



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Facteurs prédictifs de fractures pathologiques chez les enfants transplantés du foie : une étude de cohorte rétrospective

Astolfi, Damiano

How to cite

ASTOLFI, Damiano. Facteurs prédictifs de fractures pathologiques chez les enfants transplantés du foie : une étude de cohorte rétrospective. Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:181262

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:181262>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:181262](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique
Département de la femme, de l'enfant
et de l'adolescent (DFEA)
Service de chirurgie pédiatrique

Thèse préparée sous la direction de la Professeure Barbara E. Wildhaber

" Facteurs prédictifs de fractures pathologiques chez les enfants transplantés du foie : une étude de cohorte rétrospective "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Damiano ASTOLFI
de
Genève (GE)

Thèse n° 11254

Genève
2024

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Damiano ASTOLFI

originaire de Genève (GE), Suisse

Intitulée :

Facteurs prédictifs de fractures pathologiques chez les enfants transplantés du foie : une étude de cohorte rétrospective

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 4 novembre 2024

Thèse n° **11254**

Antoine Geissbühler

Doyen



N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des Matières

REMERCIEMENTS	3
INTRODUCTION	4
La transplantation hépatique.....	4
La transplantation hépatique pédiatrique.....	6
L'atrésie des voie biliaires.....	8
Risque de fracture après transplantation hépatique – population adulte.....	10
Risque de fracture après transplantation hépatique – population pédiatrique	12
INTRODUCTION À LA PUBLICATION.....	17
ARTICLE	19
DISCUSSION	29
CONCLUSION.....	32
BIBLIOGRAPHIE	33

Remerciements

Je remercie sincèrement ma directrice de thèse, la Professeure Barbara Wildhaber, pour sa disponibilité, ses précieux conseils ainsi que son soutien indéfectible tout au long de ce travail.

Je souhaite également exprimer ma gratitude envers mes co-auteurs, la Docteure Nathalie Rock ainsi que le Professeur Dimitri Ceroni, pour leurs précieuses contributions sans lesquelles cette thèse n'aurait pu aboutir.

Enfin, je remercie ma fiancée Sarah qui m'a soutenu tout au long de ce parcours. Merci pour tes encouragements constants et ton soutien inestimable.

Introduction

La transplantation hépatique

En 1963 a eu lieu la première transplantation hépatique (TH) au monde réalisée par l'équipe de Starzl et al. sur un enfant de 3 ans, cette première tentative s'est soldée par le décès de l'enfant en raison d'une hémorragie (1). En Suisse, la première TH, chez un adulte, a eu lieu en 1983 à l'Inselspital de Berne (2).

Initialement, les transplantés du foie recevaient le même schéma d'immunosuppression que celui utilisé dans la transplantation rénale, composé d'azathioprine et de corticostéroïdes et présentaient un très faible taux de survie (3).

En 1979, pour la première fois, la cyclosporine a été utilisée comme immunosuppression sur une cohorte de 34 transplantés dont 2 TH (4). L'utilisation de la cyclosporine dès les années 1980 a grandement amélioré la survie des patients, augmentant également le nombre de TH réalisées mondialement (5).

En 1990, le tacrolimus fait son apparition dans l'arsenal des thérapies immunosuppressives, d'abord utilisé chez les patients souffrant de rejet sous immunosuppresseurs conventionnels, de par son profil d'efficacité et de sécurité, il deviendra rapidement l'immunosuppresseur de première intention

en TH (3,6,7). La survie actuelle des patients ayant eu une TH se situe entre 80% et 90% à un an (3). La figure 1 illustre ces différentes étapes historiques.

Actuellement, l'un des défis majeurs auxquels fait face le domaine de la TH est le manque d'organes par rapport au nombre de patients en liste. En novembre 2023, aux Etats-Unis, 8'824 TH avaient été réalisées depuis le début de l'année et 10'111 patients étaient inscrits en liste d'attente (8). En Suisse, au courant de l'année 2023, 146 TH ont été réalisées et 280 personnes étaient inscrites sur la liste d'attente au 31 décembre (9,10). Le temps d'attente médian pour un foie s'élevait à 220 jours pour les patients transplantés courant 2022 (9).

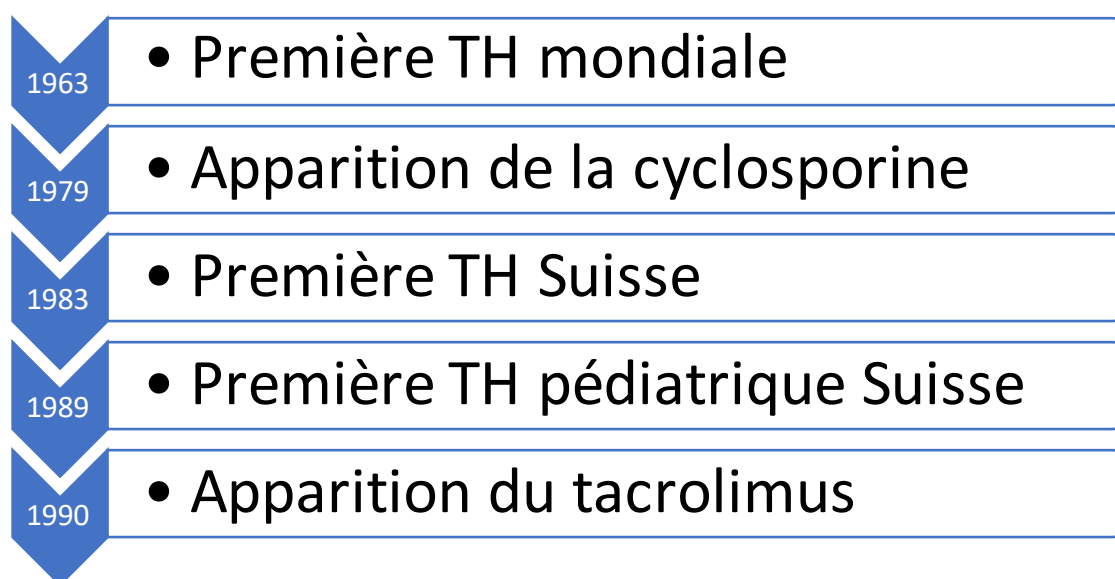


Figure 1 : Transplantation hépatique (TH), repères temporels

La transplantation hépatique pédiatrique

En pédiatrie, en cas d'insuffisance hépatique terminale ou de complications majeures d'une hypertension portale, la TH est le traitement de choix lorsque les risques de mortalité du foie natif dépassent ceux associés à la transplantation. Actuellement, presque aucun enfant ne décède sur liste d'attente grâce au développement des techniques de prélèvement de foie partiel cadavérique et vivant (11,12). Les améliorations dans le domaine de la TH ont mené à d'excellents taux de survie chez les enfants receveurs avec la plus part des centres affichant des taux supérieurs à 90% à un an et 80% à cinq ans (11). Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, le taux de survie actuarielle des patients pédiatriques est à 90.8%. Cela entraîne un intérêt grandissant dans l'amélioration de la qualité de vie des patients transplantés du foie, impliquant une prévention adéquate des complications pouvant survenir avant et après la TH.

Les indications à la TH pédiatrique concernent principalement, par ordre croissant :

1. Les maladies cholestatiques : incluant les maladies des voies biliaires extra-hépatiques principalement représentées par l'atrésie des voies biliaires (AVB) ainsi que les maladies intra-hépatiques telles que le

syndrome d'Alagille, la cholangite sclérosante et les cholestases intrahépatiques progressives familiales,

2. Les maladies métaboliques : telles que maladie de Wilson, le déficit en alpha-1-antitrypsine et les glycogénoses, et autres,
3. Les insuffisances hépatocellulaires aiguës,
4. Les tumeurs hépatiques (11,12).

En Suisse, la TH pédiatrique est centralisée au Centre Suisse du Foie et de l'Enfant aux Hôpitaux Universitaires de Genève. La première TH pédiatrique du pays y a été réalisée en 1989 par la Professeure Claude Le Coultre et son équipe. Entre 8 et 12 transplantations y sont réalisées annuellement (13). Entre 2005 et 2020, parmi la cohorte de patients inclus dans la présente étude, la maladie cholestatique figure en tête de liste des indications à la TH, l'AVB représentait à elle seule 49,5% des indications (figure 2).

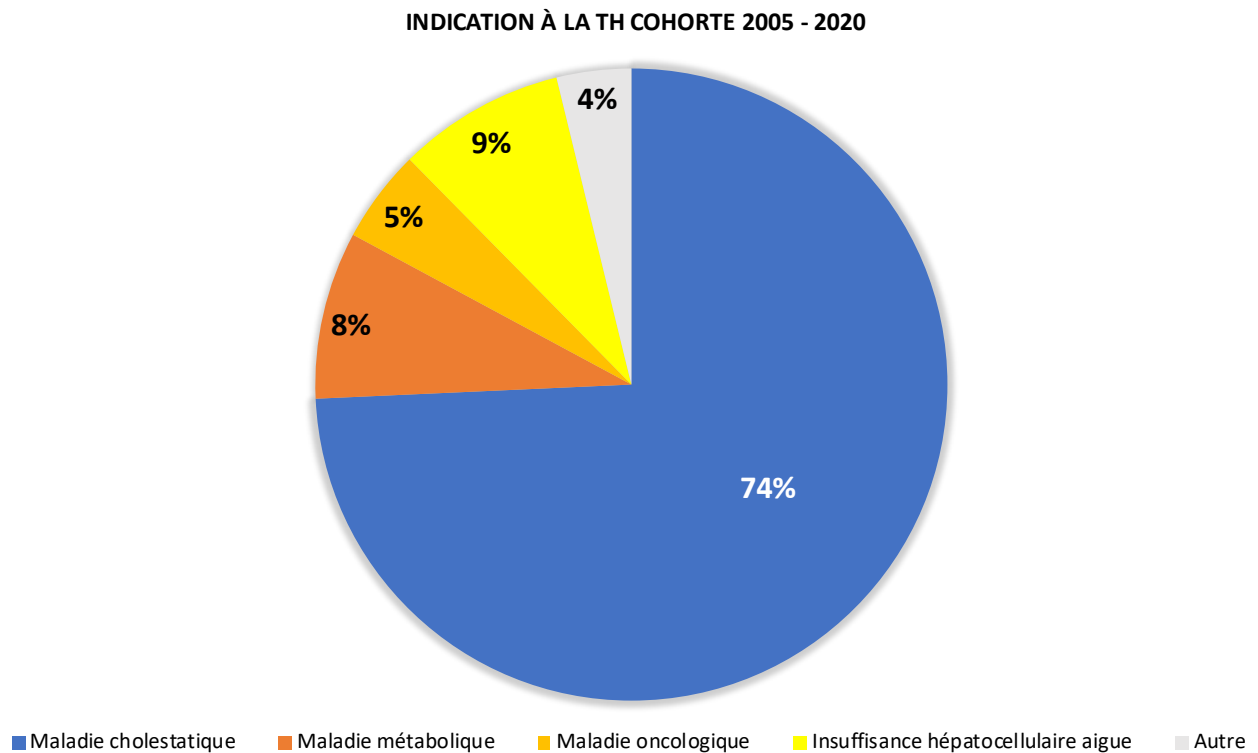


Figure 2 : Indication à la transplantation hépatique (TH) chez l'enfant, cohorte 2005-2020

L'atrésie des voies biliaires

L'atrésie des voies biliaires est une atteinte des voies biliaires (cholangiopathie) aussi bien intra- que extra-hépatiques (14,15). Son incidence s'élève à 1 sur 15'000 à 20'000 naissances en Europe (16). Elle se caractérise par une occlusion ou l'absence de connexion des voies biliaires extra-hépatiques en la présence de voies biliaires intra-hépatiques présentant un embranchement atypique. Dans la littérature anglophone trois types d'AVB sont décrits (15,16). L'AVB de type III est l'entité la plus fréquente et concerne plus de 90% des cas, elle est caractérisée par une oblitération complète des voies biliaires du hile hépatique

et des voies biliaires extra-hépatiques (15). L'origine précise de l'AVB est inconnue et multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, infectieux, inflammatoires et toxiques (14–16). En clinique, l'AVB est d'installation progressive et est caractérisée par une jaunisse en la présence de selles décolorées et d'urines foncées chez un enfant autrement en bonne santé (16). Les examens de laboratoires révèlent une hyper-bilirubinémie conjuguée et une perturbation des tests hépatiques avec notamment dans la majorité des cas une élévation de la γ -glutamyl transférase, en règle générale la fonction hépatique est préservée (15). Le diagnostic est habituellement confirmé par une cholangiographie (15,16). Une opération rapide est nécessaire afin d'améliorer le drainage de la bile et diminuer la cholestase : il s'agit de la « hépato-porto-entérostomie de Kasai », le but étant d'aboucher le jéjunum directement au niveau du hile hépatique en y créant une anastomose, permettant un drainage via les ductules microscopiques présents au niveau du hile (14,15). Environ la moitié de ces patients vont tout de même montrer un déclin progressif de la fonction hépatique, souvent dû à une cirrhose biliaire importante et précoce, et nécessiteront d'une TH ultérieurement (11,14,15). Toutefois, une méta-analyse récente a démontré qu'une procédure de Kasai pratiquée avant la TH permet de repousser l'âge à la transplantation et d'améliorer les paramètres

préopératoires des patients (17). La figure 3 ci-après offre une vision schématique de la procédure de Kasai.

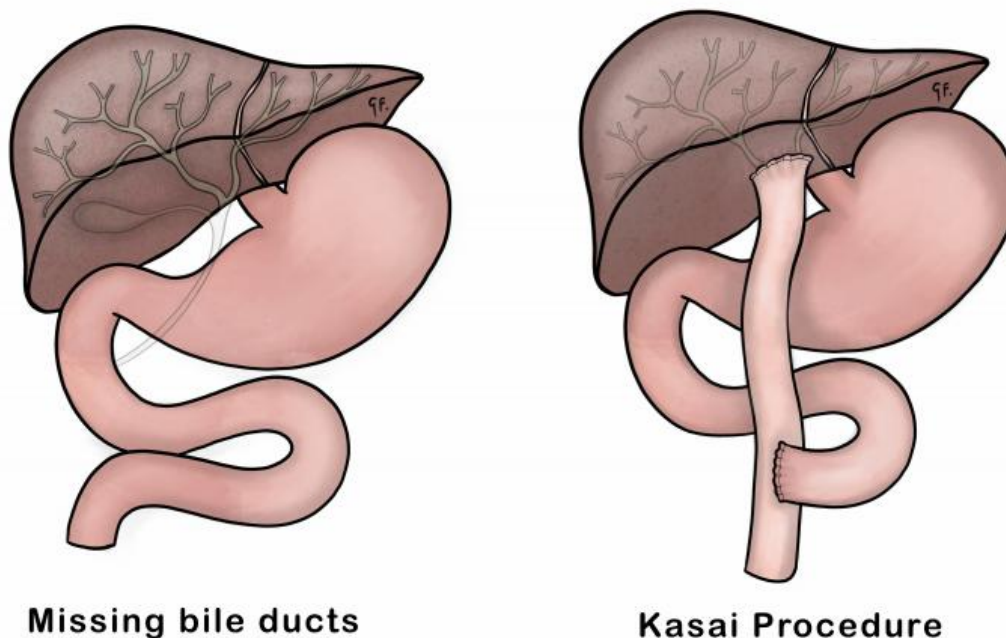


Figure 3 : Hépato-porto-entérostomie de Kasai, adapté de *Biliary Atresia*, KidsHealth New Zealand, <https://kidshealth.org.nz/biliary-atresia>, illustré par Dre Greta File. Adapté avec permission.

Risque de fracture après transplantation hépatique – population adulte

Chez les adultes ayant eu une TH, l'une des complications est la survenue ou l'aggravation d'une ostéoporose et l'augmentation du risque de fracture (18). Les taux de fracture à 1 an post-TH retrouvés dans la littérature sont de l'ordre de 14% à 33% et concernent principalement des fractures vertébrales (19–24). La physiopathologie est multifactorielle et peu claire, les principaux facteurs incriminés en pré-TH sont l'hypogonadisme, la carence en vitamine D, la

malabsorption, un faible poids et des maladies osseuses préexistantes et en post-TH les traitements immunosuppresseurs tel que glucocorticoïdes (18).

Une méta-analyse sur l'incidence et les facteurs associées à la survenue des fractures post TH par Lim et al., chez une patientèle exclusivement adulte, retrouve un taux de 20,4% de fractures nouvellement diagnostiquées chez ces patients, représentant une augmentation du risque 5 fois plus importante vis-à-vis de patients n'ayant pas eu une TH (18). Les facteurs de risque statistiquement significatifs associés aux fractures étaient les suivants :

- L'âge
- Une densité minérale osseuse pré-TH plus basse
- Un diagnostic d'ostéopénie ou d'ostéoporose en pré-TH (18).

Le seul moyen de prévention ayant fait ses preuves, selon une méta-analyse réalisée par Ho et al., est le traitement par bisphosphonates qui permet d'augmenter la densité minérale osseuse dans l'année suivant la TH (démontré pour les bisphosphonates oraux uniquement) et réduit le risque de fracture comparé à la supplémentation en calcium et vitamine D (bisphosphonates oraux et intraveineux) (25).

L'association européenne d'hépatologie (EASL, European Association for the Study of the Liver), dans ses guidelines de 2016, recommande de l'exercice

régulier et une supplémentation en vitamine D et en calcium pour les patients ayant eu une TH qui présentent une ostéopénie et indiquent que les bisphosphonates « doivent être considérés » chez ceux qui présentent une ostéoporose ou des fractures récurrentes (26).

Risque de fracture après transplantation hépatique – population pédiatrique

La majorité des enfants nécessitant d'une TH ont une maladie chronique hépatique qui est associée à des troubles métaboliques osseux, cette association est désignée par le terme « ostéodystrophie hépatique ». L'ostéodystrophie hépatique implique une densité minérale osseuse diminuée, des fractures pathologiques (FP), un rachitisme, une scoliose et un retard de croissance (27,28).

La physiopathologie de l'ostéodystrophie hépatique est multifactorielle et peu comprise. Avant la TH, elle résulte d'une malnutrition et malabsorption, menant à une situation catabolique entraînant une sarcopénie et une hyperparathyroïdie secondaire par défaut d'absorption de vitamines liposolubles chez les patients cholestatiques (27,28). Dans les cas d'insuffisance hépatique terminale, un défaut de 25-hydroxylation hépatique contribue de surcroît à des taux abaissés de vitamine D (27,28). Après la TH, elle serait causée par l'immobilité et les médicaments immunosuppresseurs, en particulier les

inhibiteurs de la calcineurine et les corticostéroïdes qui sont suspectés d'impacter négativement le métabolisme osseux, sans preuve statistique à l'heure actuelle de leur effet sur le risque de fracture chez les patients transplantés (27–34).

Les patients pédiatriques sont à risque de fracture pathologique avant et après la TH avec des prévalences de 8,3 à 17,3% et 0 à 21,1%, respectivement (31,33,35–41). Une étude de cohorte de Helenius et al. concernant les facteurs prédictifs de fractures chez les enfants ayant eu une transplantation d'organe solide (foie, rein et cœur) a démontré que la TH était un facteur de risque indépendant pour la survenue de fracture (36). Cette même étude, a de plus mis en évidence les facteurs de risque indépendants suivants :

- Un âge plus élevé à la transplantation
- Le sexe masculin
- Un indice de masse corporelle plus élevé ($\geq 19 \text{ kg/m}^2$)
- Un antécédent de fracture avant la transplantation (36).

Valta et al. ont démontré que les enfants ayant une TH avant l'âge de deux ans avaient de meilleurs z-scores de densité minérale osseuse comparativement aux enfants transplantés plus tard, suggérant que l'âge à la transplantation est un facteur important pour la santé osseuse (31).

Concernant la densité minérale osseuse, la littérature pédiatrique montre que la baisse de densité minérale osseuse est au plus bas les mois suivant la TH, la majorité des enfants rattrapant leur densité minérale osseuse à 1 an post-TH (28,31). Il est important de souligner que le lien entre densité minérale osseuse et fractures est mieux établi pour la population adulte et que le risque fracturaire chez l'enfant ne peut pas être prédit en se basant sur la densité minérale osseuse (27,28,36,38,42,43). De plus, il n'existe pas de norme de densitométrie osseuse pour les enfants âgés de moins de deux ans.

Par ailleurs, contrairement à l'adulte, le diagnostic d'ostéoporose pédiatrique ne peut être posé uniquement sur des critères de densitométrie osseuse. Selon la société internationale de densitométrie clinique, le diagnostic d'ostéoporose pédiatrique peut être fait dans les deux cas suivants :

1. La présence d'une fracture vertébrale de compression sans traumatisme à haute énergie
2. En l'absence de fracture vertébrale, un z-score d'ostéodensitométrie égal ou inférieur à -2 avec :
 - Jusqu'à l'âge de 10 ans, au moins 2 fractures des os longs
 - Dès 10 ans, au moins 3 fractures des os longs (44).

Hormis pour les formes d'ostéoporose primaires chez l'enfant (dont la plus connue est la maladie des os de verre), le traitement repose principalement sur

l'élimination de causes provoquant une altération de la minéralisation osseuse et/ou un risque accru de chute, lorsque cela est possible. Cela inclut l'optimisation nutritionnelle, le traitement et la prévention de la carence en vitamine D ainsi que la promotion d'une activité physique régulière (45). Un traitement par bisphosphonates peut être indiqué chez les enfants présentant un diagnostic avéré d'ostéoporose, bien que son utilisation en pédiatrie soit off-label (45,46).

A l'heure actuelle il n'existe aucune étude pédiatrique évaluant les facteurs associés à la survenue de fractures chez les enfants ayant eu une TH. Les moyens de prévention sont donc limités. La figure 4 illustre les facteurs incriminés dans la survenue de FP.

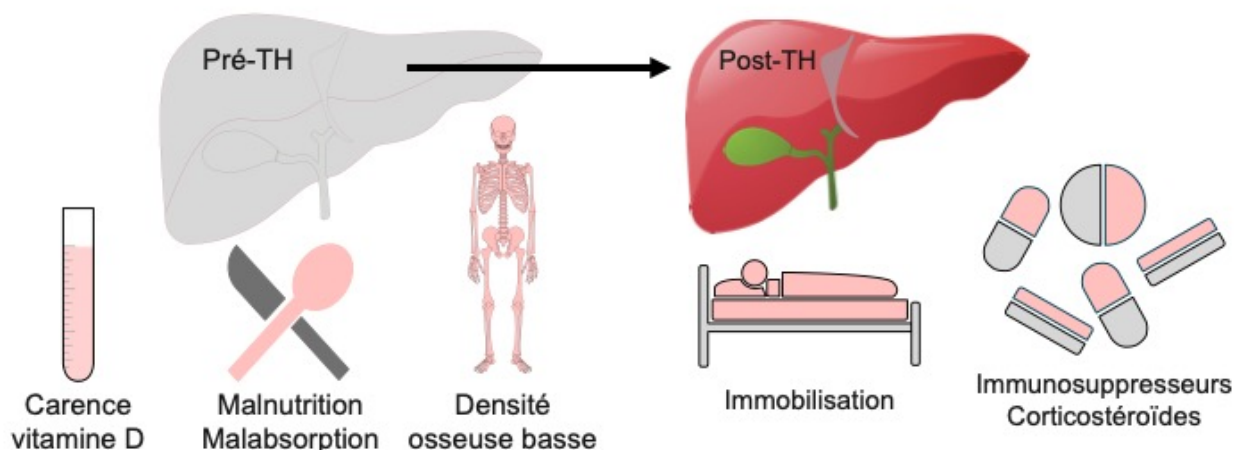


Figure 4 : Schéma résumant les principaux facteurs incriminés dans la survenue de fractures.

Comme mesure préventive dans notre institution, en pré-TH, les enfants ayant une cholestase avec une bilirubinémie totale supérieure à 60 $\mu\text{mol/l}$ sont

supplémentés en vitamine D par voie intra-musculaire, ceux ne présentant pas de cholestase reçoivent un apport de vitamine D par voie orale. La littérature montre des résultats contradictoires concernant les effets de la supplémentation en vitamine D sur le risque de fracture chez les enfants et plusieurs études récentes (dont une méta-analyse) ne montrent pas de différence significative concernant les taux de vitamine D sanguins chez les enfants ayant des fractures comparés à un groupe contrôle sans fracture (47–50). En Suisse, l’office fédéral de la santé publique (OFSP) ainsi que l’organisation des pédiatres suisses recommandent une supplémentation en vitamine D chez les nourrissons durant la première année de vie (51). Outre le dépistage biologique de la carence en vitamine D chez les enfants à risque, il n’existe pas de recommandation ciblée concernant la supplémentation en vitamine D pour les enfants souffrant de maladies hépatiques chroniques (51). Il est intéressant de noter que la société d’endocrinologie américaine a récemment recommandé la supplémentation empirique en vitamine D pour tout enfant âgé de 1 à 18 ans (faible recommandation, faible niveau d’évidence) (52).

Introduction à la publication

La TH est le traitement de choix pour les enfants présentant une insuffisance hépatique terminale, causée majoritairement par des maladies hépatiques chroniques. Cela est fréquemment associé à des perturbations du métabolisme osseux pouvant mener à des fractures. Les améliorations survenues dans le domaine de la TH ont mené à d'excellents taux de survie post-TH et il y a par conséquent un intérêt grandissant dans l'amélioration de la qualité de vie des receveurs. Cela inclut la prévention des fractures pathologiques survenant avant et après la TH.

Contrairement à la littérature adulte, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude de cohorte pédiatrique identifiant les facteurs associés aux fractures chez des patient ayant eu une TH. Les données de la littérature pédiatrique sur le sujet proviennent principalement d'avis d'experts ainsi que d'études rétrospectives incluant des enfants transplantés de divers organes solides. Il en ressort que la TH semble la plus pourvoyeuse de fracture en comparaison aux autres transplantations. Toutefois la littérature à disposition ne permet pas d'identifier de facteur sur lequel il serait possible d'agir en prévention primaire ou secondaire de manière statistiquement démontrée, tel que les taux de vitamine D ou le traitement immunosuppresseur par exemple, les moyens de prévention sont donc limités.

L'étude rétrospective d'une cohorte de TH pédiatrique permet d'identifier des facteurs associés à la survenue de fractures pathologiques. Le but de cette étude, qui est la première à étudier spécifiquement la survenue de fractures dans une telle cohorte, est de quantifier la prévalence des fractures pathologiques avant et après la TH ainsi que d'identifier les facteurs associés à leur survenue, dans l'espoir de pouvoir guider les mesures de prévention et améliorer la qualité de vie de ces patients.

Predictors for pathological bone fractures in children undergoing liver transplantation: A retrospective cohort study

Damiano Astolfi¹ | Nathalie Rock^{1,2} | Dimitri Ceroni³ | Barbara E. Wildhaber^{1,4}

¹Department of Pediatrics, Gynecology, and Obstetrics, Swiss Pediatric Liver Center, University of Geneva, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

²Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit, Division of Pediatric Specialties, Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

³Division of Child and Adolescent Surgery, Unit of Pediatric Orthopedics and Traumatology, Department of Pediatrics, Gynecology, and Obstetrics, University Center of Pediatric Surgery of Western Switzerland, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

⁴Unit of Pediatric Surgery, Division of Child and Adolescent Surgery, Department of Pediatrics, Gynecology, and Obstetrics, University Center of Pediatric Surgery of Western Switzerland, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

Correspondence

Barbara E. Wildhaber, Swiss Pediatric Liver Center, Department of Pediatrics, Gynecology, and Obstetrics, University of Geneva, University Hospitals of Geneva, Rue Willy Donzé 6, 1211 Genève 14, Switzerland.
Email: barbara.wildhaber@hcuge.ch

Abstract

Background: Hepatic osteodystrophy refers to bone disorders associated with chronic liver disease, including children undergoing liver transplantation (LT). The aim of this study was to quantify the prevalence of pathological fractures (PF) in children before and after LT and to identify associated factors for their occurrence.

Methods: Children aged 0–18 years who underwent LT from 1/2005 to 12/2020 were included in this retrospective study. Data on patient demographics, types and anatomical locations of fracture and biological workups were extracted. Variables were assessed at 3 time points: T – 1 at the moment of listing for LT; T0 at the moment of LT and T + 1 at 1-year post-LT.

Results: A total of 105 children (49 [47%] females) were included in this study. Median age at LT was 19 months (range 0–203). Twenty-two patients (21%) experienced 65 PF, 11 children before LT, 10 after LT, and 1 before and after LT. The following variables were observed as associated with PF: At T – 1, low weight and height z-scores, and delayed bone age; at T0, low weight and height z-scores, high total and conjugated bilirubin; at T + 1, persistent low height z-score. Patients in the PF-group were significantly more under calcium supplementation and/or nutritional support at T – 1, T0 and T + 1.

Conclusion: More than one in five children needing LT sustain a PF before or after LT. Patients with low weight and height z-scores and delayed bone age are at increased risk for PF. Nutritional support remains important, even if to date it cannot fully counteract the risks of PF.

KEYWORDS

bone health, hepatic osteodystrophy, pathologic fractures, pediatric liver transplantation

1 | INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is the treatment of choice for children with end-stage liver failure, mostly due to chronic liver disease. This

condition has been shown to be frequently associated with metabolic bone disease, designated as hepatic osteodystrophy.¹ Hepatic osteodystrophy can lead to metabolic and mechanical disorders of the bone, such as low bone mineral density (BMD), rickets, growth

Abbreviations: BMD, bone mineral density; LT, liver transplantation; PF, pathological fractures.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Authors. *Pediatric Transplantation* published by Wiley Periodicals LLC.

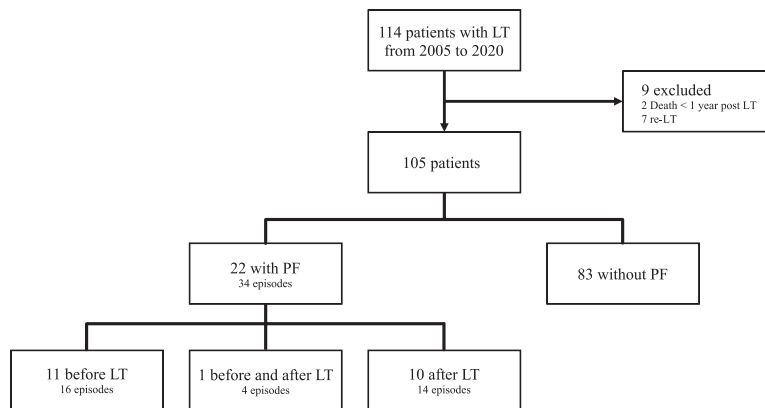


FIGURE 1 Flow chart of the study. LT, liver transplantation; PF, pathological fracture.

failure, and pathological fractures (PF), i.e. fractures that occur without adequate trauma.^{1,2} Indeed, children undergoing LT are at risk of PF before and after LT, with prevalence reported as high as 25%, respectively.³

The pathophysiology of hepatic osteodystrophy is multifactorial and remains incompletely understood. Before LT, it has been attributed to malnutrition and malabsorption, particularly in cholestatic patients, which lead to hampered protein synthesis, sarcopenia and secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency.^{1,2} Furthermore, in end-stage liver failure, poor 25-hydroxylation results in further decreased levels of vitamin D.^{1,2} Finally, decreased physical activity and immunosuppressive drugs, especially calcineurin inhibitors and corticosteroids, are further supposed to negatively impact bone metabolism after LT.¹⁻⁷

Improvements in LT have led to excellent survival in pediatric recipients⁸; in addition to the survival rate, there is currently growing interest in the quality of life of these children, particularly with regard to pre- and post-LT bone disorders. Compared to the adult literature, to our knowledge, there is no published data analyzing and stratifying risk factors for PF in pediatric LT. Thus, the aim of this study was to quantify the prevalence of PF before and after LT and to identify associated factors for their occurrence.

2 | PATIENTS AND METHODS

In this retrospective study, we included children aged 0–18 years at LT, treated at the Swiss Pediatric Liver Center at the University Hospitals of Geneva in Switzerland, with LT from January 1, 2005 to December 31, 2020. The Swiss Pediatric Liver Center is the only center in Switzerland performing pediatric LT. Medical reports from outside the institution are routinely shared with the Center. Patients are seen in the Center at least once a year and a thorough history is taken of all medical events since the last appointment. A prospective database is filled in for these patients, including the patient-related documents from outside the institution. The majority of patients received a standardized immunosuppression protocol, which included (i) Basiliximab administered on day 0 and day 4 post-LT, with 10 mg for patients weighing less than 35 kg and 20 mg for patients

exceeding 35 kg, (ii) Tacrolimus with a target level of 12–15 µg/L during the first-month post-LT, (iii) corticosteroids (Methylprednisolone) administered intravenously at 1 mg/kg/day from day 0 to day 30 and at 0.5 mg/kg/day during the second month after LT, with steroid-stop at 3 months post-LT. Patients with pre-LT-PF did not receive corticosteroids after LT.

Patients aged more than 18 years, being re-transplanted, or those who died before 1 year post-LT were excluded.

Data regarding patients' demographics, bone fracture type and location, radiological investigations, biological variables, administered medication, nutritional variables, type of immunosuppression, and rejection episodes post-LT were extracted from both the prospective institutional database and the patients' medical records.

Diagnostic groups were attributed according to the diagnosis leading to LT. Nutritional support was defined as partial or total administration of caloric needs by feeding tubes or intravenously. Regarding radiological investigations, bone age was defined based on the Greulich and Pyle tables for hand X-rays.⁹ Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) using Hologic Discovery® or Hologic Horizon® DXA systems at two sites, i.e. hip (left side when possible) and lumbar column from L1 to L4. The results of BMD were then expressed to compare the patient's BMD to age and gender-matched controls (z-score) and the lower z-scores between the two sites were selected.

Variables were assessed at three time points: T–1, at the moment of listing for LT; T0, at the moment of LT, and T+1, at 1-year post-LT. Laboratory values at T0 were taken into account just before LT, in order to avoid biological perturbations due to LT.

PF was defined as any fractures occurring without adequate trauma, before and/or after LT. All fractures were analyzed to decide if they were PF or non-PF. Fractures were considered non-PF if they met the two criteria: (1) they occurred more than 2 years after LT and (2) were at an atypical location for PF and/or with a history of high-energy trauma. Atypical locations included mandibular and phalanx fractures. PF was documented during the entire available study period, but up to at least 2 years post-LT. An episode of PF was defined as the moment of discovery of a certain number of fractures, either discovered because of symptoms or if discovered incidentally on imaging performed for other reasons.

As an example, a child presenting a femoral fracture after a fall from his height in 2010 and then presenting 3 rib fractures incidentally found on a chest X-ray in 2013 will have a total of 4 PF and 2 episodes of PF.

After data acquisition, two groups were compared: patients without PF and patients with PF. The flow chart of excluded and included patients is shown in [Figure 1](#).

Ethical approval for this study was obtained from the local ethics committee and was registered under the reference CER 2023-00716; the registry is registered under the reference CER 11-010-r/MATPED 11-004R.

2.1 | Statistical analyses

Categorical variables were compared using the Chi-square test. Quantitative variables were analyzed using the Student's *T*- or Mann-Whitney-*U*-test, as appropriate. A *p*-value was considered statistically significant when equal to or less than .05.

3 | RESULTS

A total of 105 patients' medical charts were analyzed after having applied exclusion criteria.

3.1 | Pathological fractures

[Table 1](#) and [Figure 1](#) summarize PF data: 22 patients (21%) experienced a total of 34 episodes of PF, summing up to a total of 65 PF. Six children had several PF episodes. The median age at occurrence of the first PF episode was 34 months (range 2 months to 13 years), without statistically significant differences between those having their first PF episode before LT or after LT. For patients with pre-LT PF, the median time of occurrence of the first

PF was 123 days before LT (range 2.4 years before LT until LT), versus 313 days after LT (range 8 days to 4.5 years after LT) for the post-LT group. Only 2 PF occurred more than 2 years after LT, in the same patient, at 4.5 and 7.5 years post-LT, respectively. Long bones were affected in 69%, whereas flat or irregular bones were incriminated in 31%, among those 95% were rib fractures. 75% of patients with pre-LT PF and 100% of patients with post-LT PF had a cholestatic disease needing LT.

PF was treated according to the existing gold standard: All but one received conventional treatment with immobilization, and the only patient who had an osteosynthesis also received bisphosphonates, as the only patient of the entire cohort.

3.2 | Patient descriptives

[Table 2](#) summarizes descriptives of all patients, as well as of the two groups with and without PF. There was only one significant difference in descriptive patient data between the two groups: Median birth weight was statistically lower in the group with PF.

Measurements of BMD were not systematically performed in our center. At T-1 16 patients underwent BMD measurements, among which 5 belonged to the PF-group (5/22, 23%), and 11/83 patients (13%) in the group without PF. Median *z*-scores were -2.7 (range -5.7 to -1.4) for PF patients and -2.2 (range -5 to -0.3) for those without PF. At T+1, 7/22 patients (32%) in the PF group and 19/83 patients (23%) in the group without PF underwent BMD measurement, with median *z*-scores of -1.4 (range -3.5 to 0.9) and -1.1 (range -3.7 to 0.4), respectively. At T0 BMD was not measured. Ten patients had both measurements of BMD at T-1 and T+1: BMD *z*-scores improved in five patients, did not change in 1, and worsened in 4. Overall, the median BMD *z*-score difference between T-1 and T+1 was +0.05 (range -1 to +5.5). One patient had his BMD measured at T-1 and 2 years after LT and showed an improvement of the *z*-score from -2.2 to -1.

TABLE 1 Description of pathological fractures.

# of patients	Occurrence of PF in relation to LT	Number of episodes	Total number of PF	PF of long bones	PF of flat/irregular bones
11	Pre-LT	16 Minor trauma: 3 W/o evident trauma: 7 Missing information: 6	37	24	13
1	Pre- and post-LT	4 (3 pre-, 1 post-LT) Minor trauma: 3 Missing information: 1	6	6	0
10	Post-LT	14 Minor trauma: 5 W/o evident trauma: 2 Missing information: 7	22	15	7
22	Total	34	65	45	20

Note: A patient can have several episodes of fractures with multiple PF per episode.

Abbreviations: LT, liver transplantation; PF, pathologic fracture; W/o, without.

TABLE 2 Patient descriptives.

	Whole cohort, N = 105	Without pathological fracture, N = 83	With pathological fracture, N = 22	p-Value
Sex (% female)	47%	48%	41%	.54
Weight at birth (kg)	3.2 (0.7–4.3)	3.2 (0.7–4.3)	2.9 (1.8–3.7)	.02
Age at LT (months)	19 (0–203)	19 (0–203)	17 (3–189)	.84
Premature birth	9.5%	9.7%	15.8%	.45
Diagnostic group:				
Cholestatic disease	78 (74.2%)	60 (72.3%)	18 (81.8%)	
Metabolic disease	9 (8.6%)	9 (10.8%)	0	
Oncologic disease	5 (4.8%)	4 (4.8%)	1 (4.5%)	
Acute liver failure	9 (8.6%)	7 (8.4%)	2 (9%)	
Other	4 (3.8%)	3 (3.6%)	1 (4.5%)	

Note: Results are expressed as median and range. Detailed diagnoses are listed in Table S1.

Abbreviation: LT, liver transplantation.

3.3 | Assessment at the time of listing for LT (T – 1)

T–1 results are summarized in Table 3. Variables significantly different between groups were, for the group with PF: lower weight z-score, lower height z-score, bone age delay, having higher serum magnesium and being under calcium supplementation.

3.4 | Assessment at the time of LT (T0)

T0 results are summarized in Table 4. Variables significantly different between groups were, for the group with PF: higher total and conjugated bilirubin, lower serum albumin, higher serum corrected calcium, lower weight and height z-score, and being under calcium supplementation and nutritional support.

3.5 | Assessment one year after LT (T + 1)

T+1 findings are summarized in Table 5. Variables significantly different between groups were, for the group with PF: lower weight and height z-score, steroid avoidance in the immunosuppression protocol, and being under nutritional support.

Significant and most relevant results are summarized for all time points in Table 6.

4 | DISCUSSION

Studies reporting on PF in pediatric LT recipients are very scarce, and compared to the adult literature, there is no publication that

analyzed and stratified the risk factors for PF in children before and after LT.⁷ This study is therefore one of the rare publications that quantifies the prevalence of PF in children undergoing LT, and the first one aiming to holistically identify associated factors for their occurrence in this population.

4.1 | Pathological fracture rates and location

Our study highlights that more than 20% of children needing LT will experience a PF, approximately half of them before LT. This prevalence is consistent with the PF rates among pediatric LT recipients reported in the literature, where rates in cohorts of similar size have been described to vary from 16% to 25%.^{3,7,10} Our study suggests that approximately two-thirds of PF occur in long bones, the remaining in flat or irregular bones, especially at the level of the ribs. Interestingly, a study including transplanted children with all kinds of solid organs found a 61% rate of vertebral PF and the authors stipulate that a high number of these PF might be missed in children since half of them were asymptomatic.¹¹ In our cohort, we did not systematically perform spine X-rays on our PF patients if they were asymptomatic, and indeed and most probably, some vertebral fractures may have been missed.

4.2 | Bone mineral density and pathological fractures

The present work does not allow us to position ourselves on bone densitometry values, since BMD was not systematically measured in our cohort and our data is scarce; thus, statistical tests are not

TABLE 3 Assessment at time of listing for liver transplantation (T - 1).

	Without pathological fracture, N = 83	With pathological fracture, N = 22	p-Value
Anthropometric data			
Weight z-score	-0.52 (-4.9-2.3)	-1.59 (-4-1.9)	<.01
Height z-score	-0.1 (-8.5-3.1)	-1.2 (-3.8-2.2)	.02
Bone age delay	12.5%	35.3%	.03
Laboratory values			
AST, IU/L	127 (13-2496)	157 (28-441)	.53
ALT, IU/L	75 (8-2694)	77 (7-384)	.8
Bilirubin total, $\mu\text{mol/L}$	88 (0-622)	186 (11-612)	.12
Bilirubin conjugated, $\mu\text{mol/L}$	58 (0-544)	119 (0-462)	.17
ALP, IU/L	385 (15-1586)	388 (64-1010)	.9
GGT, IU/L	137 (0-1194)	200 (20-710)	.22
Albumin, g/L	30 (15-47)	29 (21-43)	.92
Magnesium, mmol/L	0.82 (0.6-1.33)	0.87 (0.7-1.47)	.01
Phosphate, mmol/L	1.52 (0.5-2.49)	1.52 (0.92-2.77)	.4
Corrected calcium, mmol/L	2.46 (2.06-2.86)	2.48 (2.14-2.99)	.44
Urea, mmol/L	3 (0-17)	3.2 (1-18)	.65
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	23 (0-503)	24 (9-183)	.81
Quick (TP), %	74 (8-100)	69 (30-100)	.88
Factor V, %	81 (0-100)	87 (19-100)	.99
Vitamin D, nmol/L	65 (0-219)	57 (10-111)	.18
Parathormone, pmol/L	3.1 (1-28.9)	2.8 (0.8-7.7)	.34
Associated diseases			
Renal failure	14.5%	4.5%	.2
Medication and supplementation			
Calcium supplementation	7.2%	27.3%	<.01
Vitamin D Supplementation	73.5%	90.9%	.08
Nutritional support	30.1%	45.5%	.17
On PPI	28.9%	50%	.06

Note: Results are expressed as median and range.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatases; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; GGT, gamma-glutamyl transferase; PPI, Proton pump inhibitors.

realizable. We can nevertheless affirm that a global improvement of median BMD z-scores between T - 1 and T + 1 was observed in both groups. In this context it is important to note that a recent study from Sheikh et al. showed that bone density in children after LT was normal indeed.¹² It is noteworthy that the correlation between low BMD and PF is better established in adults than in children, which suggests that the fracture risk could not be predicted solely by using BMD data in pediatric patients.^{1,2,13}

4.3 | Associated factors with pathological fractures

4.3.1 | Anthropometric variables

The present study evokes that low weight and height z-scores before and at LT (for height z-score also after LT), as well as delayed

bone age before LT are significantly associated with PF. This clearly suggests that delayed growth has to be considered a strong predictor for PF in this particular context and that it should guide patient surveillance and management.

4.3.2 | Nutritional support

Children with PF were significantly more under nutritional support than those without PF. This validates our strong effort to improve the child's nutritional status, avoid malnutrition and counter-act hepatic osteodystrophy, knowing that LT outcomes are better in the context of good nutritional condition.¹⁴⁻¹⁶ The link between the nutritional condition and bone health has been reported by Kotb et al. in a recent single-center study on bone demineralization in pediatric LT recipients, where the authors have shown that

TABLE 4 Assessment at time of liver transplantation (T0).

	Without pathological fracture, N = 83	With pathological fracture, N = 22	p-Value
Anthropometric data			
Weight z-score	-0.37 (-5-2.3)	-1.16 (-4-2)	.03
Height z-score	-0.37 (-5.9-2.5)	-1.51 (-9.6-2.1)	.01
Laboratory values			
AST, IU/L	121 (13-1708)	139 (28-758)	.46
ALT, IU/L	70 (8-2092)	70 (18-526)	.64
Bilirubin total, $\mu\text{mol/L}$	93 (0-720)	280 (13-972)	.03
Bilirubin conjugated, $\mu\text{mol/L}$	50 (0-544)	207 (0-509)	.03
ALP, IU/L	372 (15-1107)	333 (64-1011)	.46
GGT, IU/L	110 (0-550)	55 (16-657)	.62
Albumin, g/L	32 (12-51)	28 (18-43)	.03
Phosphate, mmol/L	1.56 (0.5-2.84)	1.51 (0.99-2.33)	.71
Corrected calcium, mmol/L	2.44 (1.91-2.86)	2.5 (2.23-3.77)	.03
Urea, mmol/L	3.3 (0-15)	3.6 (1-18)	.57
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	25 (0-254)	28 (7-163)	.59
Factor V, %	66 (0-100)	67 (19-97)	.9
Vitamin D, nmol/L	60 (0-109)	57 (21-100)	.95
Associated diseases			
Renal failure	9.6%	9.1%	.93
Medication and supplementation			
Calcium supplementation	10.8%	27.3%	.05
Vitamin D supplementation	77.1%	90.9%	.15
Nutritional support	34.9%	63.6%	.02
On PPI	54.2%	63.6%	.42

Note: Results are expressed as median and range.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatases; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; GGT, gamma-glutamyl transferase; PPI, Proton pump inhibitors.

patients with an abnormal dual X-ray scan also had lower weight z-scores before LT.¹⁷

shows decreased BMD after LT for both groups, without significant differences.¹⁹

4.4 | Biological variables

4.4.1 | Bilirubin

This work underlines moreover that patients who sustain PF have significantly higher levels of total and conjugated bilirubin at the moment of LT, suggesting that cholestatic patients are more prone to have PF. Indeed, most of the patients in our cohort who sustained PF were cholestatic, with rates reaching 75% and 100%, respectively, when having PF before or after LT. Currently, the PF risk is well recognized in pediatric cholestatic disease, and efforts should be made to improve the child's nutritional condition in the context of malabsorption of liposoluble vitamins leading to hepatic osteodystrophy.^{1,18} Yet of note, hepatic osteodystrophy is described in both, cholestatic as well as non-cholestatic diseases, and a study in adults

4.4.2 | Phosphocalcic metabolism

Interestingly our study reveals that patients sustaining PF had higher serum-corrected calcium levels at the time of LT and were more under calcium supplementation before and at LT. Thus, it appears that calcium supplementation has an uncertain effect on the reduction of the risk for PF. This may indicate that current calcium supplementation is unable to counteract the deficit due to hepatic osteodystrophy, without completely compensating it. In the same way, our results also underline that serum vitamin D is not different between patients with or without PF, since all patients with hepatic osteodystrophy are currently under vitamin D supplementation to reach a target serum concentration of 30 mg/mL (75 nmol/L), using the parenteral route if conjugated serum bilirubin > 60 $\mu\text{mol/L}$. Our results reinforce the concept that hepatic osteodystrophy is

TABLE 5 Assessment at 1 year post liver transplantation (T + 1).

	Without pathological fracture, N = 83	With pathological fracture, N = 22	p-Value
Anthropometric data			
Weight z-score	-0.12 (-2.5-2.6)	-0.54 (-3.8-1.6)	.1
Height z-score	-0.24 (-3.3-2.4)	-1.06 (-3.5-1.4)	.01
Laboratory values			
AST, IU/L	37 (14-367)	38 (11-290)	.92
ALT, IU/L	27 (9-407)	34 (8-351)	.87
Bilirubin total, $\mu\text{mol/L}$	8 (0-52)	8 (0-32)	.68
Bilirubin conjugated, $\mu\text{mol/L}$	0 (0-10)	0 (0-4)	.78
ALP, IU/L	230 (57-2257)	204 (60-966)	.4
GGT, IU/L	14 (0-404)	16 (0-316)	.45
Albumin, g/L	40 (23-48)	40 (31-47)	1
Magnesium, mmol/L	0.69 (0.49-1.18)	0.69 (0.54-0.91)	.83
Phosphate, mmol/L	1.63 (1.02-2.44)	1.58 (0.95-2.04)	.57
Corrected calcium, mmol/L	2.38 (2.07-2.8)	2.35 (2.19-2.63)	.48
Urea, mmol/L	5.3 (2-18)	4.9 (2-10)	.38
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	29 (11-498)	25 (8-83)	.66
Quick (TP), %	88 (64-100)	92 (64-100)	.31
Vitamin D, nmol/L	69 (19-302)	75 (39-133)	.42
Parathormone, pmol/L	4.7 (0.93-15.5)	5.7 (2.5-15.3)	.09
Associated diseases			
Renal failure	3.6%	0%	.37
Transplant rejection ^a	24.1%	36.4%	.25
Medication and supplementation			
Calcium supplementation	32.5%	50%	.13
Vitamin D Supplementation	73.5%	77.3%	.72
Nutritional support	4.8%	22.7%	<.01
On PPI	18.3%	18.2%	.99
On steroids	78.3%	54.5%	.03
On Tacrolimus	89.2%	95.5%	.37

Note: Results are expressed as median and range.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatases; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; GGT, gamma-glutamyl transferase; PPI, proton pump inhibitors.

^aAcute rejection was not significantly associated with PF also in the sub-cohort post-LT PF.

TABLE 6 Summary of significant variables associated with pathological fractures.

	T - 1 At listing for LT	T0 At LT	T + 1 At 1-year post-LT
Anthropometric variables	Lower weight/height z-score Delay in bone age	Lower weight/height z-score	Lower height z-score
Biological variables	Higher serum magnesium	Higher total/conjugated bilirubin Higher serum corrected calcium Lower serum albumin	
Nutritional variables	On calcium-supplementation	On nutritional support On calcium-supplementation	On nutritional support
Medication			Steroid avoidance

Abbreviation: LT, liver transplantation.

multifactorial and correcting the vitamin D malabsorption only is insufficient to prevent PF.

4.5 | Corticosteroids

Interestingly, our results showed that patients in the PF group received fewer corticosteroids during the first year post-LT. This phenomenon most probably is explained by the fact that a significant proportion of patients with PF sustained fractures before LT, and thus corticosteroids were avoided in these children, since steroids may increase the risk for PF.²⁰ This said, current evidence about corticosteroid use and PF is scarce in the pediatric population. Interestingly, a prospective study from 2011 showed that BMD beyond 1 year post-LT was not influenced by corticosteroid exposure,¹⁰ opening the question of bone recuperation after LT. Still, it seems important not to further negatively challenge the child's bone metabolism with steroid exposition, particularly if they have a history of previous PF.

4.6 | Limitations of this study

This study has some limitations. First, its retrospective nature increases the risk of missing data. Yet we did not analyze variables that had more than 25% missing data. Second, the number of cases remains limited even if significant; fortunately, there is no risk of missing certain cases, since all patients in Switzerland are centralized in our Center. Third, our study suffers from a bias to the extent that spine X-rays were not systematically performed on our patients when asymptomatic. We must suspect that some vertebral PF may have been missed and that the prevalence of PF may have been underestimated by our study. Fourth, BMD measurements by dual-energy X-ray absorptiometry were not systematically performed, but for the simple reason that reference values do not exist for infants less than 24 months old, which represents the majority of our patients.

5 | CONCLUSION

One of five children needing LT will experience a PF either before or after LT. Patients with low weight and height z-scores and a significant delay in bone age are at increased risk for PF. Nutritional support, as well as calcium substitution and vitamin D supplementation before and after LT, cannot completely counteract the effect of chronic liver disease and chronic cholestasis. Still, it seems of utmost importance to aim for supplementing children waiting for LT with nutritional supplements relevant to bone health and to carefully monitor osteometabolism. In patients with pre-LT PF, corticosteroids should be avoided in the post-LT period, if possible. This study cautions clinicians to carefully monitor PF patients with chronic liver disease.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Damiano Astolfi  <https://orcid.org/0000-0002-9626-6393>

Nathalie Rock  <https://orcid.org/0000-0001-5315-9267>

Dimitri Ceroni  <https://orcid.org/0000-0003-4038-4881>

Barbara E. Wildhaber  <https://orcid.org/0000-0003-4548-382X>

REFERENCES

- Högler W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(3):313-321.
- Högler W, Baumann U, Kelly D. Growth and bone health in chronic liver disease and following liver transplantation in children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7(3):266-274.
- Valta H, Jalanko H, Holmberg C, Helenius I, Mäkitie O. Impaired bone health in adolescents after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(1):150-157.
- Guthery S. Bone mineral density in long-term survivors following pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(4):365-370.
- Tamler R. Nonsteroid immune modulators and bone disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068(1):284-296.
- Kryskiewicz E, Pawlowska J, Pludowski P, et al. Bone metabolism in cholestatic children before and after living-related liver transplantation—a long-term prospective study. *J Clin Densitom.* 2012;15(2):233-240.
- Hill SA, Kelly DA, John PR. Bone fractures in children undergoing orthotopic liver transplantation. *Pediatr Radiol.* 1995;25(Suppl 1):S112-S117.
- Accessed July 29, 2021. https://csfe.hug.ch/sites/csfe/files/annexes/csfe_chiffres_fr_5.pdf
- Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.* Stanford University Press; 1959.
- Nightingale S, McEwan-Jackson FD, Hawker GA, et al. Corticosteroid exposure not associated with long-term bone mineral density in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(3):326-332.
- Helenius I, Remes V, Salminen S, et al. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res.* 2005;21(3):380-387.
- Sheikh A, Cundy T, Evans HM. Growth, body composition, and bone density following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018;22(5):e13201.
- Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transplant.* 2004;8(4):400-415.
- Mager DR, Hager A, Ooi PH, Siminoski K, Gilmour SM, Yap JYK. Persistence of sarcopenia after pediatric liver transplantation is associated with poorer growth and recurrent hospital admissions. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(2):271-280.
- Prakash K, Sam AF, K N, Tandon N. Effect of preoperative sarcopenia, malnutrition and functional status on postoperative morbidity following liver transplantation. *Prog Transplant.* 2022;32(4):345-350.
- Trovato FM, Artru F. Nutritional optimization in liver transplant patients: from the pre-transplant setting to post-transplant outcome. *Acta Gastroenterol Belg.* 2023;86(2):335-342.

17. Kotb MA, Fawaz LA, Zeitoun RA, et al. Bone demineralization in a cohort of Egyptian pediatric liver transplant recipients: single center pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(45):e31156.
18. Vandriel SM, Li L, She H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study. *Hepatology*. 2023;77(2):512-529.
19. Bjørø K, Brandsaeter B, Wiencke K, et al. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(3):320-327.
20. Hua J, Huang J, Li G, Lin S, Cui L. Glucocorticoid induced bone disorders in children: research progress in treatment mechanisms. *Front Endocrinol*. 2023;14:1119427.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Astolfi D, Rock N, Ceroni D, Wildhaber BE. Predictors for pathological bone fractures in children undergoing liver transplantation: A retrospective cohort study. *Pediatric Transplantation*. 2024;28:e14755. doi:[10.1111/petr.14755](https://doi.org/10.1111/petr.14755)

Supplemental Table 1. Detailed diagnoses leading to LT in groups without and with pathological fracture.

Diagnoses	Without pathological fracture N=83	With pathological fracture N=22
Cholestatic disease	60	18
Biliary atresia	42	10
Alagille syndrome	1	3
Progressive familial intrahepatic cholestasis	3	0
Alpha-1-antitrypsin deficiency	3	1
Wilson's disease	3	0
Cystic fibrosis	1	1
Primary sclerosing cholangitis	1	1
Gestational alloimmune liver disease	0	1
Budd-Chiari	1	0
Unknown etiology	5	1
Metabolic disease	9	0
Glycogen storage disease,	3	0
Oxalosis	1	0
Methylmalonic acidemia	1	0
Maple sirup disease	1	0
Citrullinemia	1	0
Ornithine transcarbamylase deficiency	1	0
Tyrosinemia	1	0
Oncologic disease	4	1
Hepatoblastoma	2	0
Hepatocellular carcinoma	0	1
Liver sarcoma	1	0
Langerhans histiocytosis	1	0
Acute liver failure	7	2
Other	3	1
Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis	1	1
Gestational alloimmune liver disease	1	0
Portal cavernoma	1	0

Discussion

La transplantation hépatique pédiatrique offrant d'excellents taux de survie à long terme, il est nécessaire d'améliorer la qualité de vie des receveurs et cela inclut notamment la prévention de complications survenant avant et/ou après la transplantation. Ce travail est, en l'état actuel des connaissances scientifiques, le premier qui cherche à identifier des facteurs associés aux fractures chez les enfants transplantés du foie.

Cette étude montre que 20% des enfants présenteront une fracture pathologique en pré- et/ou en post- greffe. Ces résultats sont conformes à ceux retrouvés dans la littérature, des taux de 16% à 25% ont été retrouvés dans des cohortes de taille similaire (31,33,41). Il est intéressant de noter que les fractures vertébrales n'ont pas été activement dépistées au sein de notre cohorte et auraient par conséquent pu être sous-évaluées. En effet, Helenius et al. ont rapporté un taux de 61% de fractures vertébrales au sein d'une cohorte d'enfants transplantés d'organes solides, dont la moitié étaient asymptomatiques (36).

Ce travail démontre que les patients les plus à risques sont ceux qui présentent globalement des z-scores abaissés de poids et de taille et un retard d'âge osseux. Il montre en outre que le support nutritionnel ainsi que les suppléments en vitamine D et calcium ne parviennent pas à contrebalancer ce risque. Le lien entre état nutritionnel et santé osseuse a été également mis en évidence par Kotb et al. dans une récente étude monocentrique pédiatrique, où les auteurs ont montré que les patients présentant une minéralométrie post-TH anormale avaient également des z-scores de poids inférieurs avant la TH (39).

Nous invitons par conséquent les cliniciens à suivre de près les paramètres osseux des enfants nécessitant d'une transplantation du foie, d'assurer une supplémentation vitaminique et nutritionnelle optimale ainsi que d'éviter l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients ayant présenté des fractures.

De manière surprenante, nos résultats ont montré que les patients du groupe fractures recevaient moins de corticostéroïdes au cours de la première année après la TH. Ces résultats s'expliquent probablement par le fait que plus de la moitié des patients de ce groupe ont subi des fractures pré-TH et que les corticostéroïdes ont donc été évités pour ne pas augmenter le risque fracturaire de ces enfants (53). Cela dit, les preuves actuelles sur l'utilisation de

corticostéroïdes et la survenue de fractures sont rares dans la population pédiatrique. Il est intéressant de noter qu'une étude prospective de 2011 a montré que la densité minérale osseuse au-delà d'un an après la TH n'était pas influencée par l'exposition aux corticostéroïdes (41), ouvrant la question de la récupération osseuse après la LT.

D'autres études sont requises afin de mieux saisir les facteurs en lien avec la survenue de fractures dans l'espoir pouvoir mieux les prévenir. Notre travail démontre que la nutrition est un facteur important, il pourrait être intéressant d'analyser cet aspect de manière plus précise afin d'évaluer si la sarcopénie est liée à la survenue de fractures comparativement à d'autres formes de malnutrition. A noter que l'utilisation de l'absorptiométrie biphotonique dans le diagnostic de la sarcopénie chez l'enfant présente des limitations, principalement en raison d'un manque de valeurs de référence. De plus, la mobilisation étant un facteur capital pour la santé osseuse, notre travail n'a malheureusement pas pu en tenir compte, faute de données objectives disponibles. Il serait pertinent de recourir à l'usage d'accéléromètres pour quantifier la mobilité des patients transplantés, par exemple en post-TH, et ainsi démontrer un potentiel lien avec la survenue de fractures.

Enfin, de manière plus générale, des études multicentriques internationales permettraient d'inclure un plus grand nombre de patients, d'augmenter la puissance statistique de la cohorte et de confirmer si les différences significatives observées à l'échelle nationale Suisse se vérifient de manière globale.

Les moyens actuels de traitement chez les enfants présentant un risque accru de fracture sont limités. Comme énoncé précédemment, les bisphosphonates peuvent être prescrits en cas d'ostéoporose pédiatrique avérée, en particulier en la présence de facteurs de risque actifs, mais leur utilisation est pour l'heure off-label dans la population pédiatrique (45,54). Une méta-analyse de 2007 n'a pas pu conclure sur les effets des bisphosphonates sur la densité minérale osseuse chez l'enfant, toutefois une tendance en faveur du traitement a été observée, justifiant la réalisation d'essais cliniques à plus large échelle (46). En 2018, des guidelines sur l'utilisation des bisphosphonates chez l'enfant et l'adolescent ont été établies par le groupe d'endocrinologie pédiatrique australien (55). Ces guidelines préconisent qu'en cas d'ostéoporose secondaire, en la présence de fracture(s), des bisphosphonates intraveineux devraient être considérés (recommandation forte, bas niveau d'évidence) (55).

Les bisphosphonates ont pour effet d'inactiver les ostéoclastes en interférant avec la synthèse cellulaire du cholestérol, induisant une réduction de la résorption osseuse et du turnover osseux (56). Le profil de sécurité des bisphosphonates en pédiatrie semble être le même que dans la population adulte, les principales données étant issues d'enfants atteints d'ostéogénèse imparfaite (54). Il n'existe toutefois pour l'heure pas de consensus sur la modalité d'administration, la dose ni la durée du traitement. Un exemple de molécule et de dosage retrouvé fréquemment dans la littérature pédiatrique est le pamidronate intraveineux, donné à hauteur de 1 à 1.5 mg/kg/jour, pour un total de 3 à 15 mg/kg/an (45,46,54,57). Les guidelines australiennes susmentionnées proposent un traitement de 12 mois par de l'acide zolédronique 0.1 mg/kg en 2 doses ou du pamidronate 9 mg/kg divisé en 4 à 6 doses de maximum 60 mg chacune (55). Les principaux effets indésirables du pamidronate sont la survenue d'une réaction de phase aiguë, un rash, des troubles électrolytiques (hypocalcémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie et hypokaliémie), une anémie, une hypertension artérielle, et de la toux (45). Pour l'heure, aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire secondaire aux bisphosphonates, complication connue et redoutée chez l'adulte, n'a été rapporté dans la littérature pédiatrique (46,54,58).

En deuxième intention, toujours en off-label, le dénosumab pourrait être envisagé chez les enfants insuffisants rénaux et/ou présentant une intolérance aux bisphosphonates, il a été toutefois bien moins étudié chez cette population et plusieurs cas d'hypercalcémie sévère de rebond ont été décrits (45). Le dénosumab est un anticorps monoclonal agissant en liant la cytokine RANKL (receptor activator of NFκB ligand), cytokine dont l'inhibition induit un blocage de la maturation et de l'activité des ostéoclastes et induisant leur apoptose, ayant pour effet de diminuer la résorption osseuse (59).

Malheureusement, pour l'heure, les autres traitements antirésorbeurs et ostéoformateurs utilisés dans le traitement de l'ostéoporose adulte n'ont pas leur place dans l'arsenal thérapeutique pédiatrique.

Conclusion

Cette étude montre qu'un enfant sur cinq présentera une fracture avant et/ou après une transplantation hépatique. Les enfants ayant un retard d'âge osseux ainsi que des z-scores de poids et taille bas sont le plus à risque de présenter des fractures. La supplémentation nutritionnelle, de même qu'en calcium et vitamine D ne parvient pas totalement à contrer les effets de l'hépatopathie et de la cholestase chroniques sur le métabolisme osseux.

Il semble ainsi capital de supplémenter les enfants en attente de TH avec des compléments permettant de soutenir le métabolisme phosphocalcique et de suivre de manière attentive leurs paramètres osseux. Chez les patients ayant eu une fracture avant la TH, les corticoïdes doivent autant que possible être évités dans la période post-TH.

D'autres études sont requises dans l'espoir d'identifier des facteurs de risque modifiables dans la prévention des fractures. Il conviendra d'inclure la mesure de paramètres tels que la sarcopénie ou la mobilité qui n'ont pas été analysés dans la présente étude. D'autres études sont également requises concernant le traitement par bisphosphonates qui semblent être bien tolérés par la population pédiatrique mais actuellement utilisés à faible échelle et en off-label.

Bibliographie

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. Surg Gynecol Obstet. 1963 Dec;117:659–76.
2. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Fiche d'information - La transplantation du foie [Internet]. Available from: La transplantation du foie - BAG Bundesamt für Gesundheit BAG https://www.bag.admin.ch/bag/biomed/leber_f
3. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MBD, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. Einstein São Paulo. 2015 Mar;13(1):149–52.
4. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, et al. CYCLOSPORIN A INITIALLY AS THE ONLY IMMUNOSUPPRESSANT IN 34 RECIPIENTS OF CADAVERIC ORGANS: 32 KIDNEYS, 2 PANCREASES, AND 2 LIVERS. The Lancet. 1979 Nov;314(8151):1033–6.
5. Starzl TE, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Stieber A, et al. Liver transplantation: an unfinished product. Transplant Proc. 1989 Feb;21(1 Pt 2):2197–200.
6. Todo S, Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, Venkataramanan R, Starzl TE. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. Transplant Proc. 1990 Feb;22(1):13–6.
7. Fung JJ, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Scotti C, et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. Transplant Proc. 1990 Feb;22(1):6–12.
8. National data - OPTN [Internet]. [cited 2023 Nov 17]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>
9. OFSP O fédéral de la santé publique. Transplantations d'organes : chiffres-clés relatifs à la liste d'attente [Internet]. [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-fakten-zu-transplantationsmedizin/zahlen-fakten-zur-spende-und-transplantation-von-organen/kennzahlen-warteliste-bereich-organtransplantationen.html>
10. OFSP O fédéral de la santé publique. Chiffres-clés relatifs à la transplantation et à la greffe d'organes [Internet]. [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-fakten-zu-transplantationsmedizin/zahlen-fakten-zur-spende-und-transplantation-von-organen/kennzahlen-transplantation-und-empfang-von-organen.html>
11. Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. Semin Pediatr Surg. 2017 Aug;26(4):217–23.
12. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonaro D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. World J Gastroenterol. 2009;15(6):648.
13. Website https://csfe.hug.ch/sites/csfe/files/annexes/csfe_chiffres_fr_5.pdf, accessed July 29, 2021.
14. Lendahl U, Lui VCH, Chung PHY, Tam PKH. Biliary Atresia – emerging diagnostic and therapy opportunities. eBioMedicine. 2021 Dec;74:103689.

15. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *The Lancet*. 2009 Nov;374(9702):1704–13.
16. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016 Sep;73:1–9.
17. Liu S, Yang Q, Ji Q, Wang Z, Sun R, Zhan J. Effect of Kasai procedure on liver transplantation in children with biliary atresia: a systematic review and updated meta-analysis. *Transl Pediatr*. 2024 Jan;13(1):10–25.
18. Lim WH, Ng CH, Ow ZGW, Ho OTW, Tay PWL, Wong KL, et al. A systematic review and meta-analysis on the incidence of osteoporosis and fractures after liver transplant. *Transpl Int*. 2021 Jun;34(6):1032–43.
19. Butin S, Griffoul I, Espitalier F, Salamé E, Mulleman D, Goupille P. High incidence of vertebral osteoporotic fracture within the first year after liver transplantation. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):913–8.
20. Abate EG, Vega MV, Rivas AM, Meek S, Yang L, Ball CT, et al. Evaluation of Factors Associated With Fracture and Loss of Bone Mineral Density Within 1 Year After Liver Transplantation. *Endocr Pract*. 2021 May;27(5):426–32.
21. Bégin MJ, Ste-Marie LG, Huard G, Dorais M, Räkel A. Increased Imminent Fracture Risk in Liver Transplant Recipients Despite Bisphosphonate Therapy. *Transplant Proc*. 2023 Apr;55(3):576–85.
22. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink TJ, Van Hoek B, Hamdy NA. Longitudinal Changes in BMD and Fracture Risk in Orthotopic Liver Transplant Recipients Not Using Bone-Modifying Treatment: BMD & FRACTURE RISK AFTER OLT WITHOUT USE OF BONE-MODIFYING TREATMENT. *J Bone Miner Res*. 2014 Aug;29(8):1763–9.
23. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez De Osaba MJ, et al. Bone Disease After Liver Transplantation: A Long-Term Prospective Study of Bone Mass Changes, Hormonal Status and Histomorphometric Characteristics. *Osteoporos Int*. 2001 Jun 1;12(6):484–92.
24. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *The Lancet*. 2001 Feb;357(9253):342–7.
25. Ho OTW, Ng WCA, Ow ZGW, Ho YJ, Lim WH, Yong JN, et al. Bisphosphonate therapy after liver transplant improves bone mineral density and reduces fracture rates: an updated systematic review and meta-analysis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2021 Aug;34(8):1386–96.
26. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433–85.
27. Höglér W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and Bone Metabolic Complications in Chronic Liver Disease and After Liver Transplantation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Mar;54(3):313–21.
28. Höglér W, Baumann U, Kelly D. Growth and bone health in chronic liver disease and following liver transplantation in children. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2010 Apr;7(3):266–74.
29. Guthery S. Bone mineral density in long-term survivors following pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Apr;9(4):365–70.
30. Tamler R. Nonsteroid Immune Modulators and Bone Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Apr 1;1068(1):284–96.

31. Valta H, Jalanko H, Holmberg C, Helenius I, Mäkitie O. Impaired Bone Health in Adolescents After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Oct 31;0(0):071105081616005-???
32. Kryskiewicz E, Pawłowska J, Pludowski P, Ismail H, Karczarewicz E, Teisseyre M, et al. Bone Metabolism in Cholestatic Children Before and After Living-Related Liver Transplantation—a Long-Term Prospective Study. *J Clin Densitom*. 2012 Apr;15(2):233–40.
33. Hill SA, Kelly DA, John PR. Bone fractures in children undergoing orthotopic liver transplantation. *Pediatr Radiol*. 1995 Nov;25 Suppl 1:S112-117.
34. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun 1;15(6):993–1000.
35. Okajima H. Long-term effects of liver transplantation on bone mineral density in children with end-stage liver disease: A 2-year prospective study. *Liver Transpl*. 2003 Apr;9(4):360–4.
36. Helenius I, Remes V, Salminen S, Valta H, Mäkitie O, Holmberg C, et al. Incidence and Predictors of Fractures in Children After Solid Organ Transplantation: A 5-Year Prospective, Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov 21;21(3):380–7.
37. Shneider BL, Neimark E, Frankenberg T, Arnott L, Suchy FJ, Emre S. Critical analysis of the pediatric end-stage liver disease scoring system: A single center experience. *Liver Transpl*. 2005 Jul;11(7):788–95.
38. Ee LC, Noble C, Fawcett J, Cleghorn GJ. Bone Mineral Density of Very Long-term Survivors After Childhood Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 May;66(5):797–801.
39. Kotb MA, Fawaz LA, Zeitoun RA, Shaalan YM, Aly N, Abd El Kader H, et al. Bone demineralization in a cohort of Egyptian pediatric liver transplant recipients: Single center pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11;101(45):e31156.
40. Pawłowska J, Matusik H, Socha P, Ismail H, Ryżko J, Karczarewicz E, et al. Beneficial effect of liver transplantation on bone mineral density in small infants with cholestasis. *Transplant Proc*. 2004 Jun;36(5):1479–80.
41. Nightingale S, McEwan-Jackson FD, Hawker GA, Macarthur C, Khambalia AZ, Lo L, et al. Corticosteroid Exposure Not Associated With Long-term Bone Mineral Density in Pediatric Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Sep;53(3):326–32.
42. Konstantynowicz J, Lebensztejn DM, Skiba E, Sobaniec-Lotowska ME, Abramowicz P, Piotrowska-Jastrzebska J, et al. Chronic non-cholestatic liver disease is not associated with an increased fracture rate in children. *J Bone Miner Metab*. 2011 May;29(3):315–20.
43. Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004 Aug;8(4):400–15.
44. Pediatric Positions [Internet]. ISCD. [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>
45. Ciancia S, Högler W, Sakkars RJB, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: how to treat and monitor? *Eur J Pediatr*. 2022 Dec 6;182(2):501–11.
46. Ward L, Tricco A, Phuong PN, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. Cochrane Musculoskeletal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 Oct 17 [cited 2024 Apr 1];2010(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005324.pub2>

47. Erdmann J, Wiciński M, Szyperski P, Gajewska S, Ohla J, Słupski M. Vitamin D Supplementation and Its Impact on Different Types of Bone Fractures. *Nutrients*. 2022 Dec 25;15(1):103.
48. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(Suppl. 2):30–41.
49. Karkenny AJ, Avarello J, Hanstein R, Lo Y, Burlage A, Crabb R, et al. Pediatric Fractures: Does Vitamin D Play a Role? *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2023 Jun 28 [cited 2023 Jul 19]; Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/BPO.0000000000002462>
50. Zheng C, Li H, Rong S, Liu L, Zhen K, Li K. Vitamin D level and fractures in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab*. 2021 Sep;39(5):851–7.
51. Nydegger D l'Allemand Thomas J Neuhaus, Marco Janner, Christian P Braegger, Josef Laimbacher, Andreas. Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique concernant l'apport en vitamine D en Suisse – quelle signification pour le pédiatre? [Internet]. *pédiatrie suisse*. 2012 [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/recommandations-de-loffice-federal-de-la-sante-publique-concernant-lapport-en-vitamine-d-en-suisse-quelle-signification-pour-le-pediatre/>
52. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12;109(8):1907–47.
53. Hua J, Huang J, Li G, Lin S, Cui L. Glucocorticoid induced bone disorders in children: Research progress in treatment mechanisms. *Front Endocrinol*. 2023 Apr 4;14:1119427.
54. Ferjani HL, Cherif I, Nessib DB, Kaffel D, Maatallah K, Hamdi W. Pediatric and adult osteoporosis: a contrasting mirror. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2024 Feb 29;29(1):12–8.
55. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(3):223–33.
56. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Jan;5(1):65–74.
57. Hickey J, Lemons D, Waber P, Seikaly MG. Bisphosphonate Use in Children With Bone Disease. *JAAOS - J Am Acad Orthop Surg*. 2006 Nov;14(12):638.
58. Contaldo M, Luzzi V, Ierardo G, Raimondo E, Boccellino M, Ferati K, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and dental surgery procedures in children and young people with osteogenesis imperfecta: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Nov;121(5):556–62.
59. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012 Dec;66(12):1139–46.