

L'OSTÉOMALACIE : ÉTIOLOGIE, CLINIQUE, PHYSIOPATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

J. Y. REGINSTER⁽¹⁾, M. WAGEMANS⁽²⁾, T. DELVAUX⁽³⁾, P. FRANCHIMONT⁽⁴⁾

RÉSUMÉ

L'ostéomalacie (OM) est un trouble du métabolisme osseux, caractérisé par des éléments cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques. Sa cause la plus fréquente est un trouble d'absorption ou du métabolisme de la vitamine D, mais une carence phosphorée peut également intervenir dans sa genèse. Sa prévention et son traitement recourent à l'utilisation de différents métabolites de la vitamine D sous surveillance biologique et clinique, pour éviter la survenue d'une hypercalcémie.

INTRODUCTION

L'ostéomalacie (OM) est une ostéopathie décalcifiante due à un déficit de minéralisation de la trame protéique de l'os. Cette carence est liée à l'impossibilité de formation du cristal phosphocalcique ou à l'inhibition de sa fixation sur le tissu ostéoïde.

Dans la grande majorité des cas, l'absence de cristallisation de l'hydroxyapatite est due à une baisse du taux de calcium dans les liquides extra-cellulaires péri-osseux, le plus souvent, à la suite d'un déficit ou d'un trouble métabolique de la vitamine D. Plus rarement, une baisse du phosphore minéral est en cause. Enfin, des agents comme l'aluminium, inhibant localement la fixation du cristal sur l'os, peuvent conduire à une OM.

DIAGNOSTIC

A. Signes cliniques

L'OM ne possède pas de symptomatologie pathognomonique. Dans sa forme classique, elle associe des algies diffuses à prédominance pelvicrurale, une asthénie importante et des fractures multiples. En cas d'hypocalcémie sévère, des crises de tétanie peuvent se rencontrer (27).

B. Signes biologiques

L'association de phosphatases alcalines sériques élevées, d'une calcémie normale ou basse, d'une calciurie effondrée (≤ 80 mg/24 h), d'un taux sérique de vitamine D infra-normale, évoque fortement les OM « calciprives » c'est-à-dire les OM dont la cause est une carence en calcium soit directe, soit par l'intermédiaire de la vitamine D. Dans ces cas, on observe régulièrement une riposte parathyroïdienne, alliant une augmentation de la PTH immuno-réactive, une hyperphosphaturie, une phosphorémie basse, une tendance à la normalisation de la calcémie. Si, en présence d'une hyperparathyroïdie secondaire, la calcémie reste anormalement basse, il faut suspecter une carence en magnésium (18).

Les OM induites par l'hypophosphorémie chronique se traduisent par des phosphatases alcalines sériques et une PTH, normales ou légèrement élevées, une 1,25 (OH) vitamine D souvent élevée, une calcémie normale haute et une calciurie élevée. Selon que l'origine de la déplétion phosphorée est une diminution des ingesta ou une perte rénale exagérée, la phosphaturie sera quasi nulle ou au contraire très élevée (10, 21) (tableau I).

C. Signes radiologiques

Les fissures de Milkman, lorsqu'elles sont présentes, signent presque à coup sûr, le diagnostic. Ce sont des fractures parcellaires d'un os ramolli dont le cal fibreux ne se minéralise pas. Leurs sites de prédilection sont le bassin,

(¹) Assistant, (²) Boursier, (³) Stagiaire, (⁴) Professeur, Université de Liège, Service de Rhumatologie, Médecine physique et Réadaptation fonctionnelle (Pr. P. Franchimont).

TABLEAU I. *Profils histologiques des ostéomalacies « calciprives » et « phosphoprives »*

Signes biologiques d'ostéomalacie		
	Calciprives	Phosphoprives
CA _S	- ou N	N ou +
CA _U	--	+
P _S	- ou N	--
P _U	+	--- ou +++
Ph Alc.	++	N ou +
Vit. D	--	N ou +
PTH	++	N ou +

le tiers supérieur et le col du fémur, l'omoplate et les avant-bras. Elles peuvent s'accompagner de déformations caractéristiques du thorax, du bassin et des membres. Malheureusement, ces manifestations radiologiques de l'OM sont le plus souvent tardives (21).

D. Signes histologiques

Ils sont indispensables au diagnostic et découverts par l'examen d'un fragment osseux non décalcifié prélevé par une biopsie de la crête iliaque antérieure. Deux éléments sont nécessaires au diagnostic d'OM : l'*hyperostéoidose* caractérisée par l'augmentation de l'indice d'épaisseur des liserés ostéoides tapissant l'os calcifié (fig. 1) et l'*inertie* du processus de calcification. Cette inertie est appréciée par la technique du double marquage osseux in vivo, par la tétracycline. Dans l'OM, la vitesse de calcification peut être 50 fois ralentie par rapport à la normale (6).

ETIOLOGIE

A. Les ostéomalacies calciprives

— *Carence d'apport* : ce sont les circonstances au cours desquelles s'associent une photosynthèse insuffisante, et un déficit d'apport alimentaire de vitamine D auquel peut s'ajouter une augmentation des besoins en calcium. L'OM se démasque par exemple lors de la réduction de l'ensoleillement chez les immigrés, favorisée par certaines coutumes vestimentaires frappant les femmes qui doivent de plus faire

face à des grossesses répétées (13). Cette association de besoins augmentés, de carence solaire et alimentaire, peut expliquer la sensibilité particulière à l'OM des vieillards confinés à domicile par la sénilité ou l'impotence (24).

— *Défaut d'absorption de la vitamine D* : c'est la cause principale d'OM ; la malabsorption intestinale de vitamine D est le plus souvent due à la maladie cœliaque de l'adulte (MCA), y associant en outre une non-absorption du calcium par insensibilité de l'entérocyte pathologique à la vitamine D (14). Ce défaut de captation se rencontre également dans 1 à 2,5 % des gastrectomies avec exclusion duodénale (11). Les pancréatites et les atteintes hépato-biliaires chroniques (cirrhose, éthy-lisme, ictère colostatique), entraînent rarement des lésions histologiques ou radiologiques d'OM même s'il n'est pas rare de rencontrer une diminution de la 25 (OH) vitamine D, de la calcémie et de la calciurie (15, 16).

Une OM iatrogène a été décrite après utilisation de coléstyramine (Questran®) (10, 17). Ce médicament a pour propriété de séquestrer les sels biliaires et est utilisé dans le traitement du prurit par rétention biliaire et de l'hypercholestérolémie. Cette séquestration entraîne une aggravation de la stéatorrhée et une malabsorption des vitamines A, D, E, K, liposolubles.

— *Troubles métaboliques et cataboliques de la vitamine D* : la prise d'anticonvulsivants au long cours (hydantoïne, phénobarbital, en particulier) peut s'accompagner d'OM. Les anticonvulsivants produisent une induction enzymatique hépatique accélérant le métabolisme de la vitamine D et transformant la 25 (OH) vitamine D3 en métabolites polaires inactifs (4,20).

L'hypoparathyroïdie, la pseudo-hypoparathyroïdie, peuvent exceptionnellement entraîner une OM par défaut de formation rénale de la 1,25 (OH)₂ vitamine D3 (13).

B. Les ostéomalacies phosphoprives

— *Les pansements anti-acides* à base d'hydroxyde d'aluminium et/ou d'hydroxyde de magnésium (Maalox®, Regla Ph®, Trisibam®) inhibent l'absorption intestinale du phosphore (21). Cette déplétion phosphorée empêche la fixation des cristaux d'hydroxyapatite sur la matrice protéique de l'os. En outre, l'hypo-

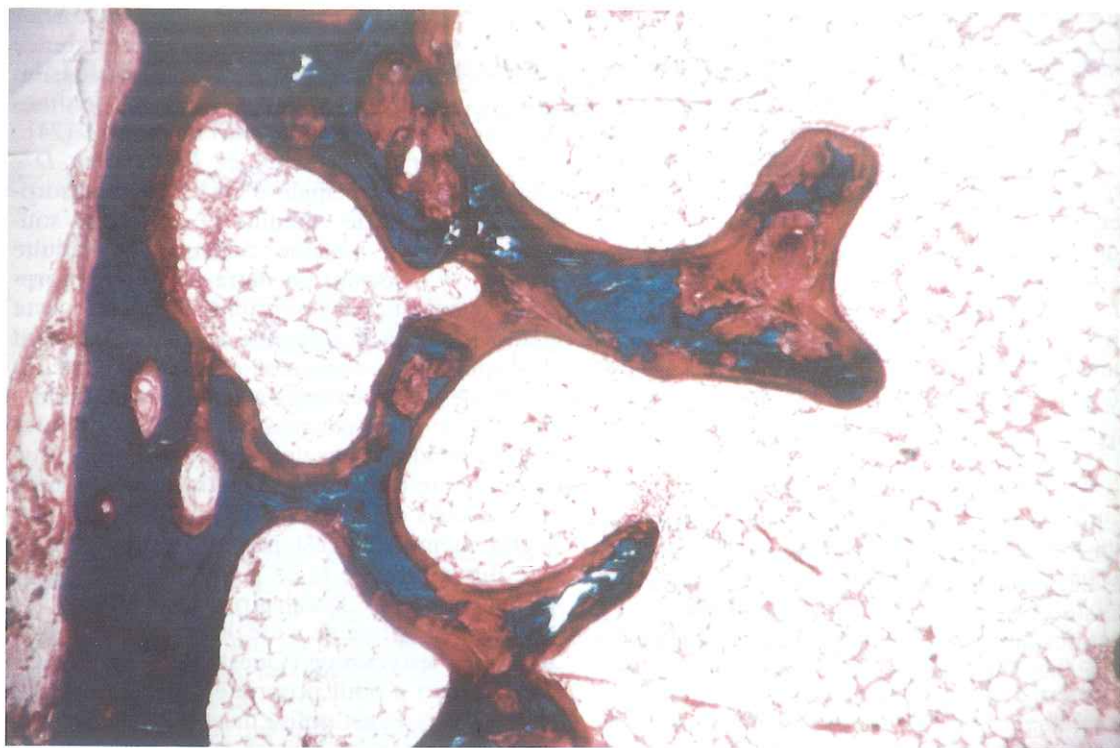


FIG. 1. Ostéomalacie histologique atteignant à la fois l'os trabéculaire et cortical. Épaisses bordures ostéoïdes (en rouge) recouvrant l'os calcifié (en bleu). Coloration Solochrome-cyanine ($\times 100$).

phosphorémie stimule directement la 1-alpha hydroxylation rénale de la 25 (OH) vitamine D3 (22).

La 1, 25 (OH)₂ vitamine D3 ainsi produite semble, en cas de carence phosphorée, incapable d'assumer son rôle favorisant les processus de minéralisation osseuse (23).

De surcroît, ce métabolite est connu du moins chez le rat et la souris pour être un des plus puissants activateurs de la résorption osseuse (24) et est suspecté d'avoir un pouvoir inhibiteur sur la formation de l'ostéoïde (25). Ces deux actions pourraient expliquer la valeur normale ou élevée de calcium sérique et urinaire rencontrée dans ce type d'ostéomalacie. Enfin, l'aluminium exerce une toxicité osseuse directe se déposant au niveau du front de minéralisation et inhibant la captation du calcium par l'os ; de ce fait, il aggrave l'hypercalcémie et l'hypercalciurie (6). Des OM iatrogènes aux gels d'aluminium ou de magnésium n'ont tou-

tefois été décrites que chez des patients consommant durant plusieurs années, des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques de ces médicaments (5).

— *Le diabète phosphoré de l'adulte, l'acidose tubulaire chronique*, l'exceptionnel syndrome de De Toni-Debré-Fanconi associant un diabète phospho-gluco-aminé, peuvent réaliser un tableau d'OM par hypophosphatémie, avec toutefois comme primum movens, une importante hyperphosphaturie permettant le diagnostic différentiel avec l'ostéomalacie secondaire à l'abus d'anti-acides (27).

C. L'ostéomalacie d'origine mixte

— *L'ostéomalacie de l'insuffisance rénale chronique* : l'OM complique, dans 10 à 50 % des cas l'insuffisance rénale chronique (IRC) lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 %. Les restrictions alimentaires (lait et viande) imposées à un patient urémique,

diminuent les apports de calcium, phosphore et vitamine D (8), d'autant plus qu'outre une tendance à la sédentarité, les patients urémiques, surtout lorsqu'ils sont pigmentés, ont une peau dont la capacité de synthétiser la vitamine D₃ après exposition aux UV est diminuée (8). D'autre part, des thérapeutiques annexes, souvent prescrites dans l'insuffisance rénale, telles que les anticonvulsivants, les gels d'aluminium hypophosphatémifiants, ou encore un liquide de dialyse trop riche en aluminium, jouent un rôle direct sur l'ostéomalacie de ces patients. Enfin, dans l'IRC, existe une perturbation complexe du métabolisme de la vitamine D ; l'effondrement des taux sériques de 1,25 (OH)₂ D₃ dû à la réduction de la masse fonctionnelle rénale et, dans un deuxième temps, à l'hyperphosphorémie, semble s'accompagner d'un catabolisme augmenté de la 25 (OH)₂ vitamine D et de perturbations encore mal précisées de la 24, 25 (OH)₂ vitamine D (4).

Dans l'IRC, que le patient soit dialysé ou non, l'OM n'est qu'une facette d'un trouble métabolique osseux plus complexe : l'ostéodystrophie rénale.

THERAPEUTIQUES

En cas de carence d'apports, il convient tout d'abord d'améliorer l'insolation et d'enrichir le régime en produits lactés. A titre préventif, chez les patients particulièrement exposés à une OM, une ampoule mensuelle de 25.000 unités per os de vitamine D₃ (colécalciférol, D-Cure®) peut être administrée durant les mois d'hiver ou d'alitement (19). Dans les cas d'OM iatrogènes, le retrait du médicament incriminé suffira le plus fréquemment à corriger l'OM (21).

Dans le cas des anti-acides, les gels de phosphate d'alumine (Phosphalugel®) n'entravent pas l'absorption du phosphore (10).

Les OM par malabsorption se traitent par administration parentérale de vitamine D₂ (ergocalciférol) (Federa : 1 ampoule = 15 mg = 600.000 unités), une ampoule/semaine intramusculaire, en traitement d'attaque, puis à doses dégressives (11).

Dans le cas d'OM due aux anticonvulsivants, 4 à 5 gouttes par jour de 25 (OH) vitamine D₃ (Dedrogyl®) normalisent le processus (27).

Les OM par fuite rénale de phosphore se traitent soit par des doses subtoxiques de vitamine D (60.000 à 200.000 unités/jour) en association avec du phosphore (27) (Potion de Joly 2 à 3 cuillères à soupe/jour) soit, par analogie avec le rachitisme vitamino-résistant, par de la 1,25 (OH)₂ vitamine D (Rocaltrol®).

Dans l'OM de l'insuffisance rénale chronique, le remplacement des gels d'aluminium par du CaCO₃, la réduction des taux d'aluminium du dialysat associée à l'administration de petites doses de vitamine D₂ ou D₃ (400 à 800 unités/jour) semblent une prophylaxie satisfaisante (1, 2). Au stade d'état de la maladie, il faut avoir recours aux différents métabolites hydroxylés de la vitamine D ou aux chélateurs de l'aluminium (Desferal®) en intégrant la thérapeutique au cadre complet de l'ostéodystrophie rénale (3, 7).

BIBLIOGRAPHIE

1. ALCALAY, M., REBOUX, J. F. — Ostéomalacie par malabsorption iatrogène. *Rhumatologie*, 1978, **3**, 75-79.
2. BOYCE, B. F., ELDER, H. Y., ELLIOT, H. L., FOGELMAN, L., FELL, G. S., JUNOR, B. J., BEASTALL, G., BOYLE, L. T. — Hypercalcemic ostéomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet*, 1982, **II**, 1009-1013.
3. BRINGHURST, F. R., POTTS, J. J. Jr. — Effects of vitamin D metabolites and analysis on bone collagen synthesis in vitro. *Calcif. Tiss. int.*, 1982, **34**, 103-110.
4. CARMICHAEL, M. A., FALLON, M. D., DALINKA, M., KAPLAN, F., AXEL, R., HADDEE, J. G. — Osteomalacia and osteitis fibrosa in a man ingesting Aluminium hydroxyde antacid. *J. amer. med. Ass.*, 1984, **76**, 1137-1142.
5. CLARCKSON, E. M., MAC DONALD, S. J., WARDENER, H. E. — The effects of high intake of calcium carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin. Sci.*, 1966, **30**, 425-438.
6. COINDRE, J. M., DUPON, M., DEHAIS, J., DAVID-CHAUSSE, J., DE MASCAREL, A., MEUGE-MORAW, C., VITAL, C. — L'ostéomalacie. *Ann. Pathol.*, 1983, **3**, 79-83.
7. COMPSION, J. E., AYERS, A. B., HORTON, L. W., TIGHE, J. R. — Osteomalacia after small intestinal resection. *Lancet*, 1978, **I**, 9-12.
8. COMPSION, J. E., THOMPSON, R. P. H. — Intestinal absorption of hydroxy vitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 1977, **I**, 721-724.
9. DENT, C. E., WINTER, C. S. — Osteomalacia due to Phosphate depletion from excessive Aluminium hydroxyde ingestion. *Brit. med. J.*, 1974, **I**, 551-552.
10. EDDY, R. L. — Metabolic bone disease after gastrectomy. *Ann. J. Med.*, 1971, **50**, 442-451.
11. FARLEY, J. R., WERGEDAL, J. E., BALINK, D. J. — Evidence that 1,25 (OH)₂D₃ and not PTH modulates osteoclasts number in mineral deficiency states, in

- « The 5th Workshop on Vitamin D » 134 Williamsbury Virginia, Berlin, de Gruyten, 1982.
12. FOURNIER, A., BOUDAILLE, B., TOLANI, M., ULMANN, A. — Vitamine D et Osteodystrophie rénale, in « Vitamine D et maladie des os et du métabolisme minéral ». Fournier, Garabedian, Seber, Meunier, Masson, Paris, 1983, 171-266.
 13. FOURNIER, A., MORINIERE, Ph., COEVET, B. — Prevention and medical treatment of hyperparathyroidism secondary to renal failure, in « Advances in Nephrology ». Hamburger, vol. II, 241-276, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1982.
 14. FOURNIER, A., SEBERT, J. L., MORINIERE, P., GREGOIRE, I., DE FREMONT, J. F., TAHIRI, Y., DKHISSI, H. — Renal osteodystrophy : Pathophysiology and treatment. *Hormone Res.*, 1984, **20**, 44-58.
 15. FRAME, B., PARFITT, M. — Ostéomalacia ; current concepts. *Ann. intern. Med.*, 1978, **89**, 966-982.
 16. GAGNERIE, F., JOLY, P., COMMANDRE, G., BORSONI, G., ZIEGLER, G. — Ostéomalacies d'origine complexe. *Rhumatologie*, 1984, **36**, 111-116.
 17. GENUTH, S. M., KLEIN, L., RABINOVICH, S., KING, K. — Osteomalacia accompanying chronic anticonvulsant therapy. *J. clin. Endocr.*, 1972, **35**, 378-386.
 18. GRAY, R. W., WILZ, D. R., CALDAS, A. E., LEMANN, J. Jr. — The importance of phosphate in regulating plasma 1,25 (OH)₂ vit. D levels in humans : studies in healthy subjects, in calcium stone formers and in patients with primary hyperparathyroidism. *J. clin. Endocr.*, 1977, **45**, 299-306.
 19. GUILLEMANT, S., PRIER, A., CAMUS, J. P. — Variations saisonnières du taux plasmatique des dérivés de la vitamine D au cours de la sénescence. *Rev. Rhum.*, 1979, **46**, 517-521.
 20. HARRISON, J. E., HITCHMAN, J. W., HITCHMAN, A., MASANY, S. A., MAC NEILL, K. G., JAM, C. S. — Differences between the effects of phosphate deficiency on bone metabolism. *Metabolism*, 1980, **29**, 1225-1232.
 21. JAWORSKI, Z. F. G. — Pathophysiology, diagnosis and treatment of osteomalacia. *Orthop. Clin. N. Amer.*, 1972, **3**, 623-652.
 22. KAPLAN, G., PROST, A., VINCENEUX, Ph. — Ostéomalacies par hypovitaminose D. *Nouv. Presse méd.*, 1980, **9**, 1951-1954.
 23. KOEGER, A. C., PRIER, A., CAMUS, J. P. — Physiologie et principales implications du magnésium en pathologie ostéoarticulaire. *Nouv. Presse méd.*, 1982, **12**, 1223-1226.
 24. LONG, R. G., SKINNER, R. K., WILLS, M. R., SHERLOCK, S. — Serum 25 hydroxy vit. D in untreated parenchymal and cholestatic liver disease. *Lancet*, 1976, II, 650-652.
 25. MASSRY, S. G., GOLDSTEIN, D. A., MALLUCHE, H. H. — Current status of the use of 1,25 (OH)₂D₃ in the management of renal osteodystrophy. *Kidney Int.*, 1980, **18**, 409-418.
 26. MEMMOS, D. E., EASTWOOD, J. B., HARRIS, E., O'GRADY, A., WARDENER, H. E. DE. — Response of uremic osteoid to vitamin D. *Kidney Int.*, 1982, **21**, 50-54.
 27. VIGNON, G., MEUNIER, P., VIGNON, E., COURPRON, P., ARLOT, M., BURLOUX, G. — L'ostéomalacie, in *Rhumatologie*, 3^e édition. Simep Ed., Villeurbanne, 1978, 223-227.

* * *

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. Y. Reginster, Service de Rhumatologie, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.