



Cas Clinique

Ostéomalacie Secondaire à un Syndrome de Fanconi chez une Patiente Vivant avec le VIH Traitée par le Tenofovir

Osteomalacia secondary to Fanconi syndrome in a patient living with HIV treated with tenofovir

Fojo TB^{1,2}, Kemnang YH², Tchouanlong A², Ngoufack TC¹, Nkeck JR², Zoyem P², Ndzana V², Anaba MY^{2,3}, Pelda A², Tamko CW², Singwé-Ngandeu M^{1,2}

Affiliations

1 Hôpital Central de Yaoundé
2 Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1
3 Hôpital Militaire de Yaoundé

Auteur Correspondant : Madeleine Singwé-Ngandeu

Email : ngandeu@yahoo.fr
Tel : +237 699900663

Mots clés: Ostéomalacie, Tenofovir, Syndrome de Fanconi

Keywords: Osteomalacia, Tenofovir, Fanconi syndrome

RÉSUMÉ

L'ostéomalacie est un défaut de minéralisation osseuse. Elle peut être d'étiologie multifactorielle. Nous rapportons l'observation d'une patiente de 52 ans, hospitalisée pour des douleurs osseuses diffuses évoluant depuis un an. Suivie pour une infection par le VIH depuis 10 ans, elle était traitée par une trithérapie associant le Tenofovir, l'Efavirenz et la Lamivudine depuis 6 ans. Elle a présenté une perturbation du métabolisme phospho-calcique et des anomalies osseuses telles que des pseudo fractures, rattachées à une ostéomalacie secondaire à un syndrome de Fanconi favorisé par le tenofovir.

ABSTRACT

Osteomalacia is a defect in bone mineralization. It can be of multifactorial aetiologies. We report the case of 52 year-old patient, hospitalized for diffuse bone pain evolving for one year. Followed for an HIV infection since 10 years, she had been treated with triple therapy combining Tenofovir, Efavirenz and Lamivudine for 6 years. She presented a disturbance of calcium phosphate metabolism and bone abnormalities such as pseudo fractures, related to osteomalacia secondary to Fanconi syndrome. Fanconi syndrome was induced by long course treatment with Tenofovir.

INTRODUCTION

L'ostéomalacie est un trouble de la minéralisation osseuse qui provoque, en histomorphométrie, une augmentation des surfaces et du volume du tissu ostéoïde (1). Elle est favorisée principalement par une hypovitaminose D (2). Toutefois, d'autres étiologies telles que la maladie cœliaque, la maladie de Crohn, la cirrhose hépatique, la maladie rénale chronique, le syndrome de Fanconi, ont été décrites (1) et plus récemment les causes iatrogènes notamment le Tenofovir (3,4). Le syndrome de Fanconi est une tubulopathie proximale caractérisée par une perte rénale de glucose, de phosphate, d'acides aminés, de calcium et parfois de bicarbonates conduisant à une acidose métabolique (3,5,6). Les signes biologiques sont : l'hypophosphorémie, la calcémie normale, l'augmentation des phosphatases alcalines, la calciurie normale ou élevée, la 25(OH) vitamine D normale, la baisse du calcitriol (1, 25-dihydroxy vitamine D), la glycosurie, la protéinurie non glomérulaire (5,7). En Europe, une étude histologique réalisée en 2010 en post mortem chez les sujets âgés avait révélé une prévalence

de l'ostéomalacie de 25% (8). En Afrique, une méta-analyse effectuée en 2019 a montré que le déficit en vitamine D était présent chez 18,4% de la population (9). Au Cameroun une étude menée en 2015 dans le sud-ouest avait révélé que 25,8 % de la population avait un déficit en vitamine D (10). Le diagnostic d'ostéomalacie se fait par un faisceau d'arguments suivant les critères de Fukumoto (11) qui prennent en compte les signes cliniques, biologiques et radiologiques à savoir : (hypophosphatémie ou hypocalcémie=A, élévation des phosphatases alcalines=B), (douleurs osseuses et/ou faiblesse musculaire=C), une densitométrie osseuse inférieure à 80% de la YAM (Young Adult Mean) = D, (strie de Looser-Milkman ou multiples foyers d'hyperfixation à la scintigraphie=E). Le diagnostic est établi si le patient remplit les 5 items, il est possible si le patient présente A et B + 2 des critères C à E (11). Nous rapportons ce cas rare d'ostéomalacie associée à un syndrome de Fanconi et une maladie rénale chez une patiente porteuse du VIH et traitée par Tenofovir.

OBSERVATION

Patiente âgée de 52 ans, ménagère, porteuse du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) depuis 10 ans, traitée par la trithérapie associant le Tenofovir, la Lamivudine et l'Éfavirenz les six dernières années, avec un bon contrôle immunologique et virologique. Elle n'avait pas d'antécédents de fracture, d'énolisme ni de tabagisme. Son alimentation, en moyenne 2 repas par jour, était pauvre en produits laitiers. Elle avait eu trois grossesses et trois accouchements et était ménopausée depuis 2 ans. Elle avait consulté pour des douleurs osseuses généralisées évoluant depuis 1 an, prédominant aux os longs des membres inférieurs, au bassin, au rachis lombaire et aux côtes, d'horaires mécaniques, d'installation progressive, d'intensité croissante de modérée à sévère (EVA à 8/10). Il n'y avait pas de notion de fièvre, de sueurs nocturnes ou de myalgie. La patiente se plaignait d'une asthénie physique et d'une anorexie. L'examen physique retrouvait une altération de l'état général ; l'indice de performance de l'OMS était au stade III ; l'indice de masse corporelle était de 13,1 kg/m². La température était à 37,3°C. Les conjonctives étaient pâles et les sclères anictériques. Il n'y avait pas de déformation osseuse. La mobilisation rachidienne et la palpation des apophyses épineuses et des os longs provoquaient une douleur exquise. Il n'y avait pas de douleur à la palpation des muscles. Aucune limitation des amplitudes articulaires n'était notée. Le thorax n'était pas déformé mais sa palpation déclenchait des douleurs. L'examen neurologique était sans particularité. Au plan hématologique, il n'y avait pas d'adénopathie ni de splénomégalie. Par ailleurs le reste de l'examen physique était normal. La bandelette urinaire montrait une protéinurie à deux croix « ++ », une glycosurie à deux croix « ++ » sans corps cétonique, des leucocytes à une croix « + » ; il n'y avait pas de nitrite ni d'hématies. La densité urinaire était de 1,010. Les examens réalisés sont résumés dans le tableau 1. On retrouvait une anémie modérée à 7,9 g/l normochrome, normocytaire régénérative. Il y avait un syndrome inflammatoire avec la vitesse de sédimentation à 42 mm à la 1^{ère} heure, une augmentation polyclonale des gammaglobulines à 19,1g/l. On retrouvait une hypocalcémie à 77 mg/l, une hypophosphorémie à 13 mg/l, une baisse de la calciurie des 24 heures à 82,1 mg/24h, une phosphaturie des 24 heures basse à 85 mg/24h, une augmentation des phosphatases alcalines à 418 UI/l, une baisse de la vitamine D (1,25- dihydroxy vitamine D à 5,1 pg/ml). La parathormone n'avait pas été réalisée. La créatininémie était à 19,5 mg/l (débit de filtration glomérulaire à 34,7 ml/min), l'urée sanguine à 0,38 g/l, l'uricémie à 18 mg/l, la glycémie à jeûn à 0,86g/l. L'échographie rénale montrait des reins de taille diminuée (rein droit=75mm, rein gauche=83mm), bien différenciés avec diminution de l'épaisseur parenchymateuse à droite (4mm) ; l'épaisseur parenchymateuse à gauche était normale (13mm). La radiographie du rachis lombaire avait montré un aspect biconcave des corps vertébraux dit "vertèbres poissons"(figure 1). La radiographie du bassin avait mis en évidence des stries de la branche ischio-pubienne droite, interrompant la corticale (stries de Looser-

Milkmann) (figure 2). La radiographie des fémurs montrait un flou de la trame osseuse de leur moitié inférieure (figure 3). Sur la base des éléments cliniques, biologiques et radiographiques, le diagnostic d'ostéomalacie était retenu, avec comme étiologie un syndrome de Fanconi consécutif à la prise de Tenofovir au long cours en association à la maladie rénale chronique. Le traitement avait consisté à l'arrêt du Tenofovir, à la consommation d'aliments riches en phosphore, en calcium et en vitamine D. Le régime alimentaire était hyperprotidique. Le port d'une ceinture de soutien lombaire était effectif ainsi que le nursing. Elle recevait la vitamine D 100000 UI en solution buvable (1 ampoule toutes les 2 semaines pendant 3 mois puis 1 ampoule tous les mois), le calcium + vitamine D3 (500 mg/400 UI : 1 comprimé toutes les 12 heures), des antalgiques si douleurs. Le Tenofovir avait été remplacé par l'Abacavir. L'évolution était marquée par une amélioration progressive de l'état de la patiente. L'indice de performance de l'OMS était passé du stade III au stade II à un mois, les douleurs avaient régressé (EVA à 2/10), un gain pondéral de 5 Kg était noté avec la reprise de la marche. L'amélioration du débit de filtration glomérulaire (passant de 34,7 ml/min à 40,1 ml/min en un mois) était également constatée.

Tableau 1 : Examens biologiques réalisés

| Examens biologiques | Résultats | Valeurs normales |
|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Leucocytes | 6200 | 4000-10000 |
| Hémoglobine | 7,9 g/l | 12-16 g/dl |
| Volume globulaire moyen | 89 | 83-98 fl |
| CCMH | 34 | 32-38 g/dl |
| Plaquettes | 210000 | 150000-450000 |
| Réticulocytes | 93100/µl | 50000 à 150000/µl |
| VS | 42 mm/1 ^{ère} H | < 20 mm/1 ^{ère} H |
| C-Reactive Protein (CRP) | 0,91 mg/l | < 6 mg/l |
| γ-globulines | 19,1 g/l | 6-11 g/l |
| Albuminémie | 43,2g/l | 35-50 g/l |
| Calcémie corrigée | 77 mg/l | 80-105 mg/l |
| Phosphorémie | 13 mg/l | 25-50 mg/l |
| Calciurie/24 heures | 82,1 mg/24h | 100-300 mg/24h |
| Phosphaturie/24 heures | 85 mg/24h | 310-600 mg/24h |
| Phosphatases alcalines | 418 ui/l | 30-240 ui/l |
| 1,25-dihydroxy vitamine D | 5,1 pg/ml | 19,9-79,3 pg/ml |
| Urée sanguine | 0,38 g/l | 0,15-0,45 g/l |
| Créatininémie | 19,5 mg/l | 5-12 mg/l |
| (DFG/MDRD) | 34,7 ml/min | 90-120 ml/min |
| Natrémie | 141 mmol/l | 135-145 mmol/l |
| Kaliémie | 3,5 mmol/l | 3,5-5 mmol/l |
| Chlorémie | 111 mmol/l | 97-105 mmol/l |
| Uricémie | 18 mg/l | 20-60 mg/l |
| Glycémie à jeûn | 0,86 g/l | 0,7-1,1 g/l |

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine,
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire,
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
VS : Vitesse de sédimentation



Figure 1 : radiographie du rachis lombaire de profil montrant un aspect biconcave des corps vertébraux dit "vertèbres poissons"



Figure 2: radiographie du bassin de face mettant en évidence des stries de la branche ischio-pubienne droite, interrompant la corticale (stries de Looser-Milkman)



Figure 3: radiographie des fémurs permettant d'observer un aspect flou de la trame osseuse de la moitié inférieure

DISCUSSION

Au cours de l'ostéomalacie le défaut de minéralisation de la matrice osseuse organique peut être d'origine multifactorielle (1). Le déficit en vitamine D est l'une des causes principales. Le Tenofovir est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse utilisé dans le traitement des patients infectés par le VIH, sa demi-vie est longue et le risque de néphrotoxicité bien que rare a été signalé dans plusieurs études (12–14). Son implication dans l'ostéomalacie au travers du syndrome de Fanconi a été rapportée dans plusieurs travaux (6,7,15,16). Les causes d'ostéomalacie peuvent être une exposition peu fréquente au soleil, une alimentation pauvre en vitamine D, en calcium comme chez notre patiente ou alors un défaut d'hydroxylation de la 25-hydroxy vitamine D par 1-alpha hydroxylation rénale consécutive à la maladie rénale chronique. Elle peut être du fait de la perte rénale de phosphates au cours du syndrome de Fanconi (5,7). Les causes iatrogènes à l'occurrence le Tenofovir chez les patients porteurs du VIH ont été rapportées (5–7,15); ce médicament peut provoquer le syndrome de Fanconi, comme c'était le cas pour cette patiente. Ces perturbations intriquées entraînent un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde et les conséquences qui en résultent sont des douleurs osseuses diffuses d'installation progressive (prédominant au rachis, aux ceintures, aux côtes, sur les os longs), une asthénie physique, des troubles de la marche, une fissuration des os ou des fractures telles qu'observés dans ce cas (1,7,11,17). En cas de carence en vitamine D, on note une hypocalcémie, une hypophosphatémie, une hypocalciurie, une augmentation des phosphatases alcalines, une hyperparathyroïdie secondaire. Dans la présente observation, le dosage de la parathormone n'a pas pu être réalisé. Le signe radiographique caractéristique est la fissure ou strie de Looser-Milkman (1,11). Les lésions radiographiques observées chez cette patiente corroborent les données de la littérature. Il s'agit des fissures habituellement situées sur les omoplates, les côtes, les branches pubiennes et l'extrémité supérieure du fémur, des vertèbres biconcaves dites en « poisson » ou des fractures. La trame osseuse a un aspect flou. La biopsie osseuse trans-iliaque après double marquage à la tétracycline permet de constater une augmentation du volume du tissu ostéoïde avec ralentissement de la vitesse de minéralisation (1,11). Cette biopsie n'a pas été réalisée chez la patiente compte tenu de l'indisponibilité de cette technique dans nos laboratoires. Des études ont montré que l'infection par le VIH augmenterait le risque d'ostéopathie fragilisante, pouvant être soit directement liée à l'infection ou alors au traitement (6,15,18,19). Les troubles de la minéralisation osseuse ont surtout été associés à l'utilisation d'inhibiteur de protéases (18). Toutefois des cas d'ostéomalacie ont été décrits chez des patients infectés par le VIH et recevant un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse notamment le Tenofovir (6,7,15). Bien que rare l'utilisation du Tenofovir peut favoriser des lésions mitochondriales au niveau du tube contourné proximal, ceci induit un défaut de réabsorption tubulaire d'acides aminés, de glucose, de bicarbonate et de phosphate (5,15). La concentration basse de la 1,25-dihydroxy vitamine D

était le reflet de l'atteinte rénale compte tenu du fait que la 1- α hydroxylation de la 25-hydroxy vitamine D est effectuée au niveau des reins. La 25-hydroxy vitamine D est la forme de réserve de la vitamine D et la 1,25-dihydroxy vitamine D en est la forme active, elle diminue progressivement en cas de déficit en 25-hydroxy vitamine D lorsque cette dernière n'est plus en quantité suffisante pour être transformée par les cellules des néphrons (20,21). Chez notre patiente le syndrome de Fanconi était établi par le fait qu'on retrouvait une protéinurie à deux croix « ++ » correspondant à 100 mg/dl, une glycosurie à deux croix « ++ » (soit 500 mg/dl) sans corps cétonique alors que la patiente n'était pas diabétique et avait une glycémie à jeun normale, des leucocytes à une croix « + » (équivalent à 25 leucocytes/ μ l), une hypophosphorémie, une augmentation des phosphatases alcalines, une hypovitaminose D ; de plus, la patiente recevait le Tenofovir depuis 6 ans et avait une bonne évolution immunologique et virologique comme rapporté dans la littérature (3,5,6,22). Les perturbations des examens biologiques montrent que les étiologies pourraient être multiples puisque les anomalies observées intégraient des variations notées au cours de l'ostéomalacie, du syndrome de Fanconi et de la maladie rénale chronique (5-7,23). Le traitement de l'ostéomalacie consiste à l'administration de la vitamine D, à une alimentation riche en vitamine D, en phosphore, en calcium et le retrait du médicament inducteur (1). Dans ce cas décrit, l'évolution après l'arrêt du Tenofovir a été marquée par la disparition progressive des douleurs osseuses, la reprise de la marche l'amélioration du débit de filtration glomérulaire comme décrit dans la littérature (6,7,23), ce qui renforce l'hypothèse de la néphrotoxicité du Tenofovir.

CONCLUSION

L'ostéomalacie secondaire au syndrome de Fanconi au cours du traitement le Tenofovir est rare, mais de bon pronostic. Les signes cliniques et biologiques ne sont pas spécifiques. Les symptômes et les signes régressent progressivement à l'arrêt du Tenofovir, ce qui conforte le diagnostic.

RÉFÉRENCES

- Laroche M. Ostéomalacie. *Rhumatologie pour le Praticien*. Elsevier. 2018. p. 177-80. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B97822947483250010154>.
- Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a Result of Vitamin D Deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):321-31.
- Medland NA, Chow EP, Walker RG, Chen M, Read TR, Fairley CK. Incidence of renal Fanconi syndrome in patients taking antiretroviral therapy including tenofovir disoproxil fumarate. *Int J STD AIDS*. 2018;29(3):227-36.
- Peyrière H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, De Boever CM, Mauboussin JM, et al. Renal Tubular Dysfunction Associated With Tenofovir Therapy: Report of 7 Cases. *J AIDS*. 2004;35(3):269-73.
- Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res*. 2004;19(5):714-21.
- Mateo L, Holgado S, Mariño ML, Pérez-Andrés R, Bonjoch A, Romeu J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by

- tenofovir in HIV-infected patients. *Clinical Rheumatology*. 2016;35(5):1271-9.
- Rao M, Dadey L, Glowa T, Veldkamp P. Fanconi Syndrome Leading to Hypophosphatemic Osteomalacia Related to Tenofovir Use. *Infectious Disease Reports*. 2021;13(2):448-53.
- Priemel M, Von Domarus C, Klante TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):305-12.
- Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(1):e134-42.
- Tangoh DA, Apinjoh TO, Mahmood Y, Nyingchu RV, Tangunyi BA, Nji EN, et al. Vitamin D Status and Its Associated Risk Factors among Adults in the Southwest Region of Cameroon. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2018;2018:1-9.
- Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(5):467-73.
- Rodriguez-Nóvoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2010;9(4):545-59.
- Phuphuakrat A, Pasomsub E, Chantratita W, Mahasirimongkol S, Disthabanchong S, Sungkanuparph S, et al. Risk Factors of Renal Tubular Dysfunction in Thai People Living with HIV Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2022;21:23259582221134750.
- Mtisi TJ, Ndhlovu CE, Maponga CC, Morse GD. Tenofovir-associated kidney disease in Africans: a systematic review. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):12.
- Tjen-A-Looi A. Hypophosphatemic Osteomalacia Associated with Tenofovir Use in HIV Infected Patients: A Case Series and Review of the Literature. *J AIDS Clinic Res*. 2012;01(S4).
- Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir-induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):1001-3.
- Gifre L, Peris P, Monegal A, Martínez De Osaba MJ, Alvarez L, Guañabens N. Osteomalacia revisited: A report on 28 cases. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):639-45.
- Martin A, Moore C, Mallon PWG, Hoy J, Emery S, Belloso W, et al. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second line therapy. *AIDS*. 2013;27(15):2403-11.
- Aydin OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, Tahmaz M, Nazlıcan O. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(6):707-11.
- Jean G, Souberbielle J, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 2017;9(4):328.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-65.
- Am G. Évolution Immuno-Virologique des Personnes Vivant avec le Virus d'Immunodéficience Humaine sous Traitement Antirétroviral Incarcérées à la Maison d'Arrêt de Niamey. *Health Sci Dis*. 2022;23(9): 61-66.
- Bonjoch A, Echeverría P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Research*. 2012;96(1):65-9.