité 2: (= ostéoporose manifestée)
T-score \leq -2.5 SD, fractures des vertèbres
- niveau de gravité 3:
T-score \leq -2.5 SD, fractures extra-vertèbres

Epidémiologie de l'ostéoporose



Prévalence de l'ostéopénie / de l'ostéoporose

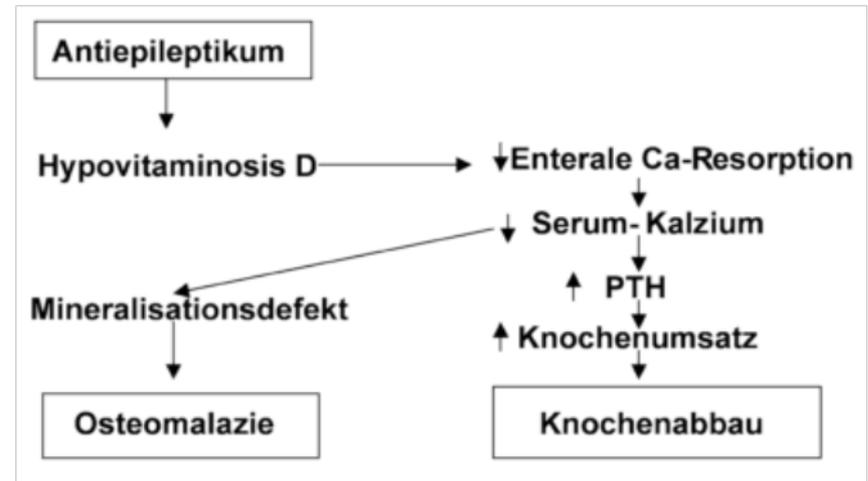
L'ostéoporose

Les facteurs de risque

- la présence d'antécédents d'ostéoporose dans la famille
- le sexe féminin
- l'âge
- la grossesse et l'allaitement
- l'absence d'activité physique
- une activité sportive excessive
- un faible poids (BMI <20)
- le tabac, l'alcool et le café
- des facteurs nutritionnels (absorption de calcium insuffisante)
- des produits de protection solaire
- médicaments

Y a-t-il une ostéopathie antiépileptique?

- Des premiers rapports sur les ostéomalacies et les rachitismes chez les adolescents après une thérapie AED pluriannuelle. Les ados y ont très bien réagi.



- Mécanisme pathologique admis: altération du métabolisme de la vitamine D par une induction du système du cytochrome hépatique P450.

Des dates concernant l'ostéopathie, l'épilepsie et l'AED

- Par expériences sur les animaux:
Phénobarbital n'as pas d' effet essentiel sur la biotransformation de la vitamine D.
- Différentes recherches montrent une régression dramatique de la densité minérale osseuse après les thérapies à long terme avec Valproat.
- Carbamazépine ne mène pas à une ostéopénie liée à la vitamine D.

Bilan sur la cohérence entre l'ostéopathie, l'épilepsie et l'AED

- Pas de risque augmenté essentiellement chez les patients sous thérapie antiépileptique:
 - pas d'inconvénances corporelles ou mentales
 - pas de différences chez les habitudes des groupes témoin saines
- Il faut se rendre compte que le métabolisme des os peut être perturbé à cause d'une thérapie AED.
- Les relations semblent être complexes et multifactorielles.

Est-ce l'épilepsie ou le traitement avec AED un facteur de risque pour une ostéoporose?

- Une épilepsie respectivement une thérapie avec antiépileptiques peut être un facteur de risque fort pour des fractures non seulement chez les femmes mais encore chez les hommes. (le risque relatif pour toutes les fractures est à deux fois plus haut, pour les fractures proximales du fémur de cinq à six fois plus haut)
- Il n'y a pas de rapports décrivant un risque augmenté pour une fracture du fémur à cause d'une prise de pilles antiépileptiques hors d'une indication d'épilepsie. Voilà pourquoi le facteur de risque «antiépileptique» ne devrait concerner que des personnes ayant une épilepsie.

Des personnes avec polyhandicap ayant une épilepsie et une ostéoporose

- risque augmenté possible à cause:
 - d'un déficient nutritionnel avec un surpoids ou un poids insuffisant, une sédentarité, une médication chronique, en particulier AED
 - d'une exposition insuffisante au soleil et d'une information incomplète
- sur l'incidence de l'ostéoporose chez les personnes avec polyhandicap et épilepsie il y a toujours peu d'études

Coppola G et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy.

- Comparaison des enfants, des ados et des adultes (âgés de 3 à 25 ans) avec
 - épilepsie
 - épilepsie en association avec une parésie cérébrale et / ou un niveau d'intelligence diminué
- n = 96
- groupe témoin: 63 enfants sains
- dont 48,9 % (n = 47) ayant des parésies cérébrales
- et 68,7 % (n = 66) ayant un niveau d'intelligence diminué

Coppola G et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy.

Table 2. Comparison of the clinical parameters in epilepsy patients with normal and abnormal bone mineral density (BMD)

	Normal BMD	Abnormal BMD
No. of patients	40 (41.7%)	56 (58.3%)
Sex	25 f, 15 m	21 f, 35 m
BMI (mean value, range)	22.88 (11.8–31.05)	18.28 (9.97–28.73)
Mean age (years)	11.7 (3–25)	11.30 (3–21)
Mean duration of AED therapy (years)	7.2 (2–20)	8.5 (1–19)
Cerebral palsy	14 (35%)	33 (58.9)
Tetraplegia	4 (28.6%)	19 (57.6)
Hemiplegia	5 (35.7%)	5 (15.1%)
Diplegia	4 (28.6%)	2 (6.1%)
Dyskinetic/spastic	1 (7.1%)	7 (21.2%)
Autonomous gait	32 (80%)	25 (44.6%) ^a
Mental retardation	20 (50%)	46 (82.1%) ^b
Mild	7 (35%)	9 (19.6%)
Moderate	6 (30%)	7 (15.2%)
Severe/profound	7 (35%)	30 (65.2%) ^c
Monotherapy (36)	20 (55.5%)	16 (45.5%)
Polytherapy (60)	20 (33.3%)	40 (66.7%)
2 drugs	7 (35%)	13 (32.5%)
>2 drugs	13 (65%)	27 (67.5%)
Prepuberty	25 (62.5%)	32 (57.1%)
Puberty	15 (37.5%)	24 (42.9%)

^ap = 0.005; ^bp = 0.009; ^cp = 0.005.

AED, antiepileptic drug; BMI, body mass index.

Coppola G et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy.

Résultats de l'étude:

- densité osseuse réduite chez 56 patients (58,3 %), dont
 - 42 (75%) avait une ostéopénie et 14 (25%) avait une ostéoporose
- avec une densité osseuse réduite, on a trouvé des corrélations significantes, si
 - les patients ne pouvaient pas marcher
 - on y avait des patients avec une intelligence diminuée
 - la durée de la thérapie AED était longue
 - Topiramate était utilisé pendant la thérapie
 - les patients avaient peu d'activité physique

L'épilepsie et l'ostéoporose chez les personnes avec polyhandicap

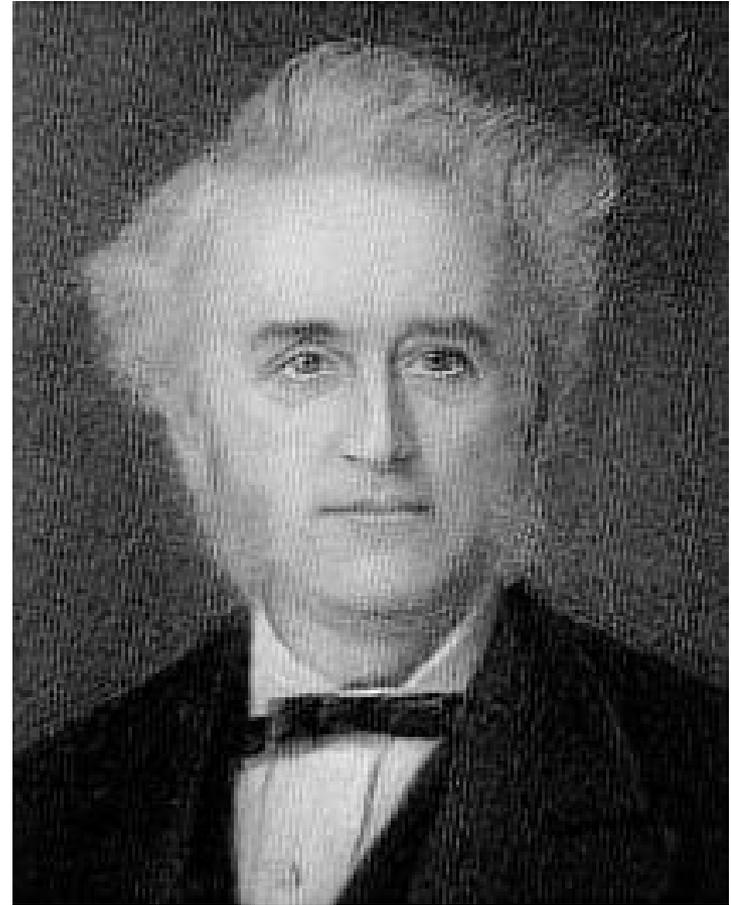
Chez les personnes avec polyhandicap et épilepsie il faut bien penser qu'un syndrome génétique avec un risque élevé d'une ostéoporose peut bien être socialisé.

Des syndromes avec une association à l'épilepsie et l'ostéoporose

- le syndrome de Down
- le syndrome de Rett
- casuistique: une patiente avec le syndrome Wolf-Hirschhorn et une ostéoporose

Le syndrome de Down

- **John Langdon Haydon Langdon-Down** (1828-1896) était le premier à décrire le syndrome de dysmorphie. Il était le chef de médecine d'un foyer pour personnes avec handicap mental. («Asylum for Idiots at Earlswood in Surrey»)



Le syndrome de Down

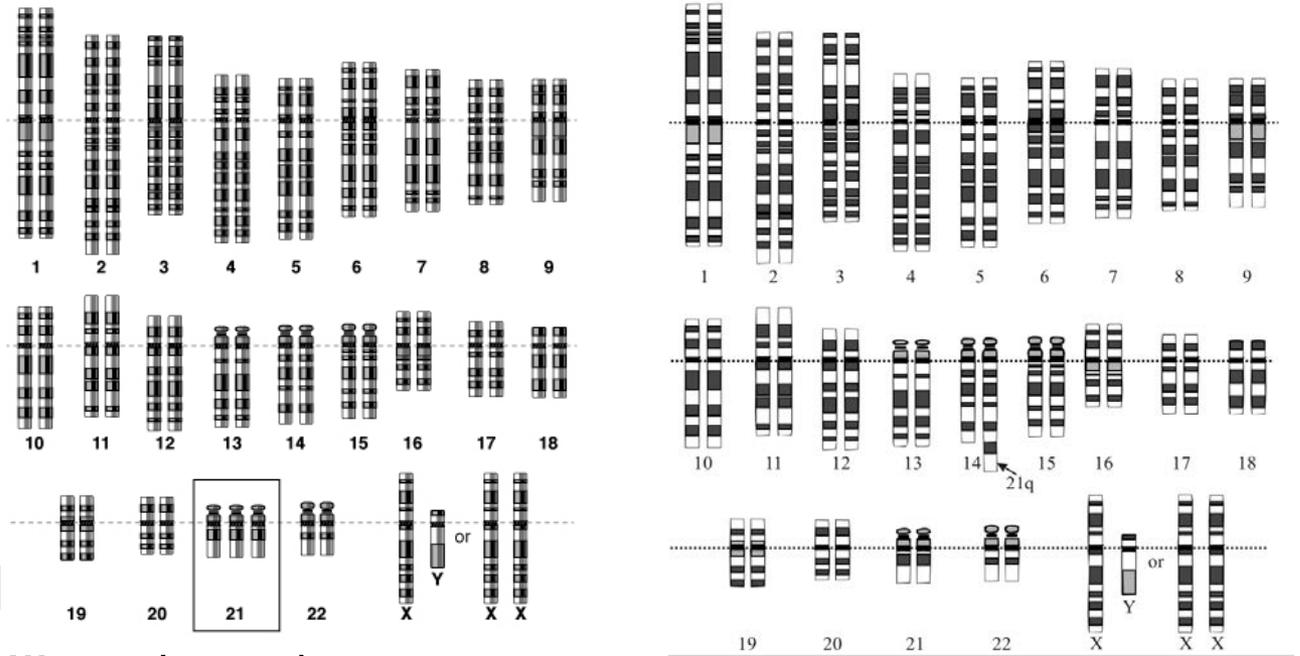
base chromosomique



Le pédiatre et généticien français **Jérôme Lejeune** (1926-1994) décrit en 1959 le fait qu'on trouve chez les personnes ayant le syndrome de Down 47 chromosomes.

Le syndrome de Down

base chromosomique



- Trisomie 21

- trisomie libre (95%)

- translocation (5%)

- 2-4% de personnes avec le syndrome de Down ont une trisomie en mosaïque

Le syndrome de Down

les caractéristiques cliniques

- dysmorphie faciale
 - microcéphalie
 - axe paupière montante
 - des petites oreilles basses et dysplastiques
 - hypoplasie de face
 - macroglossie
- perturbation du développement mental
- rides à 4 doigts, lacunes de pieds , bradydactylie
- malformation cardiaque
- sténose du tube gastro-intestinal
- hypotonie musculaire
- petite taille postnatale

Le syndrome de Down et l'ostéoporose

- van Allen MI, Fung J, Jurenka SB, Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome
- British Columbia provincial residential center Woodlands
- étude prospective sur 12 ans
- 38 patients avec le syndrome de Down
 - 18 patients étant plus jeunes que 50 ans
 - 20 patients étant plus vieux que 50 ans
- tous les problèmes de santé ont été saisis
- l'ostéoporose avec
 - une fracture des os longs 55%
 - des fractures des corps vertébraux 30%

Le syndrome de Rett

Connaissez-vous une petite fille, qui...

- a subi une naissance normale et une évolution sans perturbations pendant les premiers mois?
- n'a pas continué le développement attendu chez un enfant de 6 à 18 mois?
- a perdu ses facultés de marcher et de parler?
- a l'air tout normal mais dont les mouvements coordonnés de la main ont été remplacés par des mouvements répétitifs stéréotypés?

OUI? Alors, cette petite fille pourrait être l'une des quelques 50 fillettes qui attrapent chaque année le syndrome de Rett en Allemagne.

Première description par Andreas Rett

«Un jour du printemps de l'an 1965, deux mères étaient assises dans la salle d'attente tenant leurs enfants sur les genoux. Les deux enfants se balançaient et leurs mères tenaient leurs mains. Je connaissait très bien les deux enfants qui ont été traités pour des crises d'épilepsie. Ce matin-là, je suis passé plusieurs fois devant eux et par hasard, elles ont lâché les mains de leurs enfants.

Immédiatement, les enfants ont mis ensemble leurs mains et ils ont commencé à faire des mouvements de lavage presque identiques. J'ai demandé aux mères de ne pas arrêter ces mouvements. J'ai été surpris de la ressemblance: ils avaient le même regard, la même expression, les mêmes muscles faibles et les mêmes mouvements stéréotypés des mains.

Les heures de frottement et de pétrissage des mains devant la poitrine ou à la bouche sont l'un des fondements du diagnostic.»

(Extrait du Wiener Zeitung selon un rapport publié par Friedrich Katscher le 05.11.1999)

Le syndrome de Rett

la génétique

- gene map locus: Xq28
- mutation in the gene encoding methyl-CpG-binding protein-2 (MECP2)
- a severe, atypical form of Rett syndrome caused by mutation in the CDKL5 gene
- congenital variant of Rett syndrome, which is caused by mutation in the FOXP1 gene on chromosome 14q13
- neurodevelopmental disorder that occurs almost exclusively in females
- rarely, classically affected males with somatic mosaicism or an extra X chromosome have been described Moog, U. et al. Neurodevelopmental disorders in males related to the gene causing Rett

Le syndrome de Rett

l'évolution clinique

- trouble du développement avec une manifestation pendant les 6 premiers mois jusqu' à l' âge de 3 ans, souvent jusqu' à 18 mois
- période prénatale et néo-natale apparemment normale
- développement psychomoteur apparemment normal jusqu' à la manifestation du syndrome
- le syndrome de Rett évolue en 4 stades

Le syndrome de Rett

stade 1

- le stade de stagnation
 - un développement ralenti ou même une stagnation
 - le périmètre crânien diminue par rapport au développement normal
 - l'attention et l'activité des enfants diminuent également
 - les enfants montrent un désintéressement aux jouets présentés
 - un faible contact visuel
- durée du stade 1: plusieurs mois

Le syndrome de Rett

stade 2

- le stade de régression
 - régression des capacités motrices et de communication
 - manifestation des stéréotypies manuelles
 - la régression peut se manifester en peu de semaines, parfois même en peu de jours
 - retrait social et émotionnel
 - avec l'environ, peu de contact est possible
 - des hurlements inattendus
 - épilepsie
- durée du stade 2: des semaines ou des mois
- les symptômes psychiatriques peuvent être interprétés de façon erronée comme un autisme

Le syndrome de Rett

stade 3

- le stade de stabilisation apparente pseudo-stationnaire
 - régression des manifestations autistiques
 - irritabilité faible
 - grincement de dents
 - des stéréotypies manuelles apparaissent
 - les attaques d'épilepsie augmentent
 - apraxie
 - ataxie
 - syndrome pyramidal
 - régression motrice lente
 - respiration irrégulière avec des phases tachypnoïques et des apnées
- durée du stade 3: des années

Le syndrome de Rett

stade 4

- le stade de la détérioration de la motricité
 - des attaques d'épilepsie moins sévères
 - la fonction motrice se détériore
 - faiblesse et amaigrissement
 - scoliose progressive
 - détérioration de la motricité avec perte de la marche
 - troubles trophiques des mains et des pieds
- durée du stade 4: des années

Le syndrome de Rett et l'ostéoporose

- avec la cyphoscoliose, souvent une ostéoporose se manifeste
- cause possible: la mutation MECP2 qui provoque un défaut de développement du squelette

Le syndrome de Wolf-Hirschhorn

- description indépendante en 1965 par Ulrich Wolf (*1933) et Kurt R. Hirschhorn (*1926)
- syndrome de dysmorphie avec une haute létalité pendant les premières années de vie
- cause: une délétion terminale du bras court du chromosome 4

Le syndrome Wolf-Hirschhorn

les symptômes cliniques principaux

- retard de croissance intra utérin
- retard de croissance post natal, dystrophie
- microcéphalie
- épicanthe, ptosis, strabisme, hypertélorisme, glaucome
- asymétrie faciale, glabelle proéminente, nez large et cassé, philtrum court
- fente labio-maxillo-palatine, coins de la bouche tombants, micrognathie
- oreilles dysplasiques
- déficience cardiaque
- manifestations rénales, kryptorchisme, hypospadias
- varus
- retardement psychomoteur sévère
- hypotonie musculaire
- crises d'épilepsie

Le syndrome Wolf-Hirschhorn

le développement

- dès la naissance trop maigre et avec microcéphalie
- après la naissance, les retards de croissance continuent
- le développement mental est principalement retardé
- bien la moitié apprend à s'asseoir
- au maximum un tiers apprend à marcher
- 20% des cas auront un faible développement de la langue (quelque mots)
- 85% des cas auront une épilepsie difficile à gérer

Casuistique: patiente avec le syndrome de Wolf-Hirschhorn et l'ostéoporose

- patiente âgée de 45 ans
- grandeur: 135 cm, poids: 26 kg, BMI: 14
- premières crises d'épilepsie à l'âge de 5 mois, traitement initial avec PB
- jusqu'à l'âge de 33 ans (1998), elle était partiellement libre des crises, même sans AED
- en 1998 premier «status epilepticus», après de nouveau sans crise pendant 5 ans
- depuis 2003 VPA
sous VPA 2006 et 2007 STE -> combinaison avec LEV
- en 2009 de nouveau un STE, pas de gérer, même pas avec 6 mg Tavor i.v. (!!)-> DPH, après changement à DPH et LEV
- en 2010, le niveau du DPH était sous 26 mg/l, de nouveau STE
- sémiologie des crises épileptiques: bras droit focal clonique avec une généralisation secondaire, une parésie de Todd (post-ictale)
- à cause des fractures répétées en 2007: analyse médicale DXA t=-3,3

Bilan

- l'ostéoporose est un problème clinique important chez beaucoup de personnes avec handicap
- une épilepsie, respectivement son traitement peuvent augmenter le risque d'une ostéoporose
- la raison d'un handicap peut aussi impliquer un risque supplémentaire d'ostéoporose
- pour les personnes avec handicap on ne trouve pas des conseils reconnus concernant le diagnostic, la prophylaxie et la thérapie

Diagnostic et stratégie de traitement pour les patients du foyer au centre d'épilepsie suisse

Dr. Sandra Ohle (en accord avec la rhumatologie de l'hôpital universitaire)

- une analyse annuelle au laboratoire pour tous les patients
- électrolytes et phosphate, statut de protéine et d'électrophorèse, 25-OH-Vit D3
- en outre un calcul du risque absolu de fracture à l'aide du tool FRAX (validé par la WHO), avec un risque d'ostéodensitométrie de 10-15%
- tool d'ostéoporose de la société suisse de rhumatologie (SSR) (<http://www.osteorheuma.ch/top/>)

Risikorechner

Bitte beantworten Sie die untenstehenden Fragen für die Berechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur

Land: **Deutschland** Name / ID: Mehr zu den Risikofaktoren 

Fragebogen:

1. Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum
Alter: Geburtsdatum: J: M: T:

2. Geschlecht Männlich Weiblich

3. Gewicht (kg)

4. Körpergröße (cm)

5. Vorausgehende Fraktur Nein Ja

6. Hüftfraktur eines Elternteils Nein Ja

7. Gegenwärtiges Rauchen Nein Ja

8. Glukokortikosteroide Nein Ja

9. Rheumatoide Arthritis Nein Ja

10. Sekundäre Osteoporose Nein Ja

11. Alkohol 3 und mehr Einheiten Nein Ja

12. Knochenmineraldichte (g/cm²)
Auswahl DXA

Diagnostic et stratégie de traitement pour les patients du foyer au centre d'épilepsie suisse

Dr. Sandra Ohle (en accord avec la rhumatologie de l'hôpital universitaire)

- prophylaxie pour tous les clients
 - substitution de la vitamine D3 (800 IE) et 1 g de calcium par jour
 - en outre 1x/an après une valeur de 25-OH vit. D3 dans le sang (des amp. à 300'000 IE à boire avec les repas)
- le taux de vitamine D3 devrait être $> 30 \mu\text{g/l}$ (conversion en nmol/l valeur $\times 2,496$)
- charger régulièrement le squelette
- améliorer la nourriture (assez de protéines, beaucoup de calcium)

Diagnostic et stratégie de traitement pour les patients du foyer au centre d'épilepsie suisse

Dr. Sandra Ohle (en accord avec la rhumatologie de l'hôpital universitaire)

- Chez une ostéoporose relevée par une ostéodensitométrie, une thérapie supplémentaire aux bisphosphonates ou Denosumab est indiquée:
 - Alendronat per os 1x/semaine
 - Ibandronat iv. tous les 3 mois
 - Denosumab sc. tous les 6 mois

L'examen de DXA – quand?

- „Measurements of bone density should be taken regularly in patients at risk of developing osteoporosis.”
- Mes expériences avec une patiente de 29 ans:
 - trisomie 21
 - retard mental léger
 - une manque d'acide folique
 - un déficit en vitamine D
 - résultat du qCT: «Les valeurs du BMD (densité minérale osseuse) sont entre la simple et la double dispersion du nombre de la norme de la fonction des catégories d'âge et du sexe (Z= -1,63).»
Interprétation: Voilà pourquoi le résultat est à la limite. Après environ six mois, un contrôle des résultats est indiqué.
 - le centre d'ostéoporose à Ottobeuren: «Actuellement pas d'indications justificatives pour une mesure de BMD.»

Quo vadis?

- La constellation d'un (poly-)handicap – une épilepsie – un traitement anticonvulsif – et un manque de vitamine D devient un point de mire et représente une haute pertinence pour les personnes concernées.
- Au fait, si le diagnostic de l'«ostéoporose» est établi, c'est déjà trop tard.
- Il est nécessaire d'établir un processus diagnostique rationnel et de constituer des stratégies préventives pour les patients à risque.