

Cas clinique

Mots clés : ostéomalacie – étiologies – traitements

Keywords: osteomalacia – etiologies – treatments

Ostéomalacie hypophosphatémique hyperphosphaturique

avec hypersécrétion de FGF-23

Hyperphosphaturic hypophosphatemic osteomalacia with

hypersecretion of the FGF-23

L. Colson¹, C.Vander Rest⁴, J.Y. Reginster, P. Delanaye², E. Cavalier³,

C. Le Goff³, J-M. Crielaard¹, J-F. Kaux¹

1 Médecine de l'Appareil Locomoteur, Département des Sciences de la Motricité, Université de Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

2 Département de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, Université de Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

3 Chimie Médicale, Département de Biologie Clinique, Université de Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

4 Médecine Nucléaire, Université de Liège, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J-F. Kaux, Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Sart Tilman – B35, 4000 Liège, Belgique, e-Mail : jfkaux@chu.ulg.ac.be, Tel. +32 4 366 84 73, Fax : +32 4 366 72 30.

Monsieur D.A, 64 ans, suivi antérieurement en Psychologie Médicale pour une dépression , a été adressé en consultation de Médecine de l'Appareil Locomoteur pour des douleurs chroniques diffuses, d'apparition spontanée. Les différents examens complémentaires réalisés plaident pour une ostéomalacie hypophosphatémique hyperphosphaturique avec une hypersécrétion du fibroblast growth factor 23 (FGF-23) mais aucune tumeur sécrétante n'a pu être localisée.

Observation :

A l'examen clinique, le patient présentait une marche très pénible à l'aide de deux cannes-béquilles ; l'inspection ne démontrait aucune arthropathie inflammatoire. L'examen neurologique était sans particularité. Les radiographies de la colonne lombo-sacrée montraient une raréfaction osseuse diffuse et une légère déformation biconcave des vertèbres lombaires (Figure 1). Les radiographies des hanches et du bassin mettaient en évidence une fracture partiellement consolidée de la partie supérieure de la diaphyse fémorale droite compatible avec une fracture pathologique secondaire à une ostéomalacie (fissure de Looser-Milkman). Une biologie sanguine et urinaire ont également été réalisées (Tableau 1). Notons que la phosphaturie de 24 h était inadaptée à la concentration sanguine très basse en phosphates, ce qui est confirmée par un taux de réabsorption des phosphates effondré. Une ostéodensitométrie (DEXA) objectivait une densité osseuse effondrée avec un T-score inférieur à -3 à tous les sites (rachis lombaire, hanches et poignets). Un scanner des hanches

et une scintigraphie osseuse du corps entier en 3 temps ont également été réalisés (Figure 2 et 3). A ce stade, un diagnostic d'ostéomalacie pouvait être évoqué bien que ce diagnostic n'est formellement posé que par biopsie osseuse, non réalisée chez notre patient. Un dosage sanguin complémentaire du FGF-23 (fibroblast growth factor 23) augmenté à 241,4 RU /ml plaidait fortement en faveur d'une ostéomalacie hypophosphatémique hyperphosphaturique par hypersécrétion de FGF-23. Mais, la tomographie à émission de positons couplée au CT-scanner du corps entier au 18-fluorodésoxyglucose (PET/CT SCAN au 18-FDG) et la scintigraphie à l'octréotide n'ont pas permis de préciser la localisation de la tumeur sécrétant le FGF-23. Un traitement symptomatique par potion de Joly 20 ml 3x/ jour, CaCO₃ 1 g 3x/ jour, vitamine D native 25.000 UI/1 ml une ampoule/semaine, calcitriol 0,5 µg 4x/ jour et dipyridamole 200 mg 1x/ jour ainsi qu'une ostéosynthèse par enclouage centromédullaire des cols fémoraux ont nettement amélioré les données cliniques, biologiques et ostéodensitométriques.

Discussion :

Les étiologies d'ostéomalacie peuvent être réparties en 5 groupes : l'hypovitaminose D, les anomalies du métabolisme de la vitamine D, l'hypophosphatémie, les maladies tubulaires rénales et les toxiques (Tableau 2). Les causes les plus courantes concernent le manque d'exposition solaire, une prise de vitamine D inadéquate et une malabsorption de la vitamine D [1]. Les signes classiques sont les douleurs osseuses, la faiblesse musculaire et les difficultés à la marche (démarche dandinante caractéristique) [1-3]. Sur le plan biologique, les anomalies varient en fonction de l'étiologie (Tableau 3). Classiquement, la carence en vitamine D se caractérise par une diminution de la 25-OH vitamine D ou calcidiol dans le sang, une augmentation de la parathormone et habituellement une hypophosphatémie avec une augmentation des phosphatases alcalines [2]. L'augmentation des phosphatases alcalines

est l'anomalie la plus fréquente et la plus précoce [3]. La calcémie reste normale jusqu'à un stade avancé de la maladie. Dans les urines, une hyperphosphaturie sera présente en cas de trouble de la réabsorption rénale du phosphate [2]. Une hypocalciurie dans les urines de 24 heures est présente dans 18 pourcents des cas [1]. D'un point de vue radiologique, la caractéristique la plus commune de l'ostéomalacie est l'ostéopénie généralisée qui est non spécifique [2, 3]. Les zones de Looser-Milkman sont les signes les plus caractéristiques [1-3]. Il s'agit de bandes radiotransparentes perpendiculaires à la corticale de l'os ostéoïde non calcifié, pouvant entraîner des fractures complètes et des déformations osseuses irréversibles. Les sites les plus fréquemment touchés concernent la cage thoracique postérieure, les branches pubiennes et le bord axillaire de l'omoplate [1]. Ces pseudo-fractures sont moins souvent situées sur la partie inférieure du col du fémur, la partie médiale du fémur proximal et la partie médiale des os longs comme les métacarpiens et les métatarsiens [1, 3]. Elles sont souvent symétriques et bilatérales. Le terme « vertèbres de morue » s'explique par le ramollissement des corps vertébraux qui deviennent biconcaves. La scintigraphie osseuse est un examen utile; contrairement aux métastases osseuses, les lésions sont généralement symétriques [2]. La densitométrie osseuse montre toujours des valeurs de densité réduites (colonne lombaire, hanche et avant-bras), les valeurs les plus basses se situent au niveau de l'avant-bras [3]. La biopsie osseuse avec histomorphométrie est le « gold standard » permettant de poser avec certitude le diagnostic d'ostéomalacie chez les patients avec des caractéristiques radiologiques et des données biologiques manquantes et dans les cas atypiques ne répondant pas aux traitements classiques [1, 2]. Elle démontre l'augmentation de la surface du tissu ostéoïde et la réduction de l'activité de minéralisation, documentée par le double marquage à la tétracycline [1]. Le traitement sera fonction de l'étiologie de l'ostéomalacie [1, 2] (Tableau 4). La biopsie osseuse aide souvent à décider de la dose et de la durée de la thérapie à haute dose [3].

Conclusion :

L'ostéomalacie touche préférentiellement les femmes âgées. Ce diagnostic n'est pas toujours évoqué en raison d'une symptomatologie clinique peu spécifique. L'étiologie la plus courante est l'hypovitaminose D (manque d'exposition solaire, malabsorption de la vitamine D). Cette maladie peut engendrer de lourdes conséquences au niveau osseux. L'ostéodensitométrie, les marqueurs biologiques, les radiographies et la scintigraphie osseuse permettront de poser le diagnostic dans la grande majorité des cas. Le diagnostic de certitude ne pourra être confirmé que par biopsie osseuse. Identifier l'étiologie sera indispensable car le traitement en dépend.

Références :

1. Antonio J. Reginato, Juliet Arambulo Coquia. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2003; 17 (6): 1063-1080.
2. Maricic M. Osteomalacia. *Curr Osteoporos Rep* 2008 Dec; 6 (4): 130-3.
3. Arti Bhan, Ajay D. Rao, D. Sudhaker Rao. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010; 39: 321-331.
4. Duet M, Kerkeni S, Sfar R, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of tumor-induced osteomalacia. *Clin Nucl Med* 2008 Nov; 33 (11): 752-6.
5. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, et al. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Apr; 95 (4): 1846-50. Epub 2010 Feb 15.

Tableaux :

Ta

bleau (1). Biologie sanguine et urinaire de notre patient.

Dosages sanguins	Valeurs du patient	Valeurs – normes
parathormone	71 pg/ml	12 - 58 pg/ml
25-OH vitamine D	20 ng/ml	> 32 ng/ml
Calcium	2,27 mmol/L	2,15 - 2,60 mmol/L
Phosphates	12 mg/L	23 - 47 mg/L
Créatinine	12,2 mg/L	4,5 - 12,1 mg/L
Urée	0,7g/L	0,17 - 0,55 g/L
C-télopeptides du collagène de type I	1048 pg/ml	35 – 545 pg/ml
phosphatases alcalines	118 ng/ml	< 20 ng/ml
C-reactive protein	7.9 mg/L	0 - 6 mg/L
vitesse de sédimentation	12 mm/H	< 21 mm/H
protéines totales	76 g/L	66 - 83 g/L
TSH	2,08 microUI/ml	0,2 – 4,2 microUI/ml
T4 libre	9,5 pg/ml	7 – 17 pg/ml
Magnésium	0,91 mmol/L	0,75 - 1 mmol/L
Dosages urinaires		
clearance de la créatinine	74 ml/min	80 - 130 ml/min
Calcium	0,83 mmol/24 H	2,5 – 8,0 mmol/24H
indice de Nordin	0,03	0,04 - 0,15
Phosphates	745 mg/24H	300 - 1300 mg/24 H
taux de réabsorption des phosphates	41 %	80 - 90 %

Tableau (2). Etiologies d'ostéomalacie [1-4].

Hypovitaminose D :

- Régime insuffisant en vitamine D
- Manque d'exposition solaire (voile, hyperpigmentation cutanée)
- Malabsorption gastro-intestinale (maladie cœliaque, gastrectomie partielle ou totale ou by-pass, résection extensive intestinale, maladie de Crohn, cirrhose biliaire primaire et cirrhose portale, pancréatite chronique)

Métabolisme anormale de la vitamine D :

- Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, butalbital ou carbamazépine ; les nouveaux comme le valproate, le topiramate ou le levetiracetam n'ont pas encore montré de tels effets secondaires)
- Ostéomalacie hypophosphatémique résistante à la vitamine D : type 1, déficience de la 25-OH vitamine D-alpha hydroxylase et type 2, déficience du récepteur intracellulaire rénale à la 1,25-OH vitamine D
- Insuffisance rénale chronique

Hypophosphatémie :

- Régime insuffisant en phosphates
- Héritaire, par augmentation du FGF-23 entraînant un défaut de la réabsorption rénale du phosphate et une production dysrégulée de la 1-hydroxylase.
Soit ostéomalacie dominante liée à l'X (XLH) avec formation d'un gène mutant codant le FGF-23, résistant au clivage enzymatique soit ostéomalacie hypophosphatémique dominante autosomale (ADHR) avec mutation du gène PHEX (phosphate- regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome), résultant d'une diminution du clivage du FGF-23.
- Ostéomalacie hypophosphatémique oncogénique (OHOM) avec une hypersécrétion du FGF-23 (intérêt du scanner à l'octréotide, se fixant au niveau des récepteurs à la somatostatine que contiennent les tumeurs sécrétantes habituellement mésenchymateuses)
- Neurofibromatose

Maladie tubulaire rénale :

- Syndrome de Fanconi
- Cystinose
- Maladie de Wilson
- Maladies kystiques médullaires
- Syndrome d' Alport
- Dysprotéinémie
- Syndrome de Sjögren
- Acidose tubulaire rénale

Toxiques :

- Aluminium, tétracyclines en excès, biphosphonates (étidronate, pamidronate), métaux lourds, fluorure

Divers :

- Hypophosphatasie, rare étiologie d'ostéomalacie héréditaire ; principalement à Manitoba au Canada au sein de familles consanguines mennonites ; due à une variété de mutations du gène codant la phosphatase alcaline
- Ostéogénèse imparfaite

Tableau (3). . Modifications biologiques permettant de préciser diverses étiologies d'ostéomalacie [1-3, 5].

Dosage sanguin	<i>Déficience en vitamine D</i>	<i>Insuffisance rénale chronique</i>	<i>Ostéomalacie hypophosphatémique résistante à la vitamine D type 1 et type 2</i>	<i>XLH ADHR</i>	<i>OHOM</i>
phosphatases alcalines	Augmenté				
Parathormone	Augmenté	augmenté			normal ou légèrement augmenté
Calcium	Diminué	diminué		diminué	normal

Phosphates	Diminué	augmenté	Diminué	diminué	diminué
1,25-OH vitamine D	Diminué	diminué	diminué (type 1) et normal ou augmenté (type2)	normal ou diminué	normal ou diminué
25-OH vitamine D	Diminué				normal
FGF-23	Normal			augmenté	augmenté
Dosage Urinaire					
Calcium	Diminué				
Phosphates				augmenté	augmenté

Tableau (4). Thérapeutiques en fonction de l'étiologie de l'ostéomalacie [1-3].

Diagnostic	Traitement
Hypovitaminose D nutritionnelle	50 000 UI d'ergocalciférol (vitamine D2) ou de cholécalficérol (vitamine D3) 1x/ semaine pendant 8 semaines + 1 g de calcium élément/ jour NB : ajustement des doses de vitamine D en fonction des valeurs de la parathormone et de la 25-OH vitamine D dans le sang
Malabsorption	1) 1,5 g de calcium élément/ jour + 50 000 UI d'ergocalciférol/ jour en plus du traitement de la maladie sous-jacente 2) Si faible réponse à l'ergocalciférol > 1 injection intramusculaire de 10 000 UI de vitamine D2 / jour ou 30 µg de calcidiol

	oral ou 0,5 à 1 µg de calcitriol oral
Pathologie hépatique avec une faible synthèse du calcidiol	1) 0,05 à 0,125 mg de calcidiol/ jour
Anticonvulsivants	1) hautes doses de vitamine D allant de 5000 à 15 000 UI/ jour
Insuffisance rénale chronique avec une hyperphosphatémie supérieure à 6 mg/dl et une synthèse diminuée du calcitriol	1) régime avec restriction en phosphates à moins de 800 mg + chélateurs de phosphates comme du carbonate calcique 4 à 6 g/ jour 2) carbonate calcique 1,5 g/ jour + calcitriol soit oral soit en intraveineux allant de 0,25 à 1,5 µg/ jour
Aluminium	1) élimination de la source de l'aluminium + déferroxamine (DFO) en sous-cutané, dont les doses ne doivent pas excéder 0,5 à 1 g/ semaine
Acidose tubulaire rénale	1) 5000 à 10 000 UI de vitamine D/ jour, à diminuer à 400-800 UI/ jour quand ostéomalacie corrigée 2) bicarbonate de soude + thiazides par voie orale
Ostéomalacie hypophosphatémique résistante à la vitamine D	1) comprimés de phosphate pour un équivalent de 1 à 3 g de phosphore élément/ jour en plusieurs prises + calcitriol à une dose de 30 à 70 ng/kg/ jour

Figures :

Figure (1). Aspect biconcave des vertèbres lombaires à la radiographie.



Figure (2). Cliché scanographique en reconstruction 3D du bassin de face. Présence d'une fracture diaphysaire fémorale droite en voie de consolidation, d'une fracture du col fémoral gauche non consolidée et d'une fracture sous le petit trochanter gauche partiellement consolidée.

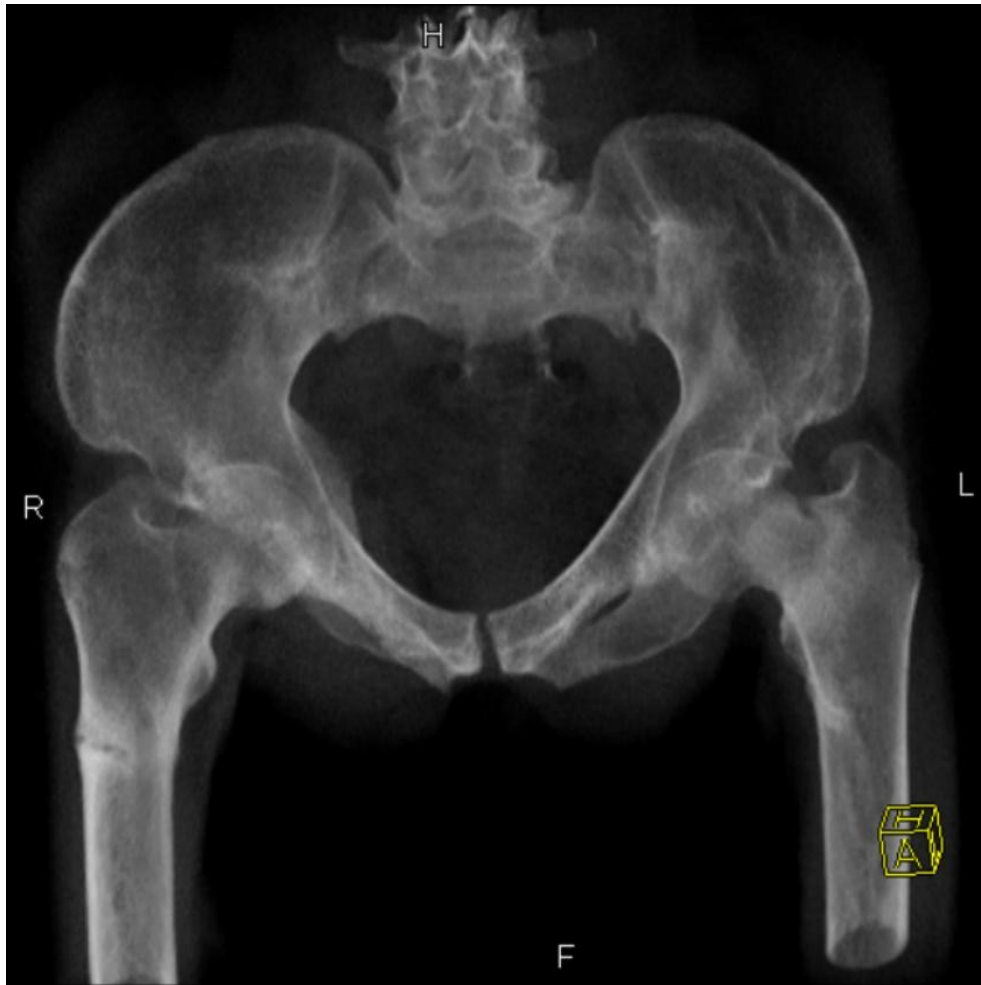


Figure (3). Images de la scintigraphie osseuse du corps entier en trois temps, de face et de dos. Présence de multiples foyers hyperactifs évoquant une pathologie dysmétabolique diffuse avec de nombreuses fractures et microfractures.

