

Troubles du métabolisme osseux

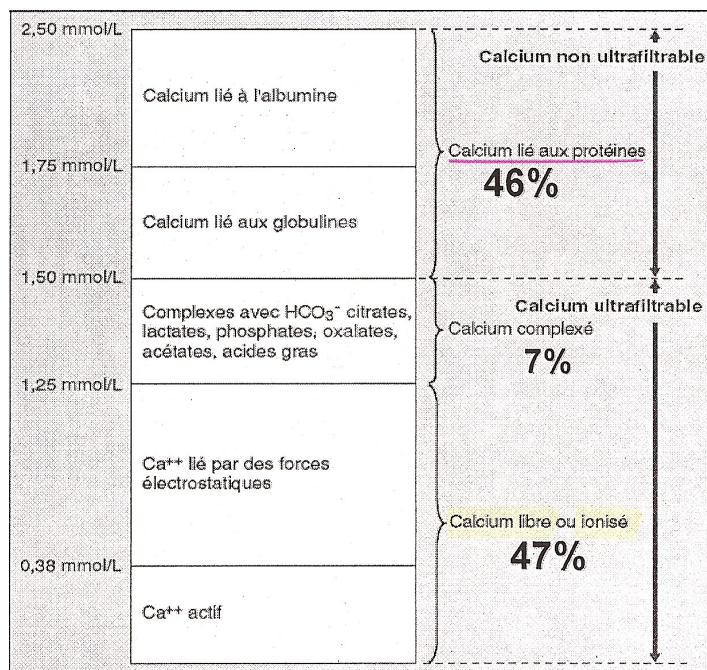
Calcémie = 2,2 - 2,6 mmol/l

Phosphorémie = 0,8 - 1,4 mmol/l

1 Rappels Calcium/Phosphore :

1.1 Le calcium :

La concentration plasmatique de calcium chez l'adulte est en moyenne de 2,4 mmol/l, répartie en calcium lié à l'albumine (1 mmol/l) et calcium ultra-filtrable (1,4 mmol/l). Ce calcium ultrafiltrable est en majeure partie sous forme ionisée (1,2 mmol/l), et en faible partie sous forme complexée (0,2 mmol/l) à du phosphate, citrate, bicarbonate.



- Rôles biologiques du Calcium :
 - joué par le calcium ionisé
 - cofacteur dans les processus de coagulation
 - régulation de fonctions essentielles
 - intervention dans les voies de transduction cellulaires
- Absorption digestive :
 - L'absorption intestinale n'est que de 20%
 - On distingue un flux actif d'absorption dépendant de la concentration circulante du calcitriol, et un flux passif de sécrétion digestive dépendant du gradient de concentration de calcium ionisé entre le plasma et la lumière digestive
- Métabolisme osseux :
 - Chez le sujet adulte, le tissu osseux est en renouvellement permanent (15% du squelette par an) mais la masse osseuse reste stable : la minéralisation équilibre donc la résorption

Augmentation de l'accrétion Diminution de la résorption	Augmentation de la résorption Diminution de l'accrétion
Augmentation des apports en calcium 1,25(OH)2D3 Apports en phosphate Calcitonine Oestrogènes Alcalose métabolique	PTH 1,25(OH)2D3 Thyroxine Glucocorticoïdes Hypocalcémie Déplétion phosphatée Acidose métabolique

- On note que le rôle de la 1,25(OH)2D3 est complexe : elle est responsable de la minéralisation osseuse directement en augmentant l'activité des cellules osseuses ostéoblastiques, et indirectement en régulant l'absorption intestinale de calcium; mais son administration stimule l'ostéolyse ostéocytaire en augmentant l'activité des cellules ostéoclastiques, et son absence diminue l'effet de la PTH entraînant un état de résistance à cette hormone.
- Le maintien de la calcémie dans des limites normales, et ses éventuelles variations, dépendent des 2 facteurs de régulation, la PTH et la vitamine D, et de leur action sur les organes cibles : intestin, os, rein.

- **Excrétion rénale du calcium :**

- Dans les conditions normales, 98% du calcium filtré sont réabsorbés, aux 2/3 au niveau du tube proximal. Les facteurs modifiant cette réabsorption sont listés dans le tableau suivant :

Stimulation	Inhibition
PTH 1,25(OH)2D3 Déshydratation extracellulaire Administration IV de phosphate Alcalose métabolique Thiazide, amiloride Calcitonine Glucagon Hormone antidiurétique	Expansion du volume extracellulaire Déplétion en phosphate Acidose métabolique Anion non résorbable Hypermagnésémie Furosémie,acide éthacrynique Carence en VD Insuline

1.2 Le phosphore :

- **Rôles biologiques du Phosphore :**

- favorise la formation des dérivés phosphorylés intra-cellulaires (ATP ++)
- est indispensable à l'équilibre acidobasique

- **Répartition :**

- 90% : fixés sur le squelette sous forme de cristaux d'hydroxy-apatite
- Le reste : distribué à travers les cellules des tissus mous essentiellement sous forme de phosphate organique.
- Seulement 1% du phosphore est présent dans le liquide extracellulaire, essentiellement sous forme inorganique.
- Dans le plasma le phosphore circule sous deux formes, organique lié aux protéines et inorganique pour plus de 85% → fraction que l'on dose !

- La concentration oscille au cours de la journée, les valeurs les plus basses étant notées dans la matinée
- On note des variations saisonnières, les plus fortes concentrations étant notées pdt l'été
- Les taux sont également plus élevés au cours de la croissance et au cours de la grossesse.
- **Absorption et excrétion intestinale :**
 - Au niveau de l'intestin grêle : l'absorption est avant tout passive, intercellulaire, dépendant de la concentration moyenne de phosphate dans la lumière intestinale. Il existe également une composante active, apparaissant lorsqu'on réduit les apports en phosphate : elle est stimulée par la vitamine D, la 1,25 (OH)₂D₃.
 - L'excrétion fécale du phosphore correspond normalement au tiers du phosphore ingéré
- **Excrétion rénale :**
 - Elle dépend de la réabsorption tubulaire, essentiellement au niveau du tube proximal, et du débit de filtration glomérulaire (DFG).
 - Cette réabsorption tubulaire dépend d'un gradient sodium dépendant
 - De nombreux facteurs vont modifier cette réabsorption tubulaire, dont les 3 principaux sont :
 - La phosphorémie elle-même, parce que même une déplétion modérée de phosphore stimule la réabsorption tubulaire en augmentant la synthèse de nouveaux co-transporteurs sodium-phosphore
 - Parathormone : inhibe la réabsorption tubulaire, en diminuant l'activité du cotransporteur Na/P
 - Apport alimentaire

Facteurs régulant la réabsorption tubulaire au niveau du tube proximal

Diminution de la réabsorption	Augmentation de la réabsorption
• Hormone parathyroïdienne • Régime riche en protéines • Glucocorticoïdes • Acidose métabolique chronique • Administration de bicarbonate • Calcitonine (dose pharmacologique) • Age • Hypokaliémie • Hypercalcémie • Diurétiques • Vasopressine	• Régime pauvre en phosphore • Hormone de croissance • Insuline • Hormone thyroïdienne • Oestrogènes • Régime riche en calcium

1.3 Les hormones :

- **La PTH :**
 - Hormone hypercalcémiant et hypophosphorémiant sécrétée par les parathyroïdes.
 - **Actions :**
 - Stimule l'activité des ostéoclastes = Activation de résorption osseuse → libération Ca et Phosphates
 - Augmente la réabsorption tubulaire du calcium et diminue la réabsorption des phosphates
 - Augmente l'absorption intestinal du Ca : par l'intermédiaire de l'augmentation de la synthèse de Vit D au niveau rénal (hydroxy en 1)
 - Elle active la 1 α -hydroxylase rénale.

- Rmq : AMPc néphrogénique ou AMPc urinaire : marqueur de l'action de la PTH au niveau rénal
- La calcitonine :
 - Hormone hypocalcémiante et hypophosphorémiante sécrétée par les cellules C de la thyroïde.
 - Actions :
 - Sur l'os : par blocage de la résorption osseuse et stimulation du captage
 - Sur le rein : par inhibition de la réabsorption du Ca et du P
 - Elle s'oppose à l'action de la PTH sur la 1 α -hydroxylase = antagoniste direct de la PTH
- La vitamine D = calcitriol :
 - Hormone hypercalcémiante et hyperphosphorémiante
 - Issue de la photosynthèse cutanée de 7-déhydrocholécalférol → active après une double hydroxylation ⇒ 1,25 dihydroxyvitamine D3 = calcitriol
 - Actions :
 - Sur l'intestin : en augmentant l'absorption du Ca et du P
 - Sur l'os : en favorisant la minéralisation du tissu osseux.
 - Elle possède de plus, à ce niveau, une action permissive sur la PTH.
- Autres hormones actives sur Ca/P :
 - Le cortisol : il diminue l'absorption intestinale et augmente l'excrétion rénale de Ca.
 - Les hormones thyroïdiennes : elles augmentent le catabolisme osseux (hypercalcémiante) mais diminuent son absorption intestinale (hypocalcémie).
- A savoir :
 - Une augmentation du volume extracellulaire entraîne une diminution de la réabsorption rénale nette du Ca (et inversement), car au niveau rénal on a un couplage Na⁺/Ca⁺
 - L'acidose métabolique diminue la réabsorption tubulaire du Ca mais favorise la libération du Ca des protéines (et inversement). La calcémie reste donc normale.

2 Exploration biologique du métabolisme phospho-calcique :

2.1 Dosages :

2.1.1 Le calcium :

Les ions Ca^{2+} en solution sont appréciés par :

- des méthodes chimiques reposant sur la formation de chélates : complexométrie et colorimétrie
- des méthodes physiques d'étude des spectres de raies atomiques : émission ou adsorption atomique
- des méthodes électrochimiques par l'emploi d'électrodes spécifiques : potentiométrie

La détermination de la **calcémie totale** est plus généralement réalisée par des méthodes chimiques : **colorimétrie automatisable**

La calcémie normale est remarquablement fixe mais son taux doit être interprété en tenant compte d'un certain nombre de facteurs :

- **Les protides :** le Ca est lié pour 50% environ à l'albumine. En cas d'hypoprotidémie, on peut observer une fausse hypocalcémie

$$\text{Ca corrigée (mg/l)} = \text{Ca mesurée (mg/l)} + 40 / \text{Alb (g/l)}$$

$$\text{Ca corrigée (mmol/L)} = \text{Ca mesurée (mmol/L)} + 0,025 (40 - \text{Alb (g/L)})$$

- **Le pH :** l'acidose augmente la fraction ionisée
- **L'âge et le sexe :** variations physiologiques (la calcémie diminue avec l'âge)

La calciurie est mesurée sur les urines de 24h par les mêmes méthodes que le sérum.

Rmq :

Calcium ionisé : 1,15-1,35 mmol/L
Calcium urinaire : 2,50 – 6,00 mmol/L

2.1.2 Phosphates inorganiques :

- Les valeurs adultes sont atteintes vers l'âge de 16 ans.
- La phosphorémie est plus élevée le matin que le soir.
- La régulation du phosphore est moins fine que celle du Ca.

La phosphaturie est mesurée sur les urines de 24h.

On mesure également la **clairance du phosphate** : $\text{Cl}_P = P_U \times V / P_{Pl}$ (= 5-12 ml/min)

Cette clairance est dépendante de l'état fonctionnel du rein et doit être rapportée à la clairance de la créatinine : $\text{Cl}_P / \text{Cl}_R$

Ce rapport mesure la quantité de phosphate filtré non réabsorbé et permet le calcul du **taux de réabsorption des phosphates** : $\text{TRP} = 1 - \text{Cl}_P / \text{Cl}_R$

Il s'exprime en % ou en valeur numérique. N = 0,8 – 0,95

2.1.3 La PTH : Ce peptide est dosé par méthode radio-immunologique

2.1.4 PAL = *Phosphatase alcaline*

Elles sont d'origine osseuse, intestinale ou hépatique (70%) : ces isoenzymes migrent différemment à l'électrophorèse.

La fraction osseuse reflète l'activité ostéoblastique.

2.1.5 Métabolites de la vitamine D :

Le plus important est le 25-hydroxycholécalférol. Il est synthétisé dans le foie.

Le dosage s'effectue par radio-compétition.

2.1.6 L'AMPc néphrogénique :

La synthèse tubulaire rénale de cet AMPc est PTH dépendante. Il représente un bon index de l'activité biologique de la PTH.

2.1.7 L'ostéocalcine :

Il s'agit d'une protéine osseuse non fibrillaire et non collagénique, vitamine K dépendante. Son augmentation reflète des hyper-remaniements osseux (Paget, métastases...)

2.1.8 Calcitonine :

Son dosage est surtout réalisé dans le cadre d'un diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde.

2.2 Marqueurs biologiques du remodelage osseux :

Marqueurs de la résorption osseuse

Marqueurs	Remarques
Produits dégradation du collagène :	
Hydroxyproline (urine)	• 50% de l'hydroxyproline urinaire provient du collagène osseux
Pyridinoline et déoxypyridinoline (urine)	• Trois fois plus de pyridinoline • Déoxypyridinoline plus spécifique
C-télopeptides collagène type I (sérum et urine)	• Dosage immunologique
N-télopeptides collagène type I (urine)	

Phosphatases acides (sérum)	• Enzyme lysosomal présente dans de nombreux tissus (os, prostate, plaquettes, GR, rate) • Présence de 5 isoenzymes L'isoforme osseuse est tartrate résistante
---------------------------------------	---

Marqueurs de la formation osseuse

Marqueurs	Remarques
Phosphatases alcalines (PAL) (sérum)	• Rôle ? • Membrane plasmique • Présente dans l'os (ostéoblastes) et autres tissus (foie, intestin, placenta) • Chez l'adulte : Os : 50% activité totale du sérum Foie : 50% Intestin : <10% • Peu spécifique et peu sensible • ↗ dans maladie de Paget
Ostéocalcine (Sérum) « GLA Protéine »)	• Principale protéine non collagénique • Richesse en acide glutamique (GLA) • Rôle ?
Peptides d'extension du procollagène Propeptide N-terminal collagène type I (PINP) (sérum) Propeptide C-terminal collagène type I (PICP) (sérum)	• Origine : clivage extracellulaire du procollagène sécrété par ostéoblastes • Elimination hépatique • Non spécifique de l'os (peau, muscle)

3 Les hypercalcémies :

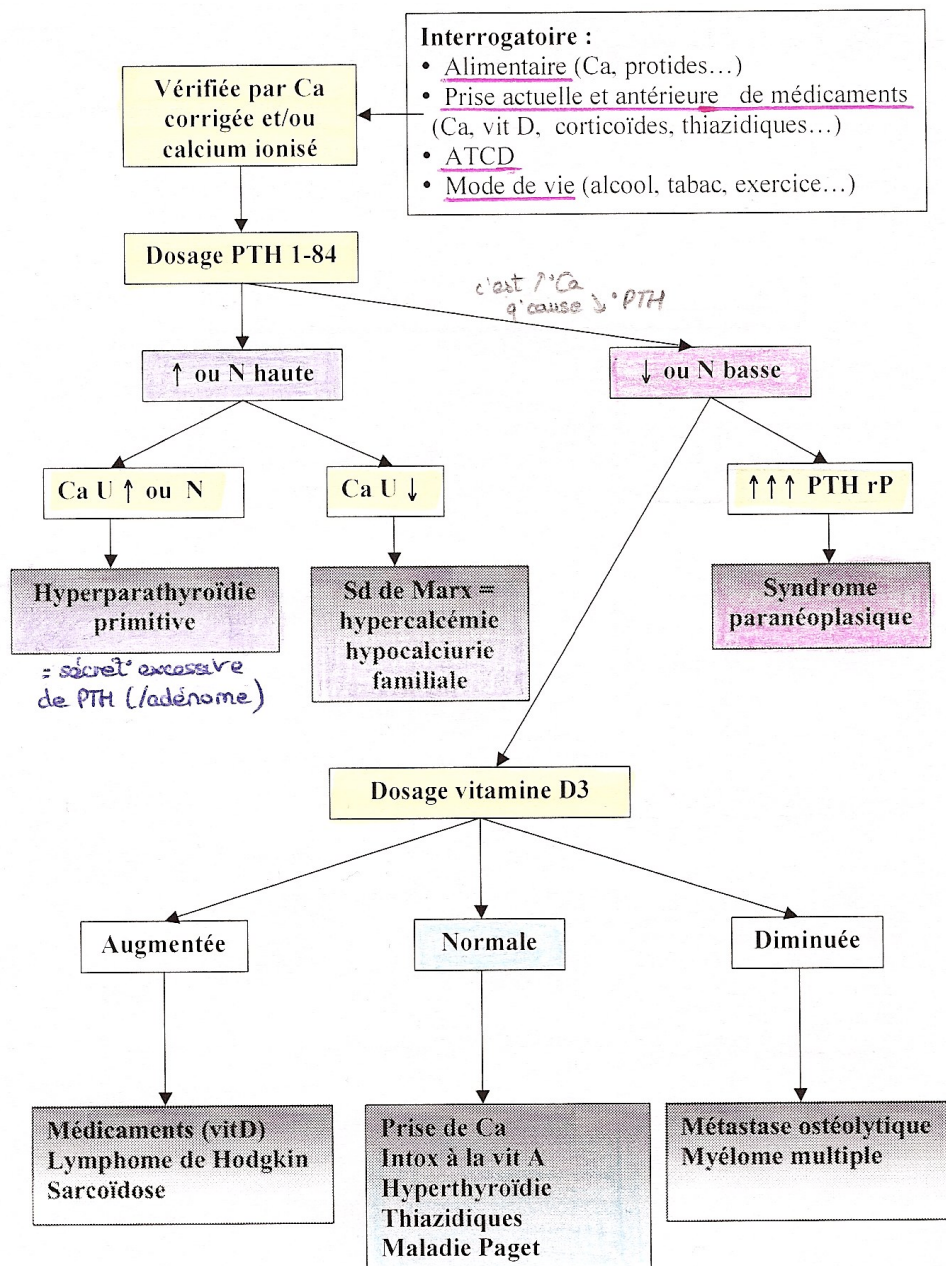
3.1 Définition biologique :

- $\text{Ca}^{2+} > 2,60 \text{ mmol/L}$
- Calcium ionisé plasmatique $> 1,3 \text{ mmol/l}$
- Il faut tjs interpréter la calcémie en fonction de l'albuminémie ou de la protidémie :
 - On peut calculer la calcémie corrigée
 - L'augmentation des protéines (déshydratation) peut entraîner une élévation du calcium total sérique, sans augmentation du calcium ionisé
 - Des abaques permettent de calculer le calcium ionisé plasmatique à partir de la calcémie totale, de l'albuminémie et du pH

3.2 Signes cliniques :

- Digestifs :
 - Anorexie, nausées et vomissements
 - Constipation/Diarrhées
 - Ulcères digestifs, pancréatite
- Neurologiques :
 - Asthénie
 - Troubles du sommeil et de la concentration
 - Etat dépressif, anxiété
 - Torpeur, abolition des réflexes
 - Coma
- Cardiovasculaires :
 - Diminution de l'espace QT
 - Troubles du rythme ventriculaire (extrasystoles, rarement tachycardie ventriculaire)
 - Troubles aggravés par l'hypokaliémie et les digitaliques
 - HTA si chronique
- Néphrologiques :
 - Atteinte fonctionnelle :
 - Polyuro-polydipsie
 - IRA ou IRC
 - Diminution de la réabsorption tubulaire du sodium, natriurèse conservée
 - Trouble de l'acidification des urines avec acidose tubulaire distale (type 1) et alcalose métabolique
 - Atteinte organique :
 - Lithiase rénale
 - Néphrocalcinose
- Autres :
 - Prurit
 - Conjonctivite
 - Articulations avec crise de pseudo-goutte
 - Calcifications

3.3 Etiologies des hypercalcémies :



• **Hypercalcémie par augmentation de la résorption osseuse :**

- **Hyperparathyroïdie primitive** (adénome), secondaire, parfois tertiaire (insuffisance rénale)
- **Cancers** : métastases ostéolytiques, paranéoplasique
- Hyperthyroïdisme
- Autres :
 - Immobilisation
 - maladie de Paget
 - hypervitaminose A
 - administration d'acide rétinolique en cancérologie

- Hypercalcémie par augmentation de l'absorption de calcium :
 - **Hypervitaminose D** : intoxication; production endogène : granulomatose (sarcoïdose), lymphome
 - **Excès de carbonate de calcium** et de lait ("milk alacali syndrome")
- IRC : entraîne une HPT secondaire au bout d'un certain temps → ostéodystrophie rénale
- Hypercalcémies favorisées par d'autres étiologies :
 - Lithium
 - **diurétiques thiazidiques**
 - phéochromocytome
 - **insuffisance surrénalienne (Addison)**
 - **dysthyroïdie**
 - rhabdomyolyse
 - insuffisance rénale aigue
- Hypercalcémie familiale hypocalciurique : Syndrome de Marx :
 - très rare
 - mode autosomal dominant
 - hypercalcémie et hypocalciurie modérées
 - PTH intacte dans les limites de référence
 - patients le plus souvent asymptomatiques

Les 2 causes les plus fréquentes sont l'HPT primaire et le cancer → ceux que nous allons détailler :

3.4 Hyperparathyroïdie primitive :

3.4.1 Généralités :

- Pathologie fréquente : prévalence de 1 à 2 ‰ ; 3^{ème} cause de maladie endocrinienne
- Augmente avec l'âge : **50 à 60 ++**
- **Femmes** > Hommes
- 20% des hypercalcémies et 1^{ère} cause d'hypercalcémie asymptomatique
- Elle est due à une **sécrétion augmentée et autonome de PTH** due à :
 - un **adénome unique des glandes parathyroïdes** (85 % des cas)
 - une hyperplasie des cellules principales parathyroïdes (10 % des cas)
 - un carcinome des parathyroïdes (1 à 3 % des cas)
 - un carcinome affectant plusieurs glandes endocrines (hypophyse + parathyroïdes + pancréas ou thyroïde médullaire + parathyroïdes + médullosurrénale).

3.4.2 Physiopathologie :

- Troubles liés aux mouvements du calcium et du phosphore :
 - **Os** : l'hyperproduction de PTH entraîne une **ostéolyse diffuse** se traduisant par des douleurs, tuméfactions et fractures.
 - **Rein** : l'hypercalciurie par dépassement des capacités rénales entraîne une polyurie osmotique (**syndrome polyuro-polydipsique** fréquent) et souvent une **lithiase rénale** par précipitations calciques. Il y a aussi une hyperphosphaturie entraînant une hypophosphatémie.

- Troubles liés à l'action du calcium au niveau des tissus :

Un déficit en calcium favorise la sortie de sodium et l'entrée de potassium. Un excès de calcium diminue ces flux ioniques responsables de la dépolarisation membranaire, il en résulte une **hypoexcitabilité cellulaire** :

- muscles striés : faiblesse musculaire, fatigabilité, irrégularité du rythme cardiaque.
- muscles lisses : nausées, vomissements, douleurs abdominales, crampes.
- cellules nerveuses : psychasthénie, troubles confusionnels pouvant aller jusqu'au coma.

3.4.3 Clinique :

- 50% des patients sont asymptomatiques
- Signes d'hypercalcémie : lithiases rénales ++ de type oxalo-calcique (20-30% des cas)
- Signes osseux : Douleurs osseuses sur zones portantes, déformations ou fractures
- Pancréatite chronique calcifiante
- Souvent association à une NEM de type I, IIa ou IIb

3.4.4 Etiologies :

- HPT primaire :
 - Fréquente après 50 ans (prévalence de 1/1000), notamment chez la femme
 - Hypersécrétion autonome de PTH :
 - Adénome (~85% des cas, le plus souvent unique, rarement multiple)
 - Hyperplasie parathyroïdienne (~15%)
 - Adénocarcinome parathyroïdien (< 1 %)
- HPT secondaire :
 - Réversible par l'injection IV de calcium
 - Hypersécrétion de PTH secondaire à des hypocalcémies chroniques :
 - Insuffisance rénale chronique le plus souvent
 - Syndrome de malassimilation (résorption calcique diminuée)
 - Cirrhose hépatique
 - Cholestase
- HPT tertiaire :
 - Passage d'une hypo ou normocalcémie à une hyperCa avec hypersécrétion de PTH
 - IRC
 - La forme observée chez le sujet jeune est le plus souvent associée à des lithiases rénales

3.4.5 Biologie :

- Signes témoignant d'une hypersécrétion de PTH :
 - **élévation de la PTH** et non adaptée à l'hypercalcémie
 - PTH intacte 1-84 élevée : par dosage radio-immunologique spécialisé
 - **hypercalcémie** : signe fondamental, modérée mais stable
 - hypophosphorémie
 - hypercalciurie (même si PTH hypocalciurante, élimination au moins des apports)
 - hyperphosphaturie
 - **élévation de l'AMPc néphrogénique**

- augmentation de la 1,25(OH)₂D₃ plasmatique, stimulée par l'hypersécrétion de PTH et l'hypophosphorémie
- Signes témoignant de la déminéralisation osseuse :
 - Augmentation des PAL
 - Augmentation de l'hydroxyprolinurie
- Autres :
 - Acidose hyperchlorémique ++
- Epreuve dynamique :
 - Epreuve visant à freiner la stimulation de la PTH = épreuve de perfusion calcique.
 - Chez un sujet sain, elle provoque un freinage de la PTH et une hyperphosphorémie.
 - Au cours de l'hyperparathyroïdie, aucun de ces éléments n'est observé.
 - La constatation d'une PTH freinée doit faire conclure à une origine extra-parathyroïdienne

3.4.6 Imagerie :

- Radio :
 - On fait systématiquement : rachis lombaire, bassin, panoramique dentaire et face, crâne, ASP, RxT
 - Amincissement des corticales osseuses
 - Résorption osseuse sous-périostée : houpes phalangiennes ++, clavicule, col fémoral
 - Aspect vermoulu et microgéodes du crâne
 - Disparition de la lamina dura péri-dentaire.
 - Chondrocalcinose
 - Erosions osseuse sous-chondrales avec pincement articulaire : MCP ++
 - Géodes ou lacunes osseuse sur os longs
 - Déminéralisation osseuse diffuse pseudo-ostéoporotique
- Autres :
 - Pour localiser l'adénome : **Echographie cervicale**
 - Scintigraphie au MIBI
 - TDM/IRM si besoin
 - ASP = néphrocalcinose

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

3.4.7 Diagnostic différentiel :

	Calcémie	Phosphorémie	Calcicurie	Phosphorurie	PTH sérum	PTHrp	1,25OHD ₃
HPT 1	↗	↘	↘ (60%)	↗	↗	↘	↗
HPT 2	↘ / N	↗	↘/↗	↘	↗	↘	
HPT 3	↗	↗	↘/↗	↘	↗	↘	
SPN	↗				↘	↗	↘
Cancers	↗				↘	↘	↘

Diagnostic différentiel

- Hypercalcémies
- Iatrogènes: thiazidiques, vitamine D-calcium, lithium, vitamine A
- Sarcoidose
- Hypercalcémie hypocalciurie familiale
- Immobilisation
- Hypercalcémies paranéoplasiques avec sécrétion de PTHrp (peptide de 141aa avec identité de séquence avec la région N-terminale de la PTH, agissant sur les récepteurs de la PTH)
- Endocrinopathies (addison, hyperthyroïdie)
- Hyperparathyroïdes 1^{ères} les hyperparathyroïdies 2^{èmes} sont le plus souvent de diagnostic évident : rechercher insuffisance rénale chronique associée à une hypocalcémie.
- En cas de doute, rechercher une NEM de type I et IIa

3.4.8 Traitement :

a) D'une HTP primaire :

- Patient symptomatique :
 - Traitement de l'hypercalcémie ($> 3\text{mM/L}$) :
 - $\text{Ca}^{2+} < 130\text{mg/l}$: Glucocorticoïdes et/ou calcitonine
 - $\text{Ca}^{2+} > 130\text{ mg/l}$ → il faut corriger :
 - la DEC → réhydratation 3 L/j de NaCl isotonique
 - l'alcalose et l'hypokaliémie
 - diurétiques : furosémide
 - Si CI à ces produits ou oligo-anurie ou $\text{Ca}^{2+} > 160\text{mg/l}$: EER
 - Traitement chirurgical :
 - Indication si :
 - Calcémie $> 2.75\text{ mmol/l}$
 - Calciurie $> 2 \times$ la limite supérieure
 - Fonction rénale $< 30\%$ de la normale
 - Baisse de la densité osseuse T-score $< -2,5$
 - Age inférieur à 50 ans
 - Bilan pré-opératoire classique + bilan phospho-calcique et bilan thyroïdien
 - Cervicotomie exploratrice
 - Biopsie des 4 glandes pour examen anatomopathologique extemporané
 - Parathyroïdectomie élective si adénome unique, ablation de 3 glandes ou 4 + greffon si hyperplasie ou adénome diffus.
 - Examen anapath extemporané de la pièce opératoire
 - Possibilité après chirurgie d'hypocalcémie → IV de gluconate de calcium + vit D3
 - Il peut exister d'autres complications comme des paralysies récurrentielles.
 - Un suivi s'avère nécessaire, en particulier du fait de la possibilité d'une NEM associée
- Patient asymptomatique :
 - Traitement conservateur en cas d'hypercalcémie modérée :
 - Assurer un apport liquidien suffisant pour diluer l'hypercalcémie
 - Eviter : thiazidiques, digoxine, produits riches en calcium
 - Eviter les immobilisations prolongées
 - Régime pauvre en Ca
 - Chez les femmes post-ménopausiques : prophylaxie de l'ostéoporose avec des œstrogènes/progestatif, mais pas de substitution calcique
 - Contrôles tous les 3 mois.
 - Traitement chirurgical

b) D'une HPT secondaire :

- Traiter la maladie sous-jacente (ex : IRC)
- Traitement médicamenteux :
 - Substitution avec le métabolite de la vitamine D (ex: calcitriol)
 - Calcium
 - Chélateurs du phosphore

c) Surveillance :

- En post-opératoire :
 - Régression de l'hyperCa

- Complications de la chirurgie cervicale (cancer thyroïdien)
- A long terme : Calcémie et PTH 1-84

3.4.9 Complications :

- **Rénale +++**
 - **Insuffisance rénale** (urémie, créatininémie) d'origine multifactorielle → résultat d'une hypercalcémie de longue durée, entraînant une néphropathie chronique hypercalcémique : atteinte du parenchyme rénal avec nécrose des cellules tubulaires, néphropathie interstitielle, néphrocalcinose, lithiase et obstruction conduisant à la destruction des reins.
 - Lithiases calciques (ASP)
- **Cardiaque :**
 - ECG : trouble du rythme, diminution du QT.
- **Autres :**
 - Chondrocalcinose articulaire
 - Ulcères gastro-duodénaux (fibroscopie), recherche de NEM (gastrinome).

3.5 Hypercalcémies associées à des phénomènes malins :

HyperCa = facteur de mauvais pronostic dans les cancers

- **Phénomènes malins :**
 - métastases osseuses : tumeurs sein et prostate ++
 - myélomes
 - hémopathies malignes

→ hypercalcémie par ostéolyse locale

→ certaines tumeurs (poumons ++) sécrètent un peptide **PTH-like = PTH rp** (PTH related protein)
- **Diagnostic :**
 - Si hypercalcémie + PTH normale ou basse → en faveur d'une tumeur.
 - HyperCa en général sévère > 3 mmol/L et rapidement progressive
 - Les PAL osseuses sont élevées
 - La 1,25-dihydroxyvitamine D est habituellement basse (alors qu'elle est plus élevée en cas d'HTP primaire. Cependant, certains phénomènes malins comme la maladie de Hodgkin et des lymphomes à cellules T ou B s'accompagnent d'une augmentation de la 1,25-dihydroxyvitamine D)

Rmq : on trouve, chez 10 % des patients avec une hypercalcémie associée à un phénomène malin, une hyperparathyroïdie primaire associée. Dans ce cas, l'hypercalcémie a une double origine.

3.6 Traitement des hypercalcémies :

La crise aiguë hypercalcémique (> 3,5 mmol/L) est une **urgence métabolique** et est souvent associée à un facteur déclenchant sur fond d'hypercalcémie modérée dont le risque principal est l'arrêt cardiaque en diastole.

- Traitement étiologique si possible :
 - Exérèse d'un adénome → pour HTP
 - Corticothérapie pour une sarcoïdose
 - Mise en route d'une chimiothérapie anti-cancéreuse
 - Arrêt de l'apport de vitamine D et/ou de calcium
- Dans tous les cas :
 - Arrêt des apports de calcium, des médicaments hypercalcémiant
 - **Hyperhydratation par sérum salé isotonique** : 2 à 4 litres/24h (en fonction état cardiovasculaire)
 - Attention à une prise de digitaliques
- En cas d'hypercalcémie modérée (< 3 mmol/l) et asymptomatique :
 - Hypervitaminose D endogène : injection d'hydrocortisone IV 100 à 300 mg qui inhibe l'effet intestinal de la vitamine D.
 - **Apport hydrique et sodé per os**
 - Surveillance
- En cas d'hypercalcémie sévère (> 3 mmol/l) ou symptomatique :
 - Hospitalisation
 - Arrêt des digitaliques et hypokaliémiants
 - **Réhydratation IV** et **rééquilibration hydro électrolytique** : 2 L de G 5% + 4 g NaCl + 2 g KCl
 - **Bisphosphonates IV** : **Pamidronate AREDIA®** : 30 à 90 mg en 4 h
 - → CI : grossesse, allaitement
 - **Calcitonine IV** (Cibacalcine) toutes les 12 heures, poursuivie si l'efficacité est démontrée dès les premières heures : 4-8 UI/kg/j en 4 injections
 - Surveillance
 - Au cours des hypercalcémies les plus sévères, il est logique d'associer la calcitonine d'action rapide et un biphosphonate d'action retardée et prolongée.
- En cas d'hypercalcémie sévère supérieure à 4.5 mmol/l :
 - Urgence thérapeutique
 - **Diurèse forcée** au LASILIX®
 - **Epuration extra-rénale**
 - : une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, avec peu ou pas de calcium dans le liquide de dialyse, peuvent être envisagées en raison de leur efficacité, dans les cas d'hypercalcémie sévère, résistantes aux thérapeutiques précédentes, ou surtout chez les sujets insuffisants cardiaques qui ne peuvent recevoir des perfusions intraveineuses.
- Surveillance clinique, biologique et ECG
- Prise en charge des complications éventuelles

Rmq : Réhydratation :

→ Réhydratation par NaCl 0,9 % suivie de furosémide 100 mg/h qui déclenchera une diurèse forcée avec fuite de Na, K, Ca, eau et compensation des pertes hydro-électrolytiques.

4 Les hypocalcémies :

4.1 Définition biologique :

- Calcémie < 2,20 mmol/l
- Calcium ionisé < 1,1 mmol/l

Rechercher en premier lieu une fausse hypocalcémie par diminution de fixation aux protéines plasmatiques : la concentration du calcium total sérique baisse de 0,2 mmol/l pour chaque baisse de 10g/l de l'albumine sérique

La calcémie doit donc être interprétée en fonction de l'albuminémie ou de la protidémie → calcul de la calcémie corrigée

La réponse normale d'une chute de calcium dans le plasma est :

- la **sécrétion de PTH**
- et l'**augmentation de la synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D**
- d'où :
 - augmentation de la résorption du calcium osseux,
 - augmentation de son absorption intestinale,
 - augmentation de sa réabsorption rénale.

4.2 Clinique :

Elle dépend du taux du calcium ionisé

Hypocalcémies aiguës : tétanie, oedème papillaire, convulsion

Formes chroniques : altérations cutanées, dentaires et extra-pyramidales.

• Signes neuromusculaires :

- **Tétanie** : signe majeur de l'hypocalcémie aiguë
- **Paresthésies** des mains, des extrémités, péri-buccales
- Fasciculations musculaires, crampes musculaires pouvant donner au niveau des mains la classique "main d'accoucheur"
- **Laryngospasme**, bronchospasme
- **Signe de Trousseau** = spasme du carpe apparaissant après 3 ' de prise de pression artérielle, l'appareil étant gonflé au delà de la systolique
- **Signe de Chvostek** = contraction du muscle facial ipsilatéral provoqué par la percussion du nerf facial juste en avant de l'oreille
- **Convulsions**

Ces manifestations neuromusculaires sont favorisées par plusieurs facteurs :

- alcalose métabolique ou respiratoire (hyperventilation)
- hypokaliémie, souvent associée à une alcalose
- hypomagnésémie

D'autres manifestations neurologiques peuvent survenir, quelque soit l'étiologie de l'hypocalcémie, et réversibles sous traitement :

- oedème papillaire, parfois associé à une hypertension intracrânienne

- manifestations psychiatriques : instabilité émotionnelle, anxiété, dépression, parfois hallucinations, confusion, psychoses

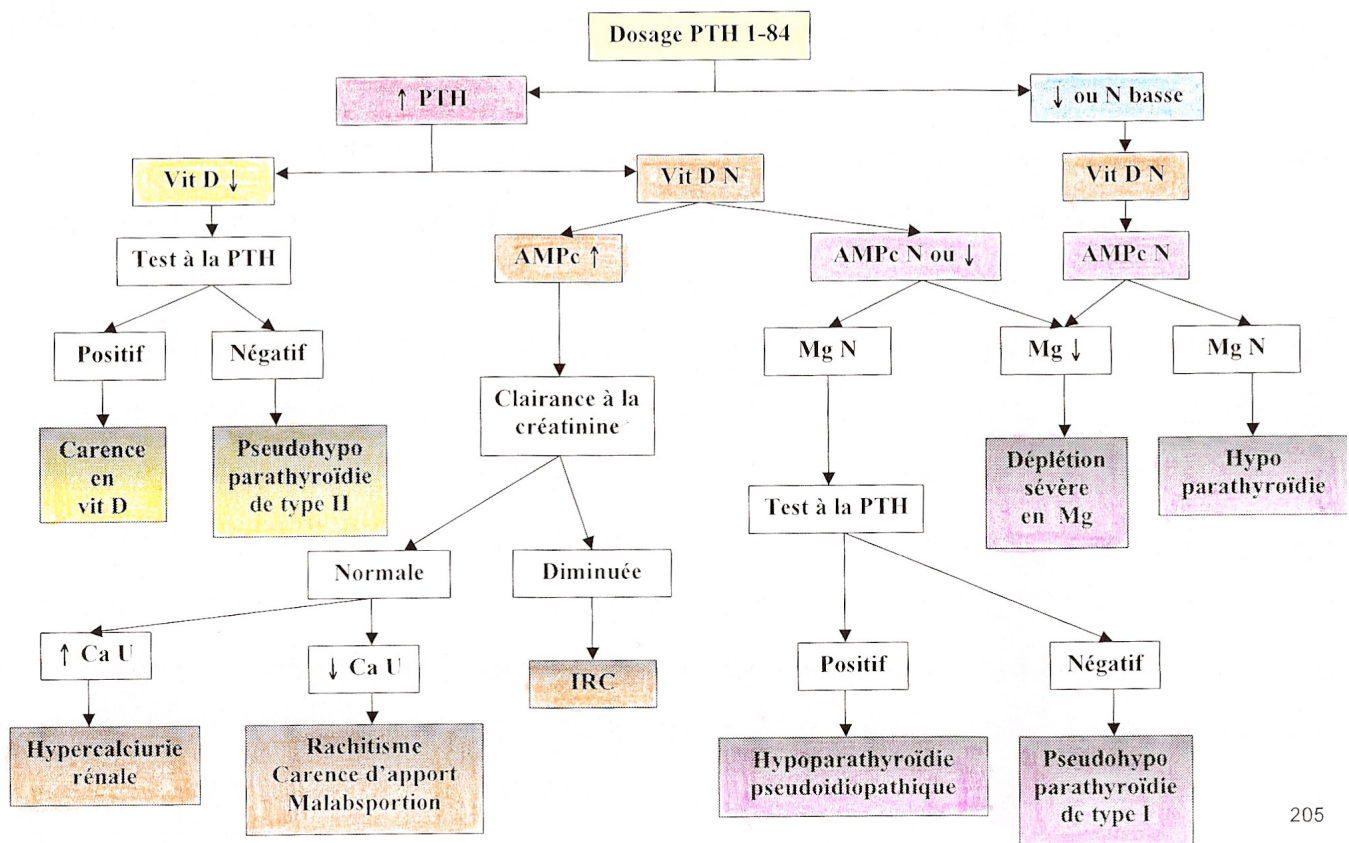
• Manifestations cardio-vasculaires :

- Hypotension artérielle possible
- Allongement de l'espace QT
- Arythmie
- Tachycardie

• Manifestations cutanées :

- au cours des hypocalcémies chroniques
- peau sèche, chute des cheveux, ongles cassants, eczéma, hyperpigmentation

4.3 Etiologies :



205

L'hypocalcémie peut résulter de :

- un déficit en PTH
- une défaillance de production de 1,25-dihydroxyvitamine D
- une résistance des organes-cibles à la PTH
- une synthèse de PTH biologiquement inactive
- une pancréatite aiguë
- certains agents hypocalcémisants
- une insuffisance rénale chronique (au début)
- un syndrome de malabsorption

- la prise de barbituriques, rifampicine, phénytoïne, inducteurs d'enzymes hépatiques inhibant la transformation de vitamine D₃ en calcifédiol
- un cancer médullaire de la thyroïde (hypersécrétion de calcitonine).

4.4 Hypoparathyroïdie :

4.4.1 Généralités :

La cause la plus fréquente est une **ablation** de la thyroïde ou des parathyroïdes. Le plus souvent, après cette chirurgie, on observe une hypocalcémie provisoire puis, au long terme, l'installation d'une hypoparathyroïdie.

Il existe d'autres types d'hypoparathyroïdie :

- **L'hypoparathyroïdie idiopathique** : rare, détectée souvent pendant l'enfance. Elle pourrait avoir une base auto-immune. On la trouve associée à un syndrome polyglandulaire d'où d'autres atteintes comme la maladie d'Addison, le diabète sucré, l'hypothyroïdie, l'hypogonadisme, dans lesquels on trouve un volet auto-immun.
- L'absence congénitale de glandes parathyroïdes et de thymus dans le **syndrome de di George**.

4.4.2 Signes cliniques :

Ils sont liés à la carence en calcium ionisé.

- **Manifestations paroxystiques de l'hypocalcémie :**
 - **Crise de tétanie** durant quelques minutes, définie par un état d'hyperexcitabilité neuromusculaire débutant par des fourmillements, paresthésies, puis contractures localisées ou généralisées (« mains d'accoucheur », contractures faciales...).
- **Manifestations chroniques :**
 - Hyperexcitabilité neuromusculaire mise en évidence par les signes de Chvostek, Trousseau et Lust.
 - Troubles neurologiques à type de signes extrapyramidaux.
 - Troubles psychologiques non spécifiques.
 - Troubles trophiques : peau, ongles, dents striées.
 - Modifications cardiovasculaires : allongement de l'espace QT.
 - L'EMG montre une action répétitive.

4.4.3 Biologie :

- **PTH diminuée**
- **Hypocalcémie** < 2 mmol/L
- Calciurie basse en conséquence < 2,5 mmol/24 h
- **Phosphorémie augmentée** du fait de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphore.
- Phosphaturie basse bien que difficile à apprécier en pratique
- AMPc néphrogénique avant et après injection de PTH : augmentation considérable au cours de l'hypoparathyroïdie

4.5 Traitement des hypocalcémies :

- Traitement étiologique si possible
- TOUJOURS :
 - Corriger une hypomagnésémie
 - Corriger une hypocalcémie devant une acidose

a) Hypoparathyroïdie : Hypocalcémie chronique

- Calcium PO sous forme carbonate (CACIT[®] 500 et 1000), carbonate + gluconolactate (CALCIUM SANDOZ FORTE[®]), 1000 mg/j associé à de la vitamine D ou ses dérivés car le calcium est très mal absorbé (CACIT D₃[®])

→ **but :** maintenir le calcium sérique entre 2,0 et 2,1 mmol/l. L'obtention de valeurs plus élevées est en général inutile, et limitée par l'apparition d'une hypercalciurie qui, si elle perdure, peut entraîner une lithiase rénale, d'où la nécessité de surveiller la calciurie. Le régime alimentaire doit également apporter du calcium et être limité en phosphore

- Vitamine D sous forme :
 - D₃ = cholécalciférol UVEDOSE[®], ADRIGYL[®].
 - 25-OH D₃ = calcifédiol DEDROGYL[®] : 25 gouttes ou 0,125 mg/j, a l'avantage d'être éliminé plus vite que les autres dérivés et de raccourcir la toxicité en cas de surdosage.
 - 1 α -OH D₃ = alphacalcidol UN-ALPHA[®] solution buvable et capsules.
 - 1,25-diOH D₃ = calcitriol ROCALTROL[®] capsules.
- Surveillance clinique et biologique stricte afin de prévenir tout surdosage. Les premiers signes d'intoxication par la vitamine D sont : anorexie, asthénie, nausées, polyuro-polydipsie, hypercalcémie.

b) Accès tétanique : Hypocalcémie aiguë

Urgence au cours d'une insuffisance parathyroïdienne aiguë en post-opératoire :

→ Gluconate de calcium :

- par voie IVL : 1 amp (si trop rapide → arrêt cardiaque !)
- puis perfu lente à 0,5 – 1,5 mg/kg/h
- puis PO : 1g 3 fois/jour en dehors des repas
- + Vitamine D à fortes doses (DEDROGYL[®]) si déficit
- + Diazépam ou benzodiazépine d'action rapide per os.
- ± Magnésium per os.

Traitement pendant 3 à 5 jours permettant de franchir le cap de l'hypocalcémie aiguë et de prendre le relais de l'hypoparathyroïdie chronique.

4.6 Pseudohypoparathyroïdie :

C'est un groupe hétérogène de maladies génétiques où le **rein est résistant à l'action de la PTH.**

Le malade typique est petit avec une face ronde, des métacarpes et métatarses courts, et un retard mental. Mais on n'a pas toujours tous ces signes.

- L'hypocalcémie peut être sévère d'où signes de tétanie.
- L'administration de 1α -OH vitamine D ou de 1,25-diOH vitamine D corrige l'hypocalcémie.
- La PTH sérique est élevée.
- La résistance du rein à l'action de la PTH est mise en évidence par injection de PTH synthétique puis mesure de l'AMPc néphrogénique une heure plus tard : s'il n'augmente pas, le rein est résistant à l'action de la PTH.

Il y a deux types de pseudohypoparathyroïdie :

- le type I : le plus fréquent. Quand on stimule avec la PTH synthétique, il n'y a pas de réponse d'AMPc néphrogénique ou de phosphate urinaire.
- le type II : réponse en AMPc néphrogénique mais pas en phosphate urinaire.

5 Les hyperphosphatémies :

Phosphorémie $> 1,4 \text{ mmol/l}$ chez l'adulte à jeun

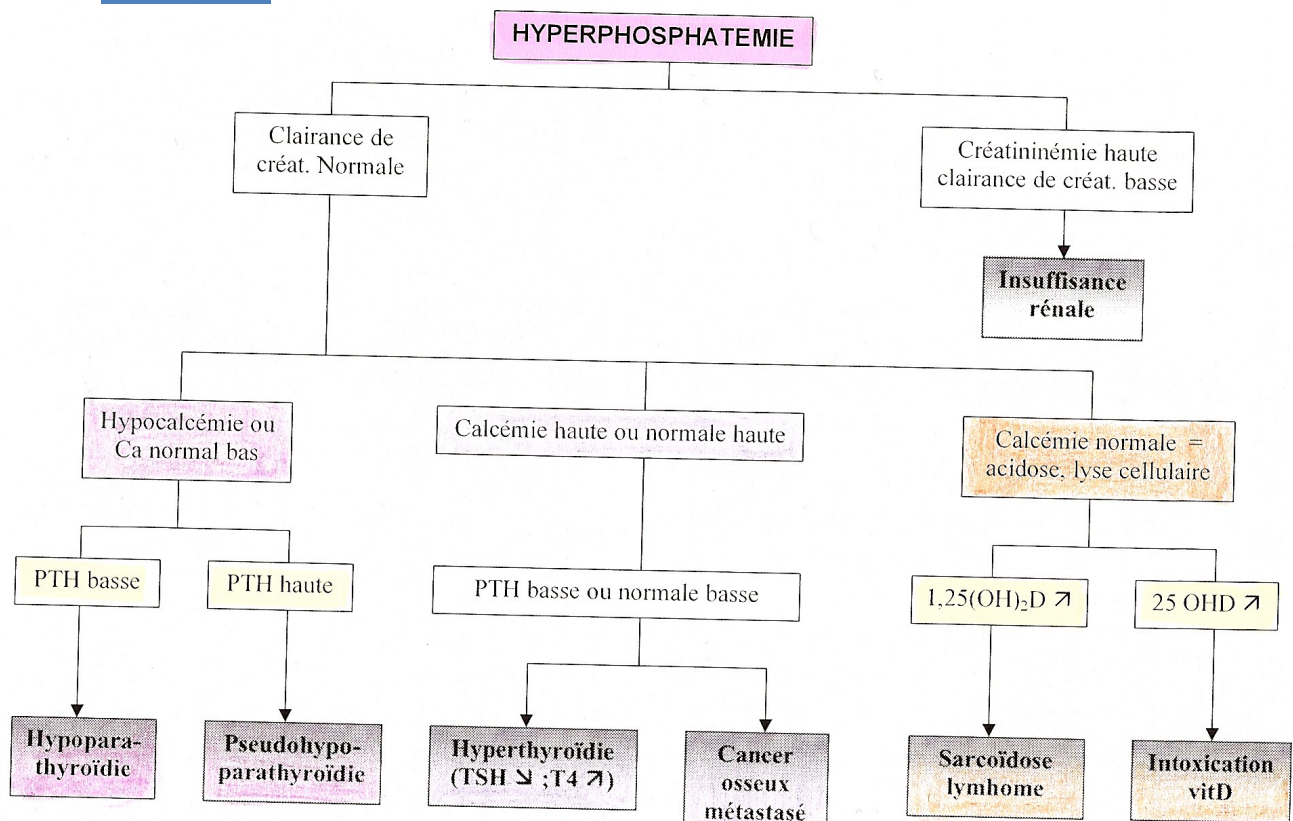
5.1 Clinique :

L'hyperphosphorémie a 2 conséquences :

- **Hypocalcémie** : elle est due à la formation de complexes insolubles de phosphate de calcium quand le produit phosphocalcique atteint ou dépasse 65 (exprimé en $\text{mg}/100\text{ml}$). C'est le cas de l'insuffisance rénale chronique avec comme conséquence l'hyperparathyroïdisme secondaire. Par ailleurs, l'hyperphosphorémie inhibe directement la formation de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par le rein, d'où l'inhibition de l'absorption intestinale du calcium
- **Précipitation de sels de phosphate de calcium** dans les tissus mous avec calcification ectopiques dans différents tissus : vaisseaux (accidents vasculaires cérébraux ou cardiaques), articulations (pseudo-goutte), cristallin, interstitium rénal (néphrocalcinose), sous-cutanées (prurit), pulmonaires, pancréatiques

L'insuffisance rénale aiguë est une complication possible, faisant intervenir, outre la précipitation de phosphate de calcium dans le rein avec nécrose tubulaire, un collapsus cardio-vasculaire, une hyperuricémie soudaine, une myoglobinurie.

5.2 Etiologies :



- **Baisse de l'excrétion rénale du P :**
 - IRA
 - IRC
 - Hypo PTH

- Acromégalie
- Hyperthyroïdie
- Libération du P intracellulaire → augmentation de la charge endogène :
 - Syndrome de lyse tumorale
 - Rhabdomyolyse
 - Hémolyse
 - Acidose
 - Traitement par bisphosphonates
- Charge massive de phosphates :
 - Acidocétose diabétique
 - Surcharge exogène
 - Transfusion massive
 - Intoxication à la vit D
 -

5.3 Traitement :

- Si diminution de l'excrétion rénale :
 - Régime pauvre en phosphore
 - Chélateurs : gels d'hydroxyde ou carbonate d'alumine, sels de magnésium, carbonate de calcium
- Si surcharge (endogène ou exogène) : → augmenter l'excrétion rénale par :
 - perfusion de bicarbonate isotonique
 - l'expansion du volume extracellulaire
 - l'alcalinisation des urines favorisant l'excrétion rénale du phosphore
 - On peut utiliser l'acétazolamide, qui inhibe spécifiquement la réabsorption tubulaire du phosphore
- En cas de Synd de lyse :
 - → hyperhydratation
- En cas d'IRC :
 - diminution des apports en P
 - régime limité en protéines
 - Carbonate de Ca pendant les repas (diminution de l'absorption)

Rmq : Dans les cas sévères, en général associés à une insuffisance rénale, l'indication d'hémodialyse ou dialyse péritonéale s'impose.

5.4 IR et ostéodystrophie rénale :

L'IR induit une rétention phosphatée et un défaut de synthèse du dérivé actif de la vit D : le calcitriol. De ce fait, l'absorption digestive du Ca est diminuée → hyperparathyroïdie secondaire.

Ceci entraîne une lyse osseuse non compensée et le défaut d'action osseuse de la vit D aggrave encore les lésions osseuses.

6 Les hypophosphatémies :

Phosphatémie < 0,8 mmol/L

Hypophosphorémie sévère qd < 0,45 mmol/L

6.1 Clinique :

Les manifestations cliniques sont la conséquence des deux anomalies cellulaires induites par l'hypophosphorémie :

- le déficit en ATP modifie les processus cellulaires dans tous les tissus,
- et le déficit en 2,3-DPG dans les globules rouges augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et diminue la quantité d'oxygène délivrée aux tissus.

- Hématologie :

- augmentation de la rigidité des globules rouges, hémolyse
- diminution de la phagocytose
- thrombocytopénie

- Système nerveux central :

- irritabilité, paresthésie, mouvements anormaux, tremblements
- encéphalopathie : dysarthrie, troubles de la vue, convulsions, coma

- Muscles :

- myopathie avec faiblesse musculaire, aréflexie, tremblements
- rhabdomyolyse aigue avec élévation des enzymes musculaires
- diminution de la contractibilité cardiaque, insuffisance cardiaque
- atteinte du diaphragme, insuffisance respiratoire
- atteinte digestive : dysphagie, iléus

- Os :

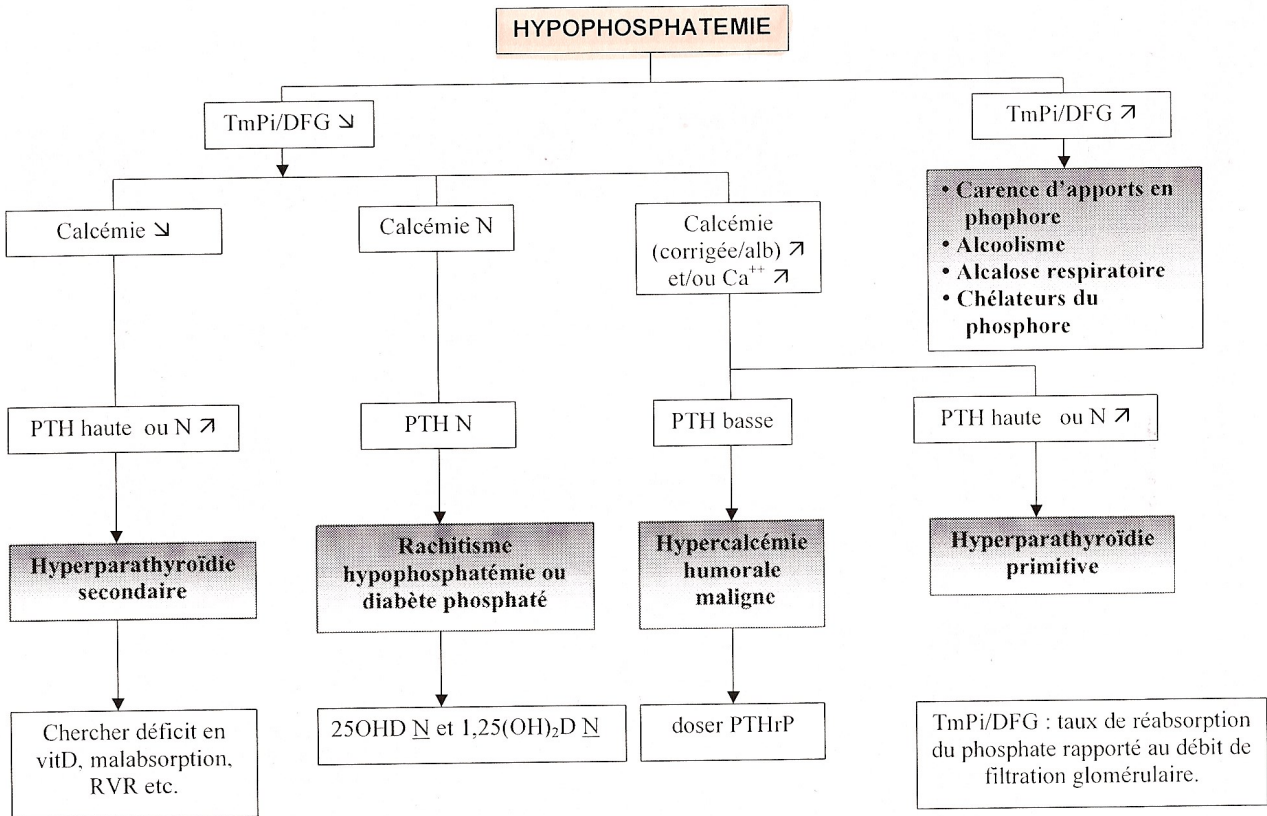
- augmentation de la résorption osseuse
- enfant : rachitisme
- adulte : ostéomalacie

- Les manifestations rénales et électrolytiques sont complexes :

- hypercalciurie : due :
 - d'une part à l'augmentation de l'absorption intestinale secondaire à la stimulation de la production de 1,25(OH)2D3,
 - d'autre part à l'augmentation de la résorption osseuse : cet effet peut être médié partiellement par l'augmentation de synthèse de calcitriol induite par la déplétion phosphorée.
- hypermagnésurie : la déplétion phosphorée diminue la réabsorption tubulaire de magnésium, mais le magnésémie reste normale car l'absorption intestinale est augmentée due à l'augmentation de la 1,25(OH)2D3
- trouble de l'acidification des urines : diminution de la réabsorption tubulaire proximale de bicarbonate et diminution de l'excrétion de l'acidité titrable, d'où une tendance à

l'acidose métabolique. Mais l'état acido-basique du plasma reste le plus souvent normal, l'acidose métabolique étant contrebalancée par la résorption osseuse qui libère du carbonate de calcium, tendant à créer une alcalose métabolique.

6.2 Etiologies :



- **Diminution de l'absorption intestinale de P :**
 - Perte digestive due à la prise de chélateurs → anti-acides avec Al ou Mg ++
 - Syndromes de malabsorption digestive, stéatorrhées et diarrhées chroniques
 - Carence d'apport
 -
- **Augmentation de l'excrétion rénale du P :**
 - HyperPTH primaire
 - HyperPTH secondaire
 - Myélome
 - Tubulopathies congénitales
 - Rachitisme hypophosphaté vitamine D résistant
- **Pénétration cellulaire de P :** (phosphaturie nulle)
 - Apport d'insuline
 - Apport glucose
 - Alcalose respiratoire
 - Hyperventilation

Causes essentielles des hypophosphorémies :

Transferts internes clearance du P < 10 ml/min	Diminution de l'absorption intest clearance du P < 10 ml/min	Augmentation de l'excrétion urinaire clearance du P > 20 ml/min
• augmentation d'insuline • alcalose respiratoire aigue	• apports insuffisants • antacides • stéatorrhée	• hyperparathyroïdisme • déficit ou résistance à la vitamine D • syndrome de Fanconi

6.3 Traitement :

- Traitement étiologique
- En cas de rachitisme :
 - Augmentation des apports en P
 - Régime hyperprotéiné
 - Apport en vitamine D
- Si hypophosphorémie sévère (< 0,40 mmol/l) + manifestations cliniques :
 - ttt rapide par voie IV
 - pas plus de 0,1 mmol de P/kg/période de 6 heures,
 - en surveillant la phosphorémie et également la calcémie (une recharge trop rapide pouvant entraîner une hypocalcémie avec dépôts tissulaires de calcium et risque d'insuffisance rénale aigue)
- Si hypophosphorémie modérée 0,40 et 0,70 mmol/l) sans manifestations cliniques :
 - pas de traitement spécifique autre que celui de la maladie sous-jacente
 - peut être corrigée par voie orale
 - La prescription de lait peut être conseillée : 1 litre de lait contenant environ 30 mmol de phosphate et 25 mmol de calcium.
 - On peut également utiliser des préparations de phosphate de sodium ou de potassium.
 - L'apport de vitamine D est nécessaire en cas de déficit

7 Ostéoporose :

7.1 Définition :

Maladie caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture trabéculaire osseuse conduisant à une fragilité osseuse et à une augmentation du risque de fracture.

→ insuffisance de la trame protéique qui constitue la charpente de l'os

7.2 Epidémiologie :

- La plus fréquente des ostéopathies métaboliques
- Elle touche 40% des femmes ménopausées :
 - Après 50 ans : 1 femme sur 3 est atteinte d'ostéoporose.
 - Après 70 ans : 70 % des femmes sont atteintes → ensuite, l'augmentation est quasi-exponentielle
 - On trouve des signes d'ostéoporose chez l'homme mais beaucoup plus tard
- Incidence en constante augmentation
- En France : 70.000 tassements/an et 30.000 fractures du col du fémur/an

7.3 Physiopathologie :

- A un moment donné, chez un individu donné, la masse osseuse est variable
- La masse osseuse augmente rapidement pdt la croissance et atteint un capital max vers 18 ans
- Chez la femme, ce capital se maintient jusqu'à environ 45 ans et diminue avant la ménopause. Après la ménopause, cette diminution s'accélère
- Cette perte osseuse est due à une diminution liée à l'âge de l'ostéoformation, observée dans les deux sexes, à laquelle, s'ajoute chez la femme des modifications microarchitecturales caractéristiques liées à la ménopause.
- La carence œstrogénique entraîne une forte résorption ostéoclastique → fragilité osseuse

7.4 Facteurs de risque ostéoporotique :

- Age, sexe, race (blancs > noirs)
- Les carences œstrogéniques précoces :
 - En l'absence d'œstrogènes, l'os est plus sensible à l'action de la PTH.
 - Pour réduire ce risque, il faut instaurer un traitement œstrogénique substitutif qui freine l'évolution de l'ostéoporose mais ne l'arrête pas. Mais on n'a pas encore assez de recul : tumeurs hormono-dépendantes (sein) augmentées ?
 - Ménopause précoce (avant 45 ans)
 - Ovariectomie
- Antécédents familiaux d'ostéoporose fracturaire
- Périodes d'aménorrhées et/ou anorexie mentale
- Poids : maigreur
- Alimentation : apports calciques ou en vit D faibles
- Environnement : tabac et alcool
- Sédentarité, immobilisation prolongée

- Corticothérapie prolongée ou répétée
- Les chutes pour les fractures du col du fémur : elles sont conditionnées par les facultés mentales et neuromusculaires, la vue, l'audition, la force de l'impact et la qualité de l'os.
- La latitude géographique : l'ensoleillement diminue l'incidence des fractures.

7.5 Manifestations cliniques :

- **Fractures** : surtout du **col du fémur** mais aussi du **rachis dorsal**, du **rachis lombaire**, de l'avant-bras.
- La balance résorption osseuse/formation osseuse est perturbée : au de la résorption osseuse.
- La masse osseuse diminue progressivement sans perturbation substance minérale/matrice protéique.
- La diminution de la masse osseuse va de paire avec l'aug de la prévalence des fractures.

7.6 Différentes formes cliniques :

a) Ostéoporoses primitives :

- Type 1 : Ostéoporose post-ménopausique :
 - Terrain : femme autour de la ménopause
 - Atteinte : os spongieux
 - Cause : carence œstrogénique → augmentation de l'activité ostéoclastique
 - Conséquences : douleurs, **tassements vertébraux**, **fractures (vertèbre, poignet)**
- Type 2 : Ostéoporose sénile :
 - Terrain : sujet 70-80 ans
 - Atteinte : tous les tissus osseux (spongieux + cortical)
 - Cause : carence calcique souvent d'origine alimentaire → hypocalcémie → hyperparathyroïdie II → ostéoclastes activés
 - Conséquences : fractures fréquentes (col du fémur, poignet : de Pouteau Colles)
- Type 3 : Ostéoporose juvénile idiopathique :
 - Terrain : homme et femme
 - Cause : inconnue

b) Ostéoporoses secondaires :

Si terrain inhabituel rechercher une anomalie :

- Endocrinienne :
 - Hypercorticisme
 - Hyperthyroïdie
 - Hyperparathyroïdie
 - Hypoandrogénisme
 - Caryotype : Klinefelter, Turner.
- Médicaments :
 - Corticothérapie prolongée +++
 - Héparinothérapie
 - Analogues de la LH-RH
 - Anticonvulsivants
 - Lithium
- Toxiques : alcool et tabac

- Causes mécaniques : immobilisation prolongée, ...
- Métabolique :
 - Hémochromatose génétique
 - Diabète phosphoré
 - Hypercalciurie isolée (idiopathique ou familiale)
- Rhumatisme inflammatoire : PR, Spondylarthropathies
- Autre : Insuffisance rénale ou hépatique (cirrhose)

7.7 Diagnostic :

7.7.1 Diaq clinique :

Le diagnostic doit être évoqué chez toute femme ménopausée en cas de fractures consécutives à un traumatisme mineur

- Fracture vertébrale dorsale ou lombaire, le plus souvent :
 - Rachialgie aiguë
 - Asymptomatique (dans 2/3 des cas) et méconnue mais révélée à l'occasion:
 - De rachialgies chroniques liées à la déformation du rachis en cyphose
 - De radiographies du thorax ou de l'abdomen sans préparation
 - D'une perte de taille importante (>3cm)
- Fracture périphérique, parfois :
 - Fracture du poignet
 - Du col fémoral
 - Du bassin, du sacrum, des côtes ou de l'humérus.

7.7.2 Diaq biologique :

Le bilan biologique est **entièrement normal +++** mais ils sont indispensables au diagnostic différentiel pour écarter les autres ostéopathies

- VS : N, ou accélérée en cas de myélome ou de métastases osseuses
- Calcémie N
- Phosphorémie N
- Phosphatases alcalines sériques N
- PTH N
- 25(OH) vit D parfois N
- Calciurie et hydroxyprolinurie sont dans les limites N dans le type 1
- CTX parfois augmentés
- Hypercalciurie idiopathique parfois observée
- Ostéocalcine :
 - Multipliée par 2 en période pré-ménopausique de façon transitoire.
 - Valeurs très fluctuantes en période post-ménopausique même en cas d'ostéoporose.
 - En général, elle est augmentée en cas d'ostéoporose mais il y a d'importantes variations interindividuelles.
 - Elle est intéressante en suivi thérapeutique : dès traitement hormonal, elle redevient normale.
- Pyridinolines et désoxypyridinolines : elles augmentent dans l'ostéoporose post-ménopausique non traitée et se normalisent lors du traitement substitutif.

7.7.3 Diag radiologique :

- Radio du rachis dorsal et du rachis lombaire de face et de profil
- **Déminéralisation diffuse** du squelette, prédominante au niveau du rachis dorso-lombaire, du bassin et de l'extrémité supérieure du fémur.
- **Amincissement des corticales**,
- **Tassements vertébraux** avec respect du mur postérieur +++, vertèbres biconcaves en galettes, interlignes respectées (pas d'atteinte du disque),
- **Fractures vertébrales**

7.7.4 Moyens d'exploration : Ostéodensitométrie :

→ Apprécie la densité minérale osseuse des os menacés par l'ostéoporose (rachis, col fémoral et poignet)

- **Intérêt :**
 - surveillance de la masse osseuse sous traitement
 - dépistage des femmes à risque en période post-ménopausique
- **T-score :** écart de la mesure (exprimé en nombre de déviations standards DS) au max de la masse osseuse de la population de référence de même sexe : il est indépendant de l'âge
- **Z-score :** écart de la mesure à la « norme » de la population de référence de même sexe, au même âge

Diminution DMO d'1 DS → risque fracturaire fois 2

Réduction de 2,5 écart-types de la DMO → multiplié par 4

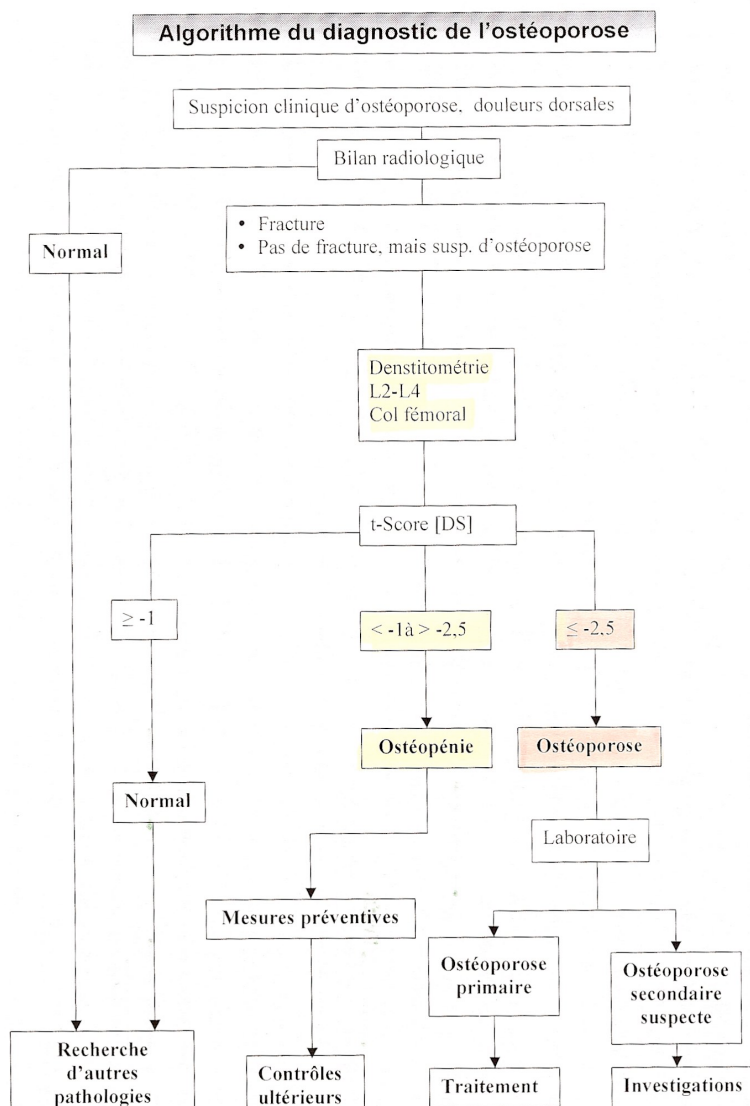
- **Définition densitométrique de l'ostéoporose :**

<u>Normale :</u>	T-score > - 1 DS
<u>Ostéopénie :</u>	- 2,5 < T score < - 1 DS
<u>Ostéoporose :</u>	T-score < - 2,5 DS
<u>Ostéoporose sévère :</u>	T score < - 2,5 DS + fracture

- **Indication d'une ostéodensitométrie :**
 - Découverte d'une fracture vertébrale sans caractère traumatique ni tumoral évident
 - ATCD personnel de fracture périphérique survenue sans caractère traumatique majeur
 - ATCD de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive, hypercorticisme)
 - Femme ménopausée avant 40 ans ou ménopause iatrogénique
 - Antécédent de corticothérapie prolongée (>3 mois)
 - IMC < 19 kg/m²

7.7.5 Diagnostic différentiel :

	Ostéoporose	Ostéomalacie	HPT I	Myélome	Métastases
VS	N	N	N	↑↑	↑↑
Ca ⁺⁺	N	↓	↑	N ou ↑	N ou ↑
P	N	N ou ↓	N ou ↓	N	N
PAS (PAL sériques)	N ou ↑	↑	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑
Ca ⁺⁺ U	N ou ↓	↑	↓	N ou ↑	N ou ↑



7.8 Traitement :

7.8.1 Traitement symptomatique :

- Mise en décharge et repos tant que persistent les douleurs
- Traitement des douleurs par un **antalgique** : doliprane®, dantalvic®, +/- AINS et myorelaxant.
- Lever le plus précoce possible
- Rééducation rachidienne pour lutter contre la cyphose

7.8.2 Traitement préventif :

- Prévention primaire (avant la survenue d'une fracture) post-ménopausique :
 - **THS +++** : surtout **17β œstradiol** per os ou transdermique
 - Si CI (ATCD de cancer du sein ou de maladie thromboembolique veineuse) ou refus :
 - → **SERM** (modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes) : **Raloxifène EVISTA®** 60mg /j
- Prévention primaire du sujet âgé :
 - Supplémentation vitamino-calcique et prévention des chutes +++
 - Exercice physique
- Prévention secondaire :
 - Préviend le risque de survenue d'une seconde fracture ostéoporotique
 - **Bisphosphonate +++** (inhibition des ostéoclastes) :
 - **Alendronate FOSAMAX®**
 - **Risedronate ACTONEL®**
 - **Etidronate DIDRONEL®**
 - 1 cp/jour en traitement continu ou une prise hebdomadaire possible
 - Alternatives : SERM ou THS

7.8.3 Traitement curatif :

- Bisphosphonates :
 - réduisent le risque de fractures en inhibant la résorption osseuse
 - 1 cp/ semaine à jeun, 30 minutes avant le petit déjeuner, sans s'allonger après la prise
 - pendant au moins 3 ans
- Les SERMs
- Le **Tériparatide FORSTEO®** :
 - 20µg/j SC pendant 18 mois,
 - Agent ostéoformateur réservé aux ostéoporoses sévères avec au moins 2 fractures vertébrales
- Le **Ranélate de strontium PROTELOS®** : 2g/j pdt 3 ans

7.8.4 Règles hygiéno-diététiques :

- Activité physique régulière
- Alimentation riche en calcium et vitamine D
- Eviction du tabac et de l'alcool

7.8.5 Surveillance :

- Clinique : douleurs rachidiennes et **taille +++** (mesure annuelle), tolérance aux traitements anti-ostéoporotiques
- Biologique : dosage d'un marqueur de la résorption osseuse à 3 mois : **CTX sériques**. La réduction du marqueur témoigne de l'observance d'un traitement anti-ostéoclastique

8 Ostéomalacie – Rachitisme :

L'**ostéomalacie** est rencontrée chez l'**adulte** alors que le **rachitisme** est la pathologie de l'**enfant**.

8.1 Définition :

Maladie caractérisée par une **déminéralisation généralisée** de l'adulte et du sujet âgé, due à une **insuffisance de fixation** du calcium et du phosphore, du support constitué de protéines (matrice protéique) qui composent le tissu osseux ou tissu ostéoïde du squelette

→ Il y a un défaut de minéralisation de la trame protéique de l'os.

8.2 Epidémiologie :

- Très rare
- Deux fois moins fréquente que l'ostéoporose
- Prédominance féminine
- Facteurs favorisants :
 - o mauvaises conditions socio-économiques
 - o âge > 70 ans

8.3 Physiopathologie :

Les **troubles de la calcification** sont observés dans l'OM quand la concentration en ions calcium et phosphates est diminuée dans le liquide extracellulaire et dans le plasma

Elle est le résultat d'une minéralisation osseuse de mauvaise qualité elle-même due à une **carence en vitamine D**

Ce défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse induit une accumulation de tissu ostéoïde non minéralisé avec **fragilité osseuse**

8.4 Evolution :

Si l'ostéomalacie n'est pas prise en charge suffisamment tôt, on constate l'apparition de :

- **ramollissements**
- **déformations osseuses** (bassin, thorax)
- douleurs fonctionnelles
- difficultés à la marche obligeant le patient à marcher en se dandinant
- **fractures** pathologiques possibles
- courbures de la colonne vertébrale devenant rigide et non douloureuse après la fin active de la maladie

8.5 Etiologies :

La cause la plus commune est le **déficit ou la mauvaise absorption** de la vitamine D.

On a une hypovitaminose D quand :

- l'apport alimentaire est insuffisant,
- l'exposition solaire est insuffisante (surtout en hiver),
- des problèmes gastro-intestinaux gênent l'absorption de la vitamine D et du calcium,
- une insuffisance rénale chronique empêche la synthèse du dérivé 1,25-dihydroxylé.
- on a un déficit héréditaire en 1 α -hydroxylase rénale.

a) Carence ou anomalies du métabolisme de la vitamine D :

- **Carence d'apport ou défaut d'exposition solaire :**
 - Un régime hypolipidique excluant les poissons gras, les produits laitiers et le jaune d'œuf: sujets âgés vivant en institution ou chez les femmes immigrées d'origine maghrébine ou turque
 - Anhélie (exposition insuffisante au rayonnement solaire UV B)
- **Malabsorption digestive :**
 - **Syndromes de malabsorption :**
 - La cause principale est l'entéropathie au gluten ou maladie cœliaque de l'adulte,
 - 50-70% des patients avec maladie cœliaque présentent une ostéomalacie,
 - Gastrectomie : l'OM apparaît au moins 5 ans après l'intervention,
 - Pancréatite chronique : les résections intestinales étendues, toutes les entéropathies
- **Anomalies du métabolisme de la vitamine :**
 - **Anomalie de la 25-hydroxylation hépatique :**
 - Elle est exceptionnelle, sauf en cas de cirrhose sévère,
 - Certains médicaments anticonvulsivants (barbituriques, diphenylhydantoïnes) augmentent la conversion hépatique de la vitamine D en métabolites inactifs, par induction enzymatique, avec réduction du taux sérique du 25(OH)D
 - **Défaut en 1 α -hydroxylation de la vitamine D :**
 - Insuffisance rénale chronique dialysée ou non
 - **Rachitisme vitamino-dépendant type I (PRAO ER) :** Maladie héréditaire de transmission autosomique récessive. Caractérisé par un taux normal de 25(OH)D alors que celui du 1,25 (OH)D₃ est effondré
 - **Rachitisme vitamino-dépendant type II :** Maladie génétique caractérisée par une résistance des organes cibles à l'action de la 1,25 (OH)D₃ dont le taux est élevé
- **Syndrome néphrotique :**
 - Fuite urinaire de la protéine porteuse de la vitamine D peut conduire à une déficience vitaminique inductrice à la longue d'une OM
- **Carence d'apport en calcium** (très rare)

b) Ostéomalacie par perte rénale de phosphate :

- **Ostéomalacie hypophosphatémique vitamino-résistante familiale :**
 - Défaut de réabsorption tubulaire du phosphate
 - Absorption intestinale réduite du calcium et du phosphore
 - Défaut ostéoblastique
- **Tumeur méenchymateuse :**
 - Sécrétion d'un facteur humoral hyperphosphaturiant et/ou inhibiteur de l'hydroxylation rénale en 1 de la vitamine D
 - 1,25 (OH)₂D₃ est effondré et retournée à la N après ablation de la tumeur
- **Syndrome de FANCONI :**
 - Diabète phosphoré
 - Perle urinaire excessive d'acides aminés, de glucose, d'acide urique et de bicarbonates

c) Ostéomalacie toxique/médicamenteuse : → inhibiteurs de la minéralisation osseuse

- Aluminium, y compris gel d'alumine (ex: anti-acides !)
- Etidronates (Tx prolongés et/ou à fortes doses > 10 mg/kg/j)
- Fluor (> 75mg/j), en présence d'une insuffisance rénale chronique
- Strontium
- Tétracyclines

d) Ostéomalacie d'origines diverses ou multifactorielle :

- Acidose métabolique : congénitale, acquise (urétéro-sigmoïdostomie)
- Ostéomalacie tumorale (angiome, angiofibrome, autres) : facteur tumoral hyperphosphaturiant, inhibition de l'hydroxylation rénale $1.25 (\text{OH})_2\text{D}_3$
- Hypophosphatasie (phosphatase alcaline diminuée)

e) Autres causes d'ostéomalacie :

- L'hypophosphatasie : caractérisée par une diminution des phosphatases alcalines, d'origine héréditaire, avec élévation du piridoxal 5' phosphate
- Ostéomalacie paratumorale
- Amylose
- Myélome multiple
- Hypo/hyperparathyroïdie

8.6 Diagnostic :

8.6.1 Diaq clinique :

- Souvent asymptomatique
- Douleurs non spécifiques et assez diffuses, de caractère mécanique et localisation variable (rachis, côtes, omoplates, bassin +/- irradiation sous forme de cruralgies)
- Souvent associée: myalgie proximale avec faiblesse musculaire (difficultés de se lever de la chaise ou de monter les escaliers)
- impotence fonctionnelle
- Fractures
- Dans des formes sévères, on peut observer un thorax en cloche ou en violon, un sternum en carène, une forte perte de taille

8.6.2 Diaq biologique :

- **Sang :**
 - Calcémie diminuée
 - Phosphorémie diminuée
 - Phosphatases alcalines sériques augmentées
 - PTH augmentée
 - $25(\text{OH}) \text{ vit D}$ parfois diminuée
- **Urine :**
 - Calcium très augmenté (< 2 mmol/24h)
 - Phosphate augmenté
 - Hydroxyproline augmentée (= hyperparathyroïdie IIre)

8.6.3 Diag radiologique :

- **Déminéralisation** : hypertransparence osseuse, flou, cotonneux, donnant l'impression d'un cliché de mauvaise qualité
- **Stries de LOOSER-MILKMAN** : étroite bande radio-transparente bordée d'un 'peu d'ostéocondensation, perpendiculaire à la corticale siégeant au col fémoral, sur le pourtour des trous obturateurs, au bord externe de l'omoplate et aux côtes, visibles lorsque la maladie est avancée (fissures)
- **Déformations** : vertèbres biconcaves dites de poisson
- L'ostéodensitométrie lombaire et fémorale révèle une densité minérale osseuse très basse, avec un T score souvent largement **< à -2,5 DS**
- **Seule la biopsie osseuse iliaque permet un diagnostic formel**

8.6.4 Diag étiologique :

Causes d'ostéomalacie		Ca ²⁺	PO ₄ ⁻	25-OH D3	1,25-OH D3	Divers
Troubles de la vitamine D	Déficit de Vit. D	↘	↘	↘	N/↘	• Elévation de la parathormone, traduisant la réaction hyperparaT secondaire à l'hypocalcémie • Hypocalciurie souvent accentuée (< 2 mmol/jour) • Hydroxyprolinurie élevée, reflet de l'hyperparaT secondaire
	Insuffisance hépatique	↘	↘	↘	↘	
	Insuffisance rénale	↘	↗	N	↘	
	Rachitisme vitamino-dépendant type I	↘	↘	N	↘	
	Rachitisme vitamino-dépendant type II	↘	↘	N	↘	
Perte rénale de phosphate	Forme vitamino-résistante	N/↘	↘	N	N	
Toxicité médicamenteuse	Fluor	N	N	N	N	
	Etidronate	N	N/↗	N	N	
Divers	Hypophosphatasie	N	N	N	N	PA ↗
	Acidose	N	N	N	N	
	Tumorale	N/↘	↘	N	↘	PTH ↗, PA ↗

8.7 Traitement :

Pratiquement toutes les OM répondent favorablement au traitement médical, s'il est bien choisi en fonction de l'étiologie de la maladie, avec des résultats cliniques sv't spectaculaires.

Malgré sa relative rareté, l'OM doit faire partie des diagnostics à évoquer devant un **syndrome douloureux diffus** mal étiqueté. Son excellente curabilité exige un diagnostic le plus précoce possible

- Traitement causal
- Traitement de substitution selon l'étiologie :
 - Ostéomalacie par déplétion calcique :
 - Supplémentent en calcium (1 g/j)
 - Vitamine D2 STEROGYL® ou D3 ADRIGYL® 2000-4000 UI/j pendant quelques semaines puis dose d'entretien 600-1000 U I/j. Les douleurs et la faiblesse musculaire disparaissent en quelques semaines
 - Mesures diététiques et meilleure exposition solaire
 - Un régime sans gluten doit être instauré en cas de maladie coeliaque
 - Ostéomalacie par déficit d'hydroxylation rénale :
 - Le 1.25(OH)D3 PO remplace la vitamine D3 : Calcitriol ROCALTROL® → 0,25 µg/caps soit 2-4caps/j, puis adapter selon calcémie aux 2-4 semaines (2nd du calcitriol : hypercalcémie, hyperphosphatémie !)
 - Surveillance régulière de la calcémie et de la calciurie
 - Ostéomalacie par déplétion phosphatée :
 - Supplémentation en phosphore : 3-4g Phosphore élémentaire/j répartis en 4 prises/j
 - Et supplémentation en 1,25 (OH)D3, la dose de ce dernier étant ajustée en fonction de l'évolution de la calcémie et de la calciurie
 - Ostéomalacie médicamenteuse :
 - Arrêt de l'agent incriminé
 - Les OM des anticonvulsivants :
 - 25 (OH)D DEDROGYL® à raison de 25 à 50 mg/jour
 - substitution des hydantoïnes par un autre anticonvulsivant.
 -
 - Ostéomalacie tumorale → ttt de la tumeur (exérèse) :
 - Exérèse de la tumeur quand elle est identifiée et localisée,
 - A défaut, une association phosphore + 1-25(OH)2D3 peut améliorer la maladie sans la guérir.

9 Maladie de Paget :

9.1 Définition :

→ **Ostéodystrophie bénigne** localisée à une ou plusieurs pièces osseuses, caractérisée par un dérèglement focal du remodelage osseux conduisant à une **hypertrophie des os** et une **structure osseuse anormale**

9.2 Epidémiologie :

- Maladie fréquente : 2-3% des personnes > 55 ans
- Discrète dominance masculine
- Prédisposition familiale suggérant une transmission AD
- Origine virale, impliquant des paramyxovirus (rougeole, VRS)

9.3 Physiopathologie :

Accélération du remodelage osseux caractérisé par une augmentation considérable du nombre et de la taille des ostéoclastes et par une augmentation parallèle du nombre des ostéoblastes dont la production quotidienne individuelle de matrice osseuse est presque doublée

Cette surproduction ostéoblastique aboutit à un **os anormal** dont l'architecture ostéonique et la texture lamellaire sont désorganisées

9.4 Evolution/Complications :

Lente, sur **plusieurs années** et pouvant entraîner des complications :

- **Osseuse : Fractures diaphysaires** parfois annoncées par des fissures
- **Articulaires :**
 - Coxopathie pagétique au niveau de la hanche
 - Arthropathies (coude, poignet, épaule, fémoro-tibial)
- **Neurologiques :**
 - **Hypoacousie** (1/3 des cas) par compression des nerfs crâniens
 - **Compression médullaire** (synd de la queue de cheval)
 - Risque d'hydrocéphalie par compression basilaire
- **Cardiovasculaires :** IC à haut débit
- **Dégénérescence sarcomateuse :** rare mais très grave. Touche le plus souvent le fémur et l'humérus : douleur fixe, AEG, syndrome inflammatoire, ostéolyse

9.5 Diagnostic :

9.5.1 Diag clinique :

- **Souvent asymptomatiques +++** (>50%)
- **Parfois symptomatiques :**
 - **Les douleurs** représentent le signe d'appel le plus précoce et le plus fréquent :
 - Elles peuvent relever de trois mécanismes :
 - **Douleurs d'origine osseuse** (diaphyse, bassin, crâne) : d'intensité moyenne mais profondes, permanentes, tenaces, souvent accompagnées d'une augmentation de la température locale par hypervascularisation
 - **Douleurs d'origine articulaire, mécaniques** : (hanches, genoux, chevilles, rachis ou autres articulations) témoignant déjà d'un retentissement de la maladie

- **Douleurs d'origine neurologique** : par souffrance radiculaire, tronculaire ou médullaire, par compression mécanique ou hémodétournement en faveur des pièces osseuses
- **Déformations osseuses** (tardives et inconstantes) :
 - au niveau du crâne : hypertrophie s'accompagnant d'une dilatation des artères temporales
 - au niveau des membres : incurvations arciformes d'os longs (fémur en crosse, tibia en lame de sabre)
 - au niveau du tronc : cyphose dorsale avec perte de taille

9.5.2 Diag biologique :

→ Reflet de **l'augmentation du remodelage** osseux :

- **Augmentation de l'activité ostéoblastique :**
 - Augmentation des phosphatases alcalines sériques totales proportionnelle à l'étendue de la maladie dans le squelette
 - En cas d'atteinte mono-osseuse : dosage de la PAL osseuse
- **Augmentation de l'activité ostéoclastique :**
 - Augmentation de l'hydroxyprolinurie des 24h (mais peu spécifique)
 - Augmentation de la pyridinolinurie et désoxypyridinolinurie /24h
- **Bilan phosphocalcique** sanguin et urinaire normal (sauf immobilisation)
- **VS normale** = absence de syndrome inflammatoire (sauf infection intercurrente, dégénérescence carcinomateuse ou cancer de la prostate)
- Réévaluation des marqueurs osseux tous les 6 mois lors du suivi thérapeutique.

9.5.3 Diag radiologique :

- **Caractères généraux** : Aspect radiographique caractéristique
 - **Hypertrophie osseuse +++** : c'est l'élément le plus spécifique du diagnostic radiologique
 - Dédifférenciation cortico-médullaire avec hypertrophie de la corticale
 - Ostéocondensation osseuse trabéculaire (constituée de travées osseuses épaisses enchevêtrées de façon désordonnée)
 - **Anomalies de densité** : radiotransparence excessive au niveau des zones ostéoclastiques marquant le front de progression du processus pagétique
- **Aspect radiologique suivant la localisation :**
 - **Déformations** multiples de l'os qui s'allonge et prend un aspect massif.
 - **Fragilité osseuse** avec fractures
- Le bilan radiologique affirme le diagnostic et apprécie l'extension de la maladie
- Il faut demander des radiographies du crâne (face + profil), du rachis dorsal et lombaire (face + profil), des os longs en fonction des signes d'orientation et un cliché de De Sèze (rachis lombaire, bassin, hanches),

9.5.4 Scintigraphie osseuse :

→ Examen initial **fondamental** pour évaluer l'extension de la maladie au moment du diagnostic (foyers pathologiques d'hyperfixation).

- Plus sensible que la radiologie, en particulier pour les os plats

- Hyperfixation précoce des localisations osseuses pagétiques
- La scintigraphie ne doit pas être répétée lors du suivi sauf dans les atteintes mono-osseuses lorsqu'on souhaite vérifier la réduction de l'hyperfixation sous traitement

9.5.5 Autres examens :

- **IRM/TDM :** Aucun intérêt sauf pour l'exploration des complications résultants de fractures : compression médullaire, dégénérescence sarcomateuse
- **Histologie : Biopsie osseuse :** Rarement nécessaire au diagnostic, réservé aux formes atypiques ou en cas de doute diagnostique avec une néoplasie
 - Remodelage intense
 - Organisation désordonnée, irrégulière, des travées osseuses
 - Fibrose médullaire,

9.5.6 Diagnostic différentiel :

- **Les ostéopathies condensantes acquises :**
 - **Métastases osseuses**
 - La myélosclérose des hémopathies : Hodgkin, Plasmocytome, Splénomégalie myéloïde
 - **Les ostéopathies métaboliques et toxiques :**
 - La fluorose osseuse environnementale (eaux fluorées),
 - L'hyperparathyroïdie (qui peut se présenter rarement sous forme condensante)
 - L'ostéodystrophie rénale (qui peut associer des lésions condensantes et lytiques),
 - La dysplasie fibreuse (d'aspect parfois trompeur)
 - Syphilis osseuse,...
- Les **ostéopathies condensantes génotypiques :**
 - L'ostéopétrose (ou « maladie des os de marbre »)
 - La mélorhéostose
 - L'ostéopœcilie

9.6 Traitement :

- **Objectif court terme du ttt** → suppression des douleurs
- **Objectif à long terme** → empêcher la survenue des complications articulaires, osseuses ou neurologiques en arrêtant la progression de la maladie dans les pièces osseuses atteintes

9.6.1 Thérapeutique antalgique :

Fait appel à :

- l'aspirine
- les AINS
- le paracétamol
- ou le dextropropoxyfène

9.6.2 Thérapeutiques antiostéoclastiques :

→ visant à corriger le dérèglement du remodelage osseux, elles incluent la calcitonine et surtout les bisphosphonates, en particulier ceux de dernière génération :

- Calcitonine :
 - Indications en cas de compression médullaire ou d'hypercalcémie ou de CI aux bisphosphonates
 - Administration quotidienne en SC ou en IM
 - Calcitonine de saumon : **CALSYN®** (100 UI/J) : **MIACALCIC®** ou **CADENS®** (80 ou 160 UI/J)
 - Calcitonine humaine : **CIBACALCINE®** (0,5 mg/J)
 - 1 amp/J pendant 2 mois puis 3 fois par semaine, selon la réponse clinicobiologique
 - La maladie reprend après l'arrêt des calcitonines et une résistance secondaire au traitement est fréquente
- Bisphosphonates :
 - Voie orale entre 2 repas, à distance de toute boisson lactée :
 - **L'étidronate DIDRONEL®** 200mg : 5 mg/kg/j soit 2cp/j pendant au maximum 6 mois pour la 1ère cure
 - **Tiludronate SKELID®** 200mg 2cp/j en une seule prise pendant 3 mois
 - **Risédronate ACTONEL®** 30mg 1 cp/j pendant 2 mois,
 - Voie IV en milieu hospitalier dans les formes sévères ou rebelles :
 - **Pamidronate AREDIA®** : 60-90 mg en une IVL unique de 2 heures
 - Indications dans la maladie de Paget :
 - douleurs osseuse ou articulaire
 - déformation osseuse
 - complications articulaires, osseuses ou neurologiques
 - maladie asymptomatique mais exposant à des risques de complications du fait de la localisation anatomique du Paget
 - préparation à une chirurgie orthopédique

9.6.3 Traitement des complications :

- Fractures → ostéosynthèse
- Incurvations diaphysaires importantes → ostéotomie
- Arthropathies pagétiques → prothèse articulaire
- Souffrances médullaires ou de la queue de cheval → bisphosphonate IV (pamidronate) d'action rapide, puis laminectomie si échec

9.6.4 Surveillance :

- Clinique : Douleurs,...
- Biologique : Semestrielle (phosphatases alcalines sériques, hydroxyprolinurie)
- Radiologique osseuse : Annuelle
- Efficacité thérapeutique : jugée par la normalisation des PAL.
→ Si échec, 2^{ème} cure ou changement de bisphosphonates