

CONTENU

Parmi les pathologies métaboliques du bassin, nous décrivons dans ce chapitre la maladie de Paget, l'ostéomalacie et l'ostéodystrophie rénale. Nous ne décrivons pas l'ostéoporose *in extenso* mais nous nous limiterons aux fractures atypiques du fémur qui surviennent chez les patients souffrant d'ostéoporose, traités par des bisphosphonates (BP). L'ostéonécrose de la hanche ne sera pas décrite dans ce chapitre.

MALADIE DE PAGET

INFORMATIONS CLEFS

- La maladie de Paget est plus fréquente chez les sujets âgés.
- Les taux sériques de la phosphatase alcaline totale et de l'isoforme osseuse sont souvent augmentés.
- Le diagnostic repose sur la radiographie qui montre des zones focale d'ostéolyse et d'ostéocondensation.
- Le traitement médical est fondé sur l'administration des BP.
- Le traitement chirurgical est réservé aux formes compliquées.

IMAGE CLEF

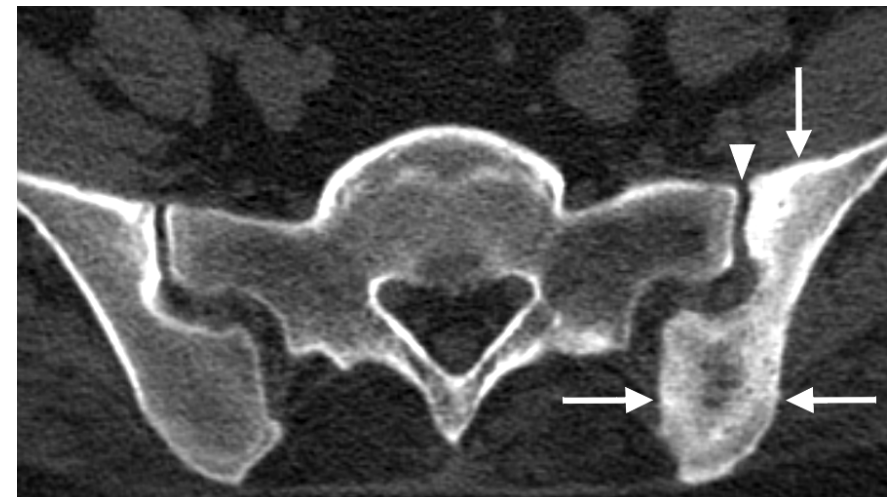


Figure 1 - Atteinte pagétique de l'ilion gauche chez un homme de 60 ans. Coupe TDM montrant une ostéocondensation et un épaissement cortical de la portion médiale de l'ilion gauche (flèches) avec respect de l'interligne articulaire (tête de flèche)

INTRODUCTION

La maladie de Paget est une maladie osseuse chronique bénigne caractérisée par un désordre focal du remodelage osseux pouvant toucher le squelette axial, le bassin, le fémur, le tibia, le crâne et l'omoplate. La maladie de Paget peut être mono-ostotique (unifocale) ou poly-ostotique (plurifocale). Elle est caractérisée par une accélération anarchique du remodelage osseux entraînant un risque de complications osseuses, articulaires ou neurologiques. Cette maladie ne présente pas de risque vital hormis les très rares cas de dégénérescence sarcomateuse (0.1 %).

ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Paget atteint également les hommes et les femmes. Sa prévalence augmente avec l'âge (environ 10 % à 80 ans). Elle est rarement rencontrée avant l'âge de 40 ans.

CLINIQUE

La présentation la plus fréquente est la découverte fortuite d'un taux sérique augmenté de phosphatase alcaline, soit lors d'une prise de sang de routine, soit lors de la mise au point d'un autre problème clinique. Plus rarement, le patient se présente pour une douleur ou pour une déformation osseuse, caractéristique des formes avancées de la maladie. Parmi les complications, notons les fissures et fractures osseuses. Les patients qui souffrent d'une forme localisée au niveau du bassin ont recours à la prothèse de hanche trois fois plus souvent que les patients appariés pour l'âge et le sexe.

DIAGNOSTIC ET IMAGERIE

Le diagnostic est radiologique (FIG. 1). Typiquement, on retrouve l'association de déformation (élargissement de l'os), d'ostéocondensation (densification des travées osseuses épaissies et d'architecture anarchique) et d'ostéolyse (dédifférenciation cortico-médullaire et lésions lytiques). La scintigraphie osseuse permet le dépistage des différents sites atteints (maladie de Paget polyostotique). La confirmation radiologique par la réalisation de clichés centrés est néanmoins nécessaire. L'élévation de la phosphatase alcaline, présente dans 90 % des cas, n'est

pas spécifique mais permet d'évoquer le diagnostic. L'activité de la phosphatase alcaline osseuse et des marqueurs de remodelage permettent d'évaluer le degré d'activité de la maladie et d'adapter le traitement. La biopsie osseuse, rarement indiquée, peut être utile en cas de doute diagnostique, par exemple pour différencier le Paget de métastases ostéosclérotiques.

TRAITEMENT

Les BP constituent actuellement le traitement de choix de la maladie de Paget. Le but du traitement est non seulement d'améliorer la douleur mais aussi d'améliorer la qualité de l'os afin de réduire le risque de fracture spontanée. Parmi les BP, l'acide zoledronique (Aclasta®) semble être meilleur que le risedronate (Actonel®) pour le traitement de la douleur (Reid 2005, Devogelaer 2014). Le taux de phosphatase alcaline totale est utilisé pour monitorer l'effet anti-résorbeur du traitement. Le traitement chirurgical est réservé aux complications : arthrose (mise en place d'une prothèse de hanche), fractures, déformations (ostéotomie). Avant une intervention chirurgicale électorale, un traitement par BP est prescrit dans l'espoir de limiter le saignement (hypervascularisation du site pagétique). Toutefois, l'effet d'un tel traitement préopératoire n'a pas fait l'objet d'essais contrôlés. Le traitement chirurgical est envisagé également en cas d'ostéosarcome mais le pronostic est souvent défavorable même après un geste chirurgical extensif.

OSTÉOMALACIE SECONDAIRE À UN DÉFICIT EN VITAMINE D

INFORMATIONS CLEFS

- L'ostéomalacie secondaire à un déficit en vitamine D est de loin la plus fréquente. Elle peut se manifester par des douleurs musculo-squelettiques diffuses et une faiblesse musculaire proximale.
- L'ostéomalacie peut avoir d'autres causes : malabsorption, intoxication à l'aluminium (dialyse), fluorides, surproduction de FGF-23 d'origine tumorale.
- Le diagnostic est biologique : taux de 25(OH)D bas et augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines.

- Le traitement est à base d'ergocalciférol (D2) ou cholécalciférol (D3).

INTRODUCTION

L'ostéomalacie secondaire à un déficit en vitamine D est de loin la plus fréquente. Les autres causes d'ostéomalacie (diverses causes de déficit en calcium, en phosphate (malabsorption), les pertes rénales, la surproduction de FGF-23 (tumorale), ou les problèmes de minéralisation osseuse, telle l'intoxication au fluorure ou à l'aluminium (dialyse) ne seront pas abordées ici.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'ostéomalacie est moins fréquente aujourd'hui qu'il y a 50 ans, vraisemblablement en raison d'une meilleure alimentation et d'une plus grande exposition au soleil. Elle reste plus fréquente chez certaines catégories : personnes âgées, femmes de confession musulmane et habitants des régions du Nord peu ensoleillées.

CLINIQUE

La présentation est insidieuse. Les formes les plus sévères peuvent être découvertes à l'occasion d'une fracture inaugurale (bassin, côtes, métatarse) et prêter confusion avec l'ostéoporose. Le plus souvent, la douleur musculo-squelettique chronique et diffuse est à l'avant de la scène clinique. Des douleurs multiples, rachidiennes, thoraciques, scapulaires et pelviennes en association avec une palpation osseuse diffusément sensible peuvent évoquer ce diagnostic. Une myopathie proximale peut être présente chez certains patients : difficultés à la montée des escaliers ou à se lever d'une chaise. Des paresthésies péri-buccales et des extrémités peuvent être présentes en cas d'hypocalcémie associée. L'ostéomalacie secondaire à un diabète hypophosphatémique peut conduire à l'ossification du ligament postérieur longitudinal vertébral, ligamenta flava et entraîner une sténose du sac dural.

DIAGNOSTIC ET IMAGERIE

Dans la plupart des cas, la présence d'une hypocalcémie et/ou d'une hypophos-

phorémie est révélatrice mais des valeurs normales n'excluent pas le diagnostic. Typiquement, la phosphatase alcaline totale est augmentée, le taux de la 25-hydroxy-vitamine D3 (25(OH)D) est bas et le taux de PTH est augmenté. La calcémie totale doit être corrigée par rapport à l'albuminémie selon la formule : $\text{Ca corrigée} = \text{Camesurée} - 0,025 (A - 40)$, ou la calcémie (Ca) est mesurée en mmol/L et l'albuminémie (A) en g/L (<http://www.sfm.org/calculateurs/CACA.htm>). De fausses hypocalcémies, secondaires à l'hypoalbuminémie, se rencontrent notamment chez les patients souffrant d'une cirrhose, d'un syndrome néphrotique ou encore d'une malabsorption ou d'une dénutrition. Dans ces situations, le calcium libre (Ca^{++}) est normal.

L'apport de la radiographie standard est modeste. Des zones d'aspect flou sont présentes au niveau du bassin, du gril costal et des os longs, avec, dans les formes sévères, des fractures par fragilité osseuse. L'aspect radiologique d'os ostéopénique est fréquent et la présence concomitante de tassements vertébraux peut prêter à confusion avec une ostéoporose. La scintigraphie osseuse montre des hyperfixations multiples au niveau du gril costal et du bassin et à l'endroit des fractures. Ces images impressionnantes peuvent parfois être prises à tort pour des métastases. Le plus souvent, les anomalies biologiques suffisent à établir le diagnostic. La biopsie n'est requise que pour des cas rares et atypiques.

TRAITEMENT

L'ostéomalacie répond très bien à au traitement par vitamine D : ergocalciférol (D2) ou cholécalciférol (D3). Le traitement permet l'augmentation du taux de 25(OH)D et la diminution de la PTH.

OSTÉODYSTROPHIE RÉNALE

INFORMATIONS CLEFS

- L'ostéodystrophie rénale est la conséquence de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale.
- Un taux faible de PTH peut induire un os adynamique.

- Les fractures sont fréquentes chez les patients dialysés et chez les patients souffrant d'une ostéodystrophie rénale.

INTRODUCTION

Le terme d'ostéodystrophie rénale désigne l'ensemble des complications osseuses, viscérales et calcifications des tissus mous en rapport avec les complications du métabolisme phosphocalcique induites par l'insuffisance rénale. La conférence de consensus KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) a proposé le terme "chronic kidney disease-mineral and bone disorder" pour définir la maladie systémique de l'insuffisant rénal et a suggéré que le terme d'ostéodystrophie rénale soit utilisé uniquement pour décrire l'ensemble de modifications histologiques à la biopsie osseuse. Par souci de simplification, nous utiliserons ici le terme d'ostéodystrophie rénale pour l'ensemble des modifications osseuses du patient souffrant d'insuffisance rénale. Souvent les patientes âgées qui souffrent d'une ostéoporose post-ménopausique ont une insuffisance rénale chronique. Chez les patients dont la filtration glomérulaire estimée par la formule MDRD est <15 ml/min/1.73 cm², la prise de sang ne permet pas à elle seule de différencier avec certitude entre les différentes pathologies métaboliques osseuses. Au contraire, si la filtration glomérulaire est ≥ 30 ml/min/ 1.73cm² et en l'absence d'anomalies métaboliques suggestives d'hyperparathyroïdie, une simple ostéodensitométrie est suffisante pour poser le diagnostic d'ostéoporose.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence sont en diminution suite à un meilleur dépistage et un suivi rapproché du traitement.

CLINIQUE

L'ostéodystrophie rénale peut être asymptomatique. Toutefois, dans les formes sévères, plusieurs symptômes peuvent être présents : douleurs musculo-squelettiques, arthralgies et douleurs périarticulaires, faiblesse musculaire et déformations osseuses. Les fractures sont 4 fois plus fréquentes chez les patients dialysés que chez les patients ayant une fonction rénale normale, appariés pour l'âge et le sexe (Alem et al, 2000).

DIAGNOSTIC ET IMAGERIE

Le gold standard est l'histomorphométrie osseuse (biopsie de crête iliaque) avec double marquage à la tétracycline. À l'examen histologique, on distingue quatre formes d'ostéodystrophie rénale : osteitis fibrosa, ostéomalacie, os adynamique et formes mixtes. La fréquence de ces formes est différente selon les cohortes étudiées. Le diagnostic différentiel est orienté par la clinique, l'imagerie et la prise de sang. En pratique clinique, les biopsies osseuses sont rarement nécessaires : les patients sont classifiés selon le taux de PTH et de phosphatase alcaline totale. La mesure du taux de phosphatase alcaline osseuse permet une estimation plus précise du turnover osseux mais son dosage n'est pas remboursé en Belgique. La radiographie standard permet d'orienter le diagnostic (FIG. 2). La séméiologie radiologique (FIG. 2) de l'hyper-parathyroïdie secondaire ou tertiaire est similaire à celle de l'hyperparathyroïdie primaire, avec toutefois quelques particularités : les anomalies de la résorption osseuse (zones de résorption sous-périostées, sous-chondrales), appositions périostées, ostéosclérose, fractures et calcifications des tissus mous. L'ostéodensitométrie permet d'évaluer le degré d'ostéopénie.

TRAITEMENT

Les recommandations thérapeutiques et de suivi pour ces patients ont été publiées en 2009 par le consortium KDIGO (www.kdigo.org). Dans nos cliniques, le suivi du métabolisme phosphocalcique des patients dialysés est assuré par l'équipe de néphrologie : suivi strict de la calcémie (l'hypocalcémie stimule la PTH ; l'hypercalcémie est suggestive d'un hyperparathyroïdie tertiaire), de la phosphorémie (l'hypo-phosphatémie induit des calcifications hétérotopiques) et du taux de 25(OH)D (le déficit est associé à un morbi-mortalité cardiovasculaire accrue). Le suivi du taux de FGF-23 n'est pas pratiqué en routine mais il pourrait s'avérer utile car il est associé à une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire et rénale.

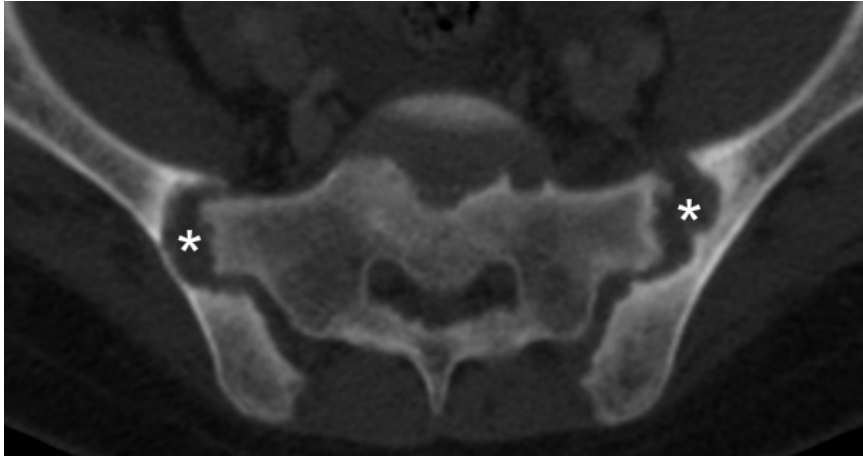


Figure 2 - Hyperparathyroïdie secondaire chez une femme de 25 ans insuffisante rénale chronique sévère. **A** - Important élargissement des interlignes articulaires sacro-iliaques au CT qui sont le siège de multiples érosions (astérisques). **B**- Signes typiques sévères d'hyperparathyroïdie au niveau de la main droite avec résorption osseuse sous-périostée (têtes de flèches) et acroostéolyse (flèches).

FRACTURES ATYPIQUES DU FÉMUR

INFORMATIONS CLEFS

- Les fractures atypiques du fémur sont rares et peuvent survenir lors d'un traitement par BP.
- En cas de fracture atypique, le traitement par BP doit être interrompu.
- La mise en évidence d'une fracture atypique doit inciter le médecin à rechercher les signes radiologiques d'une lésion de même type du côté controlatéral.

INTRODUCTION

Cette pathologie est rencontrée chez les patients souffrant d'ostéoporose, traités par des BP dans la grande majorité des cas. L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la densité osseuse, qui prédispose à un risque accru de fracture. Le calcul de ce risque est facile via l'algorithme FRAX disponible pour chaque pays (www.shef.ac.uk/FRAX). L'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose cortico-induite sont de loin les plus fréquentes. Les BP sont les médicaments le plus prescrits pour cette pathologie. Les principaux sont l'alendronate (Fosamax®), le pamidronate (Aredia®), l'ibandronate (Bonviva®), le risédronate (Actonel®) et le zolédronate (Aclasta®, Zometa®). Les BP se déposent au niveau du tissu osseux avec une accumulation progressive au fur et à mesure du traitement. La demi-vie au niveau de l'os est extrêmement longue (10,9 ans, pour l'alendronate). Les BP diminuent la résorption osseuse par leur action inhibitrice sur l'activité des ostéoclastes (cellules responsables de la résorption osseuse), d'où une préservation de la minéralisation du tissu osseux. Un os hautement minéralisé deviendra plus dur et résistera mieux aux contraintes mécaniques. Cependant, l'inhibition excessive du métabolisme et du remodelage osseux pourrait réduire les possibilités de réparation spontanée des microfissures, altérer les propriétés biomécaniques de l'os et conduire à des fractures par insuffisance. Les mécanismes pathogéniques sont complexes, car l'usage de médicaments tels que les glucocorticoïdes, le dénosumab (Prolia®), les inhibiteurs de la pompe à protons peut également être associé à ce type de fracture (études rétrospectives). Si l'indication est bien posée, le bénéfice d'un traitement par BP l'emporte sur le risque de fractures atypiques.

Les fractures atypiques du fémur peuvent survenir sur toute la longueur de la diaphyse fémorale, c'est-à-dire à partir de la zone située immédiatement sous le petit trochanter jusqu'au tiers distal de la diaphyse (FIG. 3) et apparaissent généralement chez les patients traités à long cours par des BP. Une première série de 9 cas a été publiée en 2005 (Odvina et al, 2005). Les analyses d'histomorphométrie des pièces osseuses opératoires ont révélé l'arrêt du remodelage osseux, dû soit à un effet très puissant des BP au niveau de l'os soit à un effet soutenu et de longue durée des BP. Depuis lors, plusieurs études épidémiologiques, des registres nationaux et une revue systématique de la littérature ont conforté l'existence d'un lien entre l'administration des BP et l'apparition de fractures atypiques. Dans les études rétrospectives, la durée de l'exposition aux BP est associée au risque de fractures : seuls 25 % des fractures surviennent chez des patients ayant moins de 3 ans d'exposition aux BP, le reste chez des patients ayant plus de 3 ans d'exposition.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le risque relatif est élevé chez les patients sous traitement par BP (odds ratio de 26.3 ; IC95 % : 18.3 à 37.8) mais le risque absolu est bas : 5 cas de fractures atypiques pour 10.000 patients-année. Bien que les fractures atypiques aient été principalement rapportées chez des patients traités par BP, elles ont également été décrites chez des patients non exposés à ces médicaments. Ces fractures sont rares et représentent <1 % de toutes les fractures fémorales.

CLINIQUE

En pratique, les signes radiologiques d'épaississement cortical latéral et la présence d'un trait horizontal sont déjà présents chez la plupart des patients avant

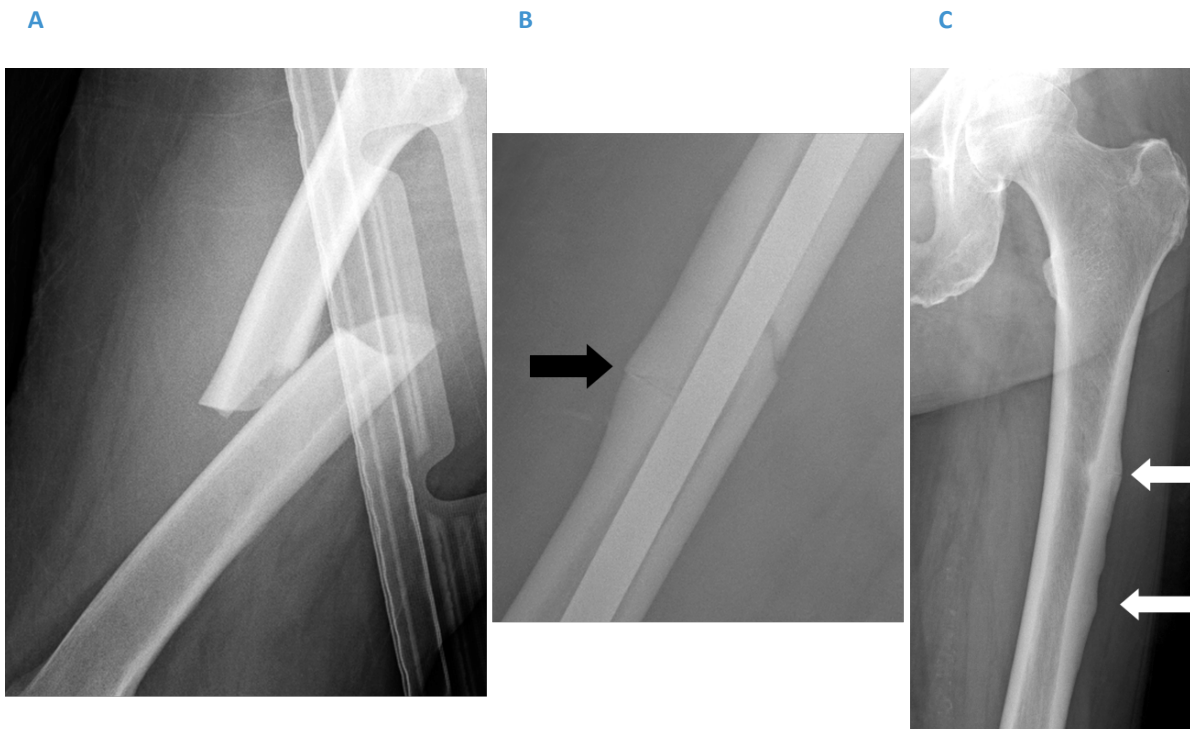


Figure 3

Fracture spontanée chez une patiente traitée par bisphosphonates.

A- Radiographie en salle d'urgence avec fracture diaphysaire transverse.

B - Contrôle 4 jours après enclouage avec évasement compacte de la corticale latérale témoignant d'une anomalie préexistante à la fracture.

C - Une radiographie de la hanche gauche asymptomatique démontre de multiples fractures corticales chroniques sur le versant latéral de la diaphyse.

la fracture. Souvent (70-80 % de cas dans certaines études), les patients signalent des douleurs prodromales mais aspécifiques au niveau de l'aîne ou de la cuisse, plusieurs semaines ou plusieurs mois auparavant. Cette douleur doit être prise au sérieux, puisqu'il peut s'agir d'un signal d'alerte. Par la suite, un évènement mineur (l'individu se lève, glisse) peut entraîner la propagation du trait fracturaire de la corticale latérale, en oblique, vers le versant médial, complétant ainsi la fracture et entraînant la chute. La chute est donc postérieure à la fracture.

DIAGNOSTIC ET IMAGERIE

Les fractures atypiques se distinguent des fractures « classiques » du fémur par leur localisation et leurs caractéristiques radiologiques (FIG. 3). Ces fractures, atypiques, transverses ou obliques courtes, souvent bilatérales, peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur, de la partie inférieure du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Elles surviennent après un traumatisme mineur ou même sans traumatisme.

Un groupe de travail sous l'égide de l'ASBMR (*American Society for Bone and Mineral Research*) a défini les critères diagnostiques en 2014 (Shane 2014). Pour répondre à la définition de fracture atypique du fémur, le trait fracturaire doit être situé au niveau de la diaphyse fémorale entre la zone sous-trochantérienne et son tiers distal et avoir rempli au moins 4 des 5 critères majeurs. Aucun critère mineur n'est requis mais certains critères mineurs sont souvent associés à la présence de fractures atypiques.

Critères majeurs :

- fracture associée à un traumatisme mineur ou même sans traumatisme ;
- le point de départ du trait fracturaire est horizontal (transverse) ou oblique ;
- les fractures complètes intéressent les deux corticales et peuvent être associées à un épaissement focal au niveau latéral ; les fractures incomplètes concernent le cortex latéral ;
- fracture non comminutive ou comminutive *ad minima* ;
- présence d'un épaissement périostique ou endostique du cortex latéral de la diaphyse fémorale.

Critères mineurs, facultatifs :

- épaissement général du cortex de la diaphyse ;
- symptômes prodromaux uni- ou bilatéraux tels que des douleurs au niveau de l'aîne ou de la cuisse ;
- fractures bilatérales complètes ou incomplètes au niveau des diaphyses fémorales ;
- retard de consolidation.

TRAITEMENT

Le traitement est chirurgical. L'arrêt des BP est hautement recommandé. Un retard de consolidation de ces fractures est généralement observé.

RÉFÉRENCES

1. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. **Comparison of a single infusion of zoledronate with risedronate for Paget's disease.** N Engl J Med. 2005; 1;353(9):898-908.
2. Devogelaer JP, Geusens P, Daci E, Gielen E, Denhaerynck K, Macdonald K, et al. **Remission over 3 years in patients with Paget disease of bone treated with a single intravenous infusion of 5 mg zoledronic acid.** Calcif Tissue Int. 2014;94(3):311-318.
3. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. **Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease.** Kidney Int. 2000;58(1):396-399.
4. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. **Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy.** J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1294-1301.
5. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. **Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.** J Bone Miner Res. 2014;29(1):1-23.