

ASPECTS DES REMANIEMENTS OSSEUX CHEZ L'ENFANT AU COURS DE LA MALNUTRITION

par

L. COUTELIER & M. MALENGREAU

Résumé — Le tissu osseux subit un ensemble de perturbations au cours de la malnutrition protéino-calorique. D'une part, le remodelage externe est compromis par les répercussions sur le cartilage de croissance, par diminution d'activité globale de ce cartilage, par constitution de lignes d'arrêt de croissance ou par destruction vasculaire. D'autre part, le remaniement interne est caractérisé par un dépôt endoméduillaire réduit ou une érosion plus importante que dans la normale, tandis que les modifications du remaniement ostéonique ne sont pas constantes.

KEYWORDS : Malnutrition; Bone lesions; Microradiography; Fluorescence Microscopy.

Introduction

Un certain nombre de travaux concernent la description et le traitement des divers troubles induits par la malnutrition au cours des premières années de la vie. S'il apparaît, dans les examens biométriques élémentaires, que la croissance générale est, de toute évidence, perturbée, ces troubles trouvent logiquement leur démonstration dans la morphologie microscopique du tissu osseux, grâce à des investigations complémentaires. Celles-ci sont généralement basées sur les techniques histologiques traditionnelles dont l'application aux tissus calcifiés rencontre parfois certaines difficultés. Le présent travail s'inscrit dans une recherche identique en apportant quelques éléments dans la description de la structure minérale globale et dans l'appréciation de la dynamique de l'ostéogenèse au cours de la première enfance.

Observations

Cette étude a, pour point de départ, les observations faites dans une région tropicale où les problèmes de malnutrition représentent une préoccupation permanente. Son caractère restrictif résulte du petit nombre

(*) Ce travail bénéficie de l'aide du Fonds de la Recherche Scientifique Médicale à Bruxelles.

de décès enregistrés et, a fortiori, des difficultés pratiques et surtout psychologiques qu'un prélèvement nécropsique rencontre dans le milieu rural d'une région en voie de développement. Néanmoins, ces quelques cas nous ont paru suffisamment caractérisés pour être rapportés. L'attention est attirée sur les difficultés d'établissement d'une anamnèse approfondie. D'autre part, la rédaction des observations est réduite aux éléments les plus importants.

Musha... garçon de dix mois et de race noire.

Hospitalisé le 27 octobre 1975.

Anamnèse

Depuis un mois, rougeole, toux, vomissements, diarrhée sanglante et élévation de la température.

Examen clinique

Retard pondéral : 5,520 kg.

Fièvre : 39 °C.

Hépatomégalie douloureuse : la ponction ramène du pus.

Râles crépitants aux deux champs pulmonaires.

Examens biologiques

— Goutte épaisse : positive pour la malaria.

— Hémoglobine : 13 gm p. cent.

— Globules blancs : 13.200.

— Selles : bacilles très nombreux, présence de graisse.

— Pus d'abcès hépatique : pas d'amibes.

Traitement

Polyvalent, des différentes affections y compris l'administration de tétracycline pendant les huit premiers jours.

Evolution

Après une amélioration pendant la première semaine, on assiste à une détérioration rapide due à la perforation de l'abcès ambien dans la cavité abdominale. Le décès survient le 20 novembre 1975.

Prélèvement du cinquième métatarsien gauche.

Tomb... garçon de deux ans et de race noire

Hospitalisé le 25 septembre 1975.

Anamnèse

Rougeole à un an.

Sevrage à 18 mois.

Examen clinique

- Retard statu-pondéral.
- Oedèmes des membres inférieurs.
- Maigreur : 6,770 kg.
- Décoloration des cheveux.
- Apathie et irritabilité.
- Aspect typique de malnutrition protéino-calorique (MPC).

Examens biologiques

	25/9	6/10
Hb	14 g/o	—
P. T.	5,3 mg	3,2
Alb.	3,1	—
Glob.	2,2	—
Na	139	134,8
K	4,62	4,5
Cl	109,4	—
Gl. bl.	19.300	25.000
Poly	56	25
Lymphocytes	43	75
Eosinophiles	1	—
Selles	bacilles ++	Gl. blancs +++ Gl. rouges +++

Traitement

- Régime hyperprotidique et hypercalorique.
- Tétracycline.
- Transfusions.

Evolution

- Persistance de la diarrhée.
- Oedèmes sans changement.
- Dégradation progressive de l'état général.
- Décès le 9 octobre.

Prélèvement du cinquième métatarsien.

Chim... fille de quatre ans et de race noire

Hospitalisée le 14 octobre 1975.

Anamnèse

Inconnue.

Examen clinique

Retard statu-pondéral.
Oedèmes très importants aux membres inférieurs.
Oedèmes aux membres supérieurs.
Dépigmentation de la peau et des phanères.
Apathie et faiblesse manifeste.
Aspect typique de MPC.

Examen biologique (15 octobre 1975)

Hb : 9,4 g ⁰ /o	Na : 134,8 mEq/L
Gl. bl. : 8.500/mm ³	K : 4,43
Selles : ascaris	Cl : 114,2
Urines : néant	Mg : 19,4
Prot. tot. : 4 g ⁰ /o	Ca : 7,1 mg ⁰ /o
alb. : 2,1	
glob./1,9	

Traitement

Régime hypercalorique et hyperprotidique.
Tétracycline.

Evolution

Diminution des œdèmes. Diarrhée peu importante.
Le 21 octobre 1975 : mort subite sans altération supplémentaire de l'état général.

Prélèvement du cinquième métatarsien droit.

Vum... fille de six ans et de race noire

Hospitalisée le 26 août 1975.

Anamnèse

Dysenterie depuis deux semaines.
Dépigmentation et œdèmes depuis un temps indéterminé.
Affaiblissement progressif.

Examen à l'entrée

- Oedèmes prononcés des membres inférieurs.
- Dépigmentation de la peau et des phanères.
- Irritabilité.
- Pâleur.
- Déshydratation.
- Poids : 8,420 kg.
- Aspect typique de MPC.
- Infection pulmonaire débutante.

Examens biologiques

	26/8	27/8	3/9	5/9	10/9
Hb	6,7	12,5		10	10,3
Gl. bl.		18.000			plaquettes 62.000/mm ³
Prot. tot.	5,0 g ^o %		5,8	—	4,3
Alb.	—	—	3,6	—	—
Glob.	—	—	2,2	—	—
Na	—	158 mEq/L	151	134,8	158
K	—	4,03	3,04	2,64	4,3
Cl	—	116,9	122	120,2	118,5
Selles	Gl. bl. bacilles ++	—	—	—	amibes histol.

Traitement

Régime hyperprotidique et hypercalorique.

Transfusions.

Traitement des amibes par tétracycline, émétine et paramibe.

Evolution

Persistance des troubles intestinaux et pulmonaires.

Décès brusque après vomissement le 13 septembre 1975.

Prélèvement du quatrième métatarsien.

Ces quatre enfants avaient reçu, à doses variables, de la tétracycline dont, en plus de ses qualités thérapeutiques, on connaît les propriétés de compétition avec le calcium en voie de dépôt dans les zones d'ostéogenèse.

Méthodes

Le prélèvement d'un métatarsien entier offre la possibilité d'une étude tant des extrémités en croissance que de la région diaphysaire.

En dehors des techniques histologiques classiques avec décalcification réservées à l'étude du cartilage de conjugaison, les examens ont consisté en microradiographies de coupes non décalcifiées d'une épaisseur de 70 microns et en examen de fluorescence de façon à mettre en évidence les zones d'ostéogenèse marquées par la tétracycline.

Résultats

Chez l'enfant de dix mois, la coupe médiane diaphysaire du métatarsien donne la microradiographie représentée à la première figure. La

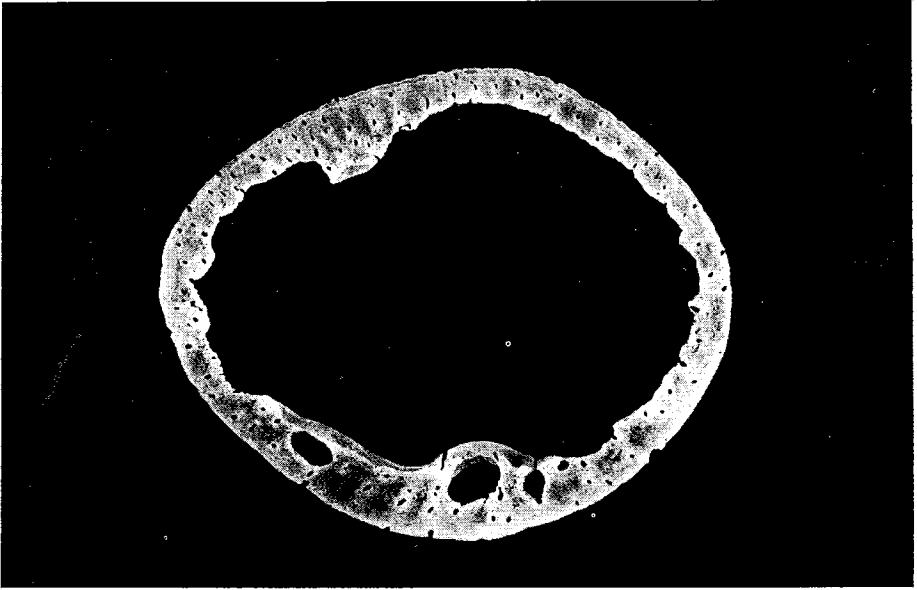


Figure 1.

Microradiographie d'une coupe diaphysaire du cinquième métatarsien chez un enfant de dix mois décédé de cachexie et de perforation d'abcès hépatique.

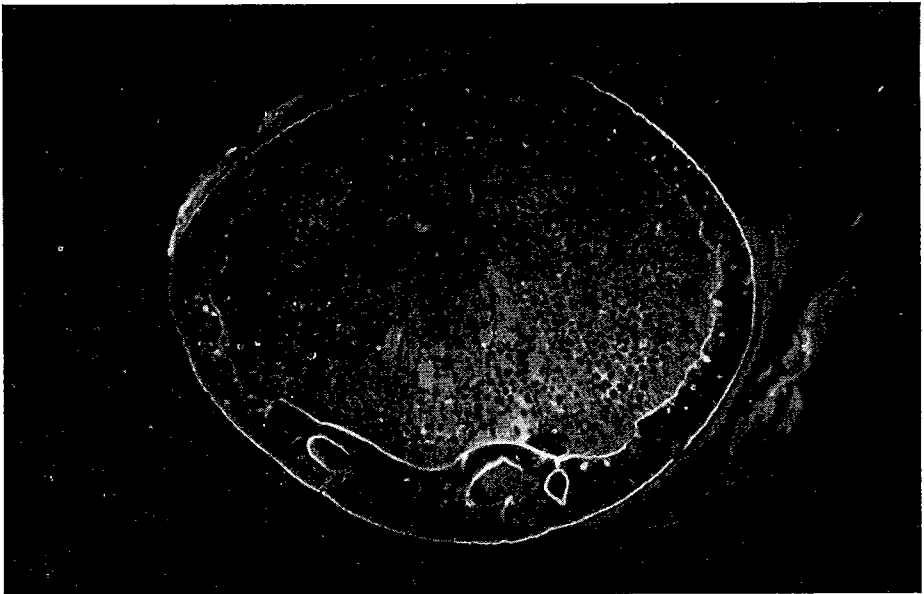


Figure 2.

Vue en fluorescence de la même coupe.
L'enfant avait reçu de la tétracycline trois semaines avant le décès.



Figure 3.

Agrandissement d'une partie de la figure 2. En bas, fluorescence marquant l'ostéogenèse sous-périostique. En haut, le bord endostique est partiellement actif. Au centre, une cavité en voie de dépôt partiel et un ostéone en voie de dépôt sur toute la surface de son canal.

forme générale de l'os est respectée mais l'épaisseur de la corticale est extrêmement réduite. La minéralisation semble partout satisfaisante. La texture de cette corticale est représentative d'un os de type primaire, parsemé de petits canaux réguliers. L'examen en lumière polarisée de la coupe elle-même confirme le caractère fibreux non orienté de la trame collagène. On note la présence de quelques grandes cavités exprimant le remaniement interne de l'os. L'examen de la coupe en rayonnement extrême-bleu (figure 2) fait ressortir une fluorescence marquant partiellement la surface de ces cavités et plus faiblement une partie de la périphérie diaphysaire et de la zone endostique. La vue à plus fort grossissement (figure 3) complète ces informations. Elle indique nettement les surfaces actives marquées par la tétracycline et les zones inertes non illuminées.

La microradiographie de l'extrémité proximale (figure 4) montre une structure de cartilage calcifié régulière et d'épaisseur normale. Sous ce cartilage, les travées métaphysaires sont rares. La corticale périmétaphysaire est d'épaisseur réduite. Seuls quelques rares canaux la perforent.

L'examen en coupe mince après décalcification et coloration au trichrome de Masson (figure 5) révèle par contre un aspect très différent au niveau du cartilage de croissance. La structure cartilagineuse proprement dite est régulière et, en particulier, la zone hypertrophique est bien visible. On observe toutefois une perturbation de l'ossification endochondrale; le

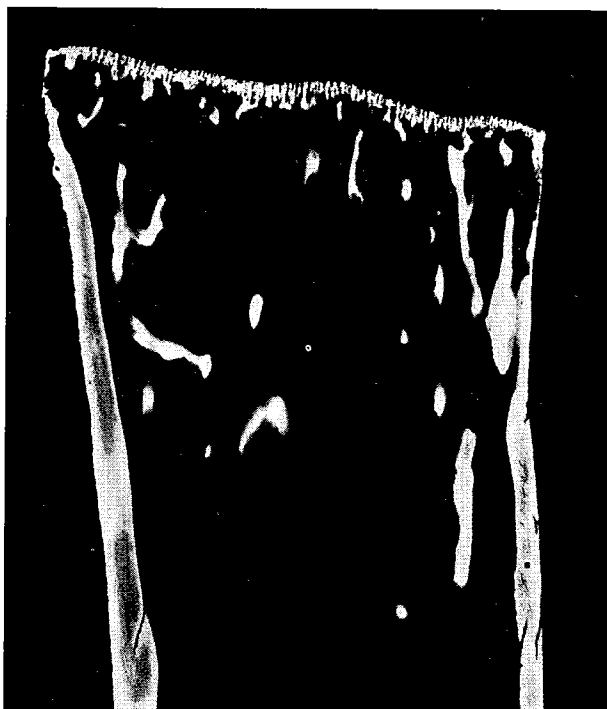


Figure 4.

Microradiographie d'une coupe de l'extrémité proximale du métatarsien chez l'enfant de dix mois. Cartilage calcifié d'aspect normal.

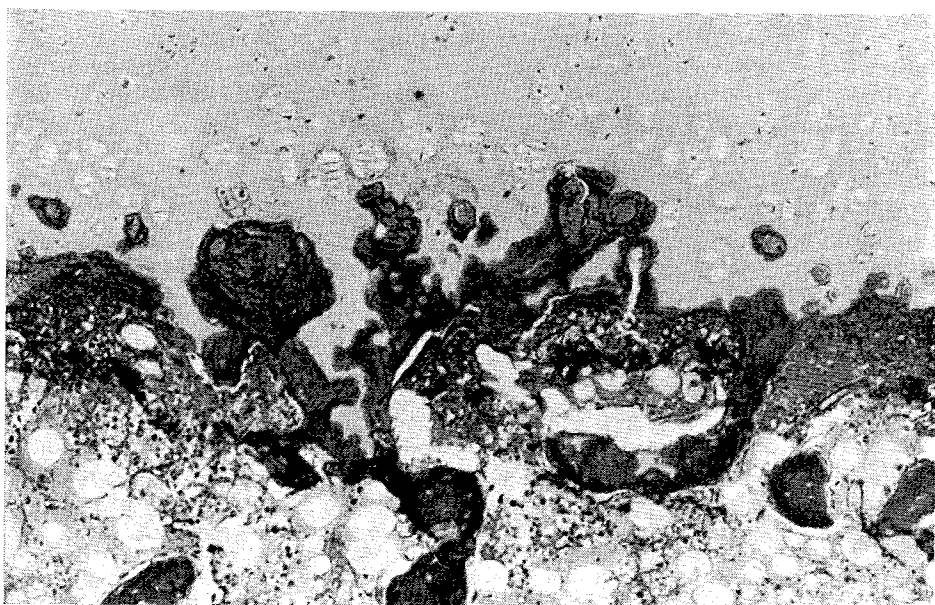


Figure 5.

Coupe histologique (Trichrome de Masson) de la zone d'ossification endochondrale, pratiquée à l'extrémité distale du même métatarsien (enfant de dix mois). Envahissement vasculaire d'origine métaphysaire.

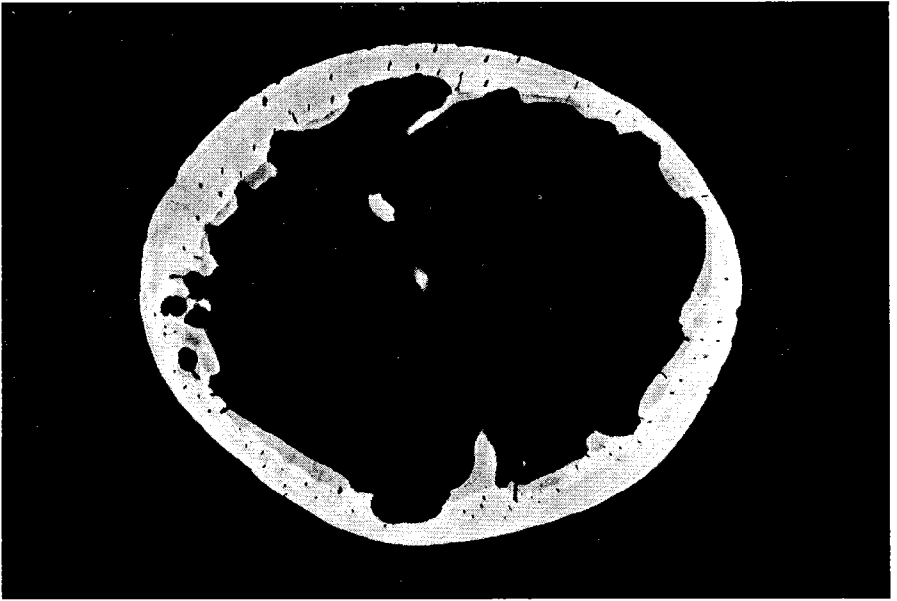


Figure 6.

Microradiographie d'une coupe diaphysaire du cinquième métatarsien. Enfant de deux ans décédé de malnutrition et de dysenterie bacillaire.

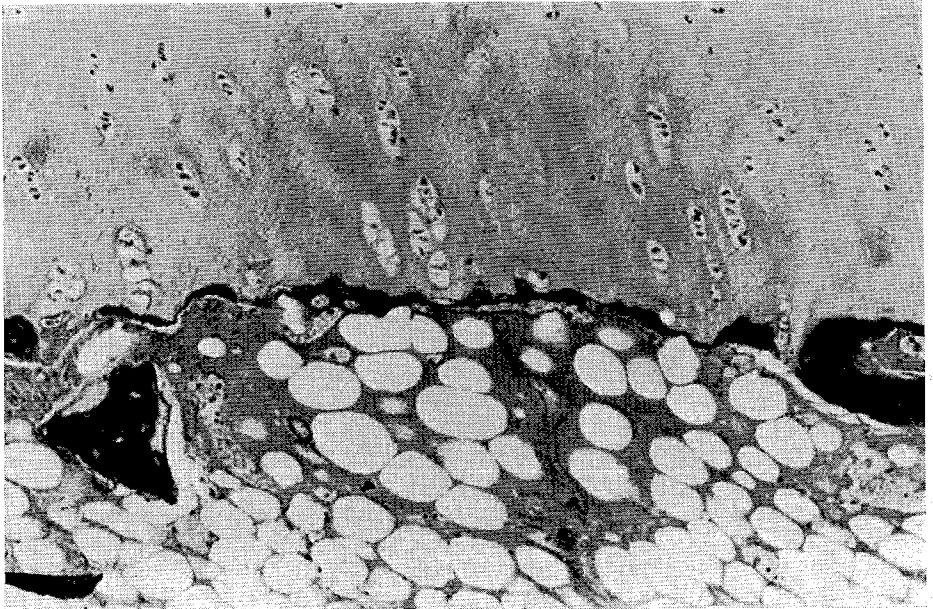


Figure 7.

Coupe histologique (Trichrome de Masson) de la zone d'ossification endochondrale pratiquée à l'extrémité distale du même métatarsien. Absence de cartilage calcifié. Début d'une plaque osseuse transversale.

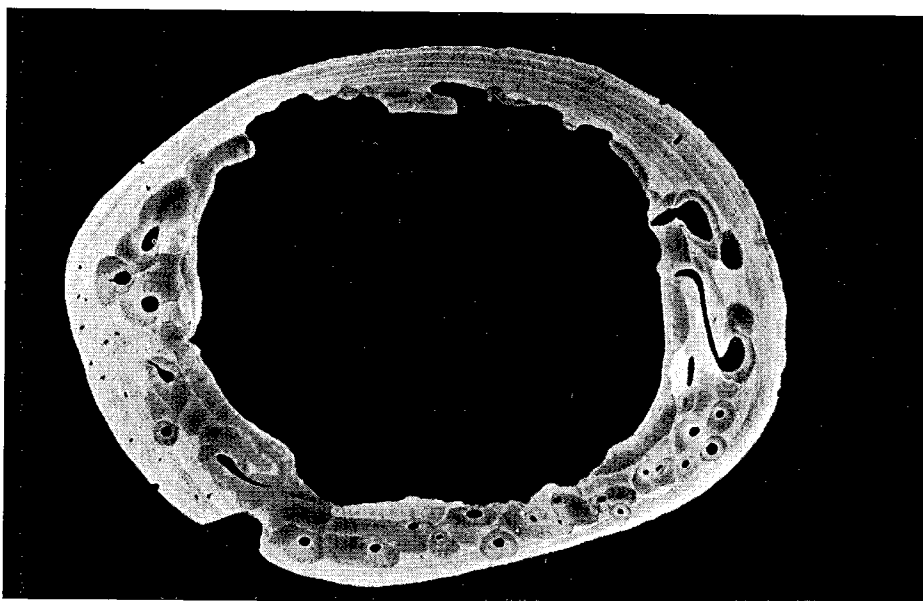


Figure 8.

Microradiographie d'une coupe diaphysaire du cinquième métatarsien.
Enfant de quatre ans décédé de malnutrition.

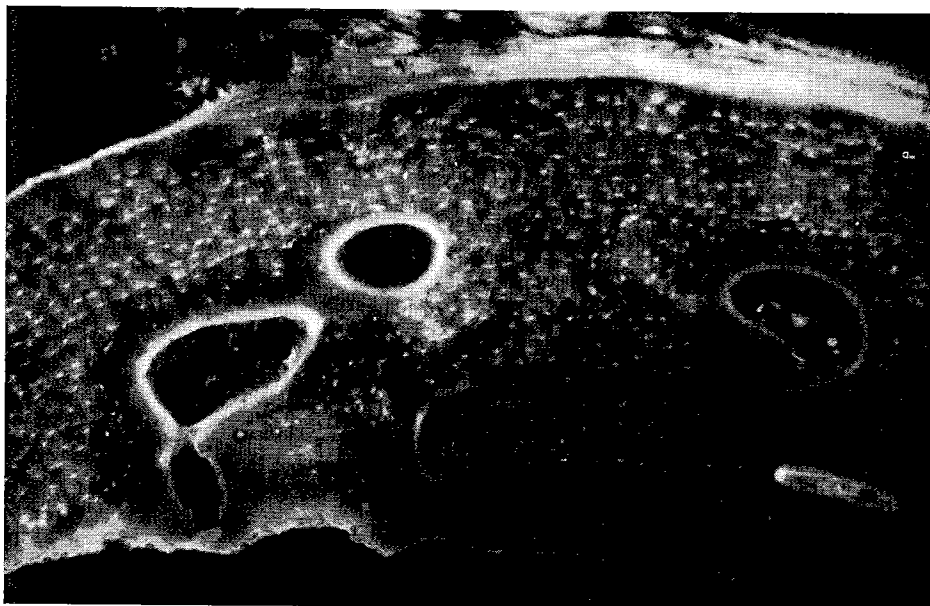


Figure 9.

Vue en fluorescence d'une partie de la même coupe. En haut, le bord sous-périostique est partiellement en voie de dépôt. En bas, le bord endostique anfractueux et non fluorescent témoigne d'une érosion. Deux ostéones fluorescents attestent un dépôt osseux récent.



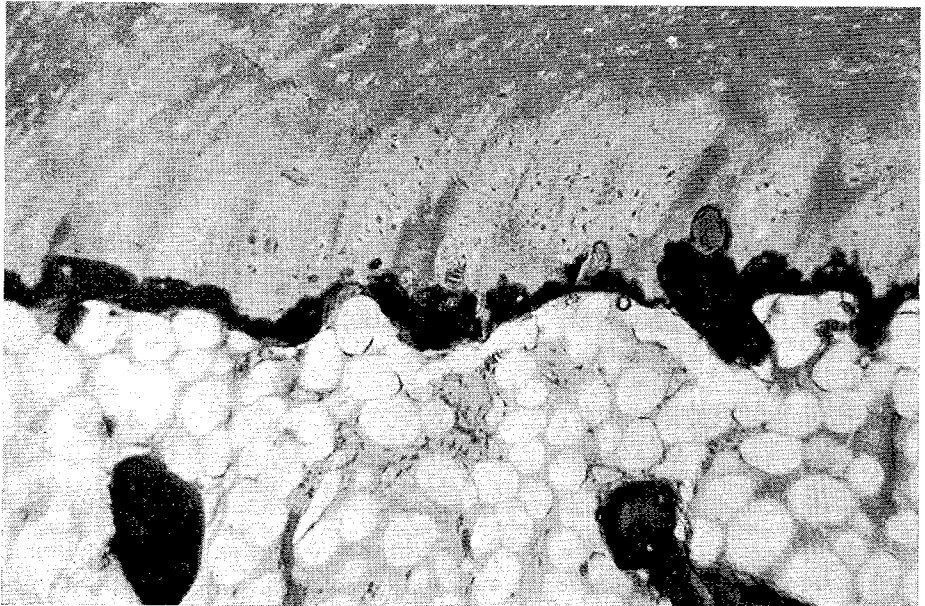
Figure 10.

Microradiographie
d'une coupe de l'extrémité
proximale du cinquième
métatarsien.
Enfant de quatre ans.
Cartilage calcifié
atrophique.
Pas d'ostéoporose mé-
taphysaire importante.
Corticales minces.



Figure 11.

Coupe histologique
(Trichrome de Masson)
de la zone d'ossification
endochondrale (enfant
de quatre ans).
Absence de cartilage
calcifié. Constitution
d'une plaque osseuse
transversale d'origine
ostéoblastique
métaphysaire.



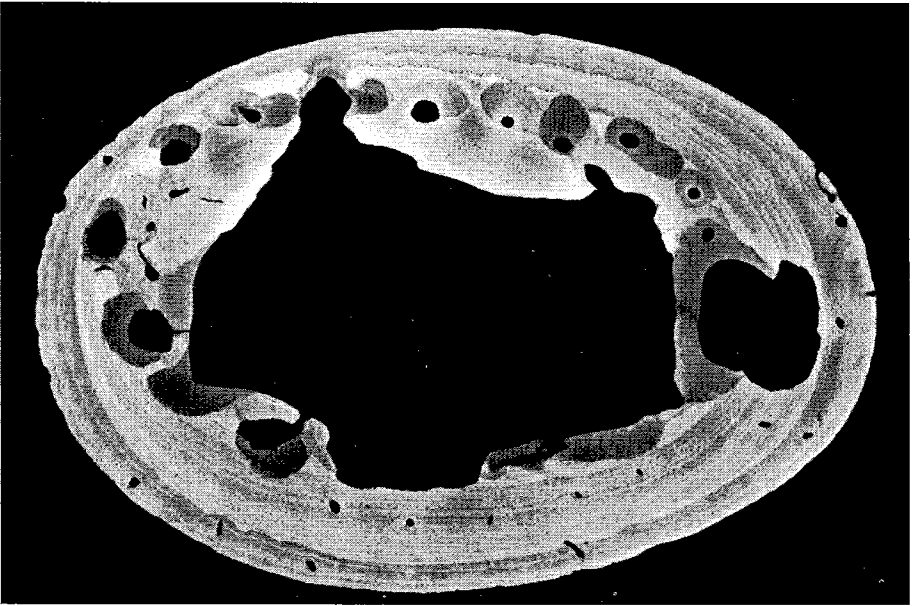


Figure 12.

Microradiographie d'une coupe diaphysaire du quatrième métatarsien.
Enfant de six ans décédé de malnutrition et d'infections surajoutées.



Figure 13.

Vue en fluorescence de la même coupe. La tétracycline marque la périphérie de la coupe.
Le bord endostique et les ostéons sont incomplètement imprégnés.



Figure 14.

Agrandissement d'une partie de la figure 13.
La tétracycline marque l'ostéogenèse en cours au niveau des canaux ostéoniques.

cartilage calcifié est réduit; il est remplacé par de nombreux bourgeons vasculaires qui envahissent même le cartilage hypertrophique.

Nous avons retenu chez l'enfant de deux ans la microradiographie de la coupe diaphysaire médiane (figure 6). La périphérie est nette et régulière. La corticale elle-même est constituée d'un os compact homogène avec quelques canaux étroits. Deux cavités plus grandes s'y observent. Cette corticale est d'épaisseur variable. A certains endroits, celle-ci est réduite à moins de deux cents microns. Une certaine sous-minéralisation s'y observe en quelques bandes en la partie centrale. Le bord endomédullaire est largement irrégulier et très anfractueux. L'examen de la coupe en lumière polarisée révèle une structure presque entièrement faite d'os primaire. On remarque toutefois en périphérie une faible surface d'os lamellaire régulier de même qu'au niveau endomédullaire. A cet endroit, l'os lamellaire coïncide avec le dépôt sous-minéralisé. La coupe examinée en ultraviolet ne montre pratiquement pas de marquage par tétracycline.

Une coupe longitudinale réalisée à l'extrémité distale (figure 7) révèle une structure profondément modifiée au niveau de la zone d'ossification endochondrale. Le cartilage de réserve a fourni une certaine quantité de cellules qui se sont hypertrophiées. Il n'existe cependant aucune trace de calcification des travées longitudinales intercellulaires comme cela se produit normalement. La seule trace minérale est représentée par une sorte de mince coulée horizontale séparant le cartilage et la moelle métaphysaire. Au bas de l'image, on reconnaît l'aspect typique de la moelle osseuse



Figure 15.

Microradiographie
d'une coupe de l'extrémité
proximale du quatrième
métatarsien.
Enfant de six ans.
Cartilage calcifié
très réduit.
Légère ostéoporose
métaphysaire.
Corticales érodées.

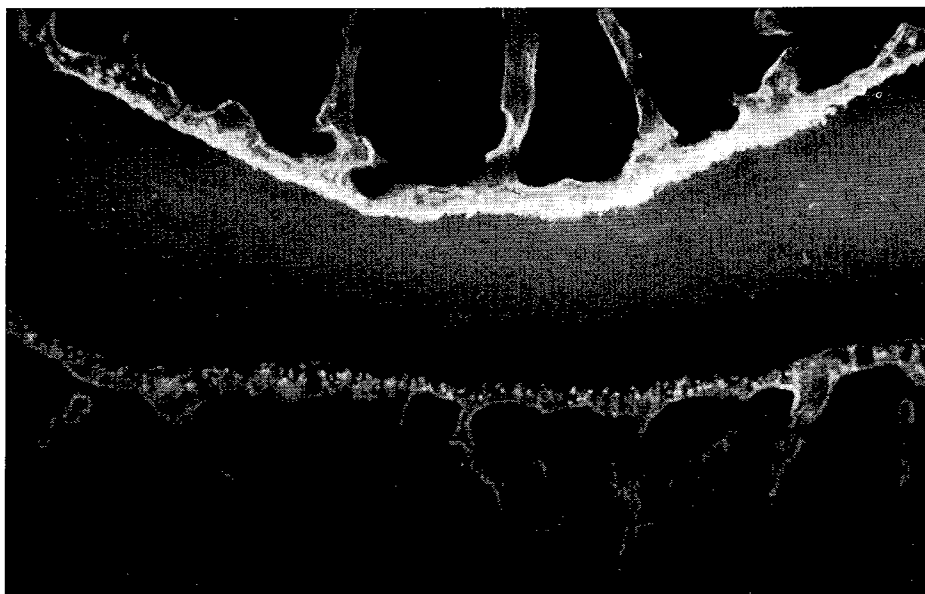


Figure 16.

Vue en fluorescence d'une coupe de l'extrémité distale du quatrième métatarsien. Le bord inférieur de l'épiphyse est fluorescent et en voie d'accroissement. Le cartilage calcifié sous le cartilage de croissance est très mince et inactif.

avec, toutefois, une proportion de lipocytes trop importante. Il existe un certain degré d'œdème intercellulaire et les bourgeons vasculaires sont souvent au contact direct de la structure cartilagineuse. Les travées osseuses métaphysaires sont quasi inexistantes.

Chez l'enfant de quatre ans, la microradiographie de la coupe diaphysaire (figure 8) présente un aspect plus complexe. On y reconnaît une structure lamellaire typique très évidente en périphérie sauf en un point où persiste une structure semi-lamellaire, mal définie. Le restant de la surface corticale, soit environ la moitié, est occupé par des ostéones dont l'un ou l'autre est béant mais dont la plupart sont à canal étroit et souvent décentré. La minéralisation tant des lamelles périphériques que des ostéones est loin d'être complète et les zones sombres sous-minéralisées alternent avec des zones plus claires. Enfin il faut noter l'existence d'un bord endoméduillaire très anfractueux limitant une corticale dont l'épaisseur est parfois réduite à quelques deux cent cinquante microns.

En microscopie de fluorescence (figure 9), on remarque une imprégnation presque générale des logettes ostéocytaires et même de leurs canalicules par la tétracycline. Deux canaux de Havers sont nettement marqués mais uniquement en bordure. Un autre canal ne montre aucune imprégnation de même que le bord endoméduillaire. Le bord périostique est faiblement éclairé.

La microradiographie de l'extrémité proximale (figure 10) indique une structure arrondie faite d'un cartilage calcifié relativement mince. Les travées métaphysaires sans être vraiment rares, ne sont pas très épaisses. Enfin, à la région chondro-métaphysaire de l'extrémité distale (figure 11), on observe une répartition assez régulière de la zone de prolifération du cartilage et de sa zone hypertrophique. La zone de calcification des travées verticales intercellulaires n'est pas présente. Elle est remplacée par une bande étroite de tissu osseux séparée des quelques travées métaphysaires par un tissu médullaire.

Le dernier prélèvement concerne la fillette de 6 ans. La microradiographie (figure 12) laisse voir une corticale de bonne épaisseur dont la structure générale est lamellaire et bien minéralisée. Cette corticale est perforée par une dizaine d'ostéones dont les canaux sont de toutes dimensions. Les dépôts ostéoniques sont presque toujours décentrés et sous-minéralisés. Il existe également une grande cavité intra-corticale. Si le dessin externe de l'os est régulier, on reconnaît au bord endostique une ligne anfractueuse tendant à réduire irrégulièrement la surface de la corticale. L'examen de la coupe en fluorescence (figure 13) montre une imprégnation mal définie des bords ainsi que de la grande cavité et de quelques ostéones. Au plus fort grossissement (figure 14) cette imprégnation devient plus précise. La microradiographie de l'extrémité proximale (figure 15) fait ressortir l'existence d'une trop mince coque de cartilage calcifié et de travées métaphysaires sans particularités. L'examen en fluorescence d'une coupe pratiquée à l'extrémité distale (figure 16) montre une illumination nette du cartilage calcifié situé à la partie inférieure de l'épiphyse au contact de la zone de réserve du cartilage de conjugaison. Par contre, le cartilage calcifié sous-jacent au cartilage de conjugaison n'est nullement imprégné par la tétracycline et semble donc inactif.

Discussion

En plus d'une pathologie complexe, les quatre cas que nous venons de décrire sommairement ont, en commun, une malnutrition protéino-calorique (MPC). Outre la moindre résistance qu'il entraîne, cet état s'accompagne généralement d'un retard statu-pondéral important. Les aspects radiologiques de la MPC ont été particulièrement mis en évidence par Jones et Dean (1959). Ces auteurs ont observé un manque de croissance des os avec calcification généralement diminuée, des épiphyses plus petites que la normale avec des irrégularités dans la calcification. Ces observations ont été confirmées par Adams et Berridge (1969) lesquels attirent l'attention sur le retard de maturation du squelette et par Garn *et al.* (1964, 1969 et 1971).

On connaît, aussi, le travail de Higginson (1954). Examinant des côtes d'enfants Bantous d'Afrique du Sud, cet auteur y observe une diminution de la formation d'os endochondral et une ostéoporose généralisée sans l'aspect typique du rachitisme caractérisé par la formation de bordures ostéoïdes anormales.

S'il tombe sous le sens que la déficience en taille dépend d'une diminution en longueur des différents segments du squelette, il n'en est pas moins vrai que l'aspect morphologique microscopique et la dynamique de la croissance des os, en cas de MPC, méritent un certain intérêt. On doit, par conséquent, s'interroger sur trois points particuliers, à savoir les troubles de la croissance au niveau du cartilage de conjugaison et du moule cartilagineux primitif, les modifications éventuelles dans le diamètre des pièces squelettiques soit en fait tout ce qui concerne le remodelage externe et enfin celles qui pourraient intervenir dans le remaniement interne proprement dit.

L'intérêt des problèmes morphologiques posés par la malnutrition a suscité une recherche expérimentale très importante chez différents animaux. Par divers régimes alimentaires carencés, Gontzea *et al.* (1962) observent chez le rat, un retard de développement du squelette, des modifications de structure avec décalcification et réduction de la surface de section, transparence vitreuse des os, diminution de poids, de longueur et de densité minérale. Ces résultats sont généralement identiques chez le porc. Platt et Stewart (1962) identifient, en effet, un ralentissement de la croissance, de l'ostéoporose et l'apparition de trabécules osseuses transverses au niveau métaphysaire déjà constatée précédemment (Stewart et Platt, 1958). Pratt et Mac Cance (1965) observent un ralentissement de croissance dès la première semaine du régime carencé. Le cartilage de conjugaison voit son activité diminuer très rapidement. L'ossification endochondrale cesse de se produire. Adams (1969) confirme le retard de croissance par rapport aux animaux témoins, même après reprise d'une alimentation normale. L'expérimentation chez le chien (Coutelier *et al.*, 1963) révèle qu'une alimentation carencée en lysine et excessive en saccharose pendant un mois aboutit pour les os longs à une diminution de longueur de 86 p. cent et de poids d'environ 60 p. cent tandis que les animaux carencés présentent de l'apathie, des œdèmes et de la décoloration des poils à leur émergence. Enfin, le singe a été étudié par Jha *et al.* (1968) pour qui tous les niveaux de cartilage de croissance seraient affectés avec raréfaction de la vascularisation et dépression de l'activité ostéoblastique métaphysaire.

Nous disposons donc d'un ensemble de données tant cliniques qu'expérimentales susceptibles de guider nos propres investigations.

Le choix d'un métatarsien s'est imposé pour des raisons diverses. Le site de prélèvement est aisé et n'est pas psychologiquement trop gênant pour l'entourage. Il s'agit d'un os qui, sous un volume réduit, offre la possibilité d'examiner des régions bien caractérisées, que ce soit la diaphyse ou les extrémités en croissance. Enfin, de bonnes comparaisons sont possibles avec les métacarpiens généralement utilisés dans d'autres travaux.

Dans une pathologie qui comprend des troubles de croissance, on doit s'attendre à de profondes modifications dans l'évolution des cartilages de conjugaison et dans la transformation progressive du moule cartilagineux primitif. L'examen comparatif des microradiographies de coupes des extrémités ne peut fournir que des informations réduites. A l'âge de dix mois, nous avons vu (figure 4) que le cartilage calcifié de l'extrémité proximale était d'une épaisseur régulière. Il exprime donc l'existence d'un état de croissance satisfaisant à un moment déterminé. Cependant, nous ne pouvons déduire d'une microradiographie purement statique que cette croissance était en train de se produire au moment du prélèvement. Ce cartilage calcifié pouvait exister depuis un certain temps sans évolution ultérieure. L'examen en fluorescence ne révélait aucune trace de tétracycline à ce niveau ni aux travées métaphysaires. Or, la tétracycline administrée pendant sept jours, deux semaines avant le décès, a bien été captée par l'os puisqu'on la retrouve à la coupe diaphysaire (figures 2 et 3). Nous devons en déduire que le cartilage calcifié est ancien et qu'il n'a subi aucune évolution depuis un temps assez long. Il y a donc un arrêt pur et simple de l'allongement de l'os à ce niveau proximal, accompagné d'un certain degré d'ostéoporose métaphysaire. Bien plus, si l'on examine la coupe décalcifiée du cartilage de conjugaison de l'extrémité distale (figure 5), on s'aperçoit que la zone d'ossification endochondrale est complètement bouleversée. Il n'y a plus qu'une faible calcification normale des travées longitudinales du cartilage hypertrophique (ce que nous appelons le cartilage calcifié). L'ossification proprement dite ne parvient à élaborer que quelques travées mal formées sur ces supports calcifiés réduits. Cette région métaphysaire terminale est bien vascularisée, comme il se doit, mais cette vascularisation dépasse largement son action régulière puisque nous voyons les capillaires déborder la zone calcifiée, entreprendre et détruire une partie du cartilage hypertrophique, normalement dépourvue de vaisseaux. Voilà donc un constat supplémentaire de l'absence de la croissance normale en longueur.

D'autres formes d'arrêt de croissance peuvent se manifester. Nous en voyons un exemple chez l'enfant de deux ans (figure 7). L'aspect anarchique, observé chez l'enfant de dix mois, ne s'y retrouve pas. Le cartilage paraît normal et les cellules hypertrophiées s'alignent régulièrement. Mais la zone de calcification des travées fait totalement défaut. Elle est remplacée par une mince couche minéralisée et continue séparant complètement le cartilage de la région métaphysaire. Celle-ci est le siège d'une ostéoporose par défaut d'ostéogenèse car les travées métaphysaires sont rares et il y a un peu d'ostéoblastes. Un certain état d'œdème disjoint les lipocytes médullaires; tandis que les capillaires dilatés sont dépourvus

des ostéoclastes qui les accompagnent généralement. Il s'agit donc d'une sorte de sidération de la croissance sans résorption excessive au moment du prélèvement.

Une forme plus élaborée s'observe à l'âge de quatre ans (figure 11). Le cartilage est toujours aussi régulier avec sa zone de prolifération et sa zone de maturation hypertrophique. Le même aspect de barrière minérale sépare le cartilage de la moelle métaphysaire mais cette barrière est, cette fois, plus étoffée. Elle évoque, sans nul doute, les lignes hypercalcifiées que l'on rencontre fréquemment en radiographie des métaphyses, chez des enfants ayant un passé pathologique chargé et que l'on nomme communément des lignes d'arrêt de croissance, terme qui ne préjuge en rien de leur mode de formation. Ces lignes transversales métaphysaires sont fréquentes chez les enfants ayant subi une agression de type quelconque telle que le traumatisme d'un membre ou après une maladie grave entraînant une perturbation générale du métabolisme comme une rougeole, une broncho-pneumonie. La malnutrition protéino-calorique rentre dans ce cadre plus large et effectivement les lignes dites d'arrêt de croissance ont été observées par Jones en Dean (1959) et Park (1964) dans cette affection.

Ce problème particulier devait susciter des travaux expérimentaux destinés à en préciser les données. L'étude la plus complète est due à Park (1964). Il en ressort, en particulier, que des travées minéralisées horizontales prennent bien naissance sous le niveau de la zone de calcification des travées intercellulaires du cartilage hypertrophique. Par une succession d'images histologiques démonstratives, Park en établit l'origine ostéoblastique. Vincent (1966, expérimentation non publiée) en apporte la confirmation en comparant chez le lapin l'histologie, la microradiographie et la dynamique de l'ostéogenèse observée après marquage à la tétracycline.

Les observations cliniques que nous rapportons ne s'écartent pas des conclusions proposées. Nous retrouvons en effet les ostéoblastes le long de ces lignes osseuses transversales (figures 7 et 11) ainsi que, par endroit, une ébauche de liséré proéminent ou bordure ostéoïde. De plus, l'examen en lumière polarisée ne laisse aucun doute, car l'aspect lamellaire typique de l'os secondaire est presque partout présent, ce qui exclut une origine cartilagineuse. Il n'en reste pas moins vrai que, pas plus que les auteurs précités, nous n'apportons une explication satisfaisante et complète du phénomène.

La croissance en longueur peut donc être perturbée et subir des arrêts. Une observation particulière révélée par la fluorescence (figure 16) nous apprend que cette croissance limitée au cartilage de conjugaison peut, cependant, persister à la partie inférieure de l'épiphyse dont l'augmentation de volume est soulignée par l'illumination du cartilage calcifié au voisinage de la zone de réserve du cartilage de conjugaison. Il est vraisemblable que le mode d'accroissement des épiphyses relève d'un mécanisme indépendant et différent de celui de la croissance en longueur d'un os au départ du cartilage de conjugaison. Il est également probable que des variations se produisent selon l'incidence de la malnutrition. Le simple ralentissement de la production de cartilage et de sa maturation serait une des premières étapes du retard de croissance, comme il apparaît selon plusieurs études expérimentales (Coutelier *et al.*, 1963; Jha *et al.*,

1968). La constitution des lignes dites d'arrêt de croissance (figures 7 et 11) interviendrait en cas d'insuffisance de calcification du cartilage hypertrophique et à titre de cicatrice de première nécessité interposant une lame rigide entre le cartilage et les vaisseaux métaphysaires. La seconde phase de l'ossification endochondrale compenserait ainsi les insuffisances de la première partie. Enfin, la destruction du cartilage (figure 5) représenterait un stade avancé dans lequel les structures de croissance seraient dans l'impossibilité de se rétablir correctement.

Les répercussions de la malnutrition sur le squelette ne se limitent pas à des troubles de l'allongement des os. Les modifications du remaniement interne en sont le second volet.

Par remaniement interne, nous entendons, avec Lacroix (1970), « *l'ensemble des processus microscopiques qui, disséminés au sein des pièces squelettiques, renouvellent le tissu osseux, c'est-à-dire le détruisent et le reconstruisent sans lien apparent avec les nécessités de la morphogenèse* ».

La région diaphysaire médiane d'un os long constitue un endroit de choix pour l'examen de ce remaniement. Elle est généralement limitée à une corticale dont le dessin n'est pas troublé par le voisinage de tissu spongieux médullaire. On sait que le remaniement y est habituellement moins actif que partout ailleurs; les modifications observées auront donc un caractère d'autant plus démonstratif et seront d'autant plus représentatives du remaniement interne. Ce remaniement doit comprendre tant les apports ou les destructions au niveau endostique que l'ensemble des creusements et comblements intracorticaux par cavités de résorption ou par processus ostéoniques.

L'appréciation de ce remaniement devrait se faire par comparaison avec des documents provenant de régions identiques prélevées chez des enfants normaux du même âge. Cependant une certaine discussion peut être envisagée en comparant, par analogie, des coupes de métatarsiens et de métacarpiens. Les références histologiques normales des coupes diaphysaires chez l'enfant font l'objet des travaux de Burkhardt et Petersen (1928), d'Amprino et Bairati (1936). Les techniques plus récentes de microradiographie, utilisées par Bernard *et al.* (1964) et Coutelier (1976) permettront d'utiles confrontations.

Les estimations radiologiques cliniques font pressentir une première donnée. Dans une étude portant sur 75 cas d'enfants ugandais souffrant de malnutrition, Jones et Dean (1959) citent, parmi divers troubles du squelette, l'amincissement des corticales. Par ailleurs, Garn *et al.* (1964, 1969) observent une pathologie identique chez des enfants du Guatemala. Il s'agit là de premières indications intéressantes dont nos microradiographies de coupes transversales diaphysaires confirment le bien-fondé.

Nous avons vu que, chez l'enfant de dix mois (figure 1), la corticale était très mince. Elle est formée d'os de type primaire ou fibreux. Or, nous savons que ce type d'os disparaît très rapidement au cours de la première année de la vie et que, déjà à la naissance, l'os secondaire ou lamellaire peut être identifié tant en lumière polarisée (Amprino et Bairati (1936) qu'en microradiographie (Bernard *et al.*, 1964; Coutelier, 1976).

Nous observons donc un premier élément de retard assez important dans le développement osseux en cas de malnutrition au cours de la prime enfance. Par ailleurs, l'examen détaillé de la microradiographie fait ressortir par endroits l'aspect légèrement anfractueux du bord endostique tandis que le bord périostique est plus lisse et régulier. La cavité médullaire est anormalement grande à la suite de la réduction de la corticale à une coque très mince. L'érosion interne n'est que partielle. En effet, la comparaison de la microradiographie (figure 1) et de la vue en fluorescence (figure 2) indique au niveau de la partie la plus large de la corticale, une coïncidence entre, d'une part, la partie lisse et régulière du bord endostique et, d'autre part, le marquage fluorescent témoin d'une ostéogenèse active au moment de l'injection de tétracycline, tandis que la partie anfractueuse correspond à la zone non éclairée du bord endostique et est révélatrice de la destruction progressive de la corticale. L'ostéogenèse n'a pas été très active et s'est arrêtée près de trois semaines avant le décès puisque les lignes fluorescentes ne sont enfouies nulle part.

Une certaine activité interne se manifeste sous la forme de trois grandes cavités intracorticales. Les dimensions de ces cavités plus grandes que celles des canaux de Havers classiques, sont typiques du remaniement ostéonique de l'enfance (Burkhardt *et al.*, 1928; Amprino et Bairati, 1932; Bernard *et al.*, 1964; Lacroix, 1970; Coutelier, 1976). Elles n'ont donc aucun caractère pathologique.

L'examen de la coupe diaphysaire à deux ans (figure 6) révèle une structure presque totalement faite d'os primaire. Il s'agit d'un os généralement bien calcifié mais dont la persistance à cet âge est surprenante. On doit admettre, soit que son remplacement par de l'os lamellaire est plus tardif dans la race noire, mais il n'en existe aucune preuve, soit que l'état de malnutrition a fait sentir ses effets suffisamment tôt pour entraver la substitution de l'os primaire par l'os lamellaire secondaire. Ce dernier point paraît d'autant plus plausible que l'épaisseur de la corticale est réduite d'une manière extraordinaire par une érosion à point de départ médullaire dont les stigmates sont représentés par de profondes encoches irrégulières. L'os est fragilisé à l'extrême puisque, par endroits, l'épaisseur de la corticale est réduite à moins de deux cents microns. On peut, toutefois, dire que cette érosion a été précédée par une apposition endostique normale lamellaire et sous-minéralisée dont il reste quelques traces. L'activité ancienne est attestée par le faible marquage d'un tétracycline ancienne enfouie au sein des deux seuls ostéones présents tandis que la tétracycline récente n'a pratiquement imprégné aucune des surfaces osseuses. Nous nous trouvons donc en présence d'une décalcification grave allant de pair avec un arrêt complet de la croissance (figure 7) et faisant suite à un développement réel puisqu'il y a début d'apposition lamellaire mais retardé, car c'est un remplacement total par de l'os lamellaire qu'on devrait observer à cet âge.

La situation est plus évoluée dans la coupe de l'âge de quatre ans (figure 8). La structure générale est plus proche de celle que l'on observe habituellement à cet âge. Les appositions lamellaires périphériques sont évidentes quoique légèrement sous-minéralisées. Il est généralement malaisé d'établir le degré précis de minéralisation d'une coupe compte tenu des variations d'épaisseur de coupe difficiles à normaliser totalement. Quoiqu'il en soit, les alternances de lignes hypercalcifiées et de bandes

qui le sont moins constituant, ici, un critère d'appréciation suffisant pour établir l'existence d'une sous-minéralisation. On note la présence d'ostéones presque tous pleinement déposés et légèrement sous-minéralisés. Leur nombre est compatible avec la normale. Certains sont en voie de dépôt comme le souligne la fluorescence de la tétracycline récente bordant les canaux de Havers (figure 9). Cette tétracycline se retrouve mais plus faiblement en périphérie de la coupe où elle souligne une légère activité de dépôt lamellaire sous-périostique. Par contre, elle est absente du bord endostique dont les anfractuosités érodantes apparaissent bien sur la microradiographie. Il s'agit somme toute, d'un os plus altéré dans son remaniement mais dont la croissance venait d'être ralentie comme en témoigne la ligne d'arrêt de croissance sous-chondrale (figure 11).

La dernière coupe (figure 12) provient d'un enfant de six ans. Il apparaît que l'épaisseur de la corticale est satisfaisante quoique irrégulière. La structure lamellaire est normale et bien déposée. Les ostéones qui la creusent sont en nombre suffisant. Leur canal décentré n'a rien d'étonnant car il s'agit là de l'aspect typique des ostéones de l'enfance (Lacroix, 1970; Coutelier, 1976). Certaines ostéones ont d'ailleurs un dépôt actif souligné par la tétracycline (figure 14). Le seul élément discordant est une cavité béante qui pourrait exprimer un excès d'érosion intracorticale sans compensation ostéogénique immédiate. On retrouve cette érosion au niveau endostique partiellement anfractueux. Somme toute, l'agression du tissu osseux par la malnutrition n'a guère eu le temps de laisser des traces. La corticale est peu atteinte, le remaniement ostéonique est satisfaisant et la croissance se poursuit au ralenti (figure 16).

On peut retirer de ces quatre observations de corticales diaphysaires que plus l'individu est jeune, plus le retard de développement se marquera et plus l'érosion endostique sera importante. On remarquera également que le remaniement ostéonique n'est pas sensiblement modifié. Enfin, il n'y a pas d'érosion sous-périostique. Bien au contraire, le dépôt lamellaire périphérique se poursuit.

On comprend l'intérêt d'une confrontation entre ces données d'ordre clinique et les recherches expérimentales. Effectivement la réduction de la surface transversale diaphysaire a été observée chez le rat carencé (Gontzea *et al.*, 1962) et chez le porc (Adams, 1969). Chez le singe sous-alimenté, Follis (1975) objective, par microradiographie, un défaut de croissance diaphysaire ainsi que l'absence de tout remaniement ostéonique.

Toutes ces observations ont un caractère purement statique et ne font pas saisir parfaitement l'aspect évolutif du remaniement intervenu. L'introduction de marqueurs de l'ostéogénèse représente un progrès, particulièrement si cette technique est confrontée à l'état terminal de la minéralisation exprimé par les microradiographies.

Chez le rat, Hammond et Storey (1970) démontrent par marquages successifs de l'ostéogénèse la chronologie des dépôts lamellaires périostiques. Par contre, le bord endostique non fluorescents est le siège d'une érosion confirmée par des microradiographies diaphysaires.

Chez le singe, Jha *et al.* (1968) font ressortir le ralentissement de la croissance sous-périostique. Du côté endostique, ils ne remarquent pas d'érosion mais bien une apposition ralentie dans les mêmes proportions que les dépôts périphériques.

Chez le chien, nous avons observé (Coutelier *et al.*, 1963) par comparaison stricte de microradiographies et d'images en fluorescence que la croissance périostique est ralentie et qu'au niveau endostique le dépôt est, soit ralenti, soit remplacé par une érosion partielle.

Dans les cas cliniques que nous venons de présenter, le remaniement ostéonique ne paraît pas avoir subi un bouleversement significatif. Toutefois, il ne serait pas logique d'en tirer des conclusions définitives.

Remarquons à ce sujet que l'expérimentation peut donner des résultats divergents. En effet, Follis (1957) considère, chez le singe, l'absence du remaniement ostéonique comme l'expression d'une diminution d'activité due à la malnutrition. Notre expérimentation, chez le chien (Coutelier *et al.*, 1963) indique, par contre, que ce remaniement est troublé en ce sens que les cavités précédant la constitution des ostéones sont plus grandes que chez l'animal servant de contrôle, ce qui signifie déjà l'existence d'une résorption accrue. De plus, une certaine activité ostéogénique se manifeste au sein de ces cavités car nous y voyons des lisérés prososeux réguliers ou bordures ostéoïdes ainsi qu'un dépôt minéral nettement réduit et à peine éclairé par la tétracycline terminale, sans que ce tableau fasse penser au rachitisme dans lequel les bordures ostéoïdes sont anormalement larges.

Il ne nous paraît donc pas logique de tirer, tant des examens des pièces nécropsiques que des résultats expérimentaux et de leur confrontation, des conclusions qui se révéleraient prématurées en ce qui concerne les variations du remaniement ostéonique.

En résumé, on constate, à côté d'un trouble de la croissance des os longs, celui d'un remaniement interne caractérisé par une érosion centrale et, peut-être, une perturbation au niveau ostéonique sans qu'on puisse dire à quelle nécessité répond l'enlèvement progressif de la matière minérale et la destruction de sa trame protéique.

Conclusions

1. L'influence de la malnutrition sur le remaniement du tissu osseux est étudiée dans quatre cas de kwashiorkor.

2. Le remodelage externe est troublé par un retard de croissance. Celui-ci peut se présenter sous plusieurs formes, soit un simple ralentissement des processus de développement et de maturation du cartilage de conjugaison ou du moule cartilagineux primitif, soit un défaut de calcification du cartilage avec constitution d'une ligne dite d'arrêt de croissance, soit encore la destruction progressive du cartilage de croissance.

3. Le remaniement interne diaphysaire est perturbé. L'accroissement périphérique est modérément ralenti. Le dépôt endostique est, soit ralenti, soit remplacé par une érosion excessive entreprenant la corticale sans dépôt secondaire de remplacement. Le remaniement ostéonique ne paraît pas fortement modifié.

Summary — Aspects of bone transformation in children with malnutrition.

In protein-calorie malnutrition some modifications of structure occur in the osseous tissue. The development of bones is disturbed by a decreased activity of the growth cartilage, constitution of juxta-chondral transverse trabeculae, or vascular destruction. Internal remodeling is characterized by a reduced endosteum deposit or increased erosion, whereas the modifications of osteon remodeling are inconstant.

Samenvatting — Aspecten van bottransformatie bij kinderen lijdend aan ondervoeding.

Het botweefsel ondergaat bij proteïne-calorie ondervoeding een aantal wijzigingen. De externe structuur wordt ontregeld door een globale activiteitsafname van het groeiakraakbeen, het optreden van groeistoplijnen of door vasculaire destructie. De interne structuur wordt gekenmerkt door verminderde endomedullaire afzetting of verhoogde erosie, terwijl de ontwikkelingen in verband met de botvorming niet konstant zijn.

L. Coutelier : Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen et Laboratoire de Recherche de Chirurgie Orthopédique UCL, Tour Pasteur 5388, Avenue Mounier 53, B-1200 Bruxelles, Belgique.

M. Malengreau : Fondation Médicale de l'Université de Louvain en Afrique Centrale (Fomulac-Katana), B. P. 950, Bukavu, Kivu, République du Zaïre.
Reçu pour publication le 29 septembre 1976.

REFERENCES

- Adams, P. (1969) : The effects of experimental malnutrition on the development of long bones. *Nutr. Dieta*, **13**, 69-73.
- Adams, P. & Berridge, F. R. (1969) : Effects of Kwashiorkor on cortical and trabecular bone. *Arch. Dis. Child.*, **44**, 705-709.
- Amprino, R. & Bairati, A. (1936) : Processi di Ricostruzione e di Riassorbimento nella Sostanza Compatta delle Ossa dell'Uomo. *Z. Zellforsch.*, **24**, 439-511.
- Bernard, J., Laval-Jeantet, M., Juster, M. & Dlugath, J. (1964) : Les structures fines de l'os diaphysaire au cours de la croissance. *Ann. Radiol. (Paris)*, **7**, (5-6), 339-350.
- Burkhardt, L. & Petersen, H. (1928) : Über den Umbau im Wachsenden Knochen. *Z. Mikros. Anat. Forsch.*, **7**, 55-61.
- Coutelier, L. (1976) : Le remaniement interne de l'os compact chez l'enfant. *C. R. Assoc. Anat.* (sous presse).
- Coutelier, L., Dhém, A. & Vincent, A. (1963) : La microscopie de fluorescence dans l'étude de l'ossification endochondrale. *Bull. Acad. roy. Méd. Bel.*, 7^e série **3**, 675-689.
- Follis, H. R. Jr (1957) : A Kwashiorkor-like Syndrome observed in Monkeys Fed. Maize. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **96**, 523-528.
- Garn, S. M. & Rommann, C. G. (1964) : Compact bone deficiency in protein caloric malnutrition. *Science* **145**, 1444-1445.
- Garn, S. M., Guzman, M. A. & Wagner, B. (1969) : Subperiosteal gain and endosteal loss in protein-caloric malnutrition. *Am. J. Phys. Anthropol.*, **30**, 153-155.
- Garn, S. M., Poznanski, A. K., Nagy, S. M. (1971) : The operational meaning of maturity criteria. *Am. J. Phys. Anthropol.*, **35**, 319-326.
- Gontzea, I., Dumitrache, S. & Temeliesco, I. (1962) : Répercussion de l'insuffisance de protéines sur le développement du squelette. *Nutr. Dieta (Bâle)* **4**, 169-184.
- Hammond, R. H. & Storey, E. (1970) : Measurement of Growth and Resorption of Bone in Rate Fed Meat Diet. *Calc. Res.*, **4**, 291-304.
- Higginson, J. (1954) : Studies on human bone from South African Bantu subjects II. Histopathological changes in the ribs of South African Bantu Infants, *Metabolism*, **3**, 392-399.
- Jha, G. J., Deo, M. G. & Ramalingsaswami, V. (1968) : Bone growth in protein deficiency. A study in rhesus monkeys. *Am. J. Path.*, **53**, 1111-1123.
- Jones, P. R. M. & Dean, R. F. A. (1959) : The effects of Kwashiorkor on the development of the bones of the knees. *J. Pediatrics*, **54**, 176-184.
- Lacroix, P. (1970) : Recherches sur le remaniement interne des os. *Arch. Biol. (Liège)* **81**, 275-304.
- Park, E. A. (1964) : The imprinting of nutritional disturbances on the growing bone. *Pediatrics*, **33**, 815-862.
- Platt, B. S. & Stewart, R. J. C. (1962) : Transverse trabeculae and osteoporosis in bone in experimental protein-caloric deficiency. *Brit. J. Nutr.*, **16**, 483-495.
- Pratt, C. W. M. & Mac Cance, R. A. (1965) : The effects of severe undernutrition and its relief on the structure of long bones in pig. *Calcified Tissues. Collection des Colloques de l'Université de Liège*, pp. 135-143.