

## COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

M. FOIDART<sup>(1)</sup>, J. Y. REGINSTER<sup>(2)</sup>, P. FRANCHIMONT<sup>(3)</sup>

### Résumé

*L'os pagétique est le siège d'un remaniement anarchique où se succèdent résorption excessive et néo-construction désordonnée. Cette augmentation du turnover osseux s'accompagne d'une importante hypervascularisation locale. La taille et le volume des structures osseuses entreprises par la maladie osseuse de Paget sont souvent augmentés au prix d'une perte de la régularité de leur architecture et de ce fait, d'une diminution de leur capacité de résistance mécanique. Les localisations crâniennes et vertébrales de la maladie osseuse de Paget peuvent, du fait des modifications structurelles des os entrepris, donner naissance à un faisceau de complications neurologiques résultant principalement soit de compressions des nerfs crâniens, de la moelle ou des racines périphériques, soit d'un collapsus des structures osseuses, soit encore d'ischémie causée par l'hémo-détournement préférentiel réalisé au profit des zones pagétiques.*

*Ce risque de complications neurologiques justifie donc d'envisager un traitement antipagétique chaque fois que la maladie entreprend une structure osseuse dont l'altération risque d'engendrer ce type de complications, c'est-à-dire principalement la base du crâne et la portion du rachis en amont de L2.*

### Introduction

La maladie osseuse de Paget est une pathologie trouvant son origine dans une résorption ostéoclastique excessive et anarchique (23, 24).

L'hyperrésorption pagétique est suivie d'une phase de néoformation ostéoblastique compensatoire (2).

Le turnover osseux est fortement accru pouvant atteindre vingt fois le niveau retrouvé dans l'os normal (1, 26).

L'os néoformé dans la maladie osseuse de Paget ne possède pas les qualités architecturales de l'os normal, sa structure est primitive, fibreuse, désorganisée, et l'os pagétique est rapidement résorbé par les ostéoclastes. Cette apposition osseuse désordonnée donne naissance à un os pagétique moins résistant, mécaniquement fragile, et siège de fréquentes déformations (fig. 1).

Le caractère anarchique du remodelage osseux pagétique contribue fréquemment à une augmentation du volume osseux et un allongement de la diaphyse des os longs (30) (fig. 2).



FIG. 1. Biopsie osseuse en tissu pagétique, noter l'anarchie de la disposition des lamelles osseuses.

<sup>(1)</sup> Spécialiste des Hôpitaux, <sup>(2)</sup> Maître de Conférences, <sup>(3)</sup> Professeur, Université de Liège, Service de Rhumatologie, Médecine physique, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux.

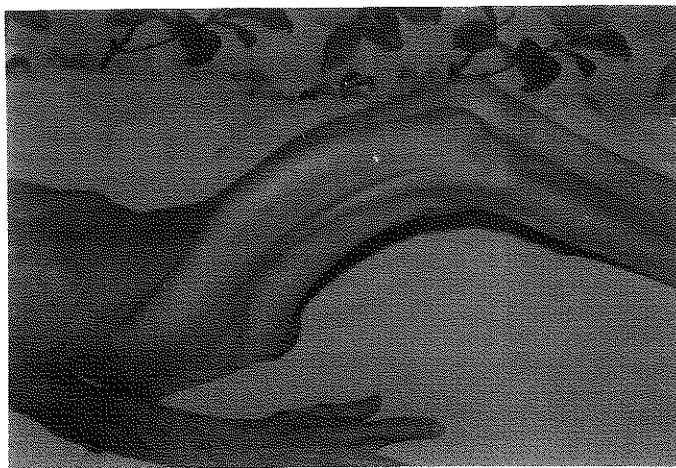


FIG. 2. Diaphyse fémorale pagétique, aspect en « lame de sabre ».

Les lésions pagétiques sont richement vascularisées et le débit vasculaire affecté aux structures osseuses entrepris par le processus pagétique est souvent fortement accru (18).

### Complications neurologiques

Les complications neurologiques de la maladie osseuse de Paget sont connues de longue date (6, 11, 20). Les os pagétiques, du fait de leur augmentation de volume, peuvent exercer une pression mécanique sur différentes structures de voisinage et d'autre part, l'hypervascularisation des zones osseuses à haut niveau de remodelage peut occasionner un authentique hémodétournement préjudiciable à des tissus particulièrement sensibles à l'anoxie (5). Le pronostic des complications neurologiques établies de la maladie osseuse de Paget est assez sombre (13, 33).

La connaissance des sites de prédilection du développement de ces complications est donc d'une importance capitale d'autant plus que les options thérapeutiques à la disposition du clinicien permettent de contrôler la quasi-totalité des maladies osseuses de Paget avant que des lésions irréversibles aient pu se développer (34, 35, 36, 37).

#### 1. Atteintes des nerfs crâniens et parenchyme cérébral.

Le crâne est un site fréquent de développement de maladie osseuse de Paget (30 à 50 %) (32). L'apparition dans la voûte crânienne de lacunes ostéopéniques circonscrites, traduisant la phase initiale d'hyperrésorption, est suivie d'une ostéof ormation compensatoire conduisant à un épaissement global des os du crâne et à une oblitération des sutures interosseuses. La compression du parenchyme cérébral et l'hémodétournement au préjudice du tissu cortical occasionnent de rares complications neurologiques de l'atteinte pagétique de la voûte crânienne (32) (fig. 3).

L'envahissement de la base du crâne est plus fréquemment relié à une symptomatologie neurologique (fig. 4). Les manifestations prédominantes sont la *compression des nerfs crâniens* et les modifications structurelles de la *jonction cranio-céphalique*. La prolifération osseuse peut réduire le diamètre des orifices de passage des nerfs crâniens entraînant une compression parfois sévère. Les nerfs crâniens les plus exposés sont les deuxième (optique), cinquième (trijumeau), septième (facial), et huitième (auditif) paires, le nerf olfactif étant plus rarement comprimé dans l'épaississement de la lame criblée de l'éthmoïde (32, 40).

Depuis la description princeps de la maladie par Sir J. Paget (31), la cécité est considérée comme complication directe et classique de la maladie osseuse de Paget. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués. Le plus fréquent est le rétrécissement progressif du foramen optique interférant dans un premier temps avec le retour veineux, engendrant un œdème papillaire (29) puis comprimant jusqu'à l'atrophie le nerf optique (5). La compression de l'artère centrale de la rétine se traduit par une hémorragie rétinienne, une chorioretinite et une

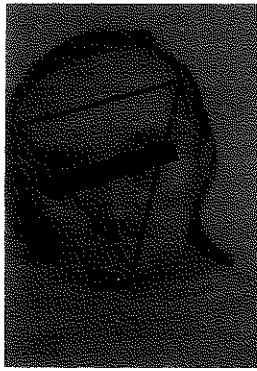


FIG. 3. Atteinte pagétique de la voûte crânienne.



FIG. 4. Atteinte pagétique de la base du crâne.

dégénérescence maculaire (5). Exceptionnellement, d'autres manifestations oculaires ont été décrites telles une exophtalmie par diminution du calibre de l'orbite (42), ou une dacryocystite consécutive à l'oblitération du canal lacrymal (42), enfin, la modification des insertions du muscle grand oblique peut aboutir à l'altération de la mobilité oculaire, à une ptose palpébrale ou à un strabisme avec diplopie (22).

Une altération des fonctions auditives se retrouve chez 20 à 50 % des patients pagétiques et une atteinte vestibulaire est présente dans un quart des cas (16, 28). La surdité pagétique peut être le fait d'une compression du nerf auditif dans le conduit auditif interne, d'une atteinte pagétique des osselets de l'oreille moyenne résultant en leur fixation ou encore d'un envahissement de la cochlée par l'os pagétique (27). La surdité liée à la maladie osseuse de Paget peut donc être d'origine sensorineurale, touchant préférentiellement les hautes fréquences, de conduction et frappant plutôt les basses fréquences ou encore, le plus souvent, de type mixte (15).

Le trijumeau peut aussi être comprimé au niveau de l'une ou plusieurs de ses branches, donnant alors naissance à une névralgie atypique (14).

L'atteinte du nerf facial occasionne un spasme de l'hémiface, une perte du goût localisé aux deux tiers antérieurs de la langue, une paralysie ou une parésie faciale (25, 40).

Lors de l'envahissement de la base du crâne par le processus pagétique, l'os nouvellement formé, de structure insuffisamment résistante, peut être le siège d'une impression basilaire, c'est-à-dire, de l'invagination dans le foramen magnum de la partie supérieure de la colonne cervicale formée de l'atlas et de l'apophyse odontoïde de l'axis (3).

Cette invagination peut induire l'étirement ou l'obstruction des artères vertébrale et basilaire, engendrant un syndrome d'insuffisance vertébro-basilaire (39). Dans le cas d'une compression directe du tronc cérébral, on verra apparaître le cortège symptomatique majeur classique : vertiges, nausées, troubles cérébelleux, hydrocéphalie... (7).

L'enclavement des amygdales cérébelleuses dans le foramen magnum avec compression médullaire aiguë a été exceptionnellement décrit (10).

En cas d'hydrocéphalie, un diagnostic rapide autorise un geste neurochirurgical salvateur et la récupération peut souvent être obtenue avec d'autant moins de séquelles que l'acte thérapeutique a été précoce (17).

## 2. Compressions médullaires et radiculaires.

La fréquence de l'atteinte pagétique des corps vertébraux explique les nombreuses descriptions de complications à point de départ médullaire de cette affection (4, 8, 21) (fig. 5). Plusieurs mécanismes physiopathologiques les expliquent. Les corps vertébraux pagétiques, dont la résistance mécanique est diminuée, peuvent être le siège de tassements fracturaires compressifs. L'augmentation du débit sanguin dans les zones où siège un remaniement osseux excessif, détourne le flux sanguin destiné à l'irrigation médullaire et une insuffisance vascu-

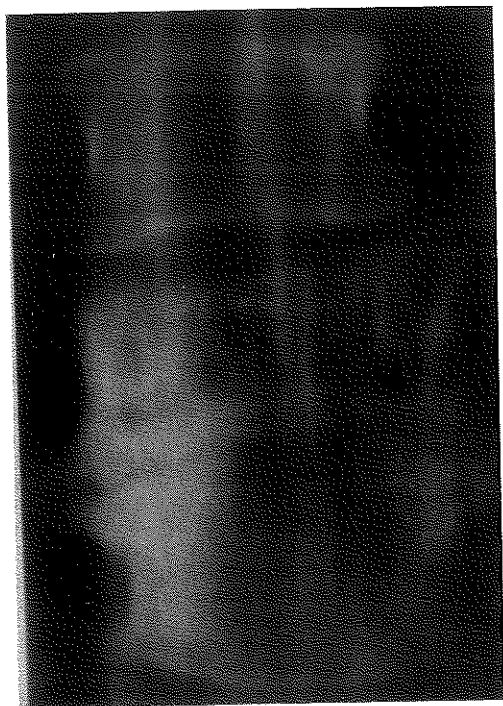


FIG. 5. Vertèbre pagétique, noter l'élargissement des contours.

laire provient également de l'élargissement des contours osseux vertébraux comprimant les artères nourricières de la moelle. D'autre part, le phénomène d'apposition et d'expansion osseuse ayant tendance à se développer vers l'intérieur du canal rachidien en rétrécissant le diamètre, une compression médullaire mécanique peut survenir à ce niveau. La symptomatologie liée à ces atteintes neurologiques varie en fonction du niveau des lésions pagétiques, allant de la quadriplégie décrite dans le décours d'une localisation cervicale haute (33, 38) à de discrètes irritations radiculaires en relation avec un remaniement pagétique de la colonne lombaire basse.

#### Conséquences thérapeutiques

L'approche thérapeutique médicale de la maladie osseuse de Paget découle du mécanisme pathogénique en cause.

Le dérèglement quantitatif et qualitatif de la résorption ostéoclastique initie une séquence de remodelage anarchique qui débouche sur la néoformation d'un tissu osseux prolifératif mais qualitativement médiocre. Le traitement de choix de la maladie osseuse de Paget recourt aux substances inhibant sélectivement la fonction des ostéoclastes : la thyrocalcitonine et les diphosphonates. La thyrocalcitonine inhibe directement et rapidement la résorption osseuse en sidérant l'activité des ostéoclastes. Après un traitement prolongé, cette hormone produite par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde réduit également la transformation de précurseurs en ostéoclastes actifs. Les diphosphonates sont les analogues de structures des cristaux de pyrophosphates inorganiques. Le mode d'action par lequel ils entravent l'activité des ostéoclastes varie en fonction de leurs structures secondaires (12). Les modalités d'utilisation de ces thérapeutiques, seules ou en association ont été décrites exhaustivement (19, 24, 34, 35, 36, 37).

Les localisations pagétiques crâniennes et/ou vertébrales, du fait de la gravité des complications neurologiques qu'elles peuvent engendrer, doivent être considérées comme des indications prioritaires à une thérapeutique antiostéoclastique d'autant plus que tant la thyrocalcitonine que les diphosphonates, à l'exception de l'EHDP (Didronel®) connu pour entraîner, quelle que soit la dose à laquelle on l'utilise, des ostéomalacies, sont des thérapeutiques

qui, aux posologies recommandées dans la maladie osseuse de Paget, sont quasi totalement dépourvues de toxicité ou d'effets secondaires. Une thérapeutique médicale bien conduite peut contribuer à la régression de certaines complications neurologiques de la maladie osseuse de Paget (9), mais en cas d'hydrocéphalie ou de compression médullaire, ou neurologique sévère, une chirurgie urgente reste la seule alternative permettant d'espérer une récupération *ad integrum*.

En conclusion, le risque de complications neurologiques justifie d'envisager un traitement antipagétique chaque fois que la maladie entreprend une structure osseuse dont l'altération risque d'engendrer ce type de complications, c'est-à-dire principalement la base du crâne et la portion du rachis en amont de L2.

## Bibliographie

1. AUBERT, J. P., MILHAUD, G. — Méthode de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme. *Biomed. Biophys. Acta*, 1960, 39, 122.
2. BAUWER, G. C., WENDEBERG, B. — External counting of Ca 47 and SR 85 in studies of localised skeletal lesions in man. *J. Bone Joint Surg.*, 1958, 41 (B), 558.
3. BOUDIN, G., LE BESNERAIS, Y., GOLDEWSKI, S., FABIANI, J. H. — Les complications neurologiques des impressions basillaires pagétiques et leur traitement chirurgical. *Sem. Hôp. Paris*, 1975, 51, 145-155.
4. CARLIDGE, N. E. F., MCCOLLU, J. P. K., AGGAR, R. D. A. — Spinal cord compression in Paget's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1972, 35, 825-828.
5. CHEN, J. R., RHEE, R., WALLACH, S., AVRAMIDES, A., FLORES, A. — Neurologic disturbances in Paget's disease of bone response to calcitonin. *Neurology*, 1979, 29, 448-457.
6. COURVILLE, C. B., LANGHADE, C. F. — Significance of neurologic and psychiatric manifestations in presence of Paget's disease of skull. *Bull. Los Angeles neurol. Soc.*, 1947, 12, 111.
7. CULEBRAS, A., FELDMAN, R., FAGER, C. — Hydrocephalus and dementia in Paget's disease of the skull. *J. neurol. Sci.*, 1974, 23, 307-321.
8. DIREKZE, M., MILNES, J. N. — Spinal cord compression in Paget's disease. *Brit. J. Surg.*, 1970, 57, 239-240.
9. DOUGLAS, D. L., KANIS, J. A., DUCKWORTH, T., BEARD, D. J., PATERSON, A. D., RUSSEL, R. G. G. — Paget's disease : improvement of spinal cord dysfunction with diphosphonates and calcitonin. *Metab. Bone Dis. relat. Res.*, 1981, 3, 327-336.
10. EPSTEIN, B. S., EPSTEIN, J. A. — The association of cerebellar tonsillae herniation with basilar impression incident to Paget's disease. *Amer. J. Roentgenol.*, 1969, 107, 535.
11. FELDMAN, F., SEEMAN, W. — The neurological complications of Paget's disease in the cervical spine. *Amer. J. Roentgenol.*, 1969, 105, 375.
12. FLEISCH, H. — Diphosphonates : history and mechanism of action. *Metab. Bone Dis. relat. Res.*, 1981, 3, 279-288.
13. FRIEDMAN, P., SKLAVER, N., KLAWANS, H. — Neurologic manifestations of Paget's disease of the skull. *Dis. nerv. Syst.*, 1971, 32, 809.
14. GARDNER, W. J., DOHN, D. F. — Trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, Paget's disease. Significance of this association. *Brain*, 1966, 89, 555-562.
15. HARNER, S., FACER, G. — Paget's disease and hearing loss. *Trans. amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.*, 1977, 84, 180.
16. HARRIS, S. — Paget's disease of bone. *Western J. Med.*, 1978, 129, 21-224.
17. HENS, L., VAN DEN BERGH, R. — Hydrocephalus dementiacomplexe in Paget's disease of bone. *Brit. J. clin. Pract.*, 1985, 39, 335-338.
18. HORWARTH, S. — Cardiac output in osteitis deformans. *Clin. Sci.*, 1953, 12, 271-275.
19. HOSKING, D. J. — Calcitonin and diphosphonate in the treatment of Paget's disease of bone. *Metab. Bone Dis. relat.*, 1981, 3, 317-326.
20. KAUFMAN, M. R. — Psychosis in Paget's disease. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1929, 21, 828.
21. KLENERMAN, L. — Cauda equina and spinal cord compression in Paget's disease. *J. Bone Joint Surg.*, 1966, 48 (B), 365-370.
22. KNAGGS, R. L. — Leontiasis ossea. *Brit. J. Surg.*, 1923, 11, 347-379.
23. KRANE, S. M. — Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1977, 127, 24-36.
24. LECART, M. P., DENIS, D., DEROISY, R., REGINSTER, J. Y., FRANCHIMONT, P. — La maladie de Paget 100 ans après Sir Paget. *Rev. méd. Liège*, 1988, 43, 765-783.
25. LECART, M. P., JEUGMANS-HUYNEN, A. M., ALBERT, A., DENIS, D., DEROISY, R., FONTAINE, M. A., COLLETTE, J., REGINSTER, J. Y., FRANCHIMONT, P. — Effets biologiques et cliniques d'un nouveau bisphosphonate (chloro-4-phényl) thiométhylène-bisphosphonate dans la maladie osseuse de Paget. *Rev. méd. Liège*, 1988, 43, 799-806.
26. LEE, W. — Bone formation in Paget's disease. *J. Bone Joint Surg.*, 1967, 49 (B), 146-153.
27. LINDSAY, J. R., SUGA, F. — Paget's disease and sensori-neural deafness. Temporal bone histopathology of Paget's disease. *Laryngoscope*, 1976, 86, 1029-1042.
28. NAGER, G. T. — Paget's disease of the temporal bone. *Ann. Oto. Rhino. Laryng.*, 1975, 84, 1-32.
29. ORMOND, A. W. — Notes on the ocular symptoms found in osteitis deformans. *Trans. ophthal. Soc. (UK)*, 1931, 51, 258-267.
30. PAGET, J. — On a form of chronic inflammation of bones (Osteitis Deformans). *Trans. roy. med. chir. Soc. (London)*, 1877, 60, 37-63.

31. PAGET, J. — Remarks on osteitis deformans. *The illustrated medical News*, 1889, 2, 181-182.
32. PLEYS, C., DE REUCH, J., VANDER EECKEN, H., VAN DEN BERGH, R. — The vascularization of the human thalamus. *Acta neurol. belg.*, 1970, 70, 687-770.
33. RAMAMURTHI, B., VISVANATHAN, G. S. — Paget's disease of axis causing quadriplegia. *J. Neurosurg.*, 1957, 14, 580-583.
34. REGINSTER, J. Y., ALBERT, A., FRANCHIMONT, P. — Salmon calcitonin nasal spray in Paget's disease of bone preliminary results in 5 patients. *Calcif. Tiss. Int.*, 1985, 37, 1, 570-587.
35. REGINSTER, J. Y., GRITTEN, C., DIVERSE, P., HAUWAERT, C., CRIELAARD, J. M., HALLEUX, R., FRANCHIMONT, P. — Traitement de la maladie de paget par l'édidonate dissodique à faible dose. Apparition de leucopénies transitoires réversibles suspectes. *Rev. Rhum.*, 1985, 52, 145-150.
36. REGINSTER, J. Y., JEUGMANS-HUYNEN, A. M., ALBERT, A., DENIS, D., FRANCHIMONT, P. — One year's treatment of Paget's disease of bone by synthetic salmon calcitonin as a nasal spray. *J. Bone Min. Res.*, 1988, 3, 249-252.
37. REGINSTER, J. Y., JEUGMANS-HUYNEN, A. M., ALBERT, A., DENIS, D., DEROISY, R., LECART, M. P., FONTAINE, M. A., FRANCHIMONT, P. — Biological and clinical assessment of a new bisphosphonate (chloro-4-phenyl) thiomethylene bisphosphonate in the treatment of Paget's bone disease. *Bone*, 1989 (sous presse).
38. SADAR, E. S., WALTON, R. J., GOSSMAN, H. N. — Neurological dysfunction in Paget's disease of the vertebral column. *J. Neurosurg.*, 1972, 37, 661-665.
39. SCHMIDEK, H. M. — Neurologic and neurosurgical sequelae of Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1977, 127, 70-77.
40. SCHMITT, J., BARRACAND, D., DUC, M. — Manifestations neurologiques intracrâniennes de la maladie de Paget. *Rev. Oto-neuro-ophthal.*, 1968, 40, 196-203.
41. SCHMORL, G. — Über osteitis deformans Paget. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1932, 283, 694.
42. WALSH, F. R., HOYT, W. F. — Paget's disease and related conditions. *Clin. Neuro-ophthalmol.*, 1969, 2, 1063-1068.

\*  
\* \*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Foidart, Service de Médecine physique et de Réadaptation fonctionnelle, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.