

# La Presse Thermale et Climatique

## **RHUMATOLOGIE**

Organe officiel  
de la Société  
Française d'Hydrologie  
et de Climatologie Médicales





## gréoux

les-bains  
en haute Provence

**Rhumatismes, voies respiratoires O.R.L.**  
arthroses, traumatologie, arthrites.  
Climat méditerranéen tempéré. Altitude 400 m.  
Ouvert toute l'année.

## amélie

les-bains  
en Roussillon.

**Voies respiratoires O.R.L. rhumatismes**  
Emphysème, rhino-laryngologie, pré-gérontologie.  
Climat méditerranéen  
Altitude 230 m.  
Ouvert toute l'année.

## la preste

les-bains  
en haut Roussillon.

**Affections génito-urinaires**  
lithiases, prostatisme, maladies du métabolisme, nutrition.  
Altitude 1130 m.  
Avril-Octobre

## molitg

les-bains  
en Roussillon.

**Affections de la peau, voies respiratoires O.R.L.**  
rhumatismes, obésité, pré-gérontologie. Station-pilote de la relaxation.  
Climat méditerranéen tempéré. Altitude 450 m.  
Ouvert toute l'année.

## barbotan

les-thermes  
en Armagnac.

**Station de la jambe malade**  
circulation veineuse, phlébite, varices.  
Rhumatismes, sciatiques, traumatologie.  
Station reconnue d'utilité publique.  
Avril-novembre.

## eugénie

les-bains  
Landes de Gascogne.

1<sup>er</sup> Village minceur de France animé par Michel Guérard  
**Obésité, rhumatismes**  
rééducation, reins, voies digestives et urinaires.  
Avril-octobre.

## st christau

en haut Béarn.

**Muqueuses, dermatologie, stomatologie**  
Altitude 320 m.  
Avril-octobre.

## cambo

les-bains  
en Pays basque.

**Rhumatismes, voies respiratoires, O.R.L.**  
nutrition, obésité  
Ouvert toute l'année.

demandez la documentation sur la station qui vous intéresse à :

## maison du thermalisme

32 avenue de l'opéra 75002 paris. tél. 742.67.91+,  
et société thermale de chaque station

# LES MALADIES OSSEUSES DÉCALCIFIANTES

## Introduction

J. VILLIAUMEY \*

(Créteil)

Maladies osseuses décalcifiantes, ceci est un vaste programme, dont nous ne pourrions certainement pas envisager et aborder tous les aspects. Nous nous efforcerons tout au moins d'évoquer les notions les plus pratiques de leur diagnostic et de leur traitement et de faire état à leur sujet des acquisitions biologiques les plus récentes, en choisissant celles qui paraissent le mieux démontrées. Pour cela, le Docteur Hioco vous parlera tout d'abord de l'exploration biologique des maladies osseuses ; puis le Docteur Voisin vous exposera leurs caractères histologiques et la classification qui en découle. Ces notions générales étant acquises, nous consacrerons ensuite une série d'exposés aux trois grands groupes de maladies osseuses décalcifiantes chez l'adulte : d'abord les ostéolyses malignes, c'est-à-dire le myélome et les métastases cancéreuses, ainsi que le syndrome d'hypercalcémie qui peut parfois en découler ; puis l'ostéomalacie et le problème complexe de son étiologie ; enfin les états ostéoporotiques.

Vous connaissez la fréquence de l'ostéoporose, qui justifie le qualificatif de commune qui lui est très ordinairement décerné. Bien que cette affection soit très couramment répandue, son diagnostic se heurte paradoxalement à de grandes difficultés, sa physiopathologie est encore très obscure, sa prévention est en pratique quasi impossible et un traitement efficace se fait toujours attendre. Prenons comme exemple les difficultés du diagnostic. A priori, quoi de plus simple en théorie que d'affirmer l'existence d'une déminéralisation squelettique en se fondant sur la transparence excessive des os sur de banales radiographies ? Cela est en réalité le premier piège que tend l'affection. En vérité, les radiographies standard sont très souvent trompeu-

ses ; des artéfacts tels que des variations de tension aux bornes de l'ampoule ou un temps de développement des clichés mal calculé créent très facilement de fausses déminéralisations osseuses. C'est pourquoi il faut s'aider de la recherche de signes plus fins, tels qu'un aspect strié vertical, dit « peigné », des corps vertébraux, ou un liseré sombre qui peut cerner tous les contours des vertèbres et qui contraste avec leur perte générale d'opacité, de la comparaison de la transparence du corps vertébral et des disques adjacents, selon la méthode de Saville, ou bien de l'étude des variations de l'épaisseur de la corticale ou de la raréfaction progressive du système trabéculaire des épiphyses, en particulier de l'épiphyse fémorale supérieure selon le procédé de Sing. Evidemment, il existe des méthodes beaucoup plus scientifiques pour apprécier la diminution de la charge calcique osseuse, telles que la mesure de l'activation neutronique du calcium osseux ou celle de l'absorption photonique, ou encore la détermination de la densité osseuse par le tomodensitomètre. Mais ce sont des moyens qui restent difficilement accessibles en pratique. L'existence d'une déminéralisation osseuse étant affirmée, encore faut-il savoir s'il s'agit d'une simple raréfaction physiologique, de l'ostéopénie qui reflète la sénescence du parenchyme osseux, ou bien d'un état ostéoporotique franchement pathologique. En dehors de l'existence probante de fractures, notamment vertébrales, il faut avoir recours à la biopsie osseuse et spécialement à l'histomorphométrie qui permet de comparer de façon semi-quantitative les valeurs de la masse osseuse du malade à celles qu'elles revêtent chez le témoin de même âge. A la biologie revient ensuite de confirmer le trouble métabolique osseux et d'apprécier son évolutivité. Enfin se pose le difficile problème de traitement dont le Docteur Hioco examinera pour terminer tous les aspects actuels.

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTEIL CEDEX.

# Exploration biologique des maladies osseuses décalcifiantes

D. HIOCO \*

(Créteil)

Le diagnostic des maladies osseuses décalcifiantes passe par trois étapes successives : clinique, radiologique et biologique.

L'étude clinique est évidemment indispensable, mais elle est souvent très insuffisante, car les signes d'appel sont tardifs, comme les douleurs osseuses, ou peu spécifiques, comme l'asthénie de l'hypercalciurie.

De même, les signes radiologiques sont également peu spécifiques. L'exploration radiologique reste néanmoins capitale ; elle montre les différents stades de la maladie décalcifiante ; elle permet de préciser l'aspect d'éventuelles fractures, de rechercher des fissures pathognomoniques de l'ostéomalacie, mais tous ces signes sont eux aussi bien tardifs.

Dans l'ostéoporose par exemple, l'hypertransparence aux rayons X apparaît seulement quand l'os a perdu 30 à 40 p. cent de sa charge calcique : il faut de longues années avant de voir cette affection pourtant banale, se manifester cliniquement et radiologiquement. Bien plus, en présence d'une ostéoporose évidente, sans tassement vertébraux, le sujet peut rester indolore très longtemps.

En fait, c'est l'étape des explorations biologiques qui permet de recueillir les informations les plus importantes et les plus intéressantes.

En pratique médicale courante, cette exploration biologique devrait compléter toute exploration d'une maladie osseuse décalcifiante. Elle a un triple objectif :

— poser le diagnostic précis, de l'affection en cause,

— apprécier le degré évolutif de l'ostéopathie (ce que ne peut faire la radiographie, les modifications évoluant très lentement),

— suivre l'évolution de la maladie, soit spontanée, soit éventuellement sous l'influence de la thérapie.

Pour bien comprendre la méthodologie de cette exploration biologique, pour bien en interpréter les résultats il est nécessaire de réfléchir quelques instants sur l'ensemble physiologique dans lequel se trouve impliqué le tissu osseux. En effet, le squelette, c'est-à-dire la masse osseuse (qui représente une réserve d'environ un kilo de calcium), est intégré dans un ensemble qui comprend deux autres tissus ou organes : le tube digestif d'une part, le rein d'autre part. Il existe également des systèmes régulateurs dont trois sont essentiels, la calcitonine, l'hormone parathyroïdienne et enfin le 1-25 dihydroxycholecalciférol, plus simplement dit la vitamine D pour ne pas employer ce terme un peu complexe.

---

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRETEIL CEDEX.

Le métabolisme phosphocalcique commence au niveau du *tube digestif* où le calcium est absorbé. Un régime alimentaire équilibré devrait apporter au moins 600 mg de calcium par jour, mais la moitié seulement de cette ration est utilisée par l'organisme. Les aliments riches en calcium ne sont pas très nombreux. Il s'agit essentiellement du lait et des laitages. Le lait de vache en contient 1,20 g au litre, les fromages cuits (à pâte dure) 8 à 10 g au kg, les fromages à pâte fermentée 3 à 5 g par kg. Certaines eaux minérales comme Vittel ou Contrexéville sont riches en calcium (entre 200 et 500 mg/l) tandis que d'autres comme Evian ou Volvic n'en contiennent guère (moins de 100 mg/l).

Au niveau du tube digestif, deux phénomènes importants caractérisent les transferts calciques.

En premier lieu, le calcium alimentaire est absorbé par la muqueuse intestinale. Il existe tout d'abord une diffusion passive, représentant 25 à 30 p. cent du calcium ingéré. Des apports massifs de calcium peuvent augmenter cette diffusion. Un processus actif, nécessitant une intervention énergétique, complète cette diffusion passive ; il se localise surtout au niveau de la dernière partie du duodénum et au niveau du jéjunum. La moitié environ de l'apport calcique alimentaire est ainsi absorbé. En second lieu, du calcium est excrété par les diverses sécrétions digestives ; ceci correspond à 300 mg/jour en moyenne, dont 60 à 80 p. cent sont réabsorbés secondairement ; tout le reste du calcium digestif est éliminé par les matières fécales. Ceci explique les possibilités de déperdition importante en calcium dans les entéropathies exsudatives, comme la maladie cœliaque par exemple au cours de laquelle peut survenir une ostéomalacie sévère.

Au surplus, les habitudes alimentaires influent sur le mouvement du calcium. Ainsi, dans notre pays des enquêtes ont montré que l'apport calcique est souvent à la limite inférieure des besoins, en raison des particularités de l'alimentation traditionnelle des Français ; ceux-ci boivent peu de lait, et ils consomment plus volontiers des fromages à pâte fermentée, donc moins riches en calcium. La ration journalière minimum de 600 milligrammes n'est souvent même pas atteinte. Or, si l'absorption au niveau de la muqueuse digestive est habituellement satisfaisante, chez le sujet jeune, il n'en va pas de même chez le sujet âgé, chez lequel cette muqueuse est moins réceptive à l'action de la vitamine D. Il s'ensuit un déficit du bilan calcique, par l'insuffisance d'absorption aggravée par l'insuffisance d'apport.

La vitamine D joue en effet un rôle essentiel dans les mouvements calciques au niveau de l'intestin. Elle favorise le transport du calcium de la muqueuse vers la séreuse puis vers le sang en induisant une molécule protéique transportrice. La vitamine D agit surtout sous la forme de dérivé 1-25 dihydroxycholécalférol, synthétisé au niveau du rein.

De même, la présence de vitamine D est indispensable pour que puisse s'exercer l'action de l'hormone parathyroïdienne.

Les corticoïdes, pour leur part, diminuent l'absorption du calcium ; ils interviennent soit en interférant sur le métabolisme de la vitamine D, soit en agissant sur les récepteurs des cellules intestinales sensibles à cette vitamine D. Certains médicaments ont une action analogue. C'est le cas des barbituriques, et l'on connaît l'existence d'ostéomalacie chez les épileptiques traités depuis de nombreuses années par ce produit.

Le rein est le deuxième organe intervenant dans le métabolisme phosphocalcique. Il régularise le taux de la calcémie en contrôlant les pertes urinaires de calcium et également, à un degré moindre, de phosphore. Le rein intervient de plusieurs manières. D'une part, il filtre le calcium, par filtration glomérulaire, puis le réabsorbe. Chaque fois qu'on aura un taux de filtration glomérulaire diminué, par exemple dans l'insuffisance rénale chronique, même très modeste, on aura une diminution de la calciurie. Dans ce cas là, il ne faudra donc pas rattacher les variations de la calciurie à une atteinte osseuse mais à un mauvais fonctionnement rénal. Il est donc important de connaître la valeur fonctionnelle du rein lorsque l'on explore le métabolisme phosphocalcique. Pratiquement la mesure de la filtration de la créatinine est le test le plus simple et le plus commode.

Le rein réabsorbe le calcium au niveau de la partie tubulaire à 99 p. cent ; cette réabsorption peut être diminuée ; il existe des sujets atteints d'hypercalciurie idiopathique, affection due à un trouble de réabsorption tubulaire du calcium. Là aussi, le fait de perdre beaucoup de calcium, d'avoir une hypercalciurie, peut secondairement entraîner chez l'homme jeune, une ostéoporose idiopathique dont la physiopathologie reste d'ailleurs encore obscure.

Le rein joue encore un troisième rôle, souvent méconnu : il fonctionne comme une glande endocrine. En effet, il synthétise le 1-25 dihydroxycalciférol que l'on peut considérer comme une véritable hormone, qui contrôle très étroitement le métabolisme du calcium, et notamment l'absorption intestinale du calcium, la minéralisation du tissu ostéoïde, la destruction de l'os, c'est-à-dire le renouvellement du tissu osseux.

Le squelette est le troisième élément qui vient s'intégrer dans cet ensemble. Il est formé d'une matrice organique, le collagène, protéine tout à fait particulière, riche en certains acides aminés particuliers, notamment l'hydroxyproline et l'hydroxylysine ; ce collagène, cette trame molle, est finalement engluée d'un élément minéral, le calcium, qui donne la dureté au tissu osseux. Il se présente sous forme de phosphate de calcium, cristaux d'hydroxyapatite. L'os est en constant renou-

vement ; c'est-à-dire qu'à tout moment, il se détruit, à tout moment, il se construit ; ainsi, chaque jour, pour un sujet dont le métabolisme phosphocalcique est équilibré, 400 milligrammes environ de calcium du squelette sont éliminés et remplacés par 400 milligrammes d'os nouveau. Autrement dit, chaque jour est détruit un peu plus de l'os ancien et un os nouveau est créé, ce qui entraîne peu à peu son renouvellement. Ce mouvement est relativement lent, mais néanmoins important. La destruction osseuse est faite par les ostéoclastes ; la formation osseuse par des ostéoblastes ; si la destruction osseuse dépasse la formation d'os nouveau, la masse osseuse globale va diminuer, et cela apparaîtra dans les explorations biologiques.

Des explorations, il y en a de plusieurs ordres. Certaines sont relativement simples et se font dans le sang et dans les urines ; d'autres sont plus complexes telles les explorations isotopiques au calcium radioactif, les dosages hormonaux plus ou moins compliqués ; ces examens sophistiqués sont encore actuellement soit du domaine de la recherche, soit utilisés dans certains centres hospitaliers très spécialisés ; en fait, il existe un certain nombre de méthodes simples et pratiques qui peuvent être facilement employées dans la pratique médicale de tous les jours et qui permettent d'explorer le métabolisme phosphocalcique dans les maladies osseuses.

Tout d'abord, on explorera le sang. La prise de sang, chez tout malade ayant une déminéralisation osseuse ou une suspicion de déminéralisation osseuse doit être faite pour doser trois éléments : le taux de calcium sérique ou plasmatique, celui du phosphate sérique ou plasmatique et enfin l'activité des phosphatases alcalines. Ces trois éléments doivent être impérativement recherchés ; et ce n'est pas si simple, parce qu'en fait, notamment pour le taux de calcium, l'expérience montre que beaucoup de laboratoires sont incapables de faire correctement un dosage de la calcémie. Il faut recourir à un laboratoire fiable, éventuellement discuter avec le spécialiste du laboratoire de façon à s'assurer que le dosage est fait correctement. En effet, la calcémie donne des informations importantes. Normalement la calcémie est très bien régulée. Le calcium est un des ions dont l'homéostasie est la plus précise et le taux de calcium est généralement normal dans beaucoup de maladies osseuses déminéralisantes. Néanmoins, dans certains cas ce taux peut être soit élevé, soit abaissé. Toute élévation anormale de la calcémie doit faire suspecter certaines maladies osseuses et pas d'autres. Elle permet d'éliminer par exemple une ostéoporose banale et même une ostéoporose évolutive. Elle permet d'éliminer une ostéomalacie, mais également de diagnostiquer certaines affections telles que l'hyperparathyroïdie qui peut se traduire par une déminéralisation diffuse. Elle peut conduire éventuellement au diagnostic d'ostéolyse maligne, parfois hypercalcémiant.

Le dosage du phosphore sanguin est également important. L'ion phosphate est un ion qui joue un rôle dans le métabolisme calcique, puisque le cristal osseux est un cristal de phosphate de calcium hydraté. La phosphatémie est moins stable que la calcémie ; elle est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte ; elle augmente légèrement après la ménopause. Elle est également caractéristique de certaines maladies osseuses. En particulier, dans les déminéralisations diffuses, s'il existe une diminution des phosphates, on doit s'orienter vers certains diagnostics, notamment celui d'ostéomalacie. La phosphatémie peut être augmentée dans d'autres cas, par exemple dans l'insuffisance rénale de l'hypoparathyroïdie. Dans l'hyperparathyroïdie au contraire, il existe une hypophosphatémie.

Troisième élément à rechercher : les phosphatases alcalines. C'est une activité enzymatique mesurée à un pH alcalin ; c'est pour cette raison qu'elle est dénommée « phosphatase alcaline ». Le dosage est extrêmement artificiel : on mesure l'activité des phosphatases dans des conditions qui ne se réalisent pas dans l'organisme puisqu'on procède à un pH vraiment très alcalin, aux alentours de 9 ou 10. Les phosphatases alcalines traduisent l'activité de certaines cellules, et notamment des cellules osseuses, mais en fait deux types de tissus sont principalement à l'origine de ces phosphatases alcalines. Le tissu osseux et le tissu hépatovésiculaire (dans certaines affections hépatiques, on trouve une élévation des phosphatases alcalines). Lorsqu'on veut interpréter un taux élevé de phosphatases alcalines, il faut donc éliminer une atteinte hépatique, ce qui est généralement assez facile ; il existe toutefois des cas difficiles, exceptionnels pour lesquels on doit utiliser des techniques un peu plus élaborées pour séparer les différents types de phosphatases alcalines. Les phosphatases alcalines permettent le diagnostic de certaines affections et notamment de la maladie de Paget dont nous ne traiterons pas ici, car il ne s'agit pas d'une ostéopathie déminéralisante diffuse au sens vrai du mot. Elles permettent également de diagnostiquer les ostéomalacies des ostéoporoses, les phosphatases alcalines étant normales dans ce dernier cas. Elles peuvent être aussi le premier stigmate, le premier signe d'une activité osseuse anormale dont la cause est une métastase. Il nous est arrivé, à quelques reprises, de diagnostiquer une métastase osseuse d'un cancer du sein ignoré grâce à l'élévation isolée des phosphatases alcalines. De même, dans le cancer de la prostate, il est classique que les phosphatases alcalines soient élevées en même temps que les phosphatases acides. Celles-ci sont d'origine prostatique, mais les phosphatases alcalines traduisent bien l'activité osseuse.

A côté du sang, l'autre liquide biologique facile à recueillir, ce sont les urines. Faciles à recueillir, c'est vrai théoriquement ; en pratique, cet examen

est au contraire bien difficile parce qu'il va falloir doser la calciurie dans les urines de 24 heures : c'est la plus grosse difficulté des explorations biologiques courantes du métabolisme phosphocalcique. L'expérience montre que les malades sont incapables de recueillir leurs urines pendant 24 heures, parce qu'ils ne savent pas ce que c'est, 24 heures ! Il arrive même souvent que certains médecins ne le savent pas non plus ! Il est donc très important de préciser exactement la technique de recueil des urines de 24 heures.

Cette calciurie de 24 heures joue un rôle très important dans l'exploration des maladies osseuses ; il faut la demander systématiquement et même faire pratiquer l'examen sur deux ou trois fois 24 heures consécutives. En effet, la calciurie donne des résultats particulièrement précieux. Elle peut montrer un excès de destruction osseuse. Il existe, dans les ostéoporoses évolutives, une hypercalciurie parce que l'os se détruit plus rapidement que normalement. Une hyperabsorption intestinale de calcium peut donner également une hypercalciurie. C'est la raison pour laquelle nous avons insisté sur le rôle de l'intestin et du rein. L'hypercalciurie peut traduire un défaut de réabsorption calcique, c'est ce qu'on appelle le diabète calcique ou l'hypercalciurie idiopathique. Pour savoir si l'hypercalciurie est la conséquence d'une maladie osseuse, il faut interpréter les autres paramètres étudiés et également l'état des autres systèmes. Ainsi dans l'hyperparathyroïdie, il existe une hypercalciurie parce que la quantité de calcium filtrée est augmentée.

Quant à la phosphaturie demandée habituellement systématiquement avec le calcium, elle ne sert à rien pour la simple raison qu'elle dépend très étroitement, contrairement au calcium, de la quantité de phosphates absorbée. Or la quantité de phosphore qu'on absorbe chaque jour est extrêmement variable. Il est donc parfaitement inutile de demander une phosphaturie de 24 heures. Pour étudier vraiment le comportement du rein vis-à-vis du phosphate, ce qui peut avoir un intérêt dans le diagnostic d'une hyperparathyroïdie, par exemple, il faut une exploration plus précise ; on déterminera la clairance du phosphore dans des conditions bien standardisées, le malade étant à jeun depuis la veille (il n'y a donc pas d'entrée de phosphore alimentaire). L'examen doit être limité à 3 ou 4 heures et si possible couplé avec une clairance de la créatinine ; on calcule ainsi le taux de réabsorption du phosphore ; les résultats sont très précis et peuvent être extrêmement utiles pour le diagnostic de certaines maladies osseuses.

Ainsi dans l'ostéomalacie on a une augmentation de la clairance du phosphate, c'est-à-dire une diminution d'absorption du phosphore ; de même dans l'hyperparathyroïdie. C'est donc là un deuxième paramètre qui peut être recherché mais qui n'est pas obligatoire.

Enfin, le dernier paramètre mesure l'hydroxyprolinurie urinaire. Le tissu osseux est formé d'une substance fondamentale protéique, le collagène ; c'est un long polypeptide tourné en spirales, formant justement les fibres du tissu osseux, tout au moins la partie qui est fibrillaire. Ce collagène est riche en hydroxyproline. Chaque fois que l'os se détruit, il libère cet acide aminé particulier qui va être en partie métabolisé, mais qu'on retrouvera pour une bonne part dans les urines. Le taux d'hydroxyprolinurie traduit le taux de destruction osseuse. Malheureusement, les dosages d'hydroxyproline sont assez laborieux et il existe peu de laboratoires compétents pour cet examen. En fait, pour le praticien, cet examen n'a qu'une importance très relative dans les maladies osseuses décalcifiantes. Il est plus intéressant dans le diagnostic d'une maladie de Paget où les chiffres plafonnent à des niveaux très hauts et sont alors assez significatifs.

A titre d'information il est intéressant d'attirer l'attention sur trois explorations dynamiques pratiquées dans le service du Professeur Villiaumey, la *perfusion calcique*, le *test à la calcitonine* et enfin le *test à la vitamine D*. Ces trois tests ont des intérêts divers et sont importants en recherche pour débrouiller le diagnostic d'une affection osseuse un peu difficile. Mais ils sont difficiles à réaliser en dehors du milieu hospitalier.

La *perfusion calcique* est en fait une hypercalciurie provoquée. Elle permet de savoir dans quelle mesure l'os est capable de fixer le calcium. Ainsi dans l'ostéoporose, l'os ne fixe pas bien le calcium qui est perdu en grande partie dans les urines ; au contraire, dans l'ostéomalacie, où il y a beaucoup de tissu ostéoïde, le calcium est retenu au niveau du tissu osseux et on aura une perte de calcium très faible. C'est ce qu'on recherchait déjà dans l'épreuve d'hypercalciurie provoquée que nous avons proposée, il y a trente ans avec André Lichtwitz ; elle a d'ailleurs été très largement utilisée mais nous ne l'utilisons plus actuellement car il s'agit d'une épreuve assez grossière ; néanmoins elle est encore valable et permet, si elle est réalisée en bonne condition de séparer ces deux affections.

La *perfusion calcique* est plus précise que l'hypercalciurie provoquée. Ce test consiste à perfuser pendant 3 heures du gluconate de calcium à 10 p. cent à la dose de 1,5 ml/kg de poids. On mesure la calciurie des 24 heures consécutives à la perfusion et on la compare à des calciuries témoins effectuées les jours précédant l'épreuve ; on calcule le pourcentage d'élimination de la dose injectée. On retrouve normalement dans les urines 30 à 35 p. cent du calcium injecté. Dans les ostéomalacielles, le pourcentage s'abaisse autour de 10 à 20 p. cent tandis que dans les ostéoporoses l'élimination est normale ou élevée ; le pourcentage atteint souvent plus de 50 p. cent dans l'hypercalciurie idiopathique ou dans certaines hyperparathyroïdies normocalci-

ques. Ce test de perfusion calcique a un intérêt supplémentaire ; il peut servir à faire le diagnostic de l'hyperparathyroïdie en suivant les variations de la phosphatémie.

*Le test à la calcitonine* permet d'apprécier l'activité de destruction osseuse dans les ostéopathies. La calcitonine est une hormone thyroïdienne qui bloque la destruction osseuse, c'est-à-dire l'activité des ostéoclastes, cellules qui, en détruisant l'os, entraînent une élévation de la calcémie. L'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie est au moins en partie due à une activation des ostéoclastes. Chaque fois qu'un os a beaucoup d'ostéoclastes, il est en train de se détruire. Si on administre de la calcitonine, on entraîne une diminution de la calcémie ; il existe une relation directe entre la chute de la calcémie et l'importance de l'ostéolyse, c'est-à-dire la destruction osseuse ; grâce à ce test, nous pouvons l'apprécier d'une manière extrêmement sensible, extrêmement pratique. On fait une injection de 160 unités de calcitonine puis on mesure les variations de la calcémie 2 heures et 4 heures après l'injection. Les chiffres sont comparés à la calcémie de contrôle initiale. La chute de la calcémie indique l'existence d'une ostéopathie évolutive, quelle que soit l'ostéopathie en cause, qu'il s'agisse d'une hyperparathyroïdie ou d'une ostéolyse maligne ou même d'une maladie de Paget ; cette épreuve donne donc des renseignements extrêmement précieux ; chez le sujet normal, la calcémie ne se modifie pratiquement pas.

*L'épreuve à la vitamine D* est une épreuve qui

permet de différencier les ostéomalacies vitamino-sensibles des ostéomalacies vitamino-résistantes. Elle permet également de caractériser certaines ostéopathies mixtes, extrêmement fréquentes, variétés de l'ostéoporose. Il s'agit là d'un test qui est presque un test thérapeutique : on administre de la vitamine D, en fait un de ses métabolites, le 1-25 dihydroxycholecalciférol commercialisé sous le nom de Dédrogyl à la dose de 15 mg per os ; on surveille les variations de la calcémie, de la phosphatémie, éventuellement de la clairance du phosphore, une semaine après l'administration de vitamine D.

Dans les ostéomalacies nutritionnelles, la clairance du phosphore baisse nettement, sans que la calcémie se modifie. Dans les ostéomalacies vitamino-résistantes, aucun effet n'est noté. Dans certaines hyperparathyroïdies avec carence en vitamine D, la calcémie s'élève. Dans les ostéopathies du type ostéoporose, la vitamine D n'intervient ni sur la calcémie, ni sur la clairance du phosphore, mais élève la calcémie.

## CONCLUSION

En pratique médicale courante, le diagnostic des affections osseuses décalcifiantes peut être établi fermement dans 90 p. cent des cas par les méthodes simples que nous avons décrites. Ceci à condition d'avoir un laboratoire fiable, et à condition que le malade sache correctement recueillir les urines de 24 heures.

# Définitions et caractéristiques histologiques des maladies osseuses métaboliques

M.-C. VOISIN \*

(Créteil)

L'amélioration des techniques histologiques avec, en particulier la standardisation des méthodes d'inclusion en milieu dur, a permis de mieux définir les caractères morphologiques des principales ostéopathies décalcifiantes diffuses. Cette nouvelle technologie a d'autre part favorisé l'étude morphométrique des échantillons osseux, ce qui explique la parution de nombreux travaux attachés à ce problème.

Chacun sait que l'os est en perpétuel remodelage assuré par deux types de cellules, les ostéoclastes qui contrôlent la résorption du tissu osseux et les ostéoblastes qui élaborent le tissu ostéoïde qui sera secondairement minéralisé grâce à l'action de la vitamine D. Ces deux activités sont intimement liées dans le temps et dans l'espace comme le suggèrent les travaux du Professeur Harold Frost en concevant un système simple, celui de l'unité multicellulaire de remodelage, ou Basic multicellular unit ou BMU. Du nombre d'unités cellulaires en action, de leur durée de vie, de leur activité cellulaire dominante dépendrait l'état d'équilibre du tissu osseux.

Après ce bref rappel nous étudierons successivement l'ostéoporose et ses variantes, l'ostéomalacie,

l'hyperparathyroïdie, l'ostéodystrophie rénale et les ostéolyses malignes.

## L'OSTÉOPOROSE

Elle se définit comme une diminution de la masse osseuse pour un volume donné *sans trouble* de la minéralisation. Elle se définit également comme une diminution de la masse osseuse rapportée à celle d'un sujet normal du même âge et du même sexe.

Cette atrophie est isolée sans trouble de la minéralisation c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'augmentation du matériel ostéoïde ou pré-osseux et qu'il n'y a pas de modification du front de minéralisation.

Sur une biopsie osseuse de crête iliaque, elle se traduit par un amincissement des corticales osseuses, par un aspect grêle et mal anastomosé des travées osseuses spongieuses.

Après étude morphométrique on parlera d'ostéoporose lorsque la masse osseuse sera inférieure à 16 p. cent chez l'homme et à 13 p. cent chez la femme se distinguant ainsi de l'ostéopénie physiologique.

Pour Meunier et Vignon, une masse osseuse à 11 p. cent représente le seuil fracturaire vertébral avec risque de tassement vertébral. Il faut savoir que chez le sujet âgé la distinction entre l'ostéo-

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTEIL CEDEX.

porose maladie et l'ostéopénie physiologique représentant le vieillissement osseux devient plus délicate.

Cet aspect histologique n'est pas toujours aussi simple. Ainsi dans l'*ostéoporose du sujet jeune*, la réduction de la masse osseuse peut s'accompagner d'une accentuation de la résorption ostéoclastique témoignant d'une réaction parathyroïdienne.

*Certains cas d'hyperthyroïdie* s'accompagnent d'un remodelage cellulaire très actif.

Dans l'*ostéoporose du sujet âgé* viendra se surajouter une hyperostéïdose avec retard de la minéralisation. On parlera alors d'*ostéoporomalacie*.

### L'OSTÉOMALACIE

Elle se traduit histologiquement par une augmentation du volume osseux, due à une augmentation très anormale du tissu ostéoïde qui recouvre 70 à 90 p. cent des travées osseuses, associée à une forte augmentation du volume ostéoïde relatif.

Cette hyper-ostéïdose s'accompagne d'une disparition quasi totale du front de minéralisation, d'une absence de marquage de ce front par la tétracycline et d'une baisse de la vitesse de calcification.

Cette hyper-ostéïdose s'accompagne d'une hyper-ostéoblastose et d'une accentuation de l'activité des ostéoclastes.

Le signe le plus sensible et le précoce est la disparition du front de minéralisation qui est normalement visible sur 8,6 p. cent des bordures ostéoïdes. Inversement, après traitement à la vitamine D, la réapparition du front de minéralisation annonce le début du processus de réparation.

### L'HYPERPARATHYROIDIE

Elle se traduira au niveau de l'os par une accentuation de la résorption ostéoclastique et une augmentation de la surface des lacunes péri-ostéocytaires, signe d'ostéolyse. Une myélofibrose accompagne la résorption ostéoclastique. L'ostéolyse péri-ostéocytaires est le stigmata histologique le plus précoce et le plus constant retrouvé dans 85 à 91 p. cent des cas selon les séries publiées, mais elle est contestée par certains auteurs qui considèrent cette technique de mesure peu précise.

### L'OSTÉODYSTROPHIE RÉNALE

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne de modifications osseuses souvent complexes appartenant au cadre de l'ostéomalacie et de l'hyperparathyroïdie. La fréquence respective de ces 2 lésions est très différente selon les auteurs. Pour certains l'ostéomalacie se retrouve dans 60 p. cent des cas. Pour d'autres c'est l'hyperparathyroïdie qui s'observe dans 90 p. cent des cas.

Plusieurs facteurs semblent en cause : le type de la néphropathie, l'ancienneté de l'insuffisance rénale, le mode de dialyse, l'apport oral de calcium, l'administration ou non de la vitamine D, la teneur de l'eau du bain de dialyse en aluminium.

Zech et Meunier ont étudié les modifications osseuses survenant en cas d'insuffisance rénale aiguë. Il y a une rapide augmentation des lacunes ostéoclastiques et de l'ostéolyse périostéocytaires. Les signes d'ostéomalacie sont peu importants et n'apparaissent que plus tard au-delà de la 4<sup>e</sup> semaine s'il n'y a pas eu récupération fonctionnelle.

On peut donc penser avec eux que dans l'ostéodystrophie rénale la réaction parathyroïdienne est la première et que le trouble de la vitamine D n'apparaît que secondairement.

### LES OSTÉOLYSES MALIGNES

Il y a 2 grands groupes d'ostéolyse maligne : la maladie de Kalher, les métastases ostéolytiques.

#### Maladie de Kalher

La prolifération plasmocytaire entraîne une résorption osseuse plus ou moins accentuée. L'ostéosclérose est exceptionnelle.

#### Métastases ostéolytiques

L'envahissement médullaire se fait par voie sanguine. Les cellules tumorales agiraient directement sur la matrice osseuse ou par l'intermédiaire des ostéoclastes. Comme semblent le prouver les travaux expérimentaux de Balasko publiés en 1976. Cette prolifération ostéoclastique se fait par l'intermédiaire de facteurs stimulant sécrétés par la tumeur tels les prostaglandines et en particulier PGE<sub>2</sub>.

# Les ostéomalacies

G. JEAN-BAPTISTE \*

(Créteil)

L'ostéomalacie est une ostéose décalcifiante diffuse de l'adulte, caractérisée par un défaut de minéralisation de la trame protéique de l'os.

L'ostéomalacie n'est plus fréquente en France et n'occupe donc qu'une place modeste au sein des ostéopathies décalcifiantes. Néanmoins, le handicap fonctionnel, parfois majeur, qu'elle peut entraîner oblige à ne pas la méconnaître, même lorsqu'elle revêt un aspect trompeur, ce d'autant plus qu'une meilleure compréhension de sa physiopathologie permet maintenant de lui opposer un traitement spécifique d'une grande efficacité.

Sa forme la plus typique et la plus fréquente est l'ostéomalacie nutritionnelle, secondaire à une carence en vitamine D, de causes diverses et parfois associées. Les étiologies non carencielles ne représentant que 5 à 10 p. cent des ostéomalacies ne seront qu'évoquées succinctement, à l'exception de l'ostéodystrophie rénale dont la fréquence s'accroît à mesure que la prolongation de la vie des malades insuffisants rénaux est de plus en plus fréquente.

## OSTÉOMALACIES NUTRITIONNELLES

### RAPPEL CLINIQUE, RADIOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE

L'ostéomalacie par carence vitaminique semble un peu plus fréquente chez la femme que chez l'homme, plus fréquente aussi chez les gens âgés que chez les adultes jeunes.

Enfin, les sujets maigres, sans réserves adipeuses capables de stocker la vitamine D, semblent plus exposés.

### Signes cliniques

A la phase de début, l'ostéomalacie est cliniquement latente et ce n'est que progressivement qu'apparaissent quatre ordres de signes : les douleurs,

l'impotence fonctionnelle, les fractures et plus tardivement les déformations.

### *Douleurs*

Quoique inconstantes, elles sont la principale manifestation de la maladie et sont dans la majorité des cas responsables de sa découverte. Elles atteignent surtout la région pelvienne et la racine des cuisses, en avant et en arrière ; mais elles peuvent aussi intéresser les côtes, la ceinture scapulaire, parfois les os longs des membres. Les rachialgies, si fréquentes dans l'ostéoporose, sont ici au second plan. Ces douleurs apparaissent ou s'exagèrent lorsque le squelette est soumis à des contraintes mécaniques.

### *Impotence fonctionnelle*

Elle est le plus souvent la conséquence des douleurs et concerne essentiellement la marche qui peut être précautionneuse, à petits pas, soit dandinante, en canard. Cette impotence peut être extrême, confinant le malade au lit. L'élément douloureux semble alors partager sa responsabilité avec une asthénie musculaire, de topographie proximale, en rapport avec les troubles métaboliques habituels de l'ostéomalacie. Ces formes peuvent en imposer, à tort pour une myopathie.

### *Fractures*

La fissuration des os est une des principales lésions ostéomalaciques. Elle peut se compléter brusquement en une fracture ou une pseudo-fracture plus ou moins spontanée, atteignant surtout les cols fémoraux, les côtes et les clavicules.

### *Déformations*

Elles sont tardives et exceptionnellement décelables cliniquement.

### Signes radiologiques

Les modifications radiologiques dues à l'ostéomalacie associent une hypertransparence squelettique, des fissures et plus tardivement des déformations osseuses.

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTEIL CEDEX.

L'exagération de la transparence osseuse traduit la déminéralisation du squelette. Elle n'est appréciable que lorsqu'il existe une perte calcique d'au moins 30 p. cent.

Cette déminéralisation généralisée est responsable de l'aspect flou, sale, des clichés où les contours osseux apparaissent imprécis. Cet aspect s'oppose à celui de l'ostéoporose au cours de laquelle la trame et les contours des os paraissent soulignés. Aux sacro-iliaques, l'aspect flou des berges de l'interligne peut simuler de façon trompeuse un processus arthritique bilatéral.

Initialement décrites par Looser et Milkman, les fissures osseuses se présentent radiologiquement comme des bandes linéaires de déminéralisation, entourées d'un manchon de tissu ostéoïde et ressemblant de ce fait assez approximativement à un cal fracturaire. Elles sont souvent discrètes et peuvent alors être méconnues ; il faut donc les rechercher méthodiquement dans leurs territoires d'élection : branches ilio- et ischio-pubiennes, col du fémur, bord interne de la diaphyse fémorale sous le petit trochanter, col de l'omoplate, clavicules. Elles sont généralement multiples, symétriques et responsables d'une grande partie des algies ressenties par le malade.

Les déformations osseuses à type de rétrécissement du bassin, de coxa-vara, d'aspect en cloche du thorax, sont l'apanage des formes très évoluées, rares de nos jours. Enfin, il a été décrit, chez quelques ostéomalaciques, une résorption osseuse sous périostée des phalanges et des métacarpiens, qui traduit une activité parathyroïdienne accrue dont nous discuterons plus loin le mécanisme physiopathologique.

### Signes biologiques (tableau I)

La calcémie est parfois franchement abaissée ; mais le plus souvent elle se maintient à la limite inférieure de la normale.

Une hypophosphatémie, plus ou moins marquée, participe au trouble de minéralisation du tissu ostéoïde. Les phosphatases alcalines sériques sont élevées, supérieures à 14 unités King Armstrong, ou à 35 UI, ce qui reflète l'activité accrue des ostéoclastes.

On note habituellement une diminution de la calciurie ; mais celle-ci peut rarement, rester normale. L'élimination des phosphates est augmentée, de même que la clairance du phosphore. L'hydroxyprolinurie est soit normale, soit augmentée.

L'épreuve de surcharge calcique, par perfusion intraveineuse, révèle une rétention accrue du calcium (tableau II). Le malade ne perd que 15 à 20 p. cent du calcium injecté, alors que chez le sujet normal la fuite urinaire oscille entre 30 et 40 p. cent.

Le bilan calcique est négatif, du fait d'une forte

TABLEAU I. — Paramètres plasmatiques et urinaires des ostéomalaciques

	Ostéomalacie nutritionnelle	Ostéomalacie hypophosphatémiant
Calcémie	↙	N
Phosphatémie	↙	↙↙
Phosphatases alcalines	↗↗	↗
Calciurie	↙	N ↗
Clairance du phosphore	↗	↗↗
Hydroxyprolinurie	↗	N ↗

TABLEAU II. — Explorations dynamiques et hormonales

	Ostéomalacie Nutritionnelle	Ostéomalacie hypophosphatémiant
Perfusion Ca		
Pourcentage de Ca éliminé	↙↙	N ↙
Test 25-OH-D3		
CP - P -	↙	inchangé
PS	↗	inchangé
Absorption intestinale		
Calcium	↙	N ↙
Phosphore	↙	N ↙
Vitamine D	N ↙	N
Dosages hormonaux		
25-OH-D3	↙↙	N
i PTH	↗	N

élévation du calcium fécal. Parfois néanmoins il est équilibré par la diminution des pertes urinaires. L'absorption intestinale du calcium mesurée à l'aide du Ca 45, est faible. L'étude cinétique des paramètres osseux montre qu'ils sont normaux ou légèrement augmentés. Le taux de renouvellement de l'os paraît accru ; peut-être n'est-ce que la conséquence d'échanges plus ou moins rapides et aisés des ions calciques dans un os dont la minéralisation est anormale.

Le caractère vitamino-sensible de ces ostéomalaciques est facile à mettre en évidence.

En effet, l'administration intraveineuse d'une faible quantité de vitamine D3 (200 à 500 microgrammes) ou de 25-hydroxycholecalciférol (50 à 100 microgrammes) donne en quelques jours une ascension de la phosphatémie, une nette diminution de la clairance du phosphore et une augmentation du taux des phosphates réabsorbés.

La mesure de l'absorption intestinale de la vita-

mine D tritiée permet, en principe, de distinguer les ostéomalacies par carence d'apport vitaminique, au cours desquelles elle reste normale, des ostéomalacies par défaut d'absorption intestinale où elle se montre diminuée. Dans ce dernier cas existe également en règle générale une augmentation du taux des graisses fécales.

Enfin, nous citerons deux examens qui ne sont pas de pratique courante :

— le dosage dans le sang circulant de la vitamine D ou mieux du 25-hydroxycholecalciférol dont les valeurs sont diminuées au cours des formes vitamino-sensibles ;

— le dosage radio-immunologique de l'hormone parathyroïdienne (PTH), dont le taux plasmatique est plus ou moins accru. Nous reviendrons sur l'intérêt de cette hyperparathyroïdie secondaire.

### Signes histologiques

Ils sont caractéristiques et contribuent largement au diagnostic et à l'interprétation physiopathologique de la maladie. Le volume osseux total est soit normal, soit augmenté (alors qu'il est franchement diminué dans l'ostéoporose). Toutefois la proportion d'os calcifié est diminuée par rapport à celle du tissu ostéoïde. Normalement, n'existe qu'un mince liseré de tissu ostéoïde, bordant en partie certaines travées osseuses. Ici sont augmentées simultanément l'épaisseur et l'étendue des bandes de tissu ostéoïde. Toutefois cette hyperostéoïdose n'est caractéristique de l'ostéomalacie que lorsqu'elle s'associe à des anomalies de la minéralisation, notamment à l'absence ou à la forte diminution du front de calcification, et aussi à l'existence au sein du tissu ostéoïde d'épaisses zones de minéralisation incomplète. En outre le long des lamelles ostéoïdes se multiplient les ostéoblastes, en nombre plus ou moins élevé.

Par ailleurs, la résorption osseuse semble excessive. L'activité ostéoclastique est nettement augmentée, par comparaison avec celle qui se manifeste en regard des surfaces osseuses non recouvertes de tissu ostéoïde. D'autre part, existe un élargissement des lacunes péri-ostéocytaires de même signification. La moelle est normale, adipeuse ou hématopoïétique, parfois cependant elle se montre fibreuse. Cette hyper-résorption osseuse avec fibrose médullaire est un argument de plus en faveur d'une hyperparathyroïdie secondaire.

### PHYSIOLOGIE DE LA VITAMINE D ET DE LA MINÉRALISATION OSSEUSE

Avant d'entrer plus avant dans l'interprétation pathogénique de l'ostéomalacie vitamino-sensible, il nous paraît utile de faire un bref rappel physiologique.

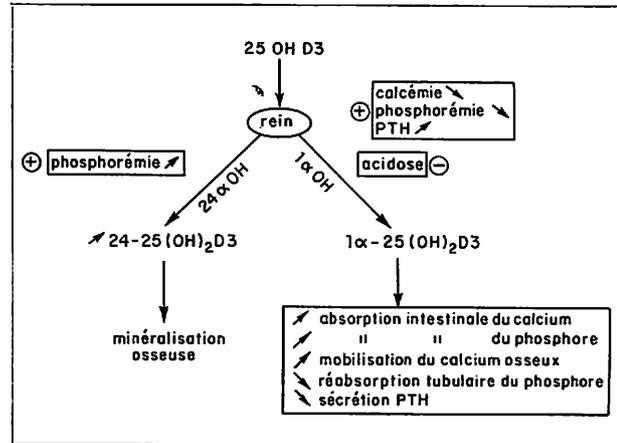


Fig. 1. — Métabolisme de la vitamine D.

### Physiologie de la vitamine D

Les stérols à activité vitaminique D constituent un ensemble de molécules dérivées du cholestérol, liposolubles, dont les principaux éléments sont la vitamine D3 ou cholécalciférol, la vitamine D2 ou ergocalciférol et le dihydrotachystérol (AT-10). Chez l'homme, la vitamine D a deux origines : la peau où, sous l'action des rayons ultraviolets, elle est synthétisée à partir du déhydrocholestérol, et l'apport alimentaire.

A propos de la synthèse cutanée, soulignons que les fumées, les brouillards, la vapeur d'eau, les verres de vitres, absorbent le rayonnement ultraviolet, ce qui rend compte de la prépondérance citadine de l'ostéomalacie et que la pigmentation cutanée diminue l'activité vitamino-formatrice de la peau, ce qui explique la fragilité des sujets à peau colorée vivant en pays peu ensoleillé.

Les aliments contenant de la vitamine D sont d'origine animale :

- les huiles de foie de poisson (20 000 à 100 000 UI/100 g) ;
- les conserves de sardines, de thon, de saumon (1 000 à 2 000 UI/100 g) ;
- le jaune d'œuf (200 à 300 UI/100 g) ;
- le beurre (10 à 100 UI/100 g) ;
- le lait de vache (5 à 80 UI selon la saison).

Les besoins en vitamine D sont d'environ 100 à 200 UI/jour. Chez l'adulte ils sont en principe à peu près couverts par la synthèse cutanée.

### Métabolisme (fig. 1)

La vitamine D d'origine alimentaire est absorbée dans la première partie de l'intestin grêle, à raison de 60 à 90 p. cent des quantités ingérées. Ceci nécessite la présence de sels biliaires. Cette absorption est parallèle à celle des lipides. Le choléal-

ciférol, d'origine cutanée ou alimentaire, se fixe pour une partie dans le foie et pour une autre partie dans le tissu adipeux et les muscles où il est stocké. Ceci explique la possibilité de prévenir ou de traiter la carence en vitamine D par des doses importantes en une seule prise à ne répéter qu'à plusieurs mois d'intervalle, et la particulière sensibilité des sujets maigres au défaut vitaminique. Dans le foie, le cholécalférol subit une première hydroxylation, le transformant en 25-hydroxycholécalférol. Ce métabolite a une action vitaminique osseuse intestinale plus rapide et deux à cinq fois plus puissante que celle du cholécalférol. Il est lui aussi emmagasiné dans les tissus gras sous cutanés et musculaires d'où il est libéré au fur et à mesure des besoins.

Le 25-hydroxycholécalférol subit une nouvelle hydroxylation dans le rein, dont résulte le 1-25-dihydroxycholécalférol. Celui-ci est le plus actif des métabolites de la vitamine D sur l'absorption intestinale du calcium et sur le tissu osseux. Il semble représenter une véritable hormone parmi les dérivés de la vitamine D.

Une deuxième hydroxylation peut se faire en 24, donnant le 24-25-dihydroxycholécalférol. Ce métabolite a une action plus tardive et plus faible sur l'absorption intestinale du calcium. L'équilibre entre l'hydroxylation en 1 ou en 24 obéit à des mécanismes complexes ; par exemple à des conditions diététiques, puisqu'un régime pauvre en calcium favorise la synthèse du 1-25-dihydroxycholécalférol. La parathormone a le même effet soit directement, soit par l'intermédiaire d'une inhibition de la réabsorption tubulaire du phosphore. L'hypophosphatémie est également un stimulant de la 1-hydroxylase.

La vitamine D agit sur trois récepteurs :

- l'intestin où son influence se traduit par une augmentation de l'absorption du calcium et du phosphore ;

- l'os où elle favorise la calcification du tissu ostéoïde en agissant directement sur les ostéoblastes, et aussi en augmentant indirectement le phosphore du milieu intérieur ;

- le rein, où son action est complexe et encore discutée. Elle semble essentiellement accroître la réabsorption tubulaire du phosphore, ce qui déprime la phosphaturie.

#### *Relations entre vitamine D et parathormone*

L'absence de vitamine D fait perdre à la parathormone nombre de ses possibilités ; c'est ainsi que son effet sur les transferts cellulaires du calcium et son action favorisante sur l'ostéolyse et sur l'absorption digestive du calcium disparaissent. La parathormone conserve en revanche son action inhibitrice sur la réabsorption tubulaire des phosphates. Ceci permet de comprendre que les hyperparathy-

roïdies primitives associées à une carence en vitamine D puissent se traduire par une ostéomalacie sans hypercalcémie.

### PHYSIOLOGIE DE LA MINÉRALISATION OSSEUSE

Elle est encore mal élucidée mais certains faits peuvent être considérés comme acquis.

La minéralisation osseuse ne paraît possible que si le taux de phosphates des liquides extracellulaires et peut-être aussi intracellulaires, est élevé.

Les ostéoblastes participent activement à cette minéralisation qu'ils organisent en front régulier de calcification. Ceci est sous la dépendance probable du 1-25-dihydroxycholécalférol et peut-être d'autres métabolites de la vitamine D, en particulier 24-25-dihydroxycholécalférol.

### PHYSIOPATHOLOGIE DES OSTÉOMALACIES NUTRITIONNELLES

Le premier effet de la carence en vitamine D, quelle qu'en soit la cause est de diminuer l'absorption intestinale du calcium et dans une certaine mesure du phosphore. Il s'ensuit une tendance à l'hypocalcémie et à l'hypophosphorémie. L'hypocalcémie entraîne une réaction parathyroïdienne. Cet hyperparathyroïdisme secondaire est démontré par les constatations suivantes :

- hyperplasie des quatre parathyroïdes chez les ostéomalaciques ;
- élévation des taux radio-immunologiques d'hormone parathyroïdienne circulante ;
- hypophosphatémie et élévations de la clairance du phosphore ;
- résorption osseuse excessive avec fibrose médullaire.

L'activité hypercalcémiant de la parathormone ne se manifeste pour sa part que faiblement. En effet, pour augmenter l'absorption intestinale du calcium et pour activer l'ostéolyse, la PTH a besoin de la vitamine D, qui avec le phosphore contrôle la répartition calcique intracellulaire, en particulier mitochondriale.

La réaction parathyroïdienne conserve donc son stimulus, l'hypocalcémie, mais tourne rapidement et pratiquement à vide.

Sont alors réalisées toutes les conditions d'un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde :

- hypocalcémie, mais également hypophosphatémie engendrée et entretenue par un défaut d'absorption digestive des phosphates en rapport avec la carence en vitamine D et par l'augmentation de la phosphaturie, due surtout à l'hyperparathyroïdisme secondaire et à un moindre degré à l'hypovitaminose D ;

— retentissement direct de la carence vitaminique D sur la fonction ostéoblastique.

La conséquence la plus importante de l'hypovitaminose est vraisemblablement la réduction de la phosphatémie qui entrave la minéralisation du tissu ostéoïde. Ceci est en accord avec les ostéomalacies normocalcémiques observées dans certaines hyperparathyroïdies autonomes (primaires ou tertiaires), lorsqu'il existe une carence associée en vitamine D. Celle-ci semble responsable de l'absence d'élévation de la calcémie, alors que l'hypophosphatémie paraît être la véritable cause des troubles de la minéralisation osseuse. Il suffit d'administrer de faibles doses de vitamine D pour voir se développer rapidement une hypercalcémie que l'exérèse chirurgicale des parathyroïdes est seule à pouvoir contrôler.

Au cours des ostéomalacies nutritionnelles, l'administration de vitamine D a pour premier effet de diminuer la clairance du phosphore, tandis que s'élève la phosphatémie. Secondairement se corrige la minéralisation défectueuse du tissu ostéoïde. Dès lors l'effet ostéolytique de la parathormone peut se manifester, ce dont témoigne l'élévation du taux urinaire de l'hydroxyproline.

Le retour à la normale de celle-ci marque la complète cicatrisation de l'ostéomalacie. Ceci semble être un des meilleurs critères de guérison.

Si la correction de la carence en vitamine D aboutit toujours à une guérison, l'administration du seul phosphore peut entraîner aussi une importante amélioration clinique et biologique. Cependant, le phosphore produit une minéralisation diffuse et irrégulière, alors que la vitamine D édifie un front de calcification, témoignant de son activité sur les ostéoblastes.

#### ETIOLOGIE DES OSTÉOMALACIES NUTRITIONNELLES

Les ostéomalacies nutritionnelles peuvent être dues à une carence d'apport en vitamine D ou à défaut de son absorption intestinale.

##### **Ostéomalacies par carence**

Les sujets qui ne reçoivent pas une irradiation cutanée suffisante ne synthétisent pas la vitamine D en quantité normale. Ceci peut tenir à des facteurs climatiques et à un manque d'ensoleillement. Il s'agit souvent de vieillards et d'impotents confinés à la maison.

Un apport alimentaire complémentaire serait alors nécessaire. Malheureusement, il n'est pas toujours assuré, en particulier chez les sujets âgés, qui éprouvent des difficultés d'origine diverse à se nourrir convenablement ou qui sont soumis à un régime excessivement appauvri en graisses pour protéger

leurs parois artérielles contre l'athéromatose. A cela vient fréquemment s'ajouter un défaut de capacité de mise en réserve par manque de tissu graisseux.

##### **Ostéomalacies par malabsorption intestinale**

Parmi les ostéomalacies actuellement rencontrées dans notre pays, les plus fréquentes sont dues à un défaut d'absorption intestinale de la vitamine D. Bien souvent, ce sont elles qui amènent à découvrir le trouble digestif responsable.

##### *Ostéomalacie après gastrectomie*

Elle est rare et survient presque uniquement après des interventions type Finsterer, laissant derrière elles une anse duodénale borgne qui favorise la pullulation microbienne. On attribue habituellement le trouble d'absorption de la vitamine D à une accélération du transit ou plus vraisemblablement à une déconjugaison des sels biliaires par les germes intestinaux, gênant l'assimilation des graisses.

##### *Ostéomalacie de l'entéropathie au gluten*

Il s'agit d'une intolérance de la muqueuse jéjunale au gluten des céréales, connue sous le nom de maladie cœliaque, qui peut être latente ou se manifester par une diarrhée et une stéatorrhée. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de celle-ci, à rechercher systématiquement chez tout ostéomalacique, et sur la biopsie du grêle qui découvre une atrophie villositaire, avec disparition des microvillosités cellulaires. Le défaut d'absorption de la vitamine D peut être confirmé par l'étude du transit de la vitamine D tritiée. Il est en rapport avec la malabsorption des graisses et peut être aussi avec des modifications fonctionnelles cellulaires.

##### *Ostéomalacies d'origines diverses*

D'autres affections digestives peuvent beaucoup plus rarement entraîner une ostéomalacie : sprue tropicale, maladie de Crohn, hypogammaglobulinémie, déficit isolé en IgA, maladie de Wipple, résections étendues du grêle, intolérance au lactose, rétentions biliaires et pancréatites chroniques. Toutes ces affections s'accompagnent d'une stéatorrhée. Celle-ci explique facilement la carence en vitamine D, dont l'absorption intestinale est étroitement liée à celle des acides gras.

##### *Ostéomalacie d'origine hépatique*

Dans de rares circonstances le métabolisme hépatique de la vitamine D est perturbé :

— les cirrhoses sévères s'accompagnent d'une baisse de l'activité de la 25-hydroxylase ;

— les anticonvulsivants barbituriques augmentent l'activité enzymatique hépatique qui conduit à une transformation rapide et accrue du 25-hydroxy-cholécalférol en métabolites inactifs.

## L'OSTÉOPOROMALACIE UN ASPECT CLINICO-BIOLOGIQUE PARTICULIER

Sous le nom d'ostéoporomalacie, on désigne des ostéopathies déminéralisantes associant les stigmates de l'ostéomalacie (augmentation du tissu ostéoïde et raréfaction des fronts de calcification) et ceux de l'ostéoporose (atrophie des travées spongieuses et amincissement des corticales). Radiologiquement coexistent des lésions fissuraires et des tassements vertébraux. Mais la composante malacique peut être très discrète ou inapparente. Il est important cependant de ne pas la méconnaître en raison de sa sensibilité à la vitamine D.

De telles lésions ont pu être recréées expérimentalement en carençant l'animal de laboratoire à la fois en calcium et en vitamine D. En fait il semble en clinique humaine qu'il s'agisse souvent d'une association fortuite, étant donné la fréquence de l'ostéoporose chez la femme de plus de 55 ans.

### RÈGLES THÉRAPEUTIQUES

L'efficacité du traitement des ostéomalacies nutritionnelles est tout à fait remarquable et la vie du malade s'en trouve rapidement transformée.

Il est parfois possible d'avoir recours à des mesures étiologiques, telles que la suppression du gluten dans la maladie cœliaque par exemple. Mais l'administration de vitamine D est indispensable quelle que soit la cause de la carence.

Les besoins normaux sont de l'ordre de 100 à 200 UI/jour : c'est-à-dire qu'ils sont d'assez faible valeur.

En présence d'une ostéomalacie par carence d'apport ou d'ensoleillement des doses relatives modestes de vitamine D sont suffisantes :

- 10 gouttes par jour de Stérogyl soit 100 µg/j ;
- 5 gouttes de Dédrogyl soit 25 µg/j.

En cas de défaut d'absorption les doses doivent être supérieures :

- 20 à 30 gouttes par jour de Stérogyl soit 200 à 300 µg/j ;
- 10 à 15 gouttes par jour de Dédrogyl soit 50 à 75 µg/j.

Il est possible de faire emploi de fortes doses, uniques ou répétées périodiquement, en particulier chez les sujets indisciplinés : 15 à 30 mg en 48 h per os. Les risques d'hypervitaminose D sont ici plus importants et il convient de surveiller particulièrement la calcémie, la calciurie et la créatininémie. A l'administration de vitamine il y a lieu d'associer un apport d'au moins 1 g de calcium par jour, sous forme d'un régime riche en produits laitiers ou par l'administration de sels de calcium. La prise de phosphore en complément de l'alimentation peut être utile pour favoriser la minéralisation osseuse.

Une fois la guérison obtenue un traitement d'entretien doit être institué en fonction de l'étiologie ; il sera fait de faibles doses quotidiennes de vitamine D, ou de doses fortes mais intermittentes.

Les résultats thérapeutiques sont remarquables. L'amélioration clinique se dessine en quelques semaines, la réparation radiologique demande quelques mois. La correction des paramètres biologiques se fait en quelques jours. La clairance du phosphore et la phosphorémie revenant les premières à la normale.

Les critères de guérison sont un taux normal de phosphatases alcalines et d'hydroxyprolinurie.

### OSTÉOMALACIES NON NUTRITIONNELLES

Le tableau clinique réalisé est voisin de celui des ostéomalacies nutritionnelles. Cependant l'asthénie musculaire, les fractures et les déformations sont plus fréquentes et plus intenses. Mais ce sont surtout les paramètres biologiques qui distinguent ces ostéomalacies (tableau I). L'élément primordial est l'importance de l'hypophosphorémie et la très forte augmentation de la clairance du phosphore. La calcémie est normale ou légèrement abaissée. La calciurie est normale ou augmentée. Phosphatases alcalines et hydroxyprolinurie sont discrètement augmentées.

Ces ostéomalacies sont résistantes à des doses faibles ou moyennes de vitamine D ce dont témoigne le test au 25-OH qui laisse la clairance du phosphore et la phosphorémie inchangées (tableau II). Les dosages hormonaux montrent que le 25-hydroxycholecalciférol (25-OH-D3) et la PTH sont à des taux normaux.

L'hypophosphorémie est le plus souvent secondaire à une fuite rénale du phosphore. Il peut s'agir d'un trouble rénal lésionnel ou fonctionnel, d'une ostéodystrophie rénale.

#### Trouble rénal lésionnel

A la *néphropathie tubulaire proximale* réalisant le syndrome de Fanconi, au diabète phosphaté, s'associe un diabète glucosé et aminé. Les étiologies de ce syndrome sont multiples mais toutes très rares.

Il existe des formes idiopathiques héréditaires ou sporadiques ainsi que des formes secondaires :

- intoxications par les métaux lourds ou certains médicaments ;
- maladie de Wilson ;
- anomalies des immunoglobulines : myélome à chaîne légère, syndrome de Gougerot Sjogren, amyloïdose.

*Néphropathie tubulaire distale* ; acidose tubulaire de Buttler Albright.

### Trouble rénal fonctionnel

Ostéomalacie hypophosphatémique ; idiopathique sporadique ; ostéomalacie des tumeurs mésoenchymateuses.

L'hypophosphorémie est rarement secondaire à un défaut d'absorption digestive comme cela a été observé au cours de la prise prolongée de sel d'alumine.

#### Traitement

Le traitement des ostéomalacielles fait appel à :

— la vitamine D sous forme de Dédroyl 25-OH-D<sub>3</sub> 100 à 200 gouttes par jour sous surveillance étroite du phosphore et du calcium. Les cures seront discontinues jusqu'à obtention d'une phosphorémie normale ;

— au phosphore, 2 à 3 g/j en ingestions fractionnées et indéfiniment.

Les résultats sont souvent très satisfaisants.

### Ostéodystrophie rénale

La relative fréquence, depuis l'avènement de l'hémodialyse périodique, de cette maladie osseuse d'origine métabolique justifie un exposé plus large.

La dégradation progressive du parenchyme rénal s'accompagne précocement de modifications des paramètres phosphocalciques biologiques et d'une atteinte osseuse histologique que la dialyse itérative loin de toujours corriger peut révéler ou aggraver. Lorsque l'ostéodystrophie rénale s'extériorise cliniquement et radiologiquement la néphropathie évolue déjà depuis plusieurs années, 4 ou 5 ans en moyenne.

L'hyperparathyroïdie et l'ostéomalacie sont les deux composantes principales de l'ostéodystrophie rénale. Leur importance respective est diversement appréciée selon les auteurs. L'hyperparathyroïdie paraît plus précoce et plus fréquente.

#### Manifestations cliniques

Elles sont plus rares que les anomalies radiologiques. Schématiquement on peut distinguer deux formes cliniques, de fait intimement mêlées :

— la forme ostéomalacique qui se manifeste par des douleurs et une faiblesse musculaire ;

— la forme hyperparathyroïdienne dont les douleurs osseuses sont un signe d'appel classique. Les fractures peuvent parfois être révélatrices. Des crises de pseudo-goutte articulaire peuvent survenir.

#### Manifestations radiologiques

Elles associent de façon variable des lésions d'hyperparathyroïdie, d'ostéomalacie, d'ostéosclé-

TABLEAU III. — Biologie de l'ostéodystrophie rénale

	Calcémie	Phosphorémie	Calcurie	Clairance du phosphore	Phosphatase alcaline	Hydroxyprolinurie
Ostéomalacie	↘	↗ ou N	↘ ou N	↘	↗	↗
Hyperparathyroïdie	↘ ou N	↘	↘ ou N	↗	↗	↗

rose, d'ostéoporose et des calcifications métastatiques.

#### Signes biologiques (tableau III)

La calcémie est abaissée chez l'insuffisant rénal non dialysé, les valeurs les plus basses s'observent dans les formes où l'ostéomalacie est prépondérante.

La phosphorémie tend à s'élever avec la diminution de la filtration glomérulaire. Les valeurs les plus élevées s'observent dans les formes où l'hyperparathyroïdie est prédominante.

L'élévation des phosphatases alcalines est un témoin de la sévérité de l'ostéodystrophie rénale.

L'hypocalciurie est un signe précoce d'insuffisance rénale.

L'hydroxyprolinurie est habituellement augmentée.

L'absorption intestinale du calcium est diminuée. La balance calcique est négative.

#### Signes histologiques

Ils regroupent des lésions complexes où il est possible d'identifier trois composants principaux : l'ostéoïte fibreuse, l'ostéomalacie et l'ostéosclérose.

#### Traitement

Avant l'épuration extrarénale le traitement comporte :

— un apport de 3 g de carbonate de calcium per os ;

— la prise de sels d'alumine per os pour complexer le phosphore digestif et diminuer son absorption ;

— la prise de métabolite de la vitamine D, 25-OH-D<sub>3</sub>, 100 à 150 µg/j.

Les doses doivent être adaptées pour obtenir une calcémie à 95 mg/l et une phosphorémie à 35 mg/l.

Les mêmes mesures s'appliquent chez l'hémodialysé. Il faut souligner parmi les modalités de la dialyse l'importance de la teneur en calcium du bain qui doit être comprise entre 60 et 70 mg/l.

# oligosols®

- |   |  |  |   |   |   |   |   |  |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |  |
|---|--|--|---|---|---|---|---|--|---|---|---|--|---|---|--|---|---|---|--|
| <p><b>Phosphore Oligosol</b>  0,14 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysfonctionnements parathyroïdiens</li> <li>contre-indication : tuberculose aiguë</li> </ul> <p>AMM 307520,5</p> | <p><b>Potassium Oligosol</b>  0,24 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>troubles du métabolisme de l'eau</li> </ul> <p>Visa 19.558 b - 20.975 - Tableau C</p> | <p><b>Soufre Oligosol</b>  0,30 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysfonctionnements hépato-biliaires</li> </ul> <p>Visa 19.558 b - 20.980</p> | <p><b>Zinc Oligosol</b>  0,47 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysfonctionnements hypophysaires</li> <li>contre-indications : tuberculose évolutive et cancer déclaré</li> </ul> <p>AMM 307524,0</p> | <p><b>Zinc-Cuivre Oligosol</b>  0,47 mg-0,518 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysfonctionnements hypophyso-gonadotropes</li> <li>contre-indications : tuberculose évolutive et cancer déclaré</li> </ul> <p>Visa 19.558 b - 20.981</p> | <p><b>Zinc-Nickel-Cobalt Oligosol</b>  0,47 mg-0,556 mg-0,554 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysfonctionnements hypophyso-pancréatiques</li> </ul> <p>AMM 307526,3</p> | <p><b>Lithium Oligosol</b>  8,14 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>troubles du psychisme</li> </ul> <p>AMM 307515,1</p> | <p><b>Magnésium Oligosol</b>  1,78 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>états intestinaux</li> </ul> <p>AMM 307516,8</p> | <p><b>Manganèse Oligosol</b>  0,59 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>états arthritiques</li> <li>contre-indications : tuberculose et affections pulmonaires</li> </ul> <p>AMM 307517,4</p> | <p><b>Manganèse-Cobalt Oligosol</b>  0,59 mg-0,554 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dystonies neuro-végétatives</li> <li>contre-indications : tuberculose et affections pulmonaires</li> </ul> <p>AMM 307508,5</p> | <p><b>Manganèse-Cuivre Oligosol</b>  0,59 mg-0,518 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>états infectieux chroniques</li> </ul> <p>AMM 307509,1</p> | <p><b>Manganèse-Cuivre-Cobalt Oligosol</b>  0,59 mg-0,518 mg-0,554 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>anémies</li> </ul> <p>Visa 19.558 b - 20.976</p> | <p><b>Nickel-Cobalt Oligosol</b>  0,556 mg-0,554 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysfonctionnements pancréatiques</li> </ul> <p>AMM 307526,3</p> | <p><b>Aluminium Oligosol</b>  4 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>atonie</li> </ul> <p>AMM 307511,6</p> | <p><b>Bismuth Oligosol</b>  0,07 mg/1 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>amygdalites, laryngites (ne pas utiliser plus de trois jours sans avis médical)</li> </ul> <p>Visa NL 1806</p> | <p><b>Cobalt Oligosol</b>  0,45 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>régulation du système sympathique</li> </ul> <p>AMM 307513,9</p> | <p><b>Cuivre Oligosol</b>  5,18 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>états infectieux</li> </ul> <p>Visa 19.558 b - 20.978</p> | <p><b>Cuivre-Or-Argent Oligosol</b>  0,45 mg-0,0014 mg-0,06 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>états énergiques</li> </ul> <p>Visa NL 2145</p> | <p><b>Fluor Oligosol</b>  0,442 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>atteintes osseuses</li> </ul> <p>AMM 307514,5 - Tableau C</p> | <p><b>Iode Oligosol</b>  0,024 mg/2 ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dysfonctionnements thyroïdiens</li> </ul> <p>AMM 307528,6 - Tableau C</p> |
|---|--|--|---|---|---|---|---|--|---|---|---|--|---|---|--|---|---|---|--|

Posologie et voie d'administration  
1 à 2 prises par jour ou plus en fonction de l'état. Voie perlinguale de préférence le matin à jeun ou loin des repas.

Formes et présentations - Prix publics - Coûts de traitement journalier  
Remboursement Sécurité Sociale à 40%

 Façon multidoses pour la voie perlinguale (60 ml) - Prix public : 13,60 F - Prix public : 0,45 F à 0,90 F  
Coût de traitement journalier : 0,45 F à 0,90 F

 Ampoules injectables (1.M.) et pour la voie perlinguale (14 amp. x 2 ml) - Prix public : 9,00 F - Prix public : 0,64 F à 1,28 F  
Coût de traitement journalier : 0,64 F à 1,28 F

 Façons pressurisées doseurs pour la voie perlinguale (60 ml) - Prix public : 14,00 F - Prix public : 0,46 F à 0,92 F  
Coût de traitement journalier : 0,46 F à 0,92 F

# Les ostéolyses malignes

B. AVOUAC \*

(Créteil)

Les ostéolyses malignes regroupent la maladie de Kahler, les métastases osseuses des différents cancers, les tumeurs osseuses primitives et les localisations osseuses des hémopathies malignes.

En raison de leur fréquence, nous n'étudierons ici que les lésions osseuses secondaires et la maladie de Kahler.

## LÉSIONS MÉTASTATIQUES

### Généralités

La fréquence des lésions ostéolytiques malignes métastatiques est difficile à apprécier. Cependant elle a tendance à augmenter car :

- les traitements de plus en plus efficaces de la tumeur primitive augmentent la durée de survie ;
- le dépistage des métastases par la scintigraphie osseuse constitue une méthode très sensible.

Si le cancer secondaire des os est rencontré avec une égale fréquence dans les deux sexes, les formes ostéolytiques sont cependant plus courantes chez la femme.

Les métastases sont exceptionnelles avant 30 ans, fréquentes après 45 ans. Avant 55 ans il y a un plus grand nombre de cas féminins, après 70 ans, plus de cas masculins.

Lorsque le cancer primitif est connu, c'est la surveillance du malade qui permet de déceler la lésion osseuse. Le seul problème est de ne pas attribuer systématiquement une étiologie cancéreuse à toute image pathologique : il faut pratiquer des examens complets, avec, si possible une biopsie.

Lorsque la métastase est révélatrice, il faut tout d'abord résoudre le problème diagnostique.

### Circonstances révélatrices

*C'est la douleur* qui est le signe d'appel le plus fréquent (4 fois sur 5). Les douleurs osseuses sont caractéristiques par leur intensité, leur permanence diurne et nocturne, leur résistance aux antalgiques

habituels. Elles peuvent être diffuses ou localisées, invitant à pratiquer une radiographie centrée qui montrera une image lytique.

Parfois les douleurs sont plus banales et le danger est de les attribuer à des altérations arthrosiques associées.

Les douleurs vertébrales sont parfois très vives et d'installation brutale réalisant un lumbago ou une dorsalgie aiguë interdisant la station debout. Ces douleurs sont liées à un tassement vertébral qu'il ne faut pas rapporter à une déminéralisation liée à l'âge. La cervicalgie aiguë avec effondrement d'une vertèbre cervicale au contraire oriente d'emblée vers une affection néoplasique.

Les douleurs aiguës peuvent être thoraciques, exagérées à la toux et à l'éternuement en rapport avec une fracture de côte. Les douleurs vives en ceinture de topographie métamérique trouvent souvent leur origine dans le tassement d'un corps vertébral dorsal. Elles peuvent constituer le syndrome lésionnel d'une compression médullaire qu'il faut toujours rechercher.

Les irradiations radiculaires (deux tiers des cas) : sciatiques, cruralgies, névralgies cervico-brachiales sont alarmantes lorsqu'elles sont intenses, à recrudescence nocturne, lorsqu'elles accompagnent les rachialgies aiguës. Leur topographie pluri-radiculaire, leur tenacité et leur association à une atteinte de l'état général les distinguent des banales radiculalgies rhumatismales. Elles sont liées aux altérations vertébrales et à l'envahissement épidual par la prolifération tumorale.

Moins souvent, il s'agit d'une douleur localisée d'un os long qui permet la découverte radiologique d'une lacune centrodiaphysaire.

Plus rarement encore c'est une fracture spontanée qui peut conduire à la découverte de la métastase.

Les tumeurs osseuses sont exceptionnelles, réalisant une tuméfaction palpable au niveau d'un os superficiel (crâne, côtes, sternum, clavicule).

*L'altération de l'état général* chez un sujet âgé, avec asthénie, amaigrissement rapide, fièvre, doit faire rechercher une affection néoplasique.

*Une anémie normochrome* et normocytaire peut être révélatrice. Son association à des douleurs

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTEIL CEDEX.

osseuses et à une accélération de la vitesse de sédimentation oriente vers un myélome ou des métastases.

*Une complication neurologique* (paraplégie spasmotique ou syndrome de la queue de cheval avec paraplégie flasque) peut accompagner un tassement vertébral.

Enfin, il faut savoir que *la découverte fortuite* d'une image anormale à l'occasion d'un examen radiologique du squelette n'est pas rare, et que la pratique systématique d'examen biologiques simples comme la VS ou le dosage de la calcémie conduit parfois à la découverte d'une métastase.

### Examen clinique

Devant ces signes, il faut évoquer le diagnostic et pratiquer un examen complet : palpation des seins, toucher rectal, palpation des fosses lombaires, de la thyroïde, des testicules, examen gynécologique, palpation du foie, des aires ganglionnaires, etc.

Cet examen clinique permet soit la découverte du cancer primitif soit la mise en évidence d'autres métastases : cutanées, hépatiques ou ganglionnaires dont la présence affirme le diagnostic.

En fait l'examen clinique peut être parfaitement normal.

### Diagnostic radiologique

La radiographie est le premier examen complémentaire demandé.

L'image ostéolytique apparaît comme une zone claire en général homogène, aux contours réguliers ou finement dentelés, parfois flous.

Il n'y a jamais de liseré osseux condensé. Certaines lacunes apparaissent formées par la confluence de microlacunes donnant à la lésion un contour polycyclique et à l'os un aspect mité.

*Au niveau des os longs* ce sont des géodes uniques ou multiples qui donnent un aspect verrouillé à la diaphyse ou aux extrémités des os longs.

*Au niveau du rachis* le corps vertébral est transparent, avec parfois un effacement de ses bords ; la vertèbre peut avoir un aspect en sucre mouillé, la destruction allant jusqu'au tassement en galette alors que le disque est normal.

La disparition du pédicule donne une vertèbre borgne.

Les apophyses articulaires, les lames peuvent être lysées.

*Au niveau du sacrum* c'est la disparition d'un aileron sacré, l'os étant effacé comme un coup de chiffon sur un dessin à la craie. Il peut s'agir de la perte du contour d'un trou sacré.

*Au niveau du bassin*, ce sont de multiples géodes ou l'effacement d'une branche ischio-pubienne.

*Au niveau du crâne*, les lacunes simulent un myélome.

Enfin, *au niveau des côtes*, il s'agit moins souvent d'un aspect soufflé que d'une fracture.

### Données biologiques

La vitesse de sédimentation est très souvent accélérée. Par contre, les troubles du métabolisme phosphocalcique sont inconstants.

L'ostéolyse peut s'accompagner d'une hypercalcémie avec hypercalciurie.

L'hydroxyprolinurie est régulièrement élevée témoignant de la destruction osseuse.

L'augmentation des phosphatases alcalines traduit la reconstruction osseuse qui accompagne l'ostéolyse.

Souvent, l'étendue de l'ostéolyse n'explique pas l'importance de l'hypercalcémie : ceci est dû au fait que le tissu néoplasique peut sécréter des substances ostéolytiques comme la PTH, les prostaglandines ou un analogue de la vitamine D.

La numération révèle parfois une anémie, une dysmyélopoïèse avec myélémie qui traduit l'existence de métastases médullaires.

Ceci justifie la pratique d'une ponction sternale et/ou d'une biopsie osseuse même en zone radiologiquement saine pour confirmer le diagnostic.

De même la cytoponction et/ou la biopsie exérèse d'un nodule cutané ou d'une adénopathie est indispensable.

### Diagnostic étiologique

La tumeur d'origine imprime à l'aspect des métastases certains caractères particuliers.

*Le cancer du sein* est à l'origine de deux tiers des cancers secondaires osseux chez la femme. Les métastases sont rarement révélatrices. Lorsque c'est le cas, il faut rechercher le cancer par l'examen clinique, la mammographie, la thermographie. Les lésions ostéolytiques sont généralement multiples intéressant le rachis (80 p. cent), le bassin (65 p. cent), les côtes et le sternum (50 p. cent), le fémur (45 p. cent), le crâne (33 p. cent).

Lors de l'étude du tissu tumoral il faut s'efforcer de doser les récepteurs hormonaux pour guider le traitement.

*Le cancer du rein* est également très ostéophile. L'ostéolyse pure est de règle. Les formes mono-osseuses sont assez fréquentes, parfois pseudo-anévrysmales. Elles siègent sur les vertèbres, le bassin, les os longs et la localisation au radius serait relativement caractéristique, urographie intra-

veineuse, artériographie, scanner permettent le diagnostic.

Le cancer bronchopulmonaire donne également des métastases osseuses lytiques pauci-osseuses. Le sternum et les côtes sont souvent atteints. Les côtes peuvent être envahies par contiguïté dans le syndrome de Pancoast-Tobias.

Il faut rechercher le cancer par la radio du thorax, les tomographies, la fibroscopie bronchique, surtout s'il existe des hémoptysies ou une ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique.

Le cancer de la thyroïde a une diffusion métastatique purement lytique souvent mono-osseuse, rarement pseudo-anévrysmale. Il faut dépister le cancer par la scintigraphie à faire avant l'UIV.

Les cancers ORL donnent des métastases osseuses lytiques dont on a signalé le caractère souvent distal.

Les cancers digestifs donnent souvent des métastases ostéolytiques mono-osseuses dont l'aspect sarcomateux a été signalé.

Les cancers génitaux donnent des métastases lytiques parfois distales.

Les cancers cutanés donnent des métastases en règle lysante dans 70 p. cent des cas.

Les métastases osseuses des cancers vésicaux sont très ostéolytiques.

### Scintigraphie osseuse

Elle est réalisée aux pyrophosphates marqués par le technétium radioactif.

Cet examen n'a pas de valeur étiologique car toutes les lésions secondaires sont fixantes, mais il permet le dépistage des lésions à un stade pré-radiologique et, de ce fait, a une valeur diagnostique.

Il est également pratiqué devant une image métastatique reconnue pour faire un bilan de l'étendue des lésions.

Enfin, 20 p. cent des métastases restent d'origine indéterminée malgré un bilan très complet, la biopsie chirurgicale étant indiquée dans certaines métastases révélatrices isolées mais cette dernière ne conduit pas forcément au diagnostic.

## MALADIE DE KAHLER

Deuxième cause d'ostéolyse maligne, le myélome est dû à une prolifération plasmocytaire maligne intramédullaire responsable du syndrome osseux et des signes hématologiques. Dans la majorité des cas, les plasmocytes tumoraux sécrètent une immunoglobuline monoclonale ou paraprotéine responsable de la dysglobulinémie. Les chaînes légères synthétisées isolément ou en excès par rapport aux chaînes lourdes constituent la protéine de Bence

Jones que l'on peut retrouver dans le sang et/ou l'urine. Cette dernière est responsable des manifestations rénales du myélome.

### Circonstances révélatrices

Comme pour les métastases osseuses, on peut être amené à découvrir un myélome lors d'une simple altération de l'état général ou à l'occasion de manifestations douloureuses. Si des complications neurologiques peuvent être inaugurales, la découverte fortuite à l'occasion d'une radiographie ou lors de la pratique d'un examen biologique (VS, électrophorèse, NFS) est fréquente.

Nous insisterons sur les manifestations révélatrices propres à la maladie de Kahler.

### Manifestations hématologiques

L'anémie est en général normochrome et normocytaire. Son association à des douleurs osseuses, à une accélération importante de la VS, l'existence d'une agglutination en rouleau sont autant d'éléments d'orientation. L'insuffisance médullaire peut également se manifester par une leucopénie et une thrombopénie.

L'hyperprotidémie parfois importante peut se révéler par un syndrome d'hyperviscosité qui associe à des degrés divers des signes hémorragiques, des troubles neuro-sensoriels avec céphalées, vertiges, hypoacousie, baisse de l'acuité visuelle, paresthésies des extrémités. Parfois ce sont des troubles de la conscience avec obnubilation qui ouvrent la scène. La mesure de la viscosité plasmatique confirme son élévation, mais c'est surtout le fond d'œil qui montre des dilatations veineuses avec courants granuleux et des hémorragies rétinienne.

Un syndrome hémorragique peut révéler la maladie sans syndrome d'hyperviscosité, en rapport avec la thrombopénie, avec l'action anti-thrombique de la paraprotéine.

### Troubles rénaux

Une protéinurie diffuse, non sélective, témoigne de l'atteinte rénale. L'insuffisance rénale est généralement découverte à l'occasion d'un dosage de l'urée ou de la créatinine.

Mais le premier symptôme peut être une anurie qui révèle une insuffisance rénale aiguë par hypercalcémie et déshydratation. Une urographie intraveineuse peut déclencher ou aggraver l'insuffisance rénale.

Un syndrome de Fanconi complet avec diabète phospho-gluco-aminé peut révéler un myélome. Il est dû aux dépôts intratubulaires de chaînes légères. Il peut s'agir d'un diabète phosphaté pur.

### Manifestations ostéo-articulaires

Elles sont exceptionnelles mais on peut observer

une polyarthropathie inflammatoire en rapport avec une amylose parfois responsable d'un syndrome du canal carpien.

Des hémarthroses ont été signalées.

Les fractures spontanées du sternum avec lyse osseuse doivent faire évoquer d'emblée la maladie de Kahler.

#### *Complications infectieuses*

Elles sont expliquées par la sensibilité aux infections particulièrement streptococciques des sujets atteints de maladie de Kahler. Certains myélomes sont ainsi inaugurés par des pneumopathies traînantes. Des arthrites septiques à pneumocoque ont également été rencontrées en tant que manifestation initiale.

#### *Atteintes neurologiques*

Parmi les atteintes neurologiques, en dehors des compressions nerveuses qui peuvent également se voir dans les métastases, des neuropathies périphériques (par amylose ou infiltrations plasmocytaires de la gaine des nerfs) et des paralysies oculomotrices ont été signalées au cours du myélome.

Une exophtalmie peut également inaugurer la symptomatologie.

#### **Examen clinique**

Il vérifie l'absence de tumeur primitive et retrouve une sensibilité à la pression des différentes pièces osseuses.

#### **Diagnostic**

La suspicion de maladie de Kahler impose un bilan méthodique pratiqué en deux temps : tout d'abord il faut confirmer le diagnostic, puis apprécier la masse tumorale afin de codifier les indications thérapeutiques et porter un pronostic.

#### *Confirmation du diagnostic*

Les radiographies osseuses sont guidées par la topographie des douleurs. Le cliché du crâne est systématique. Les radiographies révèlent des images ostéolytiques sous la forme de lacunes multiples à l'emporte-pièce sans ostéocondensation périphérique. Les clichés pelvi-rachidiens peuvent être encore plus suggestifs en montrant des lacunes multiples avec aspect vermoulu de l'os.

Parfois il ne s'agit que d'une déminéralisation dépourvue de spécificité. En l'absence de lacune crânienne il s'agit de la myélomatose décalcifiante diffuse de Lièvre et Weissenbach.

L'électrophorèse des protéides, lorsqu'il existe une paraprotéine, montre un pic étroit de type monoclonal du niveau des gammaglobulines ou des bêta-globulines.

L'immunoélectrophorèse sanguine permet de typer la chaîne lourde et la chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale. En l'absence de paraprotéine (myélome non excréteur ou non sécrétant) elle montre une diminution des immunoglobulines normales.

L'immunoélectrophorèse urinaire caractérise la chaîne légère dans les urines et permet de retrouver une protéinurie non sélective en cas d'atteinte rénale.

Le dosage pondéral des immunoglobulines permet de quantifier le pic.

C'est en définitive la ponction sternale, voire la biopsie médullaire qui permet d'apprécier l'importance de l'infiltration plasmocytaire et son retentissement sur les lignées sanguines.

Ces examens permettent de rapporter à un myélome les différentes anomalies constatées en particulier osseuses, telle qu'une déminéralisation en apparence banale ou des lésions lytiques ayant fait évoquer une métastase osseuse.

#### *Appréciation de la masse tumorale*

Le taux de l'hémoglobine, le chiffre de la calcémie, l'importance du pic monoclonal, le taux de la protéine de Bence Jones dans l'urine, le nombre de lésions osseuses sont étroitement corrélés à la masse tumorale.

L'étude de ces paramètres simples doit être complétée par la recherche d'une insuffisance rénale, qui, bien que sans rapport avec la masse tumorale raccourcit considérablement la survie.

Les indications thérapeutiques dépendent de la masse tumorale.

Les myélomes à masse tumorale faible sont traités par une monochimiothérapie (Alkérane ou Endoxan à forte dose en cure discontinue).

Les myélomes à masse tumorale intermédiaire sont traités par monochimiothérapie alternée.

Les myélomes à masse tumorale forte peuvent bénéficier d'une polychimiothérapie.

### **DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**

Devant des images ostéolytiques disséminées, l'hyperparathyroïdisme dans sa forme évoluée avec ostéose fibrokystique de Recklinghausen est reconnu sur les éléments biologiques et la biopsie osseuse de la crête iliaque. La dysplasie fibreuse est différente sur le plan radiographique, l'histologie permet de trancher.

Les lésions ostéolytiques bénignes ou malignes primitives sont des diagnostics anatomopathologiques car la biopsie est symptomatique.

Un problème diagnostique particulier est de faire la différence entre une gammopathie monoclonale bénigne et un myélome.

# Les hypercalcémies

B. LARGET-PIET \*

(Créteil)

L'hypercalcémie est un syndrome biologique, provoqué par un grand nombre d'affections. Son mécanisme est loin d'être univoque et son retentissement sur l'organisme revêt une sévérité variable.

## CALCÉMIE NORMALE

### Vraie ou fausse hypercalcémie ?

Le taux de calcium sérique est de  $98 \pm 3$  mg par litre (2,3 à 2,6 mmol) pour 95 p. cent de la population normale. Au-dessus de 105 mg par litre, l'existence d'une hypercalcémie doit être évoquée et sa réalité contrôlée.

Un réel problème peut se poser lors d'une hypercalcémie modérée, entre 105 et 110 mg par litre. De fausses hypercalcémies peuvent en effet être liées à des erreurs de laboratoire ou de prélèvement. Aussi, convient-il, afin d'éviter une hémococoncentration élevant de façon artificielle le taux de calcium sérique, de prélever le sang en s'abstenant de garroter le membre, le patient allongé préalablement pendant quelques minutes. Lorsque ces conditions ne sont pas remplies, il est possible d'observer des élévations de la calcémie de 3 à 7 milligrammes par litre.

Ajoutons qu'à l'heure actuelle, la méthode de dosage la plus utilisée est basée sur la photométrie d'absorption atomique, rapide, sensible et offrant des résultats reproductibles.

Outre les fausses hypercalcémies liées aux méthodes de prélèvement et à des techniques de laboratoires inadéquates, il convient, pour interpréter un chiffre de calcémie, de tenir compte du taux des protéines, notamment de l'albumine sérique, sachant que 40 à 45 p. cent du calcium total sérique est lié aux protéines. Ainsi, une hypoalbuminémie franche peut masquer un taux de calcium sérique en fait légèrement augmenté.

Enfin, en cas d'hypercalcémie modérée, ou de calcémie à la limite supérieure de la normale, il convient de répéter les dosages car il est des hypercalcémies vraies mais intermittentes.

## SYNDROME HYPERCALCÉMIQUE

Décrire le syndrome hypercalcémique consiste trop souvent à l'énumération des divers symptômes engendrés par l'excès de calcium sérique. Pour exacte qu'elle soit, cette description ne correspond pas toujours à la réalité des faits observés. En effet, il existe un grand nombre d'hypercalcémies latentes ; d'autres hypercalcémies sont oligo- ou monosymptomatiques, les tableaux cliniques ne sont pas superposables, selon qu'il s'agit d'une hypercalcémie aiguë ou chronique. Enfin, la symptomatologie est loin d'être toujours « pure » : au retentissement plus ou moins évident que crée l'hypercalcémie, se superposent des désordres entraînés par la maladie génératrice de l'hypercalcémie (le myélome offre ici un bon exemple).

Il nous apparaît particulièrement important d'insister sur ces hypercalcémies latentes qui peuvent être le fait d'une élévation modérée du taux de

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRETEIL CEDEX.

calcium sérique et évoluer ainsi pendant des mois ou des années, lésant sournoisement le parenchyme rénal. Ainsi, sur le plan pratique, il est indispensable que le dosage de la calcémie soit non seulement effectué et répété chez tout sujet prédisposé à engendrer une hypercalcémie, qu'il soit porteur d'une affection maligne, d'une hyperthyroïdie ou d'une sarcoïdose, mais il semble souhaitable que le dosage du calcium sérique soit un examen courant plus utile que l'appréciation du taux de l'urée sanguine, du cholestérol seul ou de la glycémie à jeun.

Il apparaît cependant que l'hypercalcémie est d'autant plus rarement asymptomatique à mesure que le taux du calcium sérique est plus élevé.

*L'asthénie* représente la manifestation la plus courante d'une hypercalcémie. A la fois physique et psychique, il n'est pas exceptionnel qu'elle soit faussement attribuée à une origine psychogène. Cette fatigabilité s'accompagne parfois de céphalées, de troubles psychiques mineurs, d'un certain degré d'obnubilation avec somnolence, voire de torpeur avec hypotonie musculaire lors des hypercalcémies sévères. En outre, la présence, certes rare, de signes pyramidaux, de phénomènes convulsifs peut faire évoquer l'existence d'un processus expansif intracérébral.

*L'anorexie* peut être également considérée, au même titre que l'asthénie, comme un symptôme majeur de l'hypercalcémie. Si les nausées, les vomissements sont davantage le fait des hypercalcémies sévères, la constipation est relativement fréquente en rapport avec l'hypotonie musculaire et la déshydratation entraînée par la polyurie.

*La soif et la polyurie* à type de nycturie représentent en effet des manifestations caractéristiques de l'hypercalcémie.

La polyurie de l'hypercalcémie n'est pas uniquement liée à l'action osmotique de l'élimination urinaire importante du calcium. En fait, la polyurie traduit une anomalie fonctionnelle des tubules rénaux. Le défaut de concentration urinaire au cours des états hypercalcémiques est dû en partie aux dépôts de calcium sur les parois des tubules rénaux, aboutissant à un défaut de réabsorption de l'eau libre. Il se peut en outre que le calcium diminue la perméabilité de la membrane cellulaire et empêche l'action de l'hormone anti-diurétique.

L'examen des urines peut ne révéler aucune anomalie. Ailleurs, il existe une protéinurie discrète, avec hématurie microscopique et surtout une leucocyturie abondante avec fréquemment infection urinaire.

Une *néphrocalcinose*, une *lithiase urinaire* peuvent venir compliquer une hypercalcémie chronique

et surtout la révéler. Elles peuvent être le prélude à une insuffisance rénale avec acidose métabolique accompagnée fréquemment d'hypertension artérielle évoluant pour son propre compte.

*Les troubles cardiovasculaires* sont habituellement latents. Ils peuvent associer tachycardie, poussée tensionnelle, souffle systolique. Le raccourcissement de l'espace QT ou plus exactement de l'espace ST est un signe électrocardiographique classique des hypercalcémies sévères. Soulignons enfin les risques de troubles rythmiques graves que fait courir au malade la prise des digitaliques.

#### *Les calcifications métastatiques*

A plus ou moins long terme, l'hypercalcémie entraîne la formation de dépôts calciques.

Ceux-ci siègent avec prédilection dans les reins. Leur point de départ est la membrane basale de tubes distaux, puis ils gagnent le tissu interstitiel. Leur traduction radiologique n'est évidente qu'à un stade avancé. En outre, l'hypercalcémie peut engendrer des dépôts calciques dans divers organes, tels les vaisseaux, les poumons, l'estomac, le pancréas, le tissu cellulaire sous-cutané, le tympan. Des dépôts peuvent se constituer dans la cornée, à l'origine d'une kératite en bande, ainsi que dans la conjonctive. L'examen par la lampe à fente est le moyen de les détecter. Des précipitations calciques surviennent parfois au contact ou au sein des articulations, intéressant dans ce dernier cas la synoviale et le cartilage constituant ainsi une chondrocalcinose.

Tout à fait à part des manifestations de l'hypercalcémie chronique doit être distinguée *la crise hypercalcémique*.

Elle est généralement le fait d'une brutale ascension de la calcémie au-delà de 150 mg par litre.

Elle se traduit par un état alarmant et volontiers trompeur, caractérisé par de la fièvre, une déshydratation, un état confusionnel avec agitation ou torpeur voire coma. Ailleurs, il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë d'origine tubulaire avec alcalose métabolique. Une symptomatologie pseudo-chirurgicale est souvent au premier plan, associant vomissements, syndrome pseudo-occlusif.

L'évolution, en l'absence de traitement et parfois malgré celui-ci, peut être mortelle en raison de troubles sévères du rythme cardiaque ou d'une insuffisance rénale.

Ainsi, les désordres liés à l'hypercalcémie sont multiples. Leur fréquence et leur gravité est fonction de l'importance de l'élévation du taux de calcium dans le sang et dans certains cas, la durée de l'hypercalcémie (calcifications métastatiques par exemple).

## MÉCANISMES ET CAUSES DES HYPERCALCÉMIES

Une hypercalcémie peut théoriquement résulter :

- d'une hyperabsorption intestinale de calcium,
- d'une hyper-résorption osseuse calcique absolue ou relative par rapport à l'apport de calcium au niveau de l'os,
- d'une hypoélimination rénale du calcium soit par augmentation de la réabsorption tubulaire, soit par diminution de la filtration glomérulaire.

En fait, une action conjuguée de plusieurs de ces facteurs peut exister ; l'hypercalcémie du myélome en offre un bon exemple.

Les affections susceptibles d'engendrer une hypercalcémie sont nombreuses. Seules les plus fréquentes feront ici l'objet de quelque développement.

### Hypercalcémies d'origine maligne

Elles représentent environ 70 p. cent des cas. L'hypercalcémie des cancers est à l'heure actuelle d'un grand intérêt physiopathologique. Les cellules malignes, dépourvues en elles-mêmes d'action ostéophagique, exercent une action ostéolytique par résorption ostéoclastique. Il apparaît donc que le cancer primitif ou ses métastases suscitent des substances qui activent cette résorption ostéoclastique. Certaines d'entre elles sont connues : substance analogue à la parathormone, prostaglandines, facteurs stimulant la résorption des ostéoclastes, peut-être une substance analogue à la vitamine D.

### *Hypercalcémie par pseudohyperparathyroïdie paraneoplasique et lors de certaines métastases*

Les cancers d'origine rénale, pulmonaire, parfois génitale ou digestive sont le plus souvent impliqués. Deux à cinq pour cent des leucémies surtout lymphoblastiques ont été signalées comme pouvant induire une hypercalcémie de ce type.

Outre la baisse modérée de la phosphatémie, il convient de signaler que la concentration en parathormone a souvent été trouvée augmentée à la fois dans le sang circulant et dans les veines efférentes de la tumeur. En outre, une substance analogue à la PTH a été mise en évidence par certains auteurs dans le milieu de cellules cancéreuses. Cependant les dosages radioimmunologiques ne permettent pas de mettre en évidence à tout coup une augmentation de la parathormone circulante. Il s'agirait en fait d'une prohormone de poids moléculaire un peu plus élevé que celui de l'hormone parathyroïdienne.

Au surplus, une substance analogue à la para-

thormone entre peut-être en jeu dans l'extension de certaines métastases osseuses.

### *Rôle des prostaglandines*

Les prostaglandines E1 et E2 peuvent induire, à de faibles concentrations, une hyper-résorption osseuse in vitro.

Chez l'animal et en pathologie humaine, des travaux ont permis de soupçonner le rôle de prostaglandines dans la genèse de certaines hypercalcémies d'origine néoplasique. Les tumeurs malignes en cause ont une origine très diverse (rein, poumon, sein, pancréas).

Le problème est de connaître le site exact de productions des prostaglandines à l'origine de telles hypercalcémies. Proviennent-elles de cellules tumorales elles-mêmes, ou bien est-ce l'os qui synthétise en abondance une ou plusieurs prostaglandines sous l'influence de substances sécrétées par la tumeur ? Ce problème n'apparaît pas actuellement tout à fait résolu.

### *Rôle d'un facteur stimulant la résorption ostéoclastique*

L'OAF (Osteoclast Activating Factor) sécrété par les lymphocytes T et B a la propriété d'entraîner in vitro une résorption ostéoclastique. Il s'agit d'une macromolécule de poids moléculaire 18 000.

Des auteurs ont mis en évidence ce facteur hypercalcémiant dans les cultures de lymphocytes de sujets atteints de myélome, de lymphome de Brükitt notamment. Il semble ainsi que l'OAF sécrété par les plasmocytes lors du myélome stimule les ostéoclastes environnants.

Des travaux récents font état des rapports possibles entre les prostaglandines et l'OAF dans la genèse de certaines hypercalcémies d'origine néoplasique ; il semble, en effet, que les prostaglandines produites par les monocytes soient indispensables à la production de l'OAF synthétisé par les lymphocytes, en stimulant leur AMP cyclique. La suppression de la synthèse des prostaglandines par l'indométacine entraîne une inhibition de la production de l'OAF.

### *Rôle d'une substance analogue à la vitamine D*

La sécrétion par certaines cellules cancéreuses d'une substance ostéolytique analogue à la vitamine D n'est pas totalement exclue. Le 1-25 dihydroxy-cholécalférol possède une action hautement ostéolytique et il n'est pas impossible qu'une substance analogue soit sécrétée par certaines tumeurs. Mais il ne s'agit là que d'une hypothèse.

### Hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie

L'hypercalcémie est le signe biologique principal

de l'hyperparathyroïdie primitive dont l'adénome est la cause la plus fréquente. Elle s'accompagne dans la majorité des cas d'une hypophosphatémie. Il existe une relation entre le taux de la calcémie et le poids de l'adénome.

L'hypercalcémie n'est cependant pas absolument constante et dans certaines formes frustes, elle ne s'élève que par périodes, ce qui nécessite donc de répéter les dosages du calcium sérique lorsque son taux se situe aux environs des limites supérieures de la normale. Ajoutons que lors des hyperparathyroïdies à forme ostéomalacique, la calcémie peut se maintenir à un taux normal.

L'épreuve de freination parathyroïdienne par la perfusion de gluconate de calcium n'entraîne pas à la 6<sup>e</sup> heure de modification de la phosphatémie, ce qui démontre le caractère « autonomisé » de la tumeur dont le repérage nécessite des techniques sophistiquées. En outre le dosage radioimmunologique de la parathormone montre assez souvent une élévation de l'hormone.

C'est en fait, le taux de la calcémie qui commande pour une grande part l'attitude thérapeutique. Si l'indication de la parathyroïdectomie est indiscutable en cas d'hypercalcémie franche permanente, qu'il existe ou non un retentissement rénal ou osseux, elle est infiniment plus discutable lors d'hyperparathyroïdies normocalcémiques ou avec hypercalcémie « limite ». Une surveillance très rigoureuse de la calcémie et des constantes rénales est alors indispensable afin que l'intervention chirurgicale soit effectuée sans retard dans les cas d'élévation de la calcémie.

#### **Hypercalcémie de la sarcoïdose et de l'intoxication par la vitamine D**

La fréquence de l'hypercalcémie de la sarcoïdose varie selon les pays et l'ensoleillement. Plus fréquente en été qu'en hiver, l'hypercalcémie, souvent modérée, peut cependant dépasser le taux de 150 mg par litre. Elle s'accompagne en l'absence d'insuffisance rénale d'une hypercalciurie.

Le mécanisme de cette hypercalcémie paraît être une surproduction du 1-25 dihydroxycholecalciférol par trouble de la régulation de la 1-alpha-hydroxylase. Sur le plan pratique, des doses modérées de vitamine D peuvent déclencher chez les sujets atteints de sarcoïdose, une crise hypercalcémique très sensible à la corticothérapie.

Par ailleurs, une hypercalcémie peut révéler une intoxication chronique par la vitamine D pour des posologies parfois faibles en cas d'hypersensibilité de l'organisme à cette vitamine. Ajoutons que l'action hypercalcémiant du 1-25 hydroxycholecalciférol est plus brève que celle de la vitamine D2 ou D3.

#### **Autres étiologies des hypercalcémies**

##### *Maladie de Paget et ostéoporose*

Ces affections sont très rarement accompagnées d'hypercalcémie. Une poussée ostéolytique peut en être la cause. Cependant la survenue d'une élévation anormale de la calcémie doit faire rechercher une dégénérescence sarcomateuse du Paget ou une dégénérescence sarcomateuse du Paget, une métastase osseuse, voire une hyperparathyroïdie.

##### *Affections thyroïdiennes*

Le remaniement osseux excessif avec résorption prédominante peut entraîner parfois, lors de l'hyperthyroïdie, une hypercalcémie habituellement modérée. Les bêtabloquants ont dans ce cas une action hypocalcémiant agissant à la fois sur l'os et sur la clairance rénale du calcium.

L'hypothyroïdie est une des causes exceptionnelles d'hypercalcémie induite peut-être par une insuffisance de production de calcitonine.

##### *Diurétiques thiazidiques*

Ils pourraient induire une hypercalcémie par rétention calcique rénale et, pour certains, par facilitation des effets périphériques de la PTH pouvant révéler parfois une hyperparathyroïdie latente.

*Signalons quelques causes très rares* telles,

- l'insuffisance rénale aiguë surtout lors de la phase de récupération,
- l'acromégalie et l'insuffisance surrénale,
- le syndrome de Burnett, exceptionnel en Europe et le syndrome de l'eau dure, ce dernier ayant pratiquement disparu des centres de dialyse rénale, l'eau des bains ayant une teneur calcique actuellement moins élevée.

Deux syndromes hypercalcémiques méritent d'être cités :

- le syndrome d'hypercalcémie — hypocalciurie familiale de Marx à transmission autosomique dominante, sa pathogénie demeure obscure ;
- le syndrome de Williams ; il s'agit d'une hypercalcémie congénitale associée à un retard mental, un faciès d'elfe, une sténose aortique sus-valvulaire.

## **TRAITEMENT DES HYPERCALCÉMIES**

### **Principes généraux**

En plus du régime hypocalcique, et de la mobilisation du malade lorsqu'elle est possible, la suppression de certains médicaments est indispensable : calcium, vitamine D, digitaliques, diurétiques, thiazidiques, alcalins, œstrogènes et androgènes. Ces deux dernières familles de médicaments peu-

vent être la cause d'une hypercalcémie chez des sujets atteints de tumeurs malignes ainsi que certains anti-œstrogènes (tamoxifène en cas de métastases osseuses lors des cancers mammaires).

Il est nécessaire de corriger les troubles hydro-électriques, ainsi, la fuite sodée et hydrique est souvent importante et nécessite une réhydratation par voie veineuse.

Le traitement étiologique de l'affection hypercalcémiant est évidemment indispensable. Mais ce qui prime dans le temps est bien souvent le traitement symptomatique de l'hypercalcémie, car son risque de décompensation brutale est toujours possible.

*Le traitement s'inspire en partie de la physiopathologie de l'hypercalcémie.* En effet, sur le plan théorique, on s'efforce :

- de diminuer l'absorption calcique intestinale,
- d'augmenter l'élimination urinaire du calcium,
- de provoquer sa précipitation dans l'organisme,
- d'inhiber la résorption osseuse.

### Thérapeutiques actuelles

#### Phosphore

L'effet hypocalcémiant des phosphates provient en grande partie de ce qu'ils précipitent le calcium dans les tissus, dans l'os, voire aussi dans les tissus mous.

Son utilisation est orale pour des hypercalcémies faibles au-dessous de 120 mg/j. La voie veineuse est intéressante dans les hypercalcémies plus sévères et en cas de troubles digestifs ne permettant pas la prise de phosphore par la bouche.

Son activité hypocalcémiant est remarquable mais l'intolérance veineuse, l'apparition de calcifications métastatiques ne permettent pas d'utiliser le phosphore en perfusion plus de quelques jours.

En outre, le risque de choc, d'insuffisance rénale aiguë ou d'hypocalcémie doit inciter à la prudence et à une surveillance nécessitant un personnel compétent.

#### Corticoïdes

Ils réduisent l'hypercalcémie par des mécanismes assez complexes : ils bloquent l'absorption intestinale du calcium par action antivitaminique D, ils augmentent la clairance du calcium et également agissent sur l'os de façon complexe en inhibant la transformation des précurseurs des ostéoclastes en ostéoclastes adultes, en inhibant la synthèse des prostaglandines et de l'OAF. Leur utilisation doit se faire à doses assez élevées (25-40 mg de prednisone ou sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone iv).

#### Calcitonine

L'utilisation de la calcitonine au cours des hypercalcémies découle de la spécificité de son action, essentiellement anti-ostéolytique, et de la rapidité des résultats obtenus.

L'action de cette hormone sur la calcémie est maximale entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure.

Les calcitonines actuellement disponibles sont la calcitonine de porc (Calcitar) et de saumon (Cal-syn).

Il apparaît que l'efficacité du traitement est fonction de l'activité ostéoclastique et non du taux de la calcémie initiale. Signalons par ailleurs que la calcitonine augmente la clairance calcique. Mais, il n'est pas rare d'assister après quelques jours de traitement à une sorte de phénomène « d'échappement ».

#### Furosémide et épuration extrarénale

L'action du furosémide sur l'excrétion urinaire du calcium est bonne à condition qu'il soit utilisé à des doses élevées (60 à 100 mg/heure).

La déshydratation extracellulaire aiguë est le danger de ce traitement qui ne se conçoit qu'en réanimation.

L'utilisation du rein artificiel et la dialyse péritonéale viennent compléter l'arsenal thérapeutique lors des hypercalcémies graves, avec insuffisance rénale.

#### Mithramycine

Antibiotique cytotoxique, son action hypocalcémiant serait due à un effet inhibiteur de la PTH sur ses sites périphériques et de la vitamine D au niveau de l'os et du tube digestif. Par ailleurs, la mithramycine a une action toxique particulière sur les cellules osseuses, notamment sur les ostéoclastes. Utilisée à la posologie de 10 à 25 µg/kg/jour par voie veineuse, son activité hypocalcémiant est en général bonne. Mais il s'agit d'un médicament non dénué de danger toxique rénal, sanguin, hépatique et sur la coagulation.

Ainsi, la mithramycine ne peut être utilisée que pour traiter des hypercalcémies sévères, en milieu hospitalier, le débit de la perfusion réglé sur le taux de la calcémie. Ajoutons l'existence d'autres substances hypocalcémiantes mais peu utilisées, tels l'Indocid et les diphosphonates.

#### Indications thérapeutiques

Elles sont fonction de l'état clinique, de l'importance de l'hypercalcémie et de sa cause.

Une hypercalcémie modérée et bien tolérée en dessous de 115-120 mg par litre peut être réduite par une thérapeutique phosphatée (2 à 3 grammes

de phosphore per os et par jour) associée à un régime pauvre en calcium et à un apport hydrique convenable. La corticothérapie par voie orale est associée au phosphore surtout si on a la preuve d'une hypercalcémie par hypervitaminose D ou sarcoïdose.

Lorsque le traitement précédent apparaît d'efficacité médiocre ou mal toléré, ou en cas d'hypercalcémie dépassant 120 mg par litre, on peut utiliser la calcitonine prescrite à la dose quotidienne d'une à deux ampoules de Calcitar (ampoules à 160 UI) ou de Calsyn (ampoules à 100 UI). Outre la réhydratation indispensable, il est utile d'instituer une corticothérapie par voie veineuse pendant quelques jours sous forme d'hémisuccinate d'hydrocortisone (300 à 600 mg voire 1 gramme). Le phosphore intraveineux en raison de sa mauvaise tolérance locale,

et du danger de précipitations calciques qu'il peut induire à distance est actuellement moins utilisé malgré son effet hypocalcémiant brillant. Quoiqu'il en soit son emploi ne peut dépasser, en raison de ces complications, la durée de deux à trois jours.

La mithramycine peut être utilisée pour des hypercalcémies sévères, surtout d'origine maligne, en l'absence d'insuffisance rénale grave, de troubles de la coagulation, d'atteinte hépatique ou de thrombocytopénie. En cas d'hypercalcémie très élevée, pour laquelle la mithramycine ne peut être employée, du fait de ses contre-indications, ou en cas d'échec des thérapeutiques précédentes, un traitement par furosémide ou une série d'épurations extrarénales sont indiquées et effectuées dans un service de réanimation médicale.

# L'ostéoporose de l'adulte jeune

J. VILLIAUMEY, G. JEAN-BAPTISTE \*

(Créteil)

Une ostéoporose d'apparence primitive peut se développer à tout âge de l'existence et notamment chez l'adulte jeune. A vrai dire, elle n'est pas chez celui-ci d'une extrême fréquence. Elle n'en est pas moins très intéressante, en particulier par la variété des circonstances cliniques dans lesquelles elle peut apparaître, qui déterminent l'interprétation de sa physio-pathologie et par là-même son traitement et son pronostic.

C'est en 1944 qu'Albright [1] individualisa l'ostéoporose dite idiopathique de l'adulte jeune. Les observations ensuite publiées sont restées rares et éparses, jusqu'en 1958, date à laquelle Jackson [3] put établir la première description d'ensemble de la maladie à partir de 27 cas personnels. En France, de Sèze [4] en a poursuivi l'étude, en 1964, à partir de 42 observations recueillies chez des hommes âgés de moins de 55 ans, travail qu'il a repris en 1971 avec D. Hioco [5]. Remarquant la similitude des anomalies biologiques constatées chez ces malades et de celles qui caractérisent l'hypercalciurie primitive ou diabète calcique, il a émis la très intéressante hypothèse d'une filiation directe entre cette affection rénale et l'ostéoporose du sujet jeune. Nous pensons pour notre part, en nous fondant sur une série d'observation étudiées avec D. Hioco, qu'il est en effet possible de distinguer chez l'adulte jeune et spécialement chez l'homme deux types d'ostéoporose d'apparence idiopathique :

— une forme isolée, se présentant comme une maladie primitivement et uniquement osseuse. Elle mérite d'être considérée comme la véritable ostéoporose idiopathique ;

— une forme associée, au sein d'un ensemble clinique relativement complexe, à une hypercalciurie primitive qui est sans doute sa cause et dont le traitement propre revêt une importance primordiale.

## OSTÉOPOROSE IDIOPATHIQUE

Cette affection atteint presque uniquement le sexe masculin. Elle peut se manifester très tôt, dès la vingtième année. C'est surtout vers la trentaine qu'on commence à la découvrir. Mais elle se révèle le plus fréquemment entre 40 et 50 ans. Plus tard, elle est impossible à distinguer de l'ostéopénie physiologique ou d'une ostéoporose de la sénescence en cours d'installation.

En pratique, la précocité de la découverte de l'atteinte osseuse dépend du *degré d'intensité de sa symptomatologie fonctionnelle*.

L'ostéoporose reste très souvent cliniquement latente, n'étant reconnue que par un examen radiologique fortuit, de façon par conséquent souvent assez tardive. C'est en faisant un cliché de l'abdomen pour une toute autre raison, par exemple lors d'une urographie intra-veineuse, que l'on remarque, alors que l'on n'avait aucune raison de s'y attendre, l'aspect déminéralisé du rachis et du bassin et que l'on décide de pousser plus loin les investigations.

Le plus fréquemment cependant, l'attention est

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRETEIL CEDEX.

attirée par des manifestations douloureuses, à vrai dire assez banales, s'installant insidieusement ou à la suite de traumatismes minimes. Elles sont surtout de siège rachidien lombaire, parfois dorsales ou diffuses, accompagnées d'irradiations diverses mais mal systématisées. Ces rachialgies sont de caractère mécanique très net, étant exagérées par la station verticale ou le port de fardeaux lourds, calmées par le repos allongé. Les douleurs extra-rachidiennes sont plus rares et peuvent intéresser la ceinture scapulaire, le thorax, le bassin, les os longs des membres.

Enfin, l'ostéoporse décalcifiante peut être responsable d'un accès douloureux aigu et intense.

Il est le plus souvent rachidien, dorsal ou lombaire, d'installation brutale, en coup de poignard, spontanément ou à la suite d'un effort souvent peu important, s'accompagnant de vives irradiations et immobilisant le malade au lit. Cette violente rachialgie est la conséquence de microfractures ou de fractures tassements du corps vertébral.

Beaucoup plus rarement, se produisent des fractures périphériques, des os longs des membres ou des côtes, à l'occasion de traumatismes minimes et insuffisants à eux seuls pour les expliquer. Classiquement cette révélation bruyante de la maladie est fréquente et témoigne de sa grande évolutivité. En réalité, cette réputation est peut-être pour une part usurpée. En effet, maintenant qu'on sait mieux les dépister, les formes latentes ou modérément douloureuses semblent de plus en plus fréquentes, au détriment des formes fracturaires. Il existe certainement des ostéoporoses qui évoluent vite et qui entraînent en quelques années des tassements vertébraux multiples et importants. Mais elles ne constituent à notre avis qu'une minorité.

*Les constatations de l'examen physique varient en fonction des circonstances.*

Lors des épisodes douloureux aigus ou subaigus, se développe une symptomatologie objective qui leur appartient en propre et dont les caractères dépendent de la localisation de la lésion osseuse en cause.

En dehors de cette éventualité très particulière, chez les malades souffrant de rachialgies modérées, peut être découvert un certain enraidissement douloureux vertébral. Chez les patients qui ne souffrent pas du tout, l'examen du rachis ne décèle aucune anomalie, en dehors de troubles statiques d'une parfaite banalité.

C'est donc à l'examen radiologique que revient toujours la charge du diagnostic. En fait, les aspects radiographiques de l'ostéoporose de l'adulte jeune ne diffèrent guère de ceux de l'ostéoporose commune du sujet âgé. C'est au rachis qu'ils prennent le plus de netteté.



Fig. 1. — Ostéoporose idiopathique de l'homme jeune. Transparence excessive des corps vertébraux dont les plateaux sont soulignés par un liseré opaque. Ecrasement cunéiforme de D6 avec angulation de l'axe rachidien. Tassement d'ensemble de D9.

Certaines formes sont évidentes, lorsque la déminéralisation est suffisamment marquée pour s'imposer au premier coup d'œil et éventuellement se compliquer de tassements vertébraux, venant signer de façon irréfutable la diminution pathologique de la résistance mécanique de l'os. Ces tassements peuvent affecter tous les degrés : affaissement concave des plateaux, déformation cunéiforme, aplatissement en galette (fig. 1).

Bien souvent, la décalcification osseuse est moins accentuée et de ce fait difficile à affirmer sur l'aspect des radiographies ordinaires. Les incertitudes d'interprétation peuvent tenir non seulement au degré encore limité de la perte en sels minéraux osseux, mais également à des artéfacts techniques dont il faut être averti.

Il faut donc analyser les radiographies avec beaucoup d'attention pour déceler les critères classiques de déminéralisation (fig. 2) :

— clarté exagérée du corps vertébral, appréciée par comparaison avec les parties molles adjacentes et en particulier avec le disque intervertébral sur les clichés de profil, selon le procédé de Saville ;

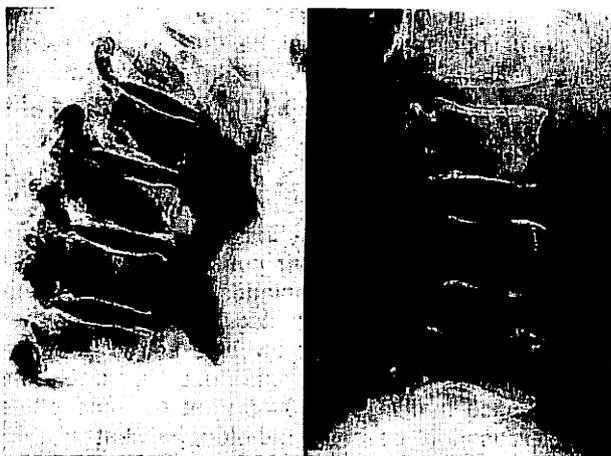


Fig. 2. — Ostéoporose idiopathique de l'homme jeune. Diminution de l'opacité des corps vertébraux qui prennent un aspect peigné et sont cernés d'un liseré opaque.

— modifications de la trabéculatation du corps vertébral, prenant un aspect peigné ;

— liseré opaque cernant les contours des divers reliefs vertébraux, par contraste avec l'os spongieux déminéralisé sous-jacent.

En dehors du rachis, peuvent se voir également des aspects de déminéralisation :

— au bassin, raréfaction radiologique sus-cotyloïdienne avec visibilité anormale de la trabéculatation ;

— aux os longs, amincissement des corticales et raréfaction progressive du système trabéculaire des épiphyses.

Lorsque la décalcification diffuse peut être affirmée, aucun doute n'existe sur son caractère pathologique, puisque chez des sujets de cet âge l'ostéopénie physiologique n'est pas encore assez marquée pour pouvoir modifier l'apparence des clichés.

Il existe des procédés beaucoup plus scientifiques que la simple radiographie pour démontrer la déminéralisation du squelette, tels que la mesure de l'activation neutronique du calcium osseux ou celle de l'absorption des photons, ou encore la détermination de la densité de l'os par la tomodynamométrie. Mais ce sont des moyens difficilement accessibles en pratique et réservés à des centres très spécialisés.

*Le syndrome biologique de l'ostéoporose idiopathique* présente quelques particularités.

Le taux du calcium dans le sang est habituellement respecté. Mais il peut baisser sous l'effet de la calcitonine. Le principe de ce test est le suivant : on injecte par voie intramusculaire 160 unités de calcitonine de porc ou 100 unités de calcitonine synthétique de saumon. On mesure la

calcémie au temps 0, après 2 heures et après 4 heures. Normalement la calcémie diminue de moins de 5 mg/l. Le test est considéré comme positif quand la diminution du calcium sanguin dépasse cette limite, à la deuxième ou à la quatrième heure. Ce phénomène se produit spécialement lors des poussées évolutives de la maladie. On l'interprète comme le résultat de la mise au repos transitoire par l'hormone des ostéoclastes en hyperactivité. Il témoigne donc à la fois de l'existence d'une hyperostéoclastose et de sa sensibilité à la calcitonine, dont l'intérêt thérapeutique se trouve ainsi souligné.

Dans les urines, l'excrétion calcique reste normale ou n'est que modérément augmentée. Après perfusion calcique, elle s'élève de façon nette ; toutefois, dans cette variété d'ostéoporose où par définition n'existe pas de perméabilité rénale anormale au calcium, le rejet ne dépasse pas 40 à 50 p. cent de la quantité injectée. Cependant, lors des poussées évolutives de la maladie ou à l'occasion de fractures, les valeurs de la calciurie de base et après surcharge peuvent se majorer de façon franche.

L'absorption intestinale du calcium paraît normale lorsqu'on la détermine par les méthodes isotopiques. Si la balance calcique se montre parfois négative, ceci tient surtout à l'excès d'élimination urinaire.

Le métabolisme du phosphore ne présente pas dans cette forme d'anomalies importantes. La phosphatémie, la phosphaturie et la clairance du phosphore restent dans les limites de la normale.

Par ailleurs les phosphatases alcalines sériques sont normales ou un peu diminuées. Elles s'élèvent passagèrement lors des fractures. L'hydroxyprolinurie est normale ou un peu augmentée, ce qui s'exagère à l'occasion des poussées évolutives ou des fractures.

*L'examen histologique* de l'os prélevé par ponction biopsie de la crête iliaque confirme la raréfaction osseuse, dès l'examen qualitatif qui montre à l'évidence un amincissement de la corticale et une atrophie des travées de l'os spongieux. L'histomorphométrie quantitative permet de mesurer ce phénomène.

Sur certaines lames apparaissent des encoches de résorption, manifestement liées à une hyperactivité ostéoclastique. Mais il s'agit d'un phénomène inconstant et n'ayant pas de ce fait l'importance physiopathologique qu'on lui a accordée pendant un certain temps.

Par contre, pour certains auteurs, les surfaces de réparation ostéoblastique, et par conséquent l'activité des ostéoblastes, semblent nettement inférieures à ce que l'on peut observer chez des sujets normaux de même âge. Ceci expliquerait l'éven-

tuelle diminution des phosphatases alcalines du sérum. L'exploration au calcium 45 a également permis de constater chez certains malades une diminution de la formation osseuse.

\*  
\*\*

Tels sont les principaux caractères symptomatiques de l'ostéoporose idiopathique de l'homme jeune. Non traitée, cette affection s'aggrave par poussées, de façon plus ou moins rapide, s'apaisant enfin lorsqu'elle arrive à se confondre avec la déminéralisation de la sénescence.

Chez la femme jeune, c'est-à-dire encore réglée, l'ostéoporose idiopathique est très rare. On n'en compte qu'une cinquantaine d'observations dans la littérature. Elle se révèle presque toujours à l'occasion d'une grossesse et pose des problèmes physiopathologiques et pathogéniques si particuliers que leur discussion ne nous a pas semblé trouver sa place dans le cadre de cet exposé.

### OSTÉOPOROSE ASSOCIÉE A UNE HYPERCALCIURIE PRIMITIVE

Cette variété d'ostéoporose de l'adulte se rencontre aussi bien chez la femme que chez l'homme. L'hypercalciurie à laquelle elle s'associe et qui est sans doute sa véritable cause, est dite primitive ou idiopathique parce qu'elle survient sans étiologie apparente et notamment sans hypercalcémie. On la considère comme un véritable diabète calcique. Cette affection décrite par Albright [2] en 1953 est probablement un syndrome, groupant des phénomènes de déperdition calciurique excessive, de mécanisme physiopathologique variant d'un malade à l'autre.

Chez certains, le diabète calcique serait la conséquence d'une hyperabsorption intestinale primitive de calcium, peut-être liée à une synthèse rénale anormalement élevée de 1-25 dihydroxycholécalférol.

Chez d'autres patients, dont l'absorption intestinale calcique semble normale, l'anomalie en cause serait une fuite rénale primitive et majeure du calcium ; il s'agirait alors d'un diabète calcique vrai.

Chez d'autres malades enfin, existerait initialement une déperdition rénale excessive de phosphate, entraînant secondairement une diminution de la sécrétion parathyroïdienne et une exagération de la formation du 1-25 dihydroxycholécalférol, l'une et l'autre aboutissant à une augmentation de l'excrétion calcique urinaire par stimulation de l'absorption intestinale et surtout par diminution de la réabsorption tubulaire du calcium.

Quel que soit le mécanisme en cause, le rejet calcique est suffisamment abondant pour déter-

miner dans nombre de cas la constitution d'une lithiase urinaire qui met sur la voie de sa découverte. Mais le plus souvent l'hypercalciurie est latente et n'est découverte que par une recherche systématique.

Pour démontrer la réalité des liens unissant le *diabète calcique* et la *déminéralisation osseuse*, nous avons fait procéder à l'étude histomorphométrique de l'os prélevé par ponction biopsie de la crête iliaque chez 30 malades atteints d'hypercalciurie avec lithiase [6]. Il s'agissait de 20 hommes et de 10 femmes, âgés de 26 à 58 ans, présentant une calcémie normale et une fonction rénale intacte. Douze malades sur 30 étaient porteurs d'une déminéralisation osseuse radiologiquement visible.

Le volume trabéculaire osseux moyen s'est montré dans ce groupe de malades significativement inférieur à la valeur constatée chez des témoins de même âge. Considérés individuellement, 12 malades, soit 40 p. cent, présentaient un volume trabéculaire osseux nettement en dessous de la normale. Les variations du volume osseux n'ont semblé corrélées ni avec l'âge, ni avec la phosphorémie, ni avec la calciurie, ni avec le taux de la parathormone, ni même avec l'aspect radiologique. Par ailleurs, la surface ostéoïde s'est également montré diminuée, mais de façon statistiquement non significative. Par contre les surfaces ostéoblastiques actives et les surfaces de résorption active étaient significativement plus basses que chez les témoins. Il n'existait donc pas d'hyper-résorption et la déminéralisation semblait plutôt due à un déficit ou à un ralentissement de l'ostéoformation. De telles constatations histopathologiques sont analogues à celles que l'on fait d'ordinaire, chez les malades atteints d'une ostéoporose idiopathique.

Au total, chez un grand nombre de malades, hommes ou femmes, atteints d'hypercalciurie idiopathique se développe donc une ostéoporose qui lui est très vraisemblablement secondaire. Au cours de tout syndrome ostéoporotique de l'adulte jeune apparemment primitif se justifie donc la recherche systématique d'un diabète calcique. Celui-ci sera souvent décelé, apportera l'explication de l'atteinte osseuse et ouvrira en conséquence d'intéressantes perspectives thérapeutiques.

Il est d'autant plus légitime de procéder par principe à cette enquête que l'ostéoporose en question ne se distingue en rien *symptomatiquement* de la forme idiopathique. Elle répond à la même description clinique et radiologique (fig. 3), que nous n'aurons donc pas à reprendre ; soulignons seulement à nouveau qu'elle peut se rencontrer dans les deux sexes. C'est dans le domaine biologique qu'apparaissent des singularités. La calcémie est normale, mais peut répondre à l'injection de calcitonine, de façon proportionnelle à l'activité

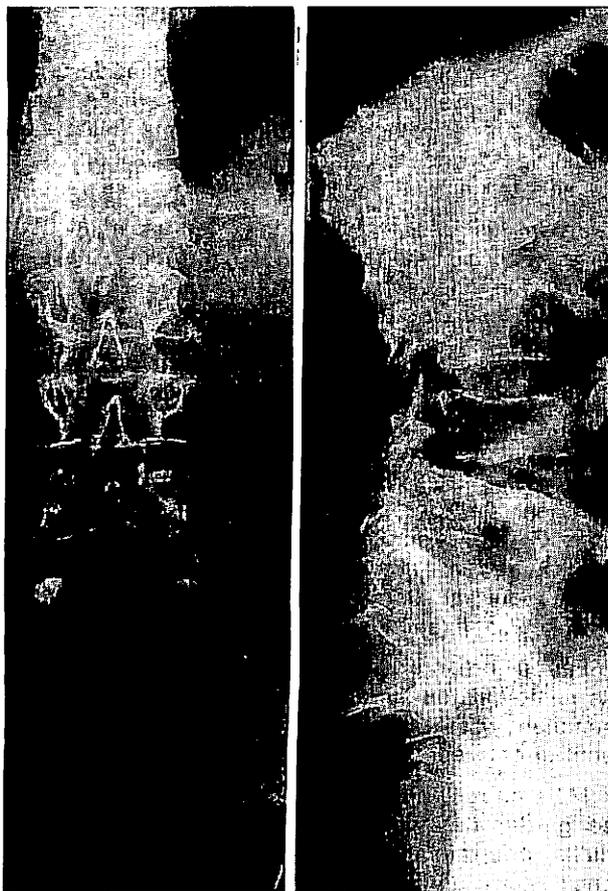


Fig. 3. — Ostéoporose de la jeune femme secondaire à un diabète calcique. Diminution généralisée de l'opacité des vertèbres, soulignée par le liseré qui cerne tous leurs contours. Tassements de D12, L3 et L4.

des ostéoclastes. La calciurie de base est trop élevée et l'épreuve de calciurie provoquée décèle une majoration de l'excrétion calcique qui atteint ou dépasse 50 p. cent de la quantité injectée. Ce diabète calcique est fréquemment la cause d'une balance négative. D'autre part, la phosphatémie est souvent anormalement basse, ce qui découle d'une augmentation de la phosphaturie et de la clairance du phosphore. Phosphatases alcalines sériques et hydroxyprolinurie sont augmentées lors des poussées évolutives ou des fractures.

Pour en terminer avec cette description symptomatique, il faut souligner que l'ensemble clinique regroupant diabète calcique et ostéoporose est souvent complété par d'autres manifestations pathologiques, non seulement une lithiase urinaire, parfois surinfectée, mais encore une hyperparathyroïdie secondaire, capable plus ou moins tardivement de s'autonomiser et d'exiger un traitement chirurgical, et enfin un syndrome de spasmophilie, avec ou sans manifestations de tétanie, peut-être

créée, peut-être révélée, par les perturbations métaboliques cellulaires liées à la déperdition calcique excessive et demandant à être traitée pour son propre compte. Dans de nombreux cas encore, une certaine altération de l'état général, une asthénie importante avec anorexie, viennent conférer au tableau clinique une note dysmétabolique de sévérité.

### PROBLÈMES DE DIAGNOSTIC

Réellement *primitive* ou *secondaire* à un diabète calcique, l'ostéoporose de l'adulte jeune demande à être distinguée d'autres déminéralisations squelettiques.

Parmi les diagnostics à discuter, le plus délicat nous semble être celui de la maladie de Lobstein ou ostéogénèse imparfaite, non pas dans sa forme complète dont la véritable nature est évidente, mais plutôt dans ses formes frustes, atténuées, ne se traduisant que par une déminéralisation modérée et un petit nombre de fractures, succédant à des traumatismes de violence intermédiaire, sans contexte familial ni héréditaire évident.

Il faut savoir accorder leur valeur à des troubles discrets de l'acuité auditive, ne se révélant que par un audiogramme demandé de parti-pris, à de discrètes anomalies de la couleur des sclérotiques, à une hyperlaxité articulaire indéniable. Bien souvent cependant, on doit se borner à un soupçon, sans pouvoir acquérir de certitude formelle, ce qui n'a d'ailleurs qu'une importance relative, parce que l'attitude thérapeutique n'en est pas modifiée pour autant.

Nous citerons encore les ostéoporoses endocriniennes (hyperparathyroïdie, hypercorticisme, acromégalie, hyperthyroïdie, hypogonadisme, hémochromatose), qui ne posent de problèmes que si l'affection en cause n'est pas évidente.

Enfin, les ostéoporoses rénales, digestives, carenciales, mastocytaires, neurologiques et d'immobilisation, sont reconnues sur leur contexte clinique dès que celui-ci est suffisamment éloquent.

### DISCUSSION PHYSIOPATHOLOGIQUE

Quelle est l'explication des *ostéoporoses primitives* sans hypercalciurie ?

L'absorption intestinale du calcium est ici normale, ce qui, en l'absence de défaut d'apport, écarte toute hypothèse de carence calcique initiale. La déperdition calcique urinaire modérée qui est la règle paraît être la conséquence de l'ostéoporose et non sa cause.

Le trouble primitif est sans doute osseux. L'hypothèse d'une résorption ostéoclastique excessive a été soulevée. Les résultats du test à la calcitonine

vont parfois dans ce sens, notamment au cours des poussées évolutives. Mais les constatations histologiques n'apportent bien souvent aucune confirmation à cette théorie. En réalité, comme nous l'avons déjà souligné, on détecte le plus souvent les stigmates d'un défaut d'apposition osseuse par inertie ostéoblastique. L'ostéoporose idiopathique est donc sans doute le reflet d'une carence chronique d'édification osseuse qui reste inexpliquée.

La pathogénie des *ostéoporoses secondaires à un diabète calcique* n'est pas non plus aussi claire qu'on pourrait le croire au premier abord.

Le mécanisme de la déminéralisation, comme nous l'avons dit plus haut, ne paraît pas histologiquement être une hyper-résorption osseuse, mais plus vraisemblablement un déficit de formation dont témoigne la diminution d'étendue des surfaces ostéoblastiques. Le défaut d'apposition d'os néoformé qui en résulte, a quelques chances d'être multifactoriel, puisque nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les variations du volume trabéculaire osseux et celles des différents paramètres biologiques.

Parmi les divers facteurs pouvant être en cause, l'hormone parathyroïdienne ne paraît jouer qu'un rôle mineur. En effet, dans notre série, nous n'avons constaté une augmentation de la parathormone circulante immunodélectable que chez un ostéoporotique sur douze, alors que le même phénomène apparaissait également chez deux patients à volume osseux normal.

L'hypophosphatémie, très courante au cours de l'hypercalciurie idiopathique, pourrait être responsable d'une diminution de la masse osseuse, puisque cela a été expérimentalement constaté chez le rat. Mais chez nos malades n'existait pas de corrélation entre le taux de phosphore sanguin et le volume trabéculaire osseux. De plus, alors que chez l'animal de laboratoire, apparaissent, sous hypophosphatémie, des signes histologiques de résorption osseuse excessive, ceux-ci manquaient chez nos patients.

L'hypophosphatémie est également en mesure de stimuler l'élaboration du 1-25 dihydroxycholécalférol dont on connaît l'effet ostéolytique puissant. Mais celui-ci ne se manifeste qu'in vitro et non pas in vivo.

Si bien que l'explication la plus vraisemblable de la déminéralisation osseuse sous diabète calcique reste la négativité de la balance du calcium, déterminée par le déséquilibre entre une hyper-excrétion rénale très importante et une absorption intestinale relativement insuffisante, ce qui est parfois aggravé par un régime restrictif en calcium, recommandé à tort en présence d'une lithiase urinaire.

## CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Nous ne pouvons que nous limiter à des indications très générales. Les incertitudes qui règnent encore sur la pathogénie du syndrome ostéoporotique ne favorisent pas la précision et l'efficacité de son traitement.

Selon les cas, celui-ci doit s'adresser à l'état osseux ou simultanément à l'état osseux et à la fonction rénale.

La conduite à tenir vis-à-vis de l'ostéoporose nous paraît dépendre de l'état évolutif de celle-ci.

En période de repos, c'est-à-dire en dehors des poussées, la prescription séquentielle de calcium et de phosphore, favorisant l'apposition d'os nouveau, semble suffisante. Ses effets peuvent cependant être renforcés par de petites doses de vitamine D, par exemple de 25 hydroxycholécalférol, qui même en l'absence de toute carence vitaminique peut faciliter l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os.

Faut-il prescrire des anabolisants protidiques ? Ils semblent toujours utiles, d'une part parce qu'ils stimulent l'ostéogénèse, et d'autre part parce qu'ils contrarient les processus de destruction osseuse.

Mais chez l'homme comme chez la femme, il faut se garder des androgènes vrais, chez l'un parce qu'ils pourraient inhiber la sécrétion gonadique, chez l'autre pour des raisons évidentes. Il faut donc avoir recours aux dérivés non virilisants et de préférence sous forme retard. Chez la femme l'emploi des œstrogènes a pu être envisagé. Mais ils risquent de freiner la sécrétion ovarienne.

En ce qui concerne la calcitonine, il n'est pas encore sûr qu'elle soit capable d'inhiber à long terme un processus chronique d'hyper-résorption osseuse. Quant au fluor, il a beaucoup de peine à dépasser le stade expérimental. Son efficacité et son innocuité en administration prolongée ne sont pas encore clairement démontrées.

Lors des *poussées évolutives* dénoncées cliniquement par une exacerbation des phénomènes douloureux ou par une fracture, et biologiquement par une élévation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie, l'emploi de la calcitonine et/ou du phosphore est tout à fait indiqué, en cures relativement brèves de 3 à 6 semaines par exemple. Administrés isolément ou séparément, ces deux médications paraissent en mesure de freiner la tendance ostéolytique qui est sans doute à l'origine de l'exacerbation du processus d'ostéoporose.

Lorsqu'existe un *diabète calcique*, on ne peut espérer améliorer véritablement l'état osseux si l'on ne commence pas par ralentir la fuite urinaire du calcium.

Classiquement, on utilisait les salidiurétiques.

Mais il paraît plus profitable et plus physiologique de faire prendre du phosphore, qui augmente la réabsorption tubulaire du calcium, en stimulant la sécrétion parathyroïdienne et en freinant la synthèse du 1-25 dihydroxycholécalférol. Le phosphore est à donner à dose d'1 g environ par jour, pendant des périodes très prolongées, si sa tolérance digestive le permet, ce qui malheureusement n'est pas toujours le cas.

Il faut d'autre part compenser ou éviter une carence en calcium par le régime alimentaire et au besoin par une surcharge médicamenteuse.

Enfin, une spasmodophilie associée relève de la prescription de 25 hydroxycholécalférol en cures périodiques.

\*  
\*\*

Les choses se sont donc diversifiées et nuancées depuis la découverte et la description initiale d'Albright. Nous avons en particulier appris qu'une ostéoporose apparemment primitive de l'adulte jeune peut relever de mécanismes divers.

En pratique courante, le temps essentiel nous semble être de savoir distinguer les formes isolées et réellement idiopathiques de celles qui compliquent un diabète calcique. Celui-ci mérite d'être systématiquement recherché, chez l'homme comme chez la femme, puisque les décisions thérapeutiques et le pronostic en dépendent de façon primordiale.

## RESUME

On sait depuis la description initiale d'Albright qu'une ostéoporose en apparence essentielle peut se développer chez l'adulte jeune et particulièrement chez l'homme. Cette affection n'est pas très fréquente. Néanmoins, si on la recherche par principe, on la découvre assez souvent pour que les problèmes que posent l'interprétation de sa physiopathologie, son traitement et son pronostic, méritent de retenir l'intérêt.

A la lumière de l'expérience clinique, deux affections différentes semblent pouvoir revêtir l'aspect d'une ostéoporose primitive de l'adulte.

La moins fréquente est une raréfaction isolée de l'os, sans syndrome clinique d'accompagnement, et représentant à elle seule le processus pathologique. C'est la véritable ostéoporose idiopathique, maladie purement osseuse, qui atteint presque uniquement le sexe masculin.

La seconde variété, moins rare, qui peut se rencontrer chez l'homme et chez la femme, ne se distingue en rien cliniquement et radiologiquement de la précédente. Mais elle s'associe à une hypercalciurie idiopathique, elle-même souvent escortée d'une altération de l'état général, d'une lithiase urinaire parfois surinfectée, d'une hyperparathyroïdie secondaire et d'un syndrome de spasmodophilie.

L'ostéoporose idiopathique est sans doute le reflet d'un défaut chronique d'édification osseuse dont la cause reste inconnue. L'ostéoporose associée à une hypercalciurie idiopathique est vraisemblablement la conséquence directe de la carence calcique qu'entraîne ce trouble métabolique.

En présence de toute ostéoporose inexplicée de l'adulte jeune, il convient donc de rechercher systématiquement un diabète calcique en raison des perspectives thérapeutiques qu'ouvre sa découverte.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Albright F., Reitenstein E.C., Forbes A.P. — In : *Conference on metabolic aspects of convalescence including bone and wound healing*. Transactions of the sixth meeting. New York, Josiah Macy Jr Foundation, 1944.
2. Albright F., Henneman P., Benedict P.H., Forbes A.P. — Idiopathic hypercalciuria (a preliminary report). *Proc. R. Soc. Med.*, 1953, 46, 1077.
3. Jackson V.P.U. — Osteoporosis of unknown cause in younger people : Idiopathic osteoporosis. *J. Bone Jt. Surg.*, 1958, 40 B, 420.
4. Sèze S. de. — Ostéoporose idiopathique de l'homme jeune (Etude de 42 observations). In : *L'ostéoporose*. Paris, Masson, 1964.
5. Sèze S. de, Hioco D. — Ostéoporose idiopathique de l'homme jeune. *Rev. Rhum.*, 1971, 38, 83.
6. Vernejoul M.C. de, Hioco D., Villiaume J., Chanzy M.O., Voisin M.C., Canalia A.M. — Etude histomorphométrique osseuse au cours de l'hypercalciurie idiopathique. *Rev. Rhum.*, 1981, 48, 389.

# Diagnostic des déminéralisations osseuses diffuses

L. GUTMANN \*

(Créteil)

Le but de cet exposé est en fait de traiter l'ostéoporose d'involution du sujet âgé.

Avant d'aborder les problèmes diagnostiques qu'elle engendre, il convient de définir l'ostéoporose.

On présente souvent parallèlement l'ostéoporose et l'ostéomalacie ; en fait tout les oppose, l'ambiguïté tient au fait que parfois, elles sont associées chez les personnes âgées, réalisant une ostéoporomalacie.

## QU'EST-CE QUE L'OSTÉOPOROSE ?

Très fréquente, elle représente 60 à 70 p. cent des déminéralisations osseuses diffuses.

C'est une diminution du volume osseux, quantité insuffisante d'un tissu osseux d'architecture normale, normalement minéralisé. Mais cette diminution est un phénomène physiologique ; la difficulté est, précisément, de poser la barrière du pathologique.

Pour être radiologiquement perceptible, le tiers du volume osseux doit avoir disparu. C'est donc un signe tardif et subjectif. Seul, le tassement signera radiologiquement l'ostéoporose-maladie.

Histologiquement, la trame osseuse est raréfiée ; surtout, les travées osseuses sont grêles, ont perdu leurs *anastomoses* entre elles, parfois réduites à de petits îlots isolés aux activités cellulaires faibles.

L'ostéoporose se définit *anatomiquement* chez un

sujet donné, par la présence d'une quantité osseuse inférieure à celle observée dans une population témoin de même âge et de même sexe.

La meilleure appréciation est actuellement donnée par le volume trabéculaire osseux (fig. 1), rapporté à une surface fixe, il s'exprime en pourcentage.

Le volume osseux croît jusqu'à l'âge de vingt ans environ, à partir de ce maximum, il décroît physiologiquement, progressivement pendant l'âge adulte.

L'homme, de 20 à 80 ans perd environ 30 p. cent de la masse osseuse alors que la femme en perd 40 p. cent durant la même période. Cette plus forte décroissance est essentiellement liée à la période de la ménopause. 11 p. cent correspondent au *seuil fracturaire* au deçà duquel le tassement est quasi inévitable.

Toute la difficulté est de saisir l'instant du passage de l'état asymptotique d'ostéopénie physiologique à celui d'ostéoporose. L'idéal étant bien

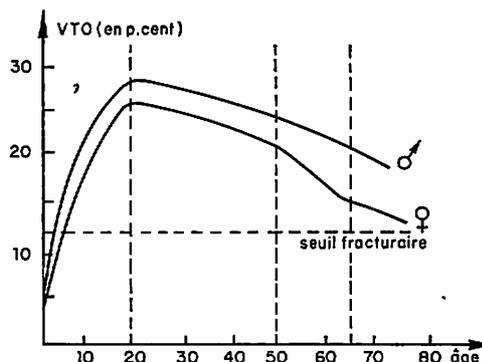


Fig. 1. — Appréciation de l'ostéoporose donnée par le volume trabéculaire osseux (VTO).

\* Service de rhumatologie, Hôpital Henri-ondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTEIL CEDEX.

sûr la prévention. C'est dans cette optique que sont apparues différentes techniques de mesure. Leur nombre est certainement le témoin de leur fidélité relative ; aucune n'est employée de façon courante : toutes tentent d'effectuer des mesures en un point précis du squelette qui renseigneraient sur l'ensemble.

*La radiomorphométrie* a l'avantage de donner des index reproductibles permettant de suivre l'évolution.

*Les méthodes densitométriques* comparent la quantité d'os minéralisé par rapport à un étalon, métallique généralement. Cependant l'étude radiographique des os de l'avant-bras, par exemple, ne semble pas pouvoir être utilisée pour le rachis. C'est au même principe que fait appel l'absorptiométrie photonique de Cameron.

*L'histologie quantitative* est intéressante car elle permet non seulement une étude statique, mais également dynamique, par le marquage à la tétracycline.

*La physiopathogénie* de l'ostéoporose est loin d'être parfaitement claire, plusieurs facteurs entrent vraisemblablement en jeu.

Le système des « Bone Unit Metabolism » de Frost a suscité beaucoup d'intérêt et aide à comprendre, sans toutefois l'expliquer, la dynamique osseuse. Un fait semble cependant acquis : c'est l'ostéofomation qui est déprimée, alors que la résorption osseuse est normale, voire diminuée.

## HYPOTHÈSE HORMONALE

Dès 1947, Albright accuse un déséquilibre hormonal. La diminution de sécrétion œstrogénique démasquerait l'activité surrénalienne. Plusieurs arguments persistent en faveur de cette hypothèse :

- l'ostéoporose commune est cinq fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme ;
- l'ovariectomie précoce accélère la raréfaction osseuse de façon semblable à celle constatée lors de la ménopause naturelle. L'œstrogénothérapie pourrait prévenir une telle déminéralisation ;
- l'hypogonadisme et l'hypercorticisme s'accompagnent d'ostéoporose.

Cependant, toutes les femmes ménopausées n'ont pas d'ostéoporose ! La fixation des œstrogènes sur leurs récepteurs notamment osseux pourraient être différents d'une personne à l'autre.

La carence œstrogénique post-ménopausique pourrait jouer un rôle en favorisant l'action de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sur l'os. Cependant, ceci apparaît peu vraisemblable puisque, nous l'avons dit, la résorption osseuse est normale.

*La carence calcique* ne peut à elle seule tout

expliquer car elle entraîne une élévation de la PTH avec pour conséquence, une augmentation de la résorption osseuse. Les taux de PTH ont d'ailleurs été trouvés normaux chez l'ostéoporotique. La réduction de l'absorption calcique avec l'âge n'a pas été trouvée plus marquée chez les ostéoporotiques, que chez les sujets témoins.

## L'ostéoporose conséquence de l'ostéopénie physiologique ?

L'ostéoporose apparaîtrait seulement chez les sujets situés dans la frange « inférieure », de la zone physiologique, sur la courbe de volume trabéculaire osseux. Cette courbe peut être abaissée et atteindre le seuil fracturaire par plusieurs mécanismes :

— la quantité du tissu osseux acquise pendant la croissance serait différente, d'un sujet à l'autre, en fonction de l'exercice musculaire, mais aussi sous contrôle génétique. En effet, l'ostéoporose est exceptionnellement rencontrée chez les sujets de race noire ;

— la vitesse de raréfaction osseuse n'est pas identique d'un sujet à l'autre, n'est pas non plus constante chez un même sujet.

Cette théorie assez satisfaisante pour l'ostéoporose du sujet âgé ne saurait être appliquée à l'ostéoporose du sujet jeune. D'autres facteurs en particulier génétiques ont certainement dans ces cas, une place prépondérante.

Certains auteurs ont récemment émis l'hypothèse d'une diminution des réserves de sécrétion rénale de 1,25 OH CC, et par conséquent d'une mauvaise adaptation des ostéoporotiques au régime pauvre en calcium. De telles constatations demandent encore à être confirmées.

Divers facteurs tendent certainement à réduire la marge entre ostéopénie physiologique et ostéoporose. Ils doivent être recherchés avec attention et dans la mesure du possible compensés, avant que l'ostéoporose ne se démasque :

- régime calcique insuffisant ;
- défaut d'absorption intestinale ;
- perte excessive rénale de calcium ;
- activité physique déficiente ;
- carence œstrogénique précoce.

## Quand est-on conduit à pratiquer des clichés du squelette pelvi-rachidien ?

C'est une situation fréquente en particulier chez la femme de plus de 60 ans.

La symptomatologie fonctionnelle est souvent absente. L'ostéoporose est alors suspectée sur des clichés faits pour une autre raison (tassements sur une urographie intraveineuse, fracture de côte sur un poumon).

Des douleurs rachidiennes lombaires ou dorsales apparues progressivement, purement mécaniques peuvent être révélatrices.

Ailleurs, après un effort minime, apparaît une violente douleur, avec composante nocturne parfois, expression d'un tassement vertébral. La douleur axiale s'accompagne volontiers d'un syndrome radiculaire en hémiceinture ou en ceinture.

Les irradiations lorsqu'elles existent seules, peuvent égarer.

Une fracture survenue pour un traumatisme disproportionné fera également suspecter une déminéralisation pathologique.

L'ostéoporose est ainsi parfois révélée lors d'une complication : fracture de Pouteau-Colles, du col fémoral, de côte.

Doivent éveiller l'attention un raccourcissement de taille (toujours chiffré en centimètres) par, accentuation de la cyphose dorsale, une perte de la lordose lombaire, engendrée par des tassements qui se produisent aux endroits de plus forte pression mécanique (sommet de la cyphose dorsale).

L'interrogatoire précise les circonstances de découverte, les caractères de la douleur, les antécédents en particulier génito-obstétricaux :

- interventions sur le petit bassin ;
- âge de la ménopause, traitée ou non ;
- antécédents digestifs.

Le mode de vie :

- exercice ;
- régime, en précisant la teneur en calcium ;
- exposition solaire ;
- traitements (corticoïdes, Dihidan, Gardéнал)...

L'examen clinique :

- apprécie la déformation ;
- confirme l'absence de signe neurologique ;
- doit toujours être complet, sans omettre la palpation de la thyroïde et des seins.

Le diagnostic évoqué par la radiographie, sera affirmé par la biopsie osseuse.

L'excès de transparence du squelette est au mieux apprécié sur les clichés de bassin de face et du rachis lombaire de profil. Le rachis cervical et le crâne sont épargnés.

C'est une appréciation grossière puisqu'il faut avoir perdu le tiers de la « masse osseuse » pour qu'apparaisse radiologiquement une déminéralisation.

Une déminéralisation factice peut être produite par une pénétration inadéquate des rayons, ou par l'obésité des sujets. Les clichés devront donc être interprétés en fonction de ces deux paramètres : l'épaisseur des parties molles traversées et l'intensité du rayonnement.

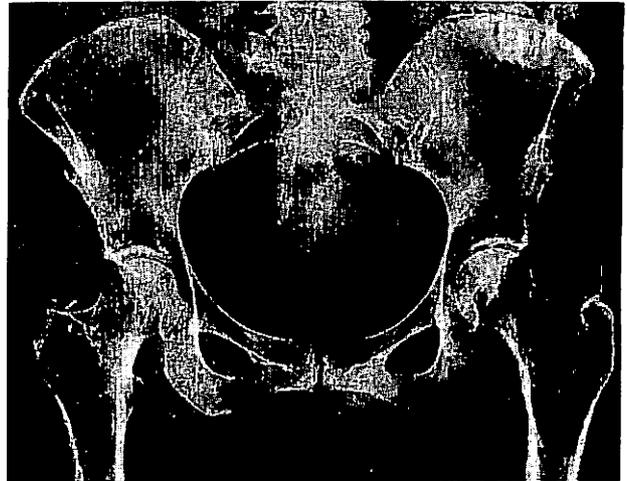


Fig. 2. — Ostéoporose : radiographie du bassin de face.

Le cliché de bassin doit comprendre le bassin en totalité (fig. 2) : ailes iliaques, têtes et cols fémoraux, le sacrum doit être vu en totalité ainsi que les trous sacrés. La trame osseuse devient anormalement bien visible, un espace clair triangulaire sus-cotyloïdien apparaît. Les arches de la tête et du col sont nettes, les corticales amincies.

Le cliché du rachis lombaire de face permet d'apprécier la statique dans le sens sagittal, les contours vertébraux, les apophyses transverses, les pédicules doivent être bien visibles et symétriques même sur les vertèbres tassées (fig. 3a).

Sur le cliché de profil (fig. 3b), la vertèbre ostéoporotique apparaît claire, prenant la tonalité des tissus mous avoisinants, striée verticalement, bordée d'un fin liseré plus dense. Le tassement vertébral signe l'ostéoporose maladie.

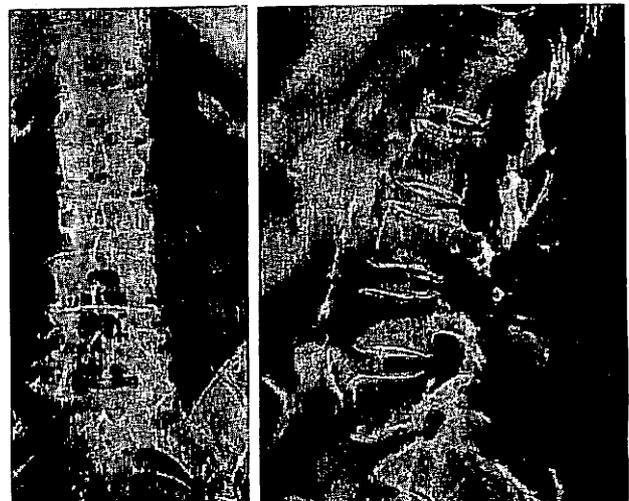


Fig. 3. — Ostéoporose : radiographie du rachis lombaire de face (a) et de profil (b).



Fig. 4. — Tassement en cupule et cunéiforme du rachis dorsal.

Le corps vertébral est diminué de hauteur par rapport aux vertèbres adjacentes.

Le plateau vertébral est fracturé, déformé à des degrés divers : en cupule, puis vertèbres cunéiformes à l'étage dorsal (fig. 4), biconcaves ou en galette à l'étage lombaire (fig. 5).

Dès la radiographie se pose le diagnostic différentiel. En effet, le souci constant devant une déminéralisation osseuse diffuse est d'éliminer une maladie générale en premier lieu maligne. L'ostéoporose restant un diagnostic d'élimination.

Si 95 p. cent des décalcifications pathologiques sont bénignes, les 5 p. cent restants sont représentés par d'autres affections osseuses, habituellement malignes pouvant créer une symptomatologie radiologique identique.

Tous les éléments seront pris en compte :

- l'âge et le sexe du patient ;
- les circonstances de découverte ;
- les caractères de la douleur.

En étant alarmé :

- d'une douleur intense, tenace, nocturne, résistante aux antalgiques ;
- d'une altération de l'état général ;
- de signes neurologiques de compression médullaire, généralement absents lors des tassements ostéoporotiques du fait de l'intégrité du mur postérieur.

L'examen clinique complet recherche avec soin une éventuelle tumeur primitive.

Les examens biologiques simples apportent déjà une orientation :

- numération formule sanguine, vitesse de sédimentation ;
- calcémie, calciurie des 24 heures, phosphorémie ;
- protides totaux et électrophorèse ;
- protéinurie de Bence Jones.

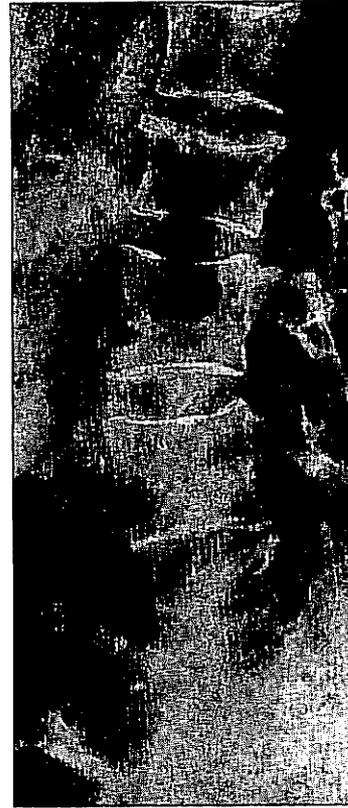


Fig. 5. — Tassement en galette du rachis lombaire.

Le tassement peut avoir radiologiquement une allure inquiétante s'il est très irrégulier, si le bord antérieur tassé est mal visible, si un pédicule est flou, asymétrique, ou absent, les tomographies aident parfois à préciser certaines images. Quelle que soit l'étiologie en cause une vertèbre tassée fixe plusieurs mois. Mais l'intérêt de la scintigraphie osseuse est de rechercher des zones fixantes disséminées évoquant alors un processus métastatique.

## LE MYÉLOME

Dans sa forme décalcifiante diffuse il est très trompeur. L'âge est similaire, les douleurs sont volontiers diffuses et tenaces, l'aspect radiologique n'est pas toujours alarmant (fig. 6).

Les radiographies du crâne peuvent être décisives si elles montrent des microgéodes à l'emporte-pièce, caractéristiques.

Une vitesse de sédimentation augmentée fera immédiatement pratiquer une électrophorèse des protides, qui montre un pic étroit dans les gammaglobulines. L'immunoélectrophorèse précise le caractère monoclonal, le type en cause le plus souvent IgG Kappa, l'effondrement des autres immunoglobulines.

La biopsie médullaire affirme le caractère malin

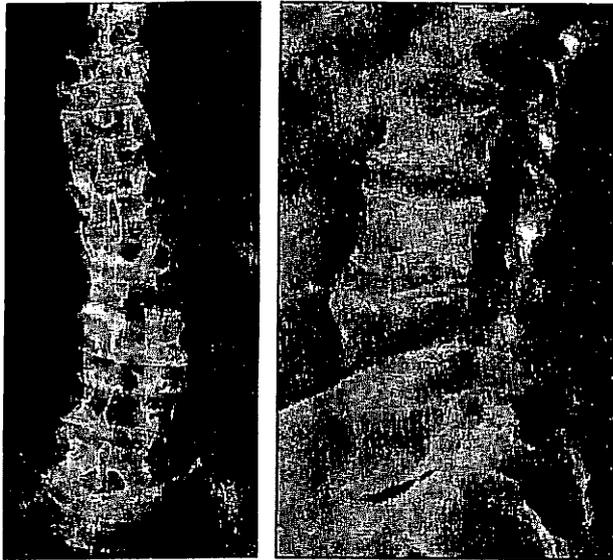


Fig. 6. — Rachis lombaire de face (a) et de profil (b) d'un patient atteint de myélome.

lorsqu'elle retrouve plus de 6 p. cent de plasmocytes dystrophiques.

Le problème devient plus ardu lorsqu'il s'agit d'un myélome à chaînes légères seules, car dans ces cas, la vitesse de sédimentation est normale, de même que les protides totaux et leur électrophorèse. La recherche de Bence Jones fera le diagnostic. La présence de chaînes légères dans les urines ne s'accompagne pas toujours d'albuminurie.

De même lorsqu'il s'agit d'une ostéoporose associée à une gammapathie monoclonale bénigne. Ce n'est pas une situation exceptionnelle si l'on sait que 10 p. cent des personnes âgées sont porteuses d'une telle anomalie.

Le pic est de faible importance, les autres immunoglobulines ne sont pas abaissées, la plasmocytose médullaire est normale. La vigilance vis-à-vis de tels patients sera accrue, quittant la transformation myélomateuse.

#### MÉTASTASES VERTÉBRALES

Dans le cas de métastases vertébrales ostéolytiques, la localisation primitive est le plus souvent au niveau du rein, du sein, de la thyroïde, de la prostate classiquement, mais en fait le poumon, le tube digestif, la sphère ORL peuvent être en cause.

En présence d'une métastase osseuse seront toujours recherchés par priorité la thyroïde, le sein et la prostate car un traitement hormonal spécifique peut avoir un bon effet malgré le stade déjà évolué.

La vertèbre métastatique a souvent perdu une partie de son contour, un pédicule manque au

niveau du tassement ou sur une autre vertèbre (fig. 7). Cette modification s'accompagne souvent d'images lytiques du bassin ou du col fémoral.

Le tassement peut être radiologiquement banal. Les tomographies de face et de profil précisent une image douteuse.

La scintigraphie osseuse recherche d'autres zones hyperfixantes.

La biopsie osseuse de la crête iliaque est décisive lorsqu'elle montre un envahissement médullaire, peut aider dans la recherche étiologique.

Elle est plus souvent positive évidemment lorsqu'elle porte sur une zone radiologiquement lytique (sacrum, grand trochanter...). Mais ceci n'est pas toujours techniquement réalisable. Parfois seule l'évolution tranchera.

Ce doute levé, il reste encore à éliminer l'*hyperparathyroïdie primitive*.

C'est une cause rare de déminéralisation squelettique diffuse (1 p. cent). Elle prête rarement à confusion surtout chez la femme âgée. Les perturbations des paramètres phosphocalciques permettent généralement de trancher facilement.

Après avoir éliminé les déminéralisations osseuses qui ne sont pas des ostéoporoses, il faut éliminer les *ostéoporoses secondaires*.

#### Ostéoporose de l'hypercorticisme

Une déminéralisation osseuse à prédominance vertébro-pelvienne est très fréquente au cours de

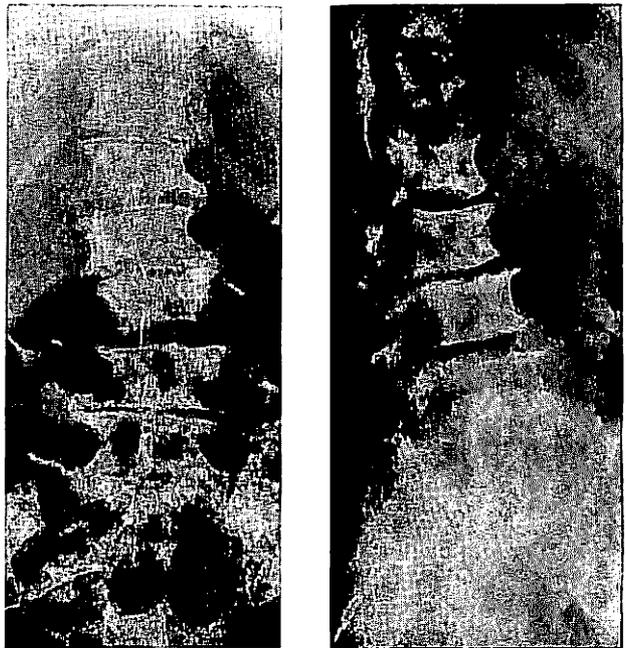


Fig. 7. — Radiographie du rachis lombaire de face (a) et de profil (b) : métastases rachidiennes diffuses.

la maladie de Cushing ; c'est un des principaux écueils de la corticothérapie avec un effet dose dépendant. Actuellement, on essaie de ne pas dépasser 7 mg/j.

Plusieurs facteurs interviennent :

- une forte dépression ostéoblastique ;
- une accélération lytique ;
- une diminution de l'absorption intestinale du calcium.

La question de la réversibilité des lésions est encore discutée.

L'hyperthyroïdie s'accompagne parfois d'ostéoporose.

L'immobilisation prolongée entraîne une hyper-résorption osseuse et une diminution de l'accrétion osseuse ; l'hypercalciurie est fréquente pouvant être responsable de lithiases rénales.

Les maladies digestives (maladies cœliaques, gastrectomie...) entraînent plus souvent une ostéomalacie.

L'hémochromatose s'accompagne d'ostéoporose dans 25 p. cent des cas, par le biais possible de l'insuffisance gonadique.

L'ostéoporose est un des signes de l'hypogonadisme de Turner (xo).

Pour l'acromégalie et le diabète, il semble plus s'agir d'une simple association.

Une mastocytose a été retrouvée récemment dans quelques cas d'ostéoporose.

Chez le sujet âgé, le diagnostic ne se pose généralement pas avec les autres *ostéoporoses primitives*. En effet, celles-ci apparaissent chez le sujet jeune. Cependant, les ostéoporoses survenant à l'âge mûr peuvent poser quelques problèmes :

— l'ostéogénèse imparfaite ou maladie de Lobstein, à transmission autosomique dominante n'associe pas toujours ostéoporose, sclérotiques bleues, surdité ;

— le diabète calcique non traité peut conduire à une ostéoporose. 25 à 60 p. cent de lithiasiques ont une hypercalciurie qui peut correspondre à plusieurs mécanismes. Cette hypercalciurie entraîne un véritable cercle vicieux aboutissant par l'intermédiaire de la PTH à une ostéolyse qui elle-même accentuera l'hypercalciurie.

Les examens biologiques permettent d'apprécier si l'ostéoporose est ou non évolutive, si elle est associée à une ostéomalacie (tableau I).

Dans l'ostéoporose non évolutive le bilan phosphocalcique statique est normal ; les phosphatases alcalines sont basses, témoins de l'activité très faible des cellules ostéofonmatrices.

TABLEAU I. — Examens biologiques

	Ca S	Ca U	Psg	PA	OH Pro	Cl P	P Ca en p. cent
Ostéoporose non évolutive	N	N	N	N ou ↘	N ou ↘	N	30-40
Ostéoporose évolutive	N	↗	N ↗	N	N ↗	N ↘	35-40
Ostéomalacie	↘	↘	↘ ↘	↗ ↗	N ↗	↗	< 10
Ostéoporomalacie	N ↘	N ↘	N ↘	N ↗	N	N ↗	20-30

Ca S : Calcium sanguin.  
 Ca U : Calcium urinaire.  
 Psg : Phosphore sanguin.  
 P A : Phosphatases alcalines.  
 OH Pro : Hydroxyprolinurie.  
 Cl P : Clairance du phosphore.  
 P. Ca : Perfusion calcique.

En période évolutive, le bilan statique révèle une hypercalciurie plus accessoirement une élévation de l'hydroxyprolinurie.

Chez le sujet âgé l'hypercalciurie peut manquer car il existe souvent une diminution de la filtration glomérulaire.

Le test au Calcitar permet d'apprécier l'évolutivité et la possibilité de freiner la PTH lorsque la calcémie chute de plus de 5 mg.

La perfusion calcique permet de détecter les diabètes calciques, l'ostéomalacie.

Le test au 25 OH différencie ostéoporose (OP) et ostéoporomalacie (OPM).

### QU'APPELLE-T-ON OSTÉOPOROMALACIE ?

Ce sont des ostéopathies mixtes où s'associent la diminution de la masse osseuse calcifiée et un trouble de la minéralisation.

Fréquentes chez le sujet âgé particulièrement exposé à une carence en vitamine D :

- défaut d'absorption,
- exposition solaire insuffisante,
- stockage diminué (chez les sujets maigres),
- filtration glomérulaire perturbée.

La symptomatologie fonctionnelle ressemble à celle de l'ostéoporose avec une note plus algique et un plus grand nombre de fractures du col.

Radiologiquement, la déminéralisation osseuse est identique. Parfois, la recherche méthodique retrouve quelques lésions fissuraires à leur siège d'élection.

Les explorations métaboliques sont intermédiaires entre celles de l'ostéoporose et de l'ostéomalacie. La calcémie est plutôt diminuée, la phosphorémie

un peu abaissée, les phosphatases alcalines discrètement élevées, la calciurie normale ou basse.

Lors de la perfusion calcique, le pourcentage de calcium éliminé est inférieur à la normale (compris entre 20 et 30 p. cent).

Les signes histologiques associent également des lésions porotiques et malaciques.

L'intérêt d'une telle composante malacique lors de l'exploration d'une ostéoporose aura une incidence sur la thérapeutique. Le bénéfice apporté par de faibles doses de vitamine D peut être spectaculaire sur la composante algique.

*Nous n'insisterons pas sur l'ostéomalacie* qui sera détaillée dans un autre chapitre. Malgré sa rareté, si on la compare à l'ostéoporose, elle présente un grand intérêt non seulement pour le médecin mais surtout pour le malade !...

La vitamine D a un effet quasi miraculeux sur la radio, la biologie se normalise, surtout la symptomatologie fonctionnelle disparaît ce qui est encore la meilleure chose pour le malade... ce d'autant que les douleurs sont ici plus vives, volontiers profondes, lancinantes touchant les ceintures ; les rachialgies sont au second plan ; l'impotence fonctionnelle est marquée ; les radiographies sont différentes de l'ostéoporose avec un aspect flou mal dessiné des contours osseux qui paraissent bougés

avec les fissures de Looser-Wilkman quasi pathognomoniques de l'ostéomalacie.

L'histologie est très différente de l'ostéoporose. Les troubles de la minéralisation dominant, l'épaisseur et l'étendue du tissu ostéoïde sont augmentées. Le front de calcification disparaît. Les ostéoblastes sont en nombre élevé.

## CONCLUSION

La grande fréquence de l'ostéoporose ne doit jamais faire négliger la recherche d'une cause tumorale de déminéralisation squelettique diffuse.

Il est important de déceler l'ostéopénie pathologique avant le stade d'ostéoporose. Sa découverte nécessite la recherche de facteurs étiologiques favorisants associés, qu'il convient de trouver pour tenter de prévenir l'ostéopathie.

Une composante malacique fera adjoindre au traitement de faibles doses de vitamine D.

Les meilleurs conseils aux personnes âgées seront :

- exercice musculaire régulier ;
- régime équilibré ;
- exposition solaire suffisante.

# Aspects actuels de la thérapeutique des maladies osseuses décalcifiantes

D. HIOCO \*

(Créteil)

Il n'existe guère, en pratique, de médicaments susceptibles, soit de bloquer l'ostéolyse, soit d'activer la formation osseuse. Tout particulièrement, l'activation de la formation osseuse est très délicate et à vrai dire aucun médicament n'a démontré clairement ses capacités pour fabriquer du tissu osseux normal.

Un produit pourtant est capable de faire fabriquer du tissu ostéoïde par l'ostéoblaste : c'est le fluor ; il a été proposé par certains auteurs américains pour traiter l'ostéoporose. Nous avons nous-mêmes étudié, il y a une quinzaine d'années, l'effet du fluor ; ceci a été repris par Meunier et Vignon récemment. En fait, nous sommes personnellement assez déçus par le fluor. Il entraîne bien la formation de tissu ostéoïde mais celui-ci est de mauvaise qualité et se minéralise mal, à tel point d'ailleurs que certains ont proposé d'ajouter de la vitamine D pour favoriser la minéralisation. On crée ainsi une espèce d'ostéosclérose, mais l'os formé est de qualité médiocre et ceci ne permet pas au fluor de prendre actuellement une place justifiée dans la thérapeutique de l'ostéoporose.

Si, pratiquement, l'ostéoformation est très difficile à stimuler, il est possible, dans une certaine mesure de freiner la résorption osseuse. En premier lieu, il existe des agents anti-ostéolytiques, les hormones anti-ostéolytiques dont la plus typique est la calcitonine. On peut utiliser également les anabolisants à fortes doses ; ils n'agissent pas tellement en faisant fabriquer de l'os, mais ils créent un ana-

bolisme protidique sans toutefois stimuler les ostéoblastes ; en revanche, ils ont, à dose relativement élevée, un effet anti-ostéolytique. D'autres hormones jouent un rôle capital dans l'activité de l'os, ce sont les œstrogènes et de préférence les œstrogènes naturels. L'ostéoporose post-ménopausique, on le sait, se développe quelques années après la ménopause et une thérapeutique substitutive œstrogénique freine cette destruction osseuse.

La thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique par les œstrogènes paraît logique, mais, en fait, le problème est beaucoup plus complexe. Les œstrogènes agissent en empêchant la destruction de l'os par un mécanisme d'inhibition de la résorption ostéoclastique, celle-ci étant induite par l'hormone parathyroïdienne directement au niveau des ostéoclastes. C'est une action qui a été bien montrée in vitro. Quoiqu'il en soit, les œstrogènes sont actifs sur la résorption osseuse et non pas sur la formation d'os nouveau. Il paraît donc très simple de traiter les ostéoporotiques par les œstrogènes, mais, en pratique on hésite beaucoup à le faire. D'abord parce qu'on a surtout utilisé jusqu'ici les œstrogènes de synthèse, qui ont de graves inconvénients, spécialement des risques certains de cancer de l'endomètre, et de cancer du sein. Par ailleurs, pour obtenir un effet des œstrogènes, il faut commencer à les administrer immédiatement après la ménopause ; si on commence plus tardivement, on ne rattrape pas le temps perdu. Au surplus, on ne sait pas quand arrêter cette médication et il faut les utiliser pendant des années : à l'arrêt du traitement, l'ostéoporose recommence à évoluer. On utilise également à présent des œstrogènes naturels, en applications percutanées. On ne sait pas

---

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTEIL CEDEX.

exactement ce que l'on fait, ou alors il faut faire des contrôles très stricts, car l'absorption cutanée est très variable d'une malade à l'autre. Ceci mériterait d'ailleurs une étude plus approfondie et il faut être très prudent dans le maniement de ces produits. Personnellement, nous n'utilisons que tout à fait exceptionnellement ces œstrogènes.

Bien entendu, en cas d'ovariectomie chez une femme de 40 ans, le problème est tout à fait différent ; dans ce cas, la thérapeutique substitutive peut être justifiée.

Deux thérapeutiques essentielles, à notre avis, permettent de freiner l'ostéoporose post-ménopausique. Le traitement varie selon qu'il s'agit, d'une ostéoporose non évolutive, ou d'une ostéoporose en poussée.

Dans l'*ostéoporose non évolutive*, le meilleur élément, le moins dangereux, qui freine la sécrétion parathyroïdienne, qui freine l'ostéolyse, c'est l'ion calcium, et l'ion calcium seul. Il est nécessaire de créer un déséquilibre, d'administrer une forte dose de calcium, qui agit en freinant la sécrétion parathyroïdienne. De ce fait, quand on donne du calcium à forte dose, le taux d'hormone parathyroïdienne tombe à zéro et la destruction osseuse s'arrête. C'est une thérapeutique que nous avons proposée dans les années 1960, thérapeutique calcique à fortes doses et qui est encore largement utilisée. Malheureusement, en donnant du calcium de manière continue, on constate que si la destruction osseuse est bien bloquée, très rapidement après, au bout de quelques semaines ou de quelques mois, on bloque également la construction osseuse. Les bilans calciques que nous avons faits, grâce au calcium radioactif, nous ont montré que c'était le cas au bout de 4 à 8 semaines, d'où l'intérêt de faire une relance de l'activité ostéoblastique, par l'intermédiaire de l'ion phosphate. Celui-ci est un des rares éléments qui permettent de stimuler, dans une certaine mesure, l'activité ostéoblastique et c'est la raison pour laquelle nous avons proposé la thérapeutique séquentielle calcium-phosphore : les trois premières semaines du mois, nous administrons un à deux grammes de calcium, sous forme de calcium effervescent, calcium seul (ne pas donner du phosphate en même temps) et les dix derniers jours du mois, nous administrons du phosphore, du phosphate seul et le traitement est poursuivi régulièrement. Grâce à cette méthode, nous arrivons à créer des bilans calciques positifs, pendant de nombreux mois et même pendant plusieurs années, et à stopper l'évolution de l'ostéoporose. Insistons bien sur le fait qu'il faut créer un déséquilibre, et non pas donner en même temps calcium et phosphore, comme c'est le cas si l'on conseille à la malade de consommer du fromage : celui-ci contient à la fois du calcium et du phosphore et ne crée pas de déséquilibre.

On peut se contenter de donner une dose de calcium de 1 gramme, mais elle doit être administrée le soir avant le coucher. En effet, le taux de l'hormone parathyroïdienne augmente surtout la nuit ; autrement dit, la femme post-ménopausique détruit son os la nuit en dormant ; non pas parce qu'elle est immobilisée pendant cette période, mais parce que, ne mangeant pas depuis la veille au soir, il y a une légère chute de la calcémie qui stimule la sécrétion parathyroïdienne.

La deuxième thérapeutique dont l'action est favorable, c'est l'administration d'anabolisants. Ceux-ci tendent à freiner, comme les œstrogènes, la réceptivité du tissu osseux à l'hormone parathyroïdienne ; de plus ils ont un effet sthénique général, et cet effet est très important parce que dans l'ostéoporose, il faut avoir une bonne activité physique et bien entretenir la musculature.

Actuellement pour traiter les ostéoporoses non évolutives, nous utilisons donc le traitement séquentiel calcium-phosphore auquel nous associons un anabolisant, de préférence un anabolisant retard ayant un faible effet androgénique. Grâce à ce traitement au long cours on arrive à stabiliser l'ostéoporose.

Néanmoins, il est des cas où cette ostéoporose passe par *des périodes évolutives*. Il faut alors modifier la thérapeutique car elle ne suffit plus à contenir l'ostéoporose. Nous savons que les périodes évolutives correspondent à des poussées d'ostéolyse, de destruction osseuse accrue. D'ailleurs le test au calcitar montre clairement une chute de la calcémie sous l'influence de l'administration de calcitonine qui bloque l'activité des ostéoclastes. Dans ce cas, il faut traiter par un anti-ostéolytique et l'anti-ostéolytique de choix, c'est évidemment la calcitonine. Nous administrons, pendant les poussées évolutives de la calcitonine avec la posologie suivante : une injection de Calcitar à 160 unités ou éventuellement de calcitonine à 100 unités, trois fois par semaine, un jour sur deux, pendant 4 à 6 semaines et nous voyons très rapidement la calcémie se normaliser. La poussée évolutive disparaît, la malade souffre moins. Il faut bien entendu, éviter d'immobiliser la malade. On reprend alors immédiatement la thérapeutique de fond qui est la thérapeutique phosphocalcique, associée éventuellement à un anabolisant. Il est donc très important de bien diagnostiquer les poussées évolutives de l'ostéoporose. C'est ce traitement qui, actuellement, nous paraît le mieux adapté au traitement de l'ostéoporose.

On a essayé de nombreux autres traitements. A côté du traitement par de petites doses de calcitonine qui sont à notre avis strictement inefficaces, on a essayé récemment d'administrer de petites quantités d'hormone parathyroïdienne. L'hormone parathyroïdienne détruit l'os mais à petite dose, il

semblerait qu'elle stimule également les ostéoblastes. En fait, cette méthode qui a été utilisée par Meunier et par Régnier, s'est avérée finalement décevante et doit être abandonnée. On a essayé également des molécules telles que les diphosphonates, mais ils peuvent avoir des effets toxiques, comme le fluor, et sont parfois mal supportés, ce qui ne permet pas de les considérer comme des médications efficaces.

Dans l'ostéoporose du sujet jeune, dont a parlé M. Villiaumey, le traitement varie selon la forme clinique. En effet, il existe deux grands tableaux, d'une part l'ostéoporose idiopathique isolée, apparemment primitive, et la forme associée à une atteinte rénale.

La première forme est une maladie purement osseuse, et dans ce cas, bien entendu, la thérapeutique séquentielle indiquée ci-dessus peut être utilisée.

L'autre forme, probablement la plus fréquente de ces ostéoporoses idiopathiques de l'adulte jeune, probablement due à un facteur génétique, est liée à un diabète calcique, à un hypercalciurie. Là, le fait important, c'est essentiellement de contrôler la perte urinaire de calcium soit par les diurétiques, soit mieux, par le phosphate. Il faut donner en gros, 1 gramme à 1,50 gramme de phosphate chaque jour pendant des années pour corriger cette hypercalciurie. Grâce à cette thérapeutique on arrive à produire un bilan calcique positif et à stabiliser ces ostéoporoses. Malheureusement, le traitement phosphaté n'est pas toujours très bien supporté ; environ 20 p. cent des malades ont des troubles digestifs, troubles gastriques ou éventuellement troubles intestinaux, de type diarrhéique. Il faut alors aménager la dose, ce qui n'est pas toujours commode. Dans les ostéoporoses idiopathiques qui, quelquefois, évoluent très rapidement, le traitement à la calcitonine est bien entendu indiqué, à forte dose (une injection trois fois par semaine, voire même quelquefois une injection quotidienne, pendant une période courte de 4 à 6 semaines, éventuellement poursuivie en fonction de la demande, si les poussées évolutives se répètent, ce qui arrive parfois dans ce type d'ostéoporose qui peut être sévère).

Dernier point, les ostéoporomalacies. Ce sont des affections très fréquentes et je dirai même, que chez tout sujet qui a plus de 65 ans, la suspicion d'ostéoporomalacie doit toujours être envisagée. Les sujets âgés ont en effet deux raisons au moins, sinon trois, d'avoir une ostéoporomalacie. En premier lieu, l'absorption digestive de la vitamine D est moins bonne que chez un sujet adulte. En effet, les processus d'absorption de la vitamine D, liés à l'absorption des graisses, sont moins efficaces chez de tels sujets, ce qui a pu être vérifié, grâce à la vitamine D marquée. Ils ont donc besoin d'un supplément de vitamine D. En second lieu, ces patients

ont souvent une alimentation un peu déséquilibrée, pauvre en graisses ; on leur conseille en raison d'une hypercholestérolémie par exemple de manger moins de graisse, et ils font facilement un peu de carence en vitamine D. Mais il y a un dernier élément auquel on n'a pas prêté attention jusqu'ici, c'est le problème du rein. En effet, avec l'âge, la clairance de la créatinine diminue progressivement. On ne peut pas parler d'insuffisance rénale, bien entendu, mais néanmoins on est à la limite. La filtration glomérulaire diminue, et cette diminution du nombre des néphrons fonctionnels chez les sujets âgés fait que la synthèse du 1-25 hydroxycholécalférol est moins bonne. De nouveau, on a une petite carence en vitamine D ; or le 1-25 hydroxycholécalférol, s'il ne joue pas un rôle fondamental dans la minéralisation osseuse, joue un rôle dans l'absorption intestinale du calcium. Nous avons donc chez ces sujets, d'une part une petite carence en vitamine D et d'autre part un trouble d'absorption intestinale du calcium, du fait de ces deux mécanismes conjugués. Il est donc important de déceler cette ostéoporomalacie chez ces sujets âgés. D'une manière pratique, chez tous les malades de plus de 65 ans (parfois même un peu avant), que nous voyons à Henri Mondor, nous donnons volontiers, à côté du traitement de l'ostéoporose (assez banale à cet âge) de petites doses de vitamine D, en général cinq gouttes de Dédroyl, pendant deux mois consécutifs. Nous administrons ce traitement préventif avant l'hiver ou éventuellement deux fois dans l'année. Nous empêchons ainsi bien souvent l'apparition d'un trouble de la minéralisation, et la survenue de douleurs, qui ne sont pas très bien expliquées par l'ostéoporose. L'administration de cette petite quantité de vitamine D, en plus du traitement ostéoporotique fait que les malades sont beaucoup mieux, souffrent moins et cet effet est d'ailleurs beaucoup plus spectaculaire que celui du traitement de l'ostéoporose. Voilà donc comment nous envisageons le traitement de ces ostéoporoses, qui sont les plus fréquentes parmi toutes les déminéralisations osseuses (sur 100 déminéralisations osseuses, on a approximativement 70 ostéoporoses, 25 ou 28 ostéoporomalacies, 1 ou 2 ostéomalacies pures, ou éventuellement quelque chose d'autre, par exemple un myélome ou un cancer métastatique). Il faut s'attacher à bien déceler cette affection et à la traiter le plus précocement possible afin d'éviter ces complications que sont les fractures vertébrales, ou éventuellement la fracture du col du fémur.

Je voudrais terminer en disant quelques mots de la *prévention* parce qu'il est certain que l'idéal pour une affection telle que l'ostéoporose serait d'avoir une bonne prévention. Certaines mesures existent et qui peuvent être appliquées par les malades pour éviter cette ostéoporose.

La première, c'est d'avoir une bonne activité physique. L'activité physique est quelque chose d'essen-

tiel pour protéger le tissu osseux et ceci à tous les âges ; c'est ainsi que les enfants, les adolescents qui ont une bonne activité physique ont sûrement un os plus solide avec un capital calcique supérieur aux enfants qui ne font pas de sport ; de même, à l'âge adulte, chez le sujet âgé, l'activité physique est fondamentale. Il faut surtout éviter d'immobiliser les personnes âgées, ou de leur laisser porter longtemps des corsets trop rigides qui les empêchent de bouger. Il faut dans la mesure du possible, leur conseiller de garder une bonne activité, quelle qu'elle soit.

Deuxième mesure de prévention. Il faut s'assurer, que le régime calcique est suffisant. Or, il est souvent relativement déficient. Il faut conseiller à ces malades de boire du lait, du lait écrémé (dans la crème il n'y a absolument pas de calcium mais un peu de vitamine D), ou éventuellement d'absorber des fromages, et de préférence des fromages riches en calcium. Ceci est un élément très important spécialement chez le sujet âgé qui, nous l'avons vu, absorbe assez mal son calcium. Il faut donc là, renforcer la teneur du régime en calcium ; c'est une mesure diététique facile à faire. S'il existe des troubles digestifs notamment une diarrhée, il faut

les corriger. D'une manière générale, la prévention peut être réalisée par ces deux mesures, qui sont faciles à suivre. Ce sont là des règles simples d'hygiène de vie à bien respecter. Ceci est d'autant plus valable que l'on trouve chez ces sujets âgés d'autres facteurs de risques. Nous savons par exemple, que 10 p. cent de la population a un diabète calcique, une hypercalciurie idiopathique ; celle-ci peut rester latente toute la vie, être parfaitement compensée par une absorption intestinale suffisante, permettant un bilan calcique équilibré. Mais à la moindre occasion, à la suite d'un régime pauvre en calcium, ou de troubles digestifs, une décompensation apparaît, qui peut aboutir à une ostéoporose. Cette population de malades a un facteur de risque au départ ; il est donc important d'y veiller un peu plus et de conseiller ces deux mesures de règle d'hygiène de vie qui sont donc l'activité physique et un régime riche en calcium. Le jour où nous aurons suffisamment conscience que la prévention est fondamentale et que la thérapeutique, lorsque nous la faisons n'est pas entièrement satisfaisante, je crois qu'à ce moment-là nous aurons fait un grand progrès dans le traitement de nos malades ostéoporotiques.

# La place de la calcitonine dans le traitement des maladies osseuses

B. LARGE-PIET, J. VILLIAUMEY \*

(Créteil)

L'action la mieux connue de la calcitonine est d'inhiber la résorption ostéoclastique. L'emploi de cette hormone est donc en théorie justifié pour freiner la destruction osseuse lorsque celle-ci résulte d'une hyperactivité des ostéoclastes et pour prévenir les complications qu'elle détermine, c'est-à-dire la fragilité osseuse et l'hypercalcémie.

Découverte par Copp et Cameron en 1961 [15], en tant que facteur hypocalcémiant émanant du bloc thyro-parathyroïdien chez le chien, la calcitonine a vu son origine exacte démontrée par Hirsch en 1963 [38] et confirmée par Forster en 1964 [27]. Les éléments responsables de la sécrétion de cette hormone ont été identifiés par Pearse [51] comme étant les cellules parafolliculaires de la thyroïde, dispersées dans l'espèce humaine à l'intérieur de la glande et dénommées *C cells* par cet auteur. Nous savons à l'heure actuelle qu'un neuropeptide est à l'origine de la calcitonine et que les cellules qui la sécrètent proviennent du système nerveux primitif, d'où elles migrent vers leur site glandulaire définitif.

Une quinzaine au moins de calcitonines ont été identifiées, appartenant à l'homme et à différentes espèces animales. Elles forment une famille d'hormones peptidiques, composées de 32 acides aminés et possédant une grande variété de structures. Trois calcitonines seulement sont utilisées à des fins thérapeutiques, celles du porc<sup>1</sup>, du saumon<sup>2</sup> et de l'homme.

\* Service de Rhumatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRETEIL CEDEX.

<sup>1</sup> Calcitar (lab. Armour Montagu), flacons dosés à 160, 50, 25, 10 UI.  
Calsyn (lab. Armour Montagu), flacons dosés à 100, 50 UI.

<sup>2</sup> Miacalcic (lab. Sandoz), ampoules dosées à 80 UI.  
Staporos (lab. Roussel), flacons dosés à 1 UI.

## RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Un bref rappel physiologique nous paraît nécessaire, pour mieux comprendre et apprécier l'effet thérapeutique de la calcitonine. Celle-ci agit essentiellement sur l'os et accessoirement sur le tubule rénal, ainsi que sur divers autres organes.

### Action sur le tissu osseux

L'administration de calcitonine ralentit rapidement la résorption osseuse par les ostéoclastes, en inhibant à la fois le nombre et l'activité de ces cellules, ce qui se traduit par une diminution de la calcémie, de la phosphorémie et de l'hydroxyprolinurie.

Les études histologiques quantitatives confirment l'action de la calcitonine sur les ostéoclastes. Leur nombre décroît rapidement, cependant qu'apparaissent en abondance, pendant les quatre à huit premières semaines de traitement, des cellules mononuclées qui sont probablement des ostéoblastes (Rasmussen et Bordier [52]).

Le site d'action de l'hormone est encore mal connu ; il semble se produire sous son influence une augmentation de l'AMP cyclique dans les ostéoclastes. Bien que dans l'os normal la calcitonine bloque les dernières réactions biochimiques, elle ne semble pas affecter la sensibilité cellulaire à la parathormone ou aux prostaglandines PGE<sub>2</sub> (Cohn et coll. [14]).

La réduction de la calcémie qui est la propriété la plus classique et la plus spectaculaire de l'hormone se manifeste de façon d'autant plus nette que l'activité des ostéoclastes est plus intense et le renouvellement de calcium plus rapide. Ainsi, durant la croissance (Milhaud et Li Tsien Ming [49]),

lors de maladies de Paget très évolutives ou de thyrotoxicoses avec manifestations osseuses, la calcitonine peut, en inhibant les ostéoclastes, provoquer une chute importante de la calcémie quel que soit son taux initial. A l'opposé, lorsque la fonction ostéoclastique est réduite et lorsque le renouvellement du calcium est bas, la calcitonine peut n'entraîner qu'une réduction minime ou nulle de la calcémie (Bijvoet [6], Bordier [8, 9]).

Le pouvoir hypocalcémiant des calcitonines diffère en fonction de leur origine. A poids égal, la calcitonine de saumon, injectée par voie veineuse s'avère être approximativement dix fois plus efficace que les préparations d'origine humaine et cent fois plus active que celles qui sont d'origine porcine. Par ailleurs, elle paraît être la moins rapidement dégradée dans le plasma.

#### Action sur le tubule rénal

La calcitonine exerce une influence directe sur le tubule rénal, en diminuant la réabsorption du calcium, du phosphore, du sodium, du chlore et du magnésium (Ardaillou [1]).

La calcitonine de saumon semble la plus active sur la natriurèse ; celle de porc exerce des effets tubulaires plus réduits, mais encore plus marqués que ceux de la calcitonine humaine.

#### Actions diverses

D'autres sites d'action de la calcitonine sont actuellement connus ; ainsi, de faibles doses semblent inhiber l'absorption calcique intestinale, effet inversé lorsque le produit est injecté à doses supra-physiologiques.

En outre, la calcitonine possède un effet inhibiteur sur certains organes tels que le système digestif, le cœur, la vessie, les glandes salivaires, le poumon, le pancréas, le cerveau et l'antéhypophyse. Comme la synthèse de la calcitonine peut s'effectuer au sein d'un certain nombre de ces tissus, sièges de tumeurs malignes, il est permis de penser que l'hormone possède en plus de ses effets endocriniens généraux, une action régulatrice locale (paracrine) dont la plus importante est l'inhibition des fonctions cellulaires. Elle opérerait ainsi comme un neuro-transmetteur.

Par ailleurs la calcitonine semble posséder une action antalgique due au pouvoir inhibiteur qu'elle exercerait sur la synthèse des prostaglandines au niveau de la cyclo-oxygénase et du thromboxane A<sub>2</sub> ; elle déprimerait en outre l'action de l'histamine, et son pouvoir antalgique serait également en relation avec sa capacité à réduire le calcium ionisé sanguin, sachant que celui-ci augmente l'intensité des phénomènes douloureux (Twycross [59]). Par ailleurs, la calcitonine augmenterait la

synthèse des  $\beta$  endorphines sériques et agirait directement sur les récepteurs cérébraux de la douleur (Gennari [31]), dans le cadre de son pouvoir de neuro-transmission.

### APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA CALCITONINE

Les calcitonines s'utilisent exclusivement par voie parentérale. Avant d'envisager leurs indications, nous soulignerons les effets indésirables dont elles peuvent être responsables, surtout durant les trois ou quatre premières semaines de traitement.

La fréquence des incidents ou accidents varie de 10 à 40 p. cent Ils sont généralement à type de réactions vaso-motrices du visage, survenant de trente minutes à deux heures après l'injection de l'hormone. Dans certains cas, le sujet se plaint aussi de bouche sèche, avec sensation de mauvais goût, de nausées, parfois de crampes abdominales, de vomissements ou de diarrhée. Heureusement rares, des phénomènes plus inquiétants nécessitent parfois l'interruption précoce du traitement : malaise général, striction thoracique, céphalées, exceptionnelles poussées hypertensives. Des incidents locaux (prurit, érythème localisé palmo-plantaire, mauvaise résorption) ont parfois été signalés.

L'emploi de la voie sous-cutanée, le fait d'injecter le produit durant la nuit, permettraient d'éviter une part des incidents.

#### MALADIE DE PAGET

On admet généralement que le premier stade des lésions pagétiques est une augmentation de la résorption osseuse, en raison de l'hyperplasie et de l'activité anormale des ostéoclastes, entraînant secondairement une activité ostéoblastique excessive. Le renouvellement osseux s'en trouve considérablement accéléré ; l'os néoformé est à la fois hypertrophique et fragile. Les études menées à l'aide du calcium 45 permettent de mettre en évidence une importante augmentation du fonds commun calcique et de confirmer l'exagération de l'anabolisme et du catabolisme osseux (Courtris, Cayla et coll. [15]).

Aux phases d'hyperactivité squelettique durant lesquelles se manifestent de façon parallèle, mais à des degrés divers une apposition et une ostéolyse, l'une et l'autre excessives, font souvent suite des périodes de quiescence plus ou moins prolongées (Hioco [35]).

Afin d'utiliser à bon escient la calcitonine et d'éviter des traitements longs, astreignants, coûteux et inutiles, une étude préalable du potentiel évolutif

de la maladie est donc indispensable. En théorie, ne sont en effet susceptibles de profiter de l'action suspensive de l'hormone que les maladies de Paget dont la prépondérance ostéoclastique est dénoncée par l'augmentation de l'élimination urinaire du calcium<sup>1</sup> et de l'hydroxyproline<sup>2</sup> (alors qu'à l'opposé, l'élévation des phosphatases alcalines<sup>3</sup> secrétées par les ostéoblastes reflète en principe l'importance de l'ostéof ormation). Toutefois, l'emploi de la calcitonine est maintenant conçu de façon un peu plus large. Certains considèrent en effet que sa prescription relativement précoce dans le cours de la maladie peut aider à éviter certaines complications tardives.

### Indications

La calcitonine peut tout d'abord être utilisée pour freiner une poussée évolutive sévère à l'origine d'algies osseuses, de céphalées importantes, de déformations squelettiques de constitution rapide et d'une augmentation plus ou moins importante de l'hydroxyprolinurie (qui peut dépasser 600 mg/24 h), témoin fidèle de l'ostéolyse.

En enrayant le processus extensif, le traitement hormonal peut aider à prévenir certaines complications telles qu'une fracture quasi-spontanée ou le retentissement du remaniement osseux sur l'avenir fonctionnel d'une articulation adjacente, genou ou coxo-fémorale.

La calcitonine est également indiquée lorsque l'on constate, à quelques mois d'intervalles, une aggravation du remaniement radiologique de la structure des os de la base du crâne ou des vertèbres, faisant craindre des complications nerveuses. Lorsque celles-ci sont installées, elles peuvent parfois céder aux injections de calcitonine ainsi qu'en attestent plusieurs travaux, qu'il s'agisse d'une compression de divers troncs nerveux, des nerfs crâniens, tels l'auditif, de racines rachidiennes ou de la moelle elle-même (Shai [57], Chen [13]).

Evidemment avant de les traiter par l'hormone, il faut être certain que les phénomènes déficitaires neurologiques ne sont pas le fait d'une dégénérescence sarcomateuse.

Par ailleurs, en raison de son effet natriurique relatif, de son action antiarythmique (May [47]) et inotropique et surtout de son pouvoir de réduction du lit vasculaire intra-osseux et de la vitesse circulatoire, la calcitonine peut prévenir ou améliorer chez

le pagétique, une éventuelle insuffisance myocardique (De Rose [19], Shai [57]).

Le risque hémorragique inhérent à l'hypervascularisation osseuse incite nombre d'auteurs à recommander, avant d'intervenir sur l'os pagétique, un traitement de calcitonine de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, afin de prévenir de redoutables saignements per ou postopératoires (Deftos [18]).

Les formes quiescentes ou à forte prédominance constructive, les arthropathies de traduction purement mécanique sans signe d'hyperactivité osseuse, les fractures communes, ne figurent pas parmi les indications de la calcitonine. Il en va de même bien sûr de la dégénérescence sarcomateuse.

### Conduite pratique du traitement

Elle n'est pas encore parfaitement codifiée, la posologie et la durée du traitement faisant encore l'objet de divergences d'interprétation.

Il paraît utile, de toutes façons, avant d'entreprendre un traitement au long cours, d'apprécier la sensibilité du tissu osseux aux effets physiopathologiques de la calcitonine. Ceci peut se faire en mesurant l'importance de la chute de la calcémie quatre heures après l'injection de 160 UI de calcitonine porcine ou de 100 UI de calcitonine de saumon. Une chute de la calcémie supérieure à 5 mg à la deuxième ou à la quatrième heure permet de préjuger d'une bonne efficacité du produit.

#### Traitement d'attaque

La posologie à utiliser dépend de la gravité de la maladie. L'injection quotidienne d'une dose de 160 UI de calcitonine de porc ou 100 UI de calcitonine de saumon suffit habituellement pour traiter la majorité des maladies de Paget, modérément évolutives, de moyenne étendue, avec une hydroxyprolinurie aux alentours de 300 milligrammes par 24 heures. Pour traiter les formes localisées, avec hydroxyprolinurie modérément augmentée, une injection tous les deux jours paraît suffisante. Cependant, le rapport effet-dose est en pratique très important (Fournie [28]), ce qui implique la nécessité de maintenir durant le traitement d'attaque, c'est-à-dire pendant les trois ou quatre premières semaines, une posologie relativement forte, qui ne doit pas être inférieure à 80 UI (Klotz-Darnis [43]). La présence de phénomènes neurologiques nécessite des doses quotidiennes franchement plus élevées, de l'ordre de 320 UI par jour.

#### Traitement d'entretien

En fonction des résultats cliniques et biologiques, il y a lieu de réduire la fréquence des injections, par paliers successifs de trois à quatre semaines, en passant à une injection tous les deux jours,

*Rappelons quelques valeurs normales chez l'adulte*

<sup>1</sup> Calciurie de 24 h : 100 à 250 mg.

<sup>2</sup> Hydroxyprolinurie totale de 24 h : 10 à 35 mg (selon la méthode colorimétrique de Prockop et Underfriend).

<sup>3</sup> Phosphatases alcalines sériques : 20-45 UI.

puis tous les trois jours. L'évolution de l'état algique d'une part, les dosages de l'hydroxyproline urinaire et des phosphatases alcalines sériques d'autre part, constituent pour cela les meilleurs guides.

Le traitement est à poursuivre pendant au moins trois à quatre mois, certains auteurs le prolongeant plus d'une année, tant que la maladie présente encore des signes d'évolutivité et tant que semble encore s'exercer l'efficacité de la calcitonine.

L'effet bénéfique maximum est en général atteint durant les six à douze premiers mois (Wallach [61], Avramides [4]), le traitement ultérieur n'ayant pour but que de le consolider.

### Critères d'efficacité et les éléments de surveillance

L'action de la calcitonine est jugée sur la diminution ou la régression des douleurs osseuses, qui se dessine dans les cas favorables, c'est-à-dire chez 80 p. cent des patients environ, dès les premières semaines du traitement.

Lors des injections initiales, le malade se plaint parfois d'une recrudescence algique dans les territoires pagétiques. Mais ce phénomène n'est que transitoire et de signification douteuse.

Les dosages mensuels, puis trimestriels, de l'hydroxyproline urinaire et des phosphatases alcalines sériques, constituent par ailleurs, les meilleurs éléments biologiques d'appréciation. La baisse de l'hydroxyprolinurie s'amorce dès la première ou deuxième semaine ; elle se poursuit plus lentement durant les deux premiers mois, n'atteignant que rarement les chiffres normaux. Le taux des phosphatases alcalines commence à diminuer avec un certain retard par rapport à celui de l'hydroxyprolinurie. Ce phénomène s'amorce généralement après deux à quatre semaines, avec d'autant plus de lenteur que le taux initial était plus élevé.

Une radiographie centrée sur la périphérie d'une lésion osseuse, le cliché agrandi d'un segment diaphysaire, peuvent être répétés périodiquement, mais n'ont de signification que s'ils peuvent être renouvelés dans des conditions techniques identiques. Il en va de même de la scintigraphie osseuse.

### Résultats du traitement

Ils concernent surtout les signes fonctionnels. Dans les cas favorables, les algies osseuses, notamment les céphalées (Rubens-Duval [56]), diminuent ou s'amendent dès les premières semaines de traitement. La température cutanée, en regard des lésions pagétiques les plus superficielles, peut également s'abaisser et la thermographie se normaliser, un tel phénomène étant le reflet de l'amélioration des perturbations vasculaires de la maladie (Fournie [29]). Une amélioration non négligeable

est parfois obtenue en quelques jours ; mais le plus souvent des délais plus importants sont nécessaires. Kanis [42] recommande d'interrompre le traitement lorsqu'aucun résultat n'est obtenu après treize semaines.

Les troubles neuro-sensoriels régressent de façon moins nette. L'effet de la calcitonine sur l'hypoacousie est loin d'être constant (Gaucher [30]) ; mais quelques améliorations éparses, parfois seulement subjectives, ont été effectivement signalées (Moffat [50], Darnis [17]).

Certains auteurs font état de régressions partielles ou totales de compressions radiculaires ou médullaires, ou du déficit de certains nerfs crâniens tels le facial ou les oculo-moteurs (Shai [57], De Rose [21], Wallach [61]). L'amélioration des troubles neurologiques est quelquefois trop rapide pour qu'on puisse l'attribuer à un remodelage du tissu osseux ; un tel résultat pourrait être le fait de la diminution du débit sanguin et de l'hypervascularisation de l'os et des tissus adjacents. D'autre part, il serait dangereux de s'obstiner à traiter les phénomènes neurologiques par la calcitonine, si elle ne les améliorerait pas rapidement, car on risquerait de laisser passer l'heure opportune d'un geste neurochirurgical tel qu'une laminectomie décompressive ou la libération d'un tronc nerveux (Larget-Piet [46]). Rappelons à nouveau que l'état cardiovasculaire des pagétiques peut être grandement amélioré par la calcitonine. De franches régressions de troubles coronariens avec phénomènes d'ischémie ont été signalées (May [47]).

L'arrêt du remaniement osseux peut se traduire sur les clichés par la stabilisation du diamètre diaphysaire. La régression des altérations de la structure radiologique de l'os, avec reminéralisation des zones de résorption, disparition de l'aspect fibrillaire de la corticale et néoformation d'un os plus dense et plus homogène, est très rare. Elle doit être interprétée avec prudence sachant que l'incidence des clichés n'est souvent pas superposable d'une série à l'autre. Plus sensibles que l'examen radiographique, la comparaison des images scintigraphiques effectuées à plusieurs mois d'intervalle peuvent permettre d'apprécier par comparaison l'efficacité du traitement entrepris, à condition toutefois d'être enregistrées dans des conditions techniques identiques, ce qui ne va pas toujours sans difficulté.

Aucune guérison radiologique véritable n'a été rapportée, sauf de façon très exceptionnelle chez quelques pagétiques soumis à un traitement au long cours par la calcitonine synthétique humaine (Woodhouse [64, 65], Doyle [24], Whyte [63]).

Par contre l'aspect histologique de l'os vérifié par ponction biopsie, se modifie souvent de façon appréciable : le nombre des ostéoclastes et celui

de leurs noyaux diminue fortement, alors que celui des ostéoblastes s'accroît. Les bordures ostéoïdes paraissent plus larges et la minéralisation semble meilleure. L'os superficiel formé durant le traitement hormonal présente une structure lamellaire régulière qui tranche avec l'allure en mosaïque des travées profondes (Rubens-Duval et Kaplan [56]).

Des modifications biologiques peuvent se produire avec une intensité variable, sans parallélisme évident avec les résultats cliniques obtenus. L'hydroxyprolinurie et la phosphatasémie diminuent rarement de façon suffisante pour atteindre des valeurs normales et s'y maintenir après l'arrêt du traitement. A l'opposé, des phénomènes d'échappement biologique sont assez fréquents avec réascension progressive de l'hydroxyprolinurie et des phosphatases alcalines, en dépit de la poursuite de la thérapeutique.

Un aspect intermédiaire, dit en plateau, n'est pas exceptionnel. Il ne semble pas en rapport avec une insuffisance de la posologie, car l'augmentation de celle-ci n'entraîne que dans un quart des cas une nouvelle réduction des paramètres biologiques, même si l'injection de la calcitonine induit encore une hypocalcémie immédiate (Hosking [39]); de plus ce phénomène de plateau biologique ne correspond pas obligatoirement à un échec thérapeutique. Il pourrait être le reflet du remodelage osseux nécessaire à la formation de tissu normal (De Rose [19]).

Lors des traitements prolongés, le taux de parathormone circulante tend à augmenter et son rythme circadien se modifie. Sa concentration sanguine n'atteint cependant pas celle que l'on observe au cours des hyperparathyroïdies secondaires (Dube [25]). La réaction parathyroïdienne secondaire à l'hypocalcémie induite par la calcitonine, ne semble pas retentir sur l'activité de celle-ci. Les phénomènes de rebond biologique ou de plateau et les cas de résistance clinique ne sont probablement pas le fait d'un tel phénomène (Singer [58]).

Des anticorps anticalcitonine sont détectés dans environ 60 p. cent des sérums de malades traités plus de quatre mois par la calcitonine de porc et chez 30 à 50 p. cent de ceux ayant reçu de la calcitonine de saumon. Il n'est pas sûr qu'ils soient la cause d'une résistance à la thérapeutique. Cependant Haddad et Caldwell [33] ont noté une relation entre la présence d'anticorps neutralisants, la disparition de la réponse hypocalcémique à la calcitonine et la réascension des phosphatases alcalines sériques. De Rose [20] par contre estime que les phénomènes de rebond biologique surviennent dans la moitié des cas en l'absence d'anticorps décelables.

## OSTÉOPOROSE

Les états ostéoporotiques pouvant tirer bénéfice de l'emploi de la calcitonine sont de nature et d'évolutivité variables.

### **Ostéoporose commune de la ménopause et de la sénescence**

Le traitement de l'ostéoporose primitive doit tendre à rétablir l'équilibre entre la résorption osseuse qui est excessive et la néoformation qui est relativement insuffisante. La calcitonine peut s'y montrer utile en freinant l'activité ostéolytique. Son utilisation est d'autant plus justifiée qu'il existe chez la femme, spécialement après la ménopause, une diminution progressive de sa sécrétion.

Toutefois, on sait que l'ostéoporose passe par des phases de quiescence et d'inactivité parfois fort longues, entrecoupées d'aggravations imprévisibles. Comme la calcitonine n'agit que faiblement sur l'os porotique lorsque son taux de renouvellement calcique est bas, ses effets thérapeutiques varient grandement ici en fonction du stade évolutif de la maladie.

Les douleurs osseuses sont donc soulagées de façon fort inégale. Certains auteurs (Bloch-Michel [7], Milhaud [48], Baud [5]) signalent une action antalgique nette et durable dès la deuxième semaine de traitement. Mais la majorité des expérimentateurs font état de résultats décevants.

Les paramètres biologiques, tels que la calciurie et l'hydroxyprolinurie, ne se modifient que de façon inconstante et peu significative (Kuntz [45], Hioco et Del Pozo [37]).

L'ostéof ormation n'est guère modifiée et diminue même après plusieurs semaines de traitement (Hioco et Bordier [36], Kuntz [45]). Les surfaces de résorption osseuse paraissent moins importantes, bien que le nombre des ostéoclastes ne soit pas significativement abaissé.

La posologie reste à déterminer. Certains auteurs (Bloch-Michel et Milhaud [7]) signalent avoir obtenu une nette sédation des algies et une amélioration de la balance calcique en injectant une UI de calcitonine de porc trois fois par semaine, les effets de ce traitement s'étant montré pour ces auteurs moins convaincants lors des ostéoporoses cortisoniques. A l'opposé, d'autres travaux font état d'améliorations notables grâce à des posologies plus importantes (1 unité UI/kg, voire 200 UI/). Cependant le risque n'est pas nul alors d'induire une hyperparathyroïdie secondaire, contrecarrant ainsi l'effet de la calcitonine en exacerbant la résorption ostéoclastique (Jowsey [41]).

En fait, l'action de la calcitonine est discrète dans la plupart des ostéoporoses post ménopau-

siques. Peut-être faudrait-il, comme l'a suggéré Renier [54], sélectionner par un test d'hypocalcémie provoquée par la calcitonine les malades susceptibles de répondre à cette thérapeutique. Cependant, l'administration séquentielle d'agents anti-ostéolytiques et d'agents capables de stimuler l'activité ostéoformatrice, afin d'obtenir de façon durable un bilan calcique positif, semble d'une efficacité plus prometteuse que l'utilisation de la calcitonine seule.

Ainsi, Rasmussen et coll. [53] préconisent-ils d'injecter 50 UI de calcitonine pendant six jours toutes les trois semaines, et de faire prendre du phosphore à raison de 500 milligrammes par jour pendant six mois. Par rapport à une population témoin recevant seulement de la calcitonine, apparaissent une augmentation significative du volume trabéculaire osseux et un accroissement de 85 p. cent des surfaces de formation osseuse sans changement du nombre des ostéoclastes ni de l'étendue des surfaces osseuses de résorption.

Kuntz et coll. [44], utilisant selon une méthode séquentielle comparable et en double aveugle, la calcitonine de saumon et le phosphore associé à du magnésium, ont obtenu des résultats comparables aux précédents.

D'autres auteurs, tels Wallach et coll. [62] font état d'une amélioration des algies rachidiennes chez trois quarts de leurs quarante-cinq patients traités durant dix à vingt-neuf mois par la calcitonine de saumon associée à un gramme de calcium par jour.

#### **Ostéoporose idiopathique de l'adulte**

Les effets de la calcitonine semblent plus probants sur l'ostéoporose idiopathique du sujet jeune, au cours de laquelle existe une composante hyperostéolytique, ainsi qu'en témoignent une élévation de l'hydroxyprolinurie et une ostéoclastose marquée (Hioco et Bordier [36]). Ceci est à rapprocher des résultats favorables signalés par Milhaud [48] dans le traitement de la maladie périodontale que caractérise une résorption ostéoclastique importante.

#### **Ostéoporose algique des syndromes algodystrophiques**

Eisinger et coll. [26] ont rapporté en 1973 les dix premiers cas d'algodystrophie traités par la calcitonine. L'intérêt de celle-ci paraît réel dans le traitement des algodystrophies des membres d'apparition récente et de l'ostéoporose qui les accompagne souvent.

Le mécanisme de son action n'est pas parfaitement clair. Outre son effet antiostéolytique, l'hormone semble posséder une influence sur la vaso-

motricité expliquant probablement son action assez souvent brillante et rapide sur l'œdème des parties molles au stade initial de la maladie. La posologie et la durée du traitement doivent être adaptées à l'intensité des phénomènes douloureux et fluxionnaires ainsi qu'à leur tendance évolutive. En pratique, le schéma thérapeutique peut comporter l'injection quotidienne d'une ampoule de calcitonine de porc dosée à 160 UI ou d'une ampoule de calcitonine de saumon à 100 UI pendant quinze à vingt jours, suivie de trois injections par semaine durant trois semaines environ et d'un traitement d'entretien de plusieurs mois à raison de deux injections hebdomadaires.

Dans les cas les plus favorables et surtout au début de la maladie est constatée en quelques jours une amélioration des douleurs, puis du gonflement et de l'enraidissement articulaire (Doury, Pattin [23]). L'effet antalgique se fait sentir même si l'ostéolyse est minime (Vignon [60]). La régression du syndrome ostéoporotique sous-jacent est plus longue à obtenir. Cependant la reminéralisation de l'os moucheté paraît plus rapide que si on l'abandonne à elle-même.

#### **Ostéoporoses diverses**

D'autres syndromes osseux sont susceptibles de bénéficier de la calcitonine. Son emploi dans l'*ostéogénèse imparfaite* peut entraîner en trois mois une chute importante et persistante de l'hydroxyprolinurie, de la calciurie et de la phosphaturie (Goldfield [32]). D'autres travaux, encore peu nombreux, permettent d'espérer une amélioration de la fragilité osseuse, se traduisant surtout par une diminution du nombre des fractures et une accélération de leur consolidation, et de façon moins probante par une amélioration de la densité osseuse sur les clichés (Castells [12]).

### **HYPERCALCEMIES**

La calcitonine est utilisée depuis un grand nombre d'années afin de lutter contre les crises hypercalcémiques sévères, secondaires dans la grande majorité des cas à un processus malin, cancer métastatique ou myélome. Son intérêt est renforcé par son absence d'effet néphrotoxique et par son action antalgique (cf. infra) sur les métastases osseuses.

L'expérience montre que l'effet hypocalcémiant de l'hormone ne dépend pas du taux initial de la calcémie, mais est proportionnel à l'importance de la résorption ostéoclastique. Dans les processus malins, celle-ci est de mécanisme complexe, sous la dépendance de substances secrétées pour la plupart par les cellules néoplasiques, un facteur activant les ostéoclastes, une ostéolysine telle qu'un

analogue de la parathormone, la prostaglandine E2, récemment isolée dans certains cancers du sein.

Administrée à fortes doses, 2 à 8 UI/kg/j, ou à doses plus modérées, entre 50 et 150 UI/j (Hioco [34]), par voie intramusculaire ou intraveineuse, la calcitonine se montre assez souvent capable de corriger efficacement un état d'hypercalcémie grave. En quelques jours la calcémie peut revenir et demeurer à des chiffres normaux. Mais la correction obtenue n'est le plus souvent qu'incomplète et fugace. La calcitonine ne permet que rarement d'obtenir à elle seule la régression durable d'une hypercalcémie maligne. En pratique elle constitue cependant un adjuvant utile aux autres thérapeutiques couramment utilisées dans ces circonstances, telles que la réhydratation, les corticoïdes et parfois le phosphore.

La calcitonine est également indiquée dans de rares cas d'hyperparathyroïdie primitive. Elle permet de juguler une poussée d'hypercalcémie aiguë qui contre-indique momentanément l'abord chirurgical des parathyroïdes. Lors des récurrences de cancer des parathyroïdes, la calcitonine associée aux corticoïdes obtient fréquemment une réponse favorable mais malheureusement de courte durée (Au [3]). Signalons enfin que des hypercalcémies de toute nature ont pu être efficacement traitées par la calcitonine, qu'il s'agisse d'hypercalcémies secondaires à une intoxication vitaminique D (Buckle [10]) ou à une thyrotoxicose, ou d'hypercalcémies idiopathiques infantiles (Job et Milhaud [40]).

#### CERTAINS ÉTATS ALGIQUES

En raison de certaines propriétés physiopathologiques que nous avons citées plus haut, la calci-

tonine semble posséder une action antalgique, non seulement sur les métastases osseuses lytiques avec ou sans hypercalcémie, mais également sur les localisations secondaires condensantes, ainsi qu'en font foi un certain nombre de travaux récents (Campilla [11], Arlet [2]). Un tel pouvoir confère à la calcitonine un intérêt, tant pharmacologique que clinique, insoupçonné il y a quelques années.

#### CONCLUSION

Ainsi, depuis sa découverte par Copp et Cameron en 1961, la signification physiologique de la calcitonine s'est précisée, et ses indications thérapeutiques se sont étendues. Outre sa faculté d'inhiber les ostéoclastes, elle semble posséder un effet antalgique non négligeable et le pouvoir d'inhiber de nombreuses sécrétions tant exocrines qu'endocrines.

Cependant son utilisation principale demeure à l'heure actuelle le traitement des maladies osseuses à composante ostéolytique et tout particulièrement la maladie de Paget en phase d'évolutivité. Au cours des ostéoporoses évolutives, on peut raisonnablement attendre un bénéfice de l'emploi de la calcitonine, surtout si on lui associe d'autres agents thérapeutiques, tels que le phosphore, le calcium et pour certains la vitamine D ou le fluor. Son efficacité sur les phénomènes vaso-moteurs et douloureux de l'algodystrophie n'est pas toujours majeure. La calcitonine semble enfin une des armes thérapeutiques susceptibles de réduire une crise hypercalcémique, malheureusement de façon trop souvent transitoire pour qu'elle soit utilisée sans recourir conjointement à d'autres médicaments.

#### RÉFÉRENCES

1. Ardaillou R., Vuagnat P., Milhaud G., Richet G. — Effets de la thyrocalcitonine sur l'excrétion rénale des phosphates, du calcium et des ions H<sup>+</sup> chez l'homme. *Nephron*, 1967, 4, 298.
2. Arlet Ph., Duffaut M., Gaillemain C., Le Tallec Y. — Traitement par la calcitonine des métastases osseuses condensantes. *Nouv. Presse méd.* 1977, 41, 3-12.
3. Au W.Y.W. — Calcitonin treatment of hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *Arch. int. Med.*, 1975, 135, 1594-1597.
4. Avramides A., Flores A., De Rose J., Wallach S. — Paget's disease of the bone: observations after cessation of long term synthetic salmon calcitonin treatment. *J. Clin. endocrinol.*, 1976, 42, 459-463.
5. Baud C.A., De Siebenthal J., Langer B., Tupling M.R. and Mach R.S. — The effects of prolonged administration of thyrocalcitonin in human senile osteoporosis. *In: calcitonin, Proc. second Intern. Symposium 1969*, pp. 540-546. Londres, Heinemann Medical Books, 1970.
6. Bijvoet O.L.M., Vander Sluys Veer J., Jansen A.P. — Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis or hypercalcemia. *Lancet*, 1968, 1, 876-881.
7. Bloch Michel H., Milhaud G., Coutris G., Waltzing P., Charret A., Morin Y., Verger D., Dussart N. — Traitement au long cours de l'ostéoporose par la thyrocalcitonine. *Rev. Rhum.*, 1970, 37, 629-638.
8. Bordier Ph., Caulin F., Sèze S. de. — Physiologie, métabolisme et pharmacologie de la calcitonine chez l'homme. *In: Actualité Rhumatologique 1972*. Paris, Expansion Scientifique Française, 1973, 261-269.
9. Bordier Ph., Hioco D., Tun-Chot S. — Calcitonin: Acute effects upon serum calcium, urinary hydroxyprolin excretion and osteoclasts in man. *In: calcitonin, Proc. second Intern. Symposium 1969*, pp. 339-347. Londres, Heinemann, Medical Books, 1970.
10. Buckle R.M., Gamlen T.R., Pullen I.M. — Vitamin D Intoxication treated with porcine calcitonin. *Br. Med. J.*, 1972, 3, 205-207.
11. Campilla C. — Traitement par la calcitonine des métastases osseuses. *Nouv. Presse méd.*, 1977, 33, 8-10.
12. Castells S., Colbert C., Chakrabarti C., Bachtell R.S., Kassner E.G., Yasumura S. — Therapy of osteogenesis imperfecta with synthetic salmon calcitonin. *J. Pediatr.*, 1979, 95, 807-811.
13. Chen J., Rhee R.S.C., Wallach S., Avramides A., Flores A. — Neurological disturbances in Paget's disease of bone: response to calcitonin. *Neurology*, 1979, 29, 448-457.
14. Cohn D.V., Kent G.N., Jilka R.L. — Site fonctionnel d'action de la calcitonine sur la résorption osseuse ostéoclastique. *In: calcitonin in 1980*, pp. 91-101. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981.
15. Copp D.H., Cameron E.C. — Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. *Science*, 1961, 134, 2038-2039.
16. Coutris G., Cayla J., Rondier J., Talbot J.N., Bonvarlet J.P., Milhaud G. — Analyse des perturbations des voies principales du métabolisme calcique dans la maladie de Paget. Effet de l'administration de calcitonine. *Rev. Rhum.*, 1975, 42, 759-767.
17. Darnis F., Klotz H.P., Delorme M.I. — Contribution à l'utilisation thérapeutique de la calcitonine. Hormones et calcium. *In: Problèmes actuels. Endocr. nut.*, 1971, 15, 233-240.

18. Deftos L.J., Flirst B.P. — Calcitonin as a drug. *Ann. intern. Med.*, 1981, 95, 192-197.
19. De Rose J., Avramides A., Baker R.K., Wallach S. — Treatment of Paget's disease with calcitonin. *Semin. drug. treat.*, 1972, 2, 51-55.
20. De Rose J., Singer F.R., Avramides A., Flores A., Dziadiw R., Baker R.K., Wallach S. — Response of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins. Effects of long term treatment. *Am. J. Med.*, 1974, 56, 858-866.
21. Doury P., Dirheimer Y., Pattin S. — *Algodystrophy*. Berlin, Spinger Verlag, 1981.
22. Doury P., Pattin S., Delahaye R.P., Metges P.J., Batisse R. — La calcitonine dans le traitement des algodystrophies. *Nouv. Presse méd.*, 1975, 35, 2527-2528.
23. Doyle F.H. — Healing of bones in juvenile Paget disease treated by human calcitonin. *Br. J. Radiol.*, 1974, 47, 9-15.
24. Dube W.J., Goldsmith R.S., Arnaud S.B., Arnaud C.B. — *Hyperparathyroidism secondary to long term therapy of Paget's disease of bone with calcitonin. Proceedings of the fourth parathyroid conference*, pp. 113-118. Amsterdam, Excerpta Medica, 1972, 113-118.
25. Eisinger J.B., Acquaviva P., d'Omezon Y., Recordier A.M. — Traitement des algodystrophies par la calcitonine; résultats préliminaires. *Marseille Med.*, 1973, 110, 373-376.
26. Forster G.V., Baghdiantz A., Kumar M.A., Slack E., Soliman H.A., Mac Intyre I. — Thyroid origin of calcitonin. *Nature*, 1964, 202, 1303-1305.
27. Fournie A. — Traitement de la maladie de Paget par la thyrocalcitonine (TCT) dans la maladie osseuse de Paget. In: *1<sup>er</sup> colloque de pathologie locomotrice. Montpellier 1974*, pp. 230-236. Paris, Merck Sharp et Dohme, 1974.
28. Fournie A. — Traitement de la maladie de Paget par la calcitonine. *Rev. méd. Toulouse*, 1977, 11, 655-684.
29. Gaucher A., Wayoff W., Poureil J., Barthel J.P. — Surdité et maladie de Paget. *Rev. Rhum.*, 1975, 42, 595-599.
30. Gennari C. — La calcitonine et les métastases néoplasiques osseuses. In: *calcitonin 1980*, pp. 301-311. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981.
31. Goldfield E.B., Braiker B.M., Prendergast J.J., Kolb F.O. — Synthetic salmon calcitonin treatment of Paget's disease and osteogenesis imperfecta. *JAMA*, 1972, 227, 1127-1129.
32. Haddad J., Caldwell J.G. — Calcitonin resistance and immunologic studies in subjects with Paget's disease of bone treated with porcine and salmon calcitonins. *J. clin. inv.*, 1972, 51, 3133-3141.
33. Hioco D. — Effets métaboliques et thérapeutiques de la calcitonine. In: *Simposi Internazionali sul metabolismo dell'acqua e degli elettroliti. Sienne. 1972*, pp. 339-350. Sienne, Grafiche Heini, 1972.
34. Hioco D. — Introduction physiopathologique au traitement de la maladie de Paget. In: *La maladie de Paget. Symposium International. Saint-Paul-de-Vence 1973*, pp. 193-195. Paris, Armour Montagu, 1974.
35. Hioco D., Bordier Ph., Miravet L., Denys H., Tun/Chot S. — Prolonged administration of calcitonin in man: biological, isotopic and morphological effects. In: *calcitonin 1969. Proc. second Intern Symposium 1969*, pp. 514-521. Londres, Heinemann Medical Books, 1970.
36. Hioco D., Del Pozo E., Bordier Ph., Miravet L., Tun/Chot S. — Effects of synthetic salmon calcitonin on calcium metabolism and bone morphology in post menopausal osteoporosis. In: *9th european Symposium on calcified tissues, 1972. Baden, 1972*.
37. Hirsch P.F., Gautier G., Munson P.L. — Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology*, 1963, 73, 244-255.
38. Hosking D.J., Bijvoet O.L.M. — The treatment of Paget's disease of bone with calcitonin. *Neth. J. Med.*, 1975, 18, 53-57.
39. Job J.C., Milhaud G., Gorce F., Boigne J.M., Rossie H. — Hypercalcémie bénigne (type Lightwood) chez des jumeaux. Effets de la thyrocalcitonine. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1966, 23, 643-652.
40. Jowsey J., Riggs B.L., Goldsmith R.S. — Effets de prolonged administration of porcine calcitonin in post menopausal osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol.*, 1971, 33, 752-758.
41. Kanis J.A., Horn D.B., Scott R.D., Strong J.A. — Treatment of Paget's disease of bone with synthetic salmon calcitonin. *Br. Med. J.*, 1974, 3, 727-731.
42. Klotz H.P., Darnis F., Delorme M.L. — Traitement de 60 pagétiques par la calcitonine. In: *La maladie de Paget, Symposium International, Saint-Paul-de-Vence 1973*, pp. 314-315. Paris, Armour Montagu, 1974.
43. Kuntz D., Bordier Ph., Miravet L., Marie P., Auquier L., Eisinger J.B., Argemi B., Gueris J., Julien A., Caulin F., Rasmussen H. — Traitement de l'ostéoporose commune par l'association calcitonine de saumon, phosphore, magnésium. In: *Journée rhumatologique sur le thème les ostéoporoses - la calcitonine 1982*, pp. 33-36. Paris, Armour-Montagu, 1982, 33-36.
44. Kuntz D., Teyssedou J.P., Amouroux J., Bordier Ph., Ryckewaert A. — Résultat du traitement prolongé de l'ostéoporose commune par la calcitonine de porc. *Rev. rhum.*, 1973, 40, 565-571.
45. Larget-Piet B. — Traitement de la maladie de Paget par la Calcitonine. *Encycl. Med. Chir., Appareil Locomoteur*, 1974, 14023, R10, 1-2.
46. May V., Meignan S. — Les manifestations cardio-vasculaires de la maladie de Paget. *Rev. Rhum.*, 1975, 42, 555-561.
47. Milhaud G. — The therapeutic use of calcitonin in bone and tooth disorders. *Bull. Ligue int. Rhum.*, 1973, 3, 177-184.
48. Milhaud G., Li Tsien-Ming, Nesralla H., Moukhtar M.S., Perault-Staur A. — Studies on the mode of action and the therapeutic use of thyrocalcitonin. In: *Calcitonin 1967, Proc. Symposium on Thyrocalcitonin and C. cells 1967*, pp. 347-360. Londres, Heinemann Medical Books, 1968, 347-360.
49. Moffat W.H., Morrow J.D., Simpson N. — Effects of calcitonin therapy in deafners associated with Paget's disease of bone. *Br. Med. J.*, 1974, 4, 203.
50. Pearce A.G.E. — The cyto chemistry of the thyroid C. cells and their relationship to calcitonin. *Proc. roy. Soc. London*, 1966, B, 164, 478-487.
51. Rasmussen H., Bordier Ph. — The cellular basis of metabolic bone disease. *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 25-32.
52. Rasmussen H., Bordier Ph., Marie P. — Effect of combined therapy with phosphate and calcitonin on bone volume in osteoporosis. *Metab. Bone Dis.*, 1980, 2, 107-111.
53. Renier J.C., Bernat M., Bregson Ch., Gallois Y., Rebel A., Basle M., Auvinet B., Pitois M. — Le test d'hypocalcémie provoquée par la calcitonine chez le sujet normal et chez des sujets atteints d'ostéoporose ou de maladie de Paget. *Rev. Rhum.*, 1975, 42, 731-737.
54. Rubens-Duval A. — Intervention au cours de la table ronde sur le traitement de la maladie de Paget. In: *La maladie de Paget. Symposium International Saint-Paul-de-Vence 1973*, p. 320. Paris, Armour Montagu, 1974.
55. Rubens-Duval A., Kaplan G. — Traitement de la maladie de Paget par la calcitonine de porc à doses fortes. In: *Entretiens de Bichat - Médecine 1973*, pp. 493-496. Paris, Expansion Scientifique Française, 1973.
56. Shai F., Baker R.K., Wallach S. — The clinical and metabolic effects of porcine calcitonin Paget's disease of bone. *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 1927-1940.
57. Singer F.R., Neer R.M., Goltzman D., Krane S.M., Potts J.T. — Treatment of Paget's disease of bone and hypercalcaemic with Salmon calcitonin. In: *Endocrinology 1973, Proc. fourth Intern. Symposium, London 1973*, pp. 397-408. Londres, Heinemann Medical Books, 1974.
58. Twycross R.G. — Bone pain in advanced cancer. *Topics in Ther.*, 1978, 4, 94-110.
59. Vignon E., Chapuy M.C., Courpron P., Colcombet P., Meunier P. — Effets cliniques et biologiques de la calcitonine synthétique de saumon dans les algodystrophies des membres. *Lyon méd.*, 1977, 237, 291-295.
60. Wallach S., Avramides A., Flores A., Chen J.R., De Rose J., Baker R.K., Dziadiw R., Singer R. — Initiation and long term treatment of Paget's disease of bone with calcitonin. In: *La maladie de Paget. Symposium International, Saint-Paul-de-Vence 1973*, pp. 247-263. Paris, Armour Montagu, 1974.
61. Wallach S., Cohn S.H., Atkins H.L., Ellis K.J., Kohberger R., Aloia J.F., Zanzi I. — Effect of salmon calcitonin on skeletal mass in osteoporosis. *Curr. Ther. Res.*, 1977, 22, 556-572.
62. Whyte M.P., Murphy W.A., Haddad J.G., Avioli L.V. — Arrêt et guérison de la maladie osseuse ostéolytique de Paget par le traitement à la Calcitonine humaine synthétique: documents radiographiques. In: *Calcitonin in 1980*, pp. 238-246. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981.
63. Woodhouse N.J.Y., Glen A.C.A., Joplin C.F., Mac Intyre I. — Healing of the bone in juvenile Paget's disease treated by human calcitonin. *Br. J. Radiol.*, 1974, 47, 1-8.
64. Woodhouse N.J.Y., Joplin G.F., Mac Intyre I., Doyle F.H. — Radiological regression in Paget's disease treated by human calcitonin. *Lancet*, 1972, II, 992-994.

# DES SOURCES D'ENERGIE POUR UNE SANTÉ DE FER.

**EUROTHERMES**   
PYRENEES/OCEAN

**CAUTERETS**

ORL  
*Voies respiratoires*

La montagne  
sauvage

**CAPVERN**

*Reins, Foie,  
vésicule biliaire  
nutrition*

Douceur  
des plaines

**ROCHFORT**

SUR MER  
*Rhumatismes  
Peau, veines*

Le souffle de  
l'océan

***la nature, c'est aussi votre équilibre.***

EUROTHERMES - 5, rue St Augustin, 75002 PARIS

# Vie des stations

## CONTREXEVILLE

La station de Contrexéville reçoit depuis toujours, outre les patients souffrant d'affections néphrologiques, une clientèle de goutteux, d'obèses, de sujets atteints de troubles métaboliques : hyperlipidémie, hyperuricémie, hyperglycémie.

L'apparition des hypo-uricémiants majeurs a quelque peu réduit la clientèle des goutteux. La clientèle de sujets venus pour des troubles de la nutrition s'est cependant largement accrue au cours de ces dernières années, notamment après la mise en œuvre d'une formule nouvelle. Celle-ci, baptisée « forfait ligne », comporte des séjours de 10 jours, ayant pour objectif essentiel d'initier à une cure d'amai-grissement des sujets préoccupés par un embonpoint plus ou moins important.

Ce séjour s'effectue bien entendu sous un contrôle médical adapté à chaque cas.

La nécessité primordiale d'une éducation diététique correcte a mené à la réalisation effective, dans la quasi-totalité des hôtels, de menus répondant à cette exigence. Une diététicienne garde un contact régulier avec les hôtels, assure des exposés collectifs (par petits groupes) et dirige des cours pratiques (avec la réalisation de repas par les curistes eux-mêmes).

Outre les soins habituellement pratiqués à l'établissement thermal, la station propose, spécialement (mais non exclusivement) pour ces forfaits, un ensemble d'activités : séances collectives de jogging et de gymnastique, parcours de santé, promenades organisées quotidiennement à pied ou en bicyclette, sports divers, séances régulières de relaxation, initiation au yoga.

Ces diverses activités ne sont jamais mises en œuvre systématiquement, mais en fonction de chaque cas. Elles

forment un tout avec la cure de diète et la diététique. Leur efficacité, notamment dans le traitement de l'obésité, tient pour une grande part à leur conjugaison. Notion essentielle : les perspectives à moyen et à long terme l'emportent sur la recherche d'un résultat spectaculaire immédiat, le but poursuivi étant bien souvent une modification du genre de vie.

L'établissement thermal a modernisé ses installations et la société des eaux a créé un centre de soins thermaux supplémentaire dans un de ses hôtels.

L'équipement hôtelier s'est perfectionné. Malgré sa taille relativement modeste, la station compte aujourd'hui 4 hôtels \*\*\*, 5 hôtels \*\*, sans compter de nombreux hôtels \* et un camping \*\*\*.

Les possibilités de distractions ont été élargies par la rénovation du casino, par la création toute récente d'une magnifique maison de la culture et des loisirs et par l'engagement d'animateurs par la municipalité.

Ces efforts conjugués de tous ont été récompensés. Cette formule forfaitaire, notamment, a connu un beau succès, attirant 653 personnes en 1979, 1 300 en 1980, 2 000 en 1981, 2 300 en 1982. Ses résultats sur le plan médical ont été satisfaisants. Parmi les nouveaux venus, certains, assez nombreux, renouvellent leur séjour à la station au cours de plusieurs saisons consécutives.

Cette nouvelle clientèle, dans l'ensemble plus jeune que la clientèle traditionnelle, a contribué à modifier dans un sens favorable l'ambiance de la station.

Ainsi, en marge du thermalisme traditionnel (et à côté de lui), cette expérience contrexévilloise semble démontrer la possibilité d'élargir le champ d'action d'une station en s'adressant à un public plus large et en faisant appel à des formules plus souples, bien adaptées aux besoins actuels.

J.F.

## BAINS-LES-BAINS

En novembre 1981 disparaissait le Président Directeur Général des Etablissements thermaux de Bains-les-Bains, Monsieur Jean Mathieu, après 52 ans de direction.

Bien entendu, ces 52 ans ont vu se succéder des périodes fort diverses, surtout fonction des événements majeurs qui ont marqué la vie de la France.

La guerre de 1939-1945, en particulier, entraîna une disparition presque complète de la fréquentation de la station.

Cependant, dès 1950, le nombre des curistes de l'immédiat avant-guerre était à nouveau atteint et depuis lors la fréquentation de la station a augmenté très régulièrement jusqu'à plus que quadrupler vers 1968.

Depuis lors, on peut dire que le nombre de curistes fréquentant la station est à peu près resté stationnaire, avec des variations minimales de plus ou en moins d'une année à l'autre.

C'est donc cette situation qu'ont trouvée, au décès de Monsieur Jean Mathieu, son fils, le Docteur Jean-Paul Mathieu, nouveau Président Directeur Général de la station et le Docteur Jacqueline Mathieu, Directeur Général de l'Etablissement thermal.

Après une année d'étude, d'observation et de réflexion, ils ont décidé de jouer la carte de la promotion et du développement ; de parier sur l'avenir de Bains-les-Bains.

La rénovation de la station a donc été décidée et matérialisée par un très important effort d'investissement qui comporte dès cette année une modernisation des deux établissements thermaux, la rénovation et le développement des installations du « Robinet de Fer » qui constituent le traitement spécifique de l'artérite à Bains-les-Bains, tous travaux qui seront entièrement effectués pour l'ouverture de la saison 1983, de même qu'une installation moderne d'extraction de la vapeur d'eau dans toutes les cabines, avec récupération de la chaleur et réinjection d'air sec, permettant la climatisa-

tion des 5 niveaux que comportent les 2 établissements thermaux.

D'autres plans sont fermement élaborés pour les années prochaines.

Simultanément, des travaux visant à développer la capacité de logement des curistes dans la station sont activement entrepris et une coopération active entre la Société de l'Établissement Thermal et la municipalité doit aboutir au développement et à l'aménagement d'un magnifique parc de loisirs, équipé de tennis, boulodromes, golf miniature, terrain de jeux, salles de réunion, etc...

Enfin, un important effort de promotion est entrepris auprès des divers médias, ainsi que du corps médical.

A.P.

## BOURBON-LANCY

Cette belle Station des bords de la Loire connaît un développement harmonieux depuis plusieurs années (7 p. cent d'augmentation par an).

Pour satisfaire à la demande, il a fallu doubler la capacité du service de rééducation fonctionnelle en piscine.

La Maison du Curiste qui vient d'être inaugurée a rencontré un succès considérable, d'autant que son fonctionnement est placé sous la responsabilité d'un animateur professionnel qui organise les réunions, les conférences et les expositions.

Autre initiative intéressante : une partie des locaux abritera le Musée du Thermalisme.

## LA BOURBOULE

*Les Etablissements Thermaux de La Bourboule jumelés avec ceux de Bad-Rappenau (RFA).*

Dans le cadre des relations internationales d'Eurothermes, les Etablissements Thermaux de La Bourboule ont entamé un processus de jumelage avec les Etablissements Thermaux de Bad-Rappenau en octobre 1982.

Depuis deux ans des visites ont été échangées entre les personnalités des deux stations et plusieurs points communs ont amené à leur rapprochement.

Bad-Rappenau est une station du pays de Baden-Wurtemberg, située à 250 km de la frontière française. Ses eaux chlorurées-sodiques sont utilisées dans des Etablissements Thermaux ultra-modernes pour le traitement des rhumatismes, de certaines affections cutanées et respiratoires. Près de 30 000 curistes fréquentent cette station.

## *A la découverte des fleurs sauvages du massif du Sancy*

Devant le succès remporté par le Club des Géologues Amateurs de La Bourboule (8 000 participants en 1982 pour plus de 50 sorties) une section botanique s'est créée puis développée. Grâce à la compétence et au talent photographique de l'Abbé Paul Rozier, curé de La Bourboule, un guide exceptionnel a pu être réalisé. Son principe de classement basé tout simplement sur les couleurs en rend l'utilisation élémentaire. Le format de poche en fait un outil de terrain, la beauté des photos en fait un ouvrage de référence. Les amateurs peuvent se procurer ce document sur place ou par correspondance au Syndicat d'Initiative. Le succès de ce livre a amené à envisager la réalisation d'un guide semblable pour la géologie. Peut-être en 1984 ?

## *La CETTE a tenu son colloque aux Thermalies 1982.*

Le Centre d'Etude sur le Thermalisme, la Thérapeutique et l'Enfant, qui regroupe plusieurs stations thermales de France accueillant des enfants, a tenu lors du Salon des Thermalies en Novembre 1982, un colloque au Palais des Congrès auquel de nombreux journalistes de la grande presse et de la presse spécialisée ont participé.

Les exposés de Messieurs les Professeurs Vialatte, Besançon et Boulangé ainsi que la qualité des communications ont fait de cette réunion un point fort de l'activité de cette association.

## *La recherche à La Bourboule*

Tenant compte d'impératifs conjoncturels, la recherche thermique bourboulonnaise s'est employée, durant le dernier exercice, à développer les connaissances sur les propriétés physico-chimiques de l'eau de La Bourboule et sur les techniques actuelles d'administration. Grâce à la collaboration de l'Institut National de Recherche de Chimie Appliquée et à l'utilisation des méthodes les plus récentes de mesures, purent être précisées certaines caractéristiques des particules distribuées dans les Etablissements Thermaux par les générateurs d'aérosols et l'électro-aérosols. C'est ainsi que fut déterminée, pour la première fois, en crénothérapie, entre autres apports, la masse d'eau de La Bourboule pénétrant et se fixant sur les voies respiratoires de sujets séjournant dans une salle d'électro-aérosols. Nul doute que ces nouvelles données permettront, dans un avenir très proche, d'améliorer la valeur thérapeutique de ces pratiques thermales.

Par ailleurs, une étude de l'action des aérosols soniques pressurisés utilisés à La Bourboule dans le traitement de l'otite séreuse fut entreprise. Les mesures audiométriques, effectuées avant et après l'administration de l'aérosol, ont montré une amélioration

significative de la fonction auditive, chez les malades testés. Ces premiers résultats, forts encourageants, inciteront à développer la saison prochaine, ce thème de recherche.

Parallèlement à la poursuite de cette double série d'investigations, les travaux sur les propriétés pharmacodynamiques de l'eau de La Bourboule seront entrepris en 1983, grâce à l'assistance scientifique d'une équipe universitaire de Pharmacologie. Ces travaux compléteront ceux qui, récemment, ont démontré les modifications de certaines enzymes respiratoires chez les malades asthmatiques après une cure thermale bourboulonnaise.

## CHATEL-GUYON

La Société des Médecins de Châtel-Guyon, avec l'aide de l'Association pour le Soutien et le Développement de la Recherche Thermale (ASDRT), dirigée par le Professeur Duchêne-Marullaz, poursuit ses efforts de recherche entrepris, il y a plusieurs années, dans le domaine thermal. En voici un bilan actualisé :

— L'un des grands effets de la cure porte sur la *régulation du transit intestinal*.

Cette action constatée dans la pratique quotidienne méritait d'être scientifiquement démontrée. Dans une publication de janvier 1982 le Professeur Bernier et son équipe (Clinique Gastro-Entérologique, Hôpital Saint-Lazare, Paris) résume ainsi l'étude qu'il a menée sur le temps de transit intestinal total (TTIT) chez des patients ayant suivi une cure à Châtel-Guyon : « Un effet régulateur sur le transit intestinal a été objectivé de façon significative ». Cet effet dure 6 à 8 mois. (Revue Française de Gastro-Entérologie, n° 175, janvier 1982). Cette étude entreprise avec la collaboration des services spécialisés de la Sécurité Sociale (CRAMIF, Paris) a confirmé les résultats d'une longue expérience clinique, à savoir que les troubles fonctionnels du transit, *constipation* et *diarrhées*, sont efficacement améliorés par la cure de Châtel-Guyon.

— L'action *désinfectante* des eaux thermales sur le contenu intestinal a été démontrée chez le porc dont la flore intestinale, proche de celle de l'homme, avait été préalablement et expérimentalement perturbée. L'adjonction d'eau thermale à la ration alimentaire de l'animal rétablit l'équilibre rompu de sa flore.

En outre, l'étude a montré que l'action désinfectante de l'eau thermale était comparable à celle de médicaments antiseptiques habituellement utilisés en médecine. (Professeur Tournaud, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse : à paraître courant 1983).

Les conclusions de ces travaux confirment le bien-fondé d'adresser en cure à Châtel-Guyon les patients atteints de *diverticulose colique*. Cette affection intestinale, particulièrement fréquente au 3<sup>e</sup> âge, bénéficie largement des propriétés antiseptiques des eaux thermales en réduisant considérablement les risques de poussées inflammatoires aiguës imprévisibles (crises de diverticulite) et la chirurgie qui parfois en découle. Une série de cures minimise l'éventualité de tels accidents.

— Les eaux de Châtel-Guyon ont une teneur exceptionnelle en *magnésium* (la plus élevée d'Europe). Il faut rappeler que cet élément joue un rôle capital dans le métabolisme cellulaire. La Société pour le Développement de la Recherche sur le Magnésium (SDRM), présidée par le Docteur Dur-lach (Hôpital Cochin, Paris) fait le point chaque année sur les communications scientifiques nationales et internationales concernant la biochimie du magnésium. C'est dire l'importance que revêt son étude.

Sous la direction du Professeur Duchêne-Marullaz, avec le concours de Monsieur Raissigier (Laboratoire de l'Institut National de Recherche Agronomique) et de la SDRAM, Madame Gueux (chercheur à l'Université de Clermont-Ferrand) a publié les résultats d'une étude portant sur la rechargement plasmatique et cellulaire obtenue chez des patients qui ont suivi une cure à Châtel-Guyon (In *Magnesium Bulletin*, décembre 1982).

Ces résultats font état d'une augmentation significative du magnésium dans le sang en fin de cure. Cette augmentation bénéfique en-soi a pour conséquence de normaliser l'activité neuromusculaire. Cette activité neuromusculaire est mesurable grâce à un appareil très perfectionné : l'électromyographe. Un excès de l'activité neuromusculaire liée à un déficit en magnésium conduit à la spasmophilie. En fin de cure les patients ayant rechargé leur « batterie cellulaire » en magnésium ont vu leur électromyogramme redevenir normal.

— Les Médecins de Châtel-Guyon ont lancé durant la saison 1982 une grande enquête épidémiologique sur la *diverticulose colique* dont les premiers résultats seront analysés par l'équipe d'informaticiens et de statisticiens de Riom-Laboratoire (Messieurs Capdaspe, Test, Weber).

Cette étude permettra de mieux connaître la maladie diverticulaire et de démontrer de façon objective les bienfaits de la cure. Elle sera aussi l'occasion de contrôler la réduction de la consommation médicamenteuse durant les mois qui suivent la cure (Professeur Tournut, Service des Maladies de l'Appareil Digestif, CHRU, Clermont-Ferrand).

— Pour l'année 1983 de nouveaux axes de recherche sont en voie de réalisation notamment en ce qui concerne la mesure des pressions coliques chez l'homme avant et après la cure (Professeur Tournut).

— Parallèlement, la Société des Eaux Minérales de Châtel-Guyon a entrepris une série de recherches fondamentales sur l'origine géologique et les caractères biophysicochimiques des eaux thermales. Ces travaux ont déjà conduit à la présentation de deux mémoires.

Une thèse de Doctorat, sous la présidence du Professeur Laugier (Professeur d'Hydrologie, Université de Paris XI, Chatenay-Malabry) va être soutenue sur ce sujet début 1983. La somme de ces travaux revêt une importance capitale pour une meilleure connaissance et utilisation des eaux.

En conclusion, Châtel-Guyon et son équipe médicale se tournent résolument vers la recherche scientifique, seule voie pour que le Thermalisme confirme son efficacité dans la panoplie des thérapeutiques modernes.

## ALLEVARD

La Société ORL de Lyon a décidé de consacrer la journée du 29 mai prochain à la pathologie de l'oreille au cours de son congrès qui se tiendra à Allévard.

La veille seront célébrés les cent ans de la Cie des Eaux-Minérales et Bains de Mer à Allévard. Société anonyme fondée en 1882, cette compagnie devait acquérir et exploiter diverses sources et stations thermales françaises et étrangères et contribuer au développement de stations balnéaires. Elle achetait la source d'Allévard en fin décembre 1882, année au cours de laquelle furent dénombrés 258 curistes (plus de 11 000 en 1982).

A l'issue de la réception donnée par la Cie des Eaux-Minérales et Bains de Mer en l'honneur de ce centenaire, un concert d'orgue aura lieu en l'Eglise Saint-Marcel, suivi de la visite, en nocturne, du Musée « Jadis Allévard ». Les invités seront accueillis par la sonnerie des Cors du Bréda et reçus par la municipalité d'Allévard.

J.-M. C.

## PLOMBIERES

Célèbre Station des Vosges, Plombières-les-Bains soigne non seulement les maladies intestinales, mais également les rhumatismes.

Pour répondre aux vœux du corps médical de la Station, la Société Thermale met depuis un an à la disposition des rhumatisants une vaste piscine de rééducation fonctionnelle et un service d'application de boues qui viennent compléter opportunément les soins en baignoires et en étuves.

## BOURBONNE-LES-BAINS

Bourbonne-les-Bains, première Station de l'Est a continué son expansion en accueillant près de 15 000 curistes en 1982 ; soit une augmentation de fréquentation de 7,5 p. cent par rapport à l'année précédente.

Alors que les dernières années ont été marquées par la construction du nouvel Etablissement Thermal et de ses 25 unités de soins pour la rhumatologie, 1983 sera l'année du développement de l'ORL (deuxième indication). Dans un premier temps le service ORL pourra traiter jusqu'à 500 curistes par jour. Il convient de rappeler que Bourbonne-les-Bains est la seule Station de la moitié Nord de la France à soigner les voies respiratoires.

La Municipalité de Bourbonne-les-Bains, consciente des besoins créés par l'essor de l'Etablissement Thermal a ouvert une Maison du Curiste. Il s'agit d'une réalisation très importante couvrant une surface au sol de 650 m<sup>2</sup> et où sont regroupés Office du Tourisme, bureau de la Sécurité Sociale, salle d'exposition permanente, salons de télévision, bibliothèques, salles de lecture, de repos et de jeux.

## REPERTOIRE DES ANNONCEURS

Cauterets/Capvern - Eurothermes, p. 117.  
Labcatal - Oligosols, p. 80.

Maison du Thermalisme/Chaîne thermale du soleil, 2<sup>e</sup> couverture.

# La Presse Thermale et Climatique

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE  
ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

*Ancienne GAZETTE DES EAUX*

Fondateur : Victor GARDETTE †

## COMITE DE PATRONAGE

Professeur ARNOUX. — Professeur F. BESANÇON. — G. BONNET. — Doyen G. CABANEL. — J. CHAREIRE. — Professeur CORNET. — Professeur Agrégé V. COTLENKO. — H. DANY. — Professeur Agrégé C. DELBOY. — Professeur Y. DENARD. — Professeur P. DESGREZ. — Professeur J.-J. DUBARRY. — Professeur M. FONTAN. — Professeur GONIN. — Professeur GRANDPIERRE, Directeur du Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine aéronautique de Paris. — GRISOLET, Ingénieur en chef de la Météorologie, Chef du Service d'Etudes Climatiques de la Ville de Paris. — Professeur JUSTIN-BESANÇON, Membre de l'Académie de Médecine. — Professeur Cl. LAROCHE. — Professeur J. LOUVEL. — P. MOLINERY. — Professeur J. PACCALIN. — J. PASSA. — R. SOYER, Assistant au Muséum National d'Histoire naturelle. — P.M. de TRAVERSE, Chef de Laboratoire, Hôpital Broussaïs.

## COMITE DE REDACTION

Rédacteur en chef honoraire : Jean COTTET, membre de l'Académie de Médecine.

Rédacteur en chef : J. FRANÇON, Secrétaire de Rédaction : R. JEAN.

**Biologie** : P. NEPVEUX. — **Cœur** : C. AMBROSI, J. BERTHIER, A. PITON. — **Dermatologie** : P. BAILLET, P. GUICHARD DES AGES, P. MANY. — **Etudes hydrologiques et thermales** : B. NINARD. — **Gynécologie** : Y. CANEL, G. BARGEAUX. — **Hépatologie et Gastroentérologie** : G. GIRAULT, J. de la TOUR. — **Néphrologie et Urologie** : J. FOGLIERINI, J. THOMAS. — **Neuropsychiatrie** : J.C. DUBOIS, H. FOUNAU, L. VIDART. — **Nutrition** : A. ALLAND. — **Pathologie ostéo-articulaire** : F. FORESTIER, J. FRANÇON, A. LARY, R. LOUIS. — **Pédiatrie** : R. JEAN. — **Veines** : R. CAPODURO, J. FOLLEREAU, C. LARY-JULLIEN. — **Voies respiratoires** : A. DEBIDOUR, R. FLURIN, J. MAUGEIS de BOURGUESDON.

## COMITE MEDICAL DES STATIONS THERMALES

Docteurs A. DELABROISE, G. EBRARD, C.Y. GERBAULET, G. GODLEWSKI, J. LACARIN.

*Les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.*

## Éditeur : EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

15, rue Saint-Benoît - 75278 PARIS CEDEX 06

Tél. (1) 548.42.60 - C.C.P. 370-70 Paris



### TARIFS DE L'ABONNEMENT

4 numéros par an

FRANCE : 150 F ; Etudiants, CES : 75 F

ETRANGER : 180 F ; Etudiants, CES : 90 F

Prix du numéro : 48 F

# La Presse Thermale et Climatique

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE  
ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

## SOMMAIRE

### LES MALADIES OSSEUSES DÉCALCIFIANTES

Journées annuelles d'information rhumatologique  
organisées par le Docteur R. Louis

Bourbon-Lancy, 10-11 octobre 1982

Introduction, par J. Villiaumey .....	65
Exploration biologique des maladies osseuses décalcifiantes, par D. Hioco .....	66
Définitions et caractéristiques histologiques des maladies osseuses métaboliques, par M.-C. Voisin .....	71
Les ostéomalacies, par G. Jean-Baptiste .....	73
Les ostéolyses malignes, par B. Avouac .....	81
Les hypercalcémies, par B. Larget-Piet .....	85
L'ostéoporose de l'adulte jeune, par J. Villiaumey et G. Jean-Baptiste .....	91
Diagnostic des déminéralisations osseuses diffuses, par L. Gutmann .....	98
Aspects actuels de la thérapeutique des maladies osseuses décalcifiantes, par D. Hioco....	105
—————	
La place de la calcitonine dans le traitement des maladies osseuses, par B. Larget-Piet et J. Villiaumey .....	109
—————	
Vie des stations .....	118

