

LA MALADIE DE PAGET 100 ANS APRÈS SIR PAGET

M. P. LECART⁽¹⁾, D. DENIS⁽¹⁾, R. DEROISY⁽²⁾, J. Y. REGINSTER⁽³⁾,
P. FRANCHIMONT⁽⁴⁾

Résumé

La maladie osseuse de Paget (ostéite déformante) représente l'une des plus fréquentes affections chroniques du squelette.

Son primum movens est une résorption osseuse excessive due à un dysfonctionnement des ostéoclastes infectés par un virus proche du Paramyxovirus et dont le nombre et l'activité sont accrus et indépendants des phénomènes de régulation normaux.

L'aspect clinique des patients pagétiques est extrêmement variable et souvent très discret, fonction de l'extension de la maladie, des os atteints et de l'existence de complications.

L'apparition de molécules à visée antirésorptive telles que la thyrocalcitonine et les diphosphonates, a révolutionné l'arsenal thérapeutique de la maladie osseuse de Paget.

Introduction

Décrite en 1877 par Sir Paget sous le terme d'*Osteitis deformans*, la maladie osseuse de Paget reste une pathologie de toute première actualité.

De nombreuses recherches histomorphométriques et immuno-biochimiques ont permis d'en mieux cerner l'étiopathogénie.

D'autre part, ces 10 dernières années ont vu l'achèvement de nouvelles thérapeutiques antipagétiques très efficaces : les diphosphonates et la calcitonine.

C'est pourquoi, 100 ans après Paget, il nous semble judicieux de redéfinir brièvement le syndrome pagétique.

Epidémiologie

L'incidence de la maladie de Paget est très variable à travers le monde. Celle-ci est élevée en Angleterre, Australie, Nouvelle-Zélande, Europe centrale et Etats-Unis. Sa fréquence augmente avec l'âge et on peut également suspecter la présence d'un facteur familial prédisposant. Les chiffres exacts ne peuvent être obtenus avec certitude, mais des études européennes révèlent une incidence de 3 % dans une population âgée d'environ 40 ans. D'autres citent une fréquence de 7 % chez des sujets de plus de 60 ans.

De plus, seulement 5 % de ces patients présentent une symptomatologie clinique ou des signes attribuables à la maladie pagétique. La discrétion des signes cliniques implique très fréquemment la méconnaissance du diagnostic de maladie osseuse de Paget.

Etiopathogénie

L'étiologie de la maladie de Paget est restée très longtemps inconnue. L'utilisation récente du microscope électronique et de méthodes immuno-cytochimiques, morphométriques (fig. 1) et cytochimiques a permis d'apporter différents éléments de réponse à cette question. Les ostéoclastes des patients pagétiques présentent des anomalies cytologiques, probablement indices morphologiques d'agression cellulaire. Les inclusions cytoplasmiques et nucléaires sont des microcylindres identifiés comme nucléocapsides virales (fig. 2).

Plusieurs observations cytomorphométriques ont découvert de tels microcylindres chez des patients atteints de « panencéphalite sclérosante subaiguë » et ont attribué la pathogénie de cette affection aux *Paramyxovirus* (rougeole).

Une étiologie virale de la maladie de Paget semble donc une réalité séduisante.

Les manifestations symptomatiques, longtemps après la première infection et le développement chronique de la maladie suggèrent une pathologie à « virus lents », catégorie dans laquelle s'intègre le *Paramyxovirus*.

La démonstration d'une augmentation significative des anticorps antirougeoleux chez les patients pagétiques n'a pas encore été faite.

(¹) Assistant, (²) Attaché scientifique, (³) Maître de Conférences, (⁴) Professeur, Université de Liège, Service de Rhumatologie, Médecine physique et Réhabilitation fonctionnelle, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux.

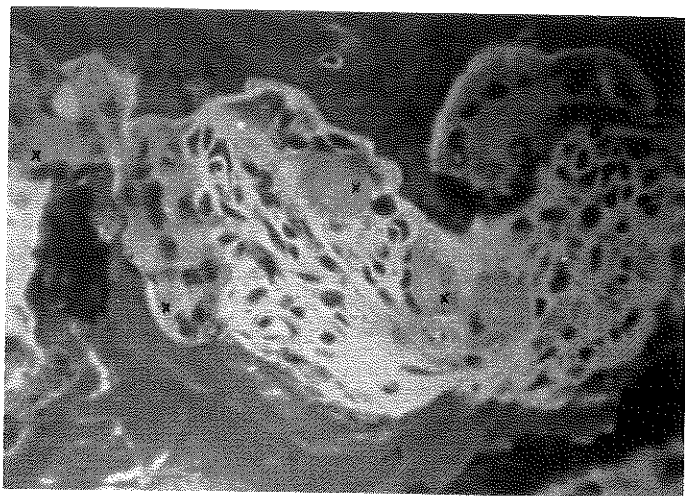


FIG. 1. Coupe histologique; spicule osseux pagétique. Présence d'un nombre excessif d'ostéoclastes (x). Ostéoclastes « géants » (50 à 100 noyaux).

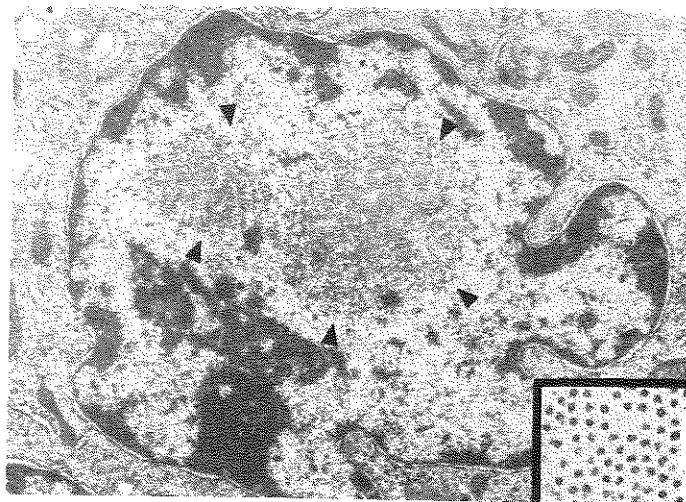


FIG. 2. Noyaux et cytoplasme d'ostéoclastes provenant d'un tissu osseux pagétique et contenant des inclusions spécifiques (BASLE et coll., 1987).

Symptomatologie clinique

L'aspect clinique des patients atteints de maladie osseuse de Paget est extrêmement variable, fonction des os touchés et de l'existence de complications (fig. 3). De nombreux cas restent asymptomatiques. La maladie est le plus souvent découverte de manière fortuite, à l'occasion d'un examen radiologique.

L'expression clinique se résume à des douleurs, des déformations osseuses et/ou des phénomènes vasomoteurs divers.

A. Syndrome douloureux.

Les douleurs d'origine osseuse sont inconstantes. Elles intéressent les zones remaniées, pouvant précéder l'apparition des déformations. Elles sont en général peu intenses, mal définissables; brûlures survenant par poussées, mais peuvent être lancinantes ou en coup de couteau...

Le plus souvent, les algies ne sont pas directement liées au remaniement pagétique mais bien à des complications : arthropathies, fissures osseuses ou compressions radiculaires.

B. Déformations osseuses.

Elles résultent de l'hypertrophie ou de la plasticité de l'os pagétique.

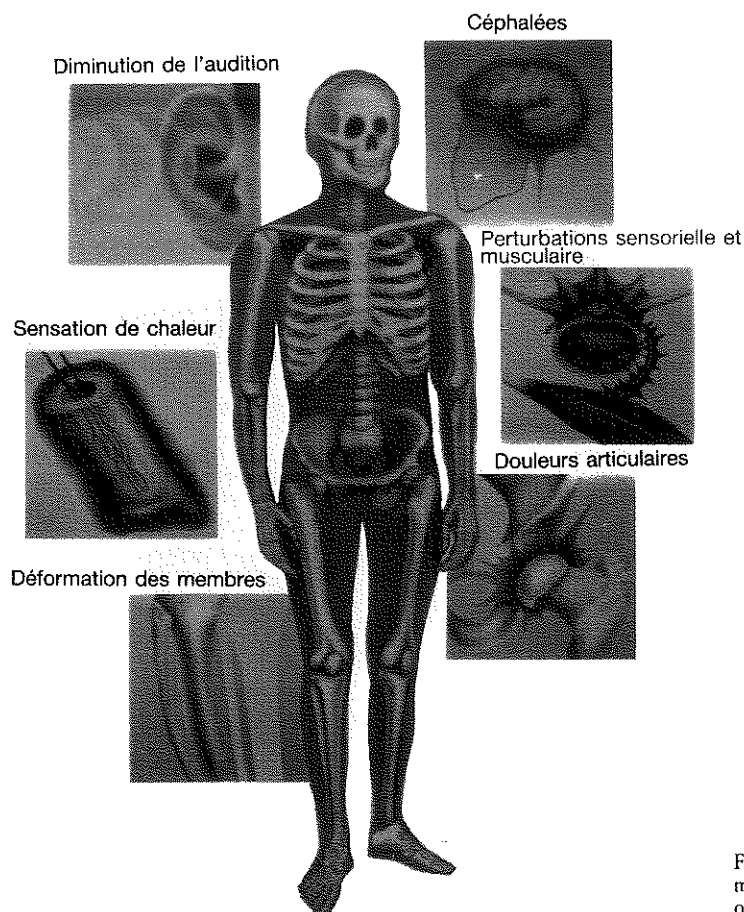


FIG. 3. Variabilité de la symptomatologie issue de la maladie osseuse de Paget.

1. *Au membre inférieur.* — *Le tibia s'épaissit, s'incurve en avant et en dehors en « fourreau de sabre » (fig. 4 et 5); le fémur se déforme en crosse à convexité antéro-externe comparée à un yatagan (fig. 6). L'ensemble du membre inférieur prend alors un aspect « en parenthèses ».*

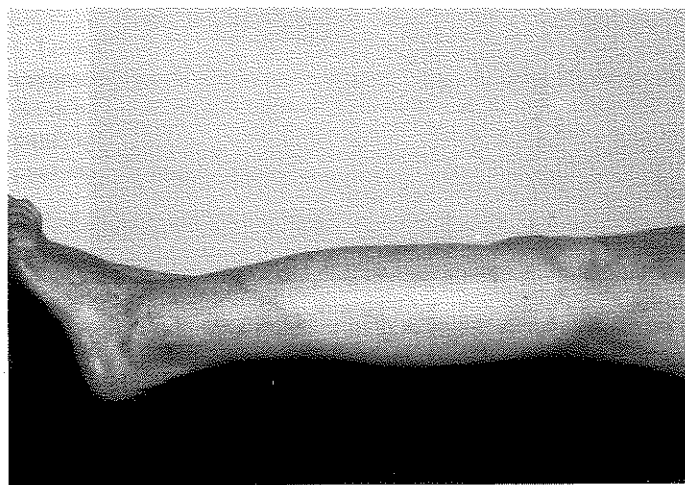


FIG. 4. Déformation en « fourreau de sabre » du tibia (profil).

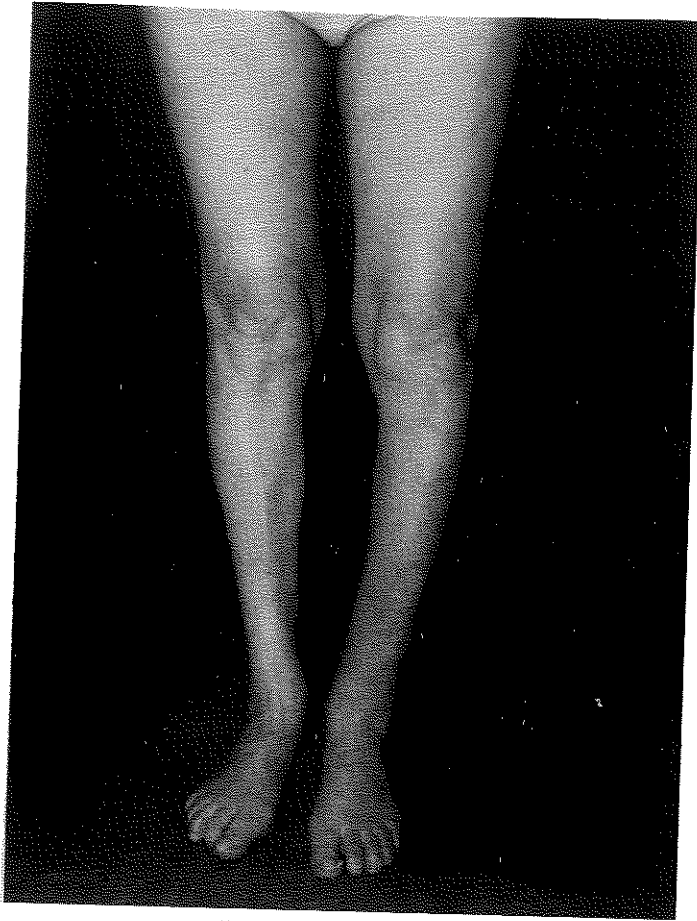


FIG. 5. Déformation en « fourreau de sabre » du tibia (face).

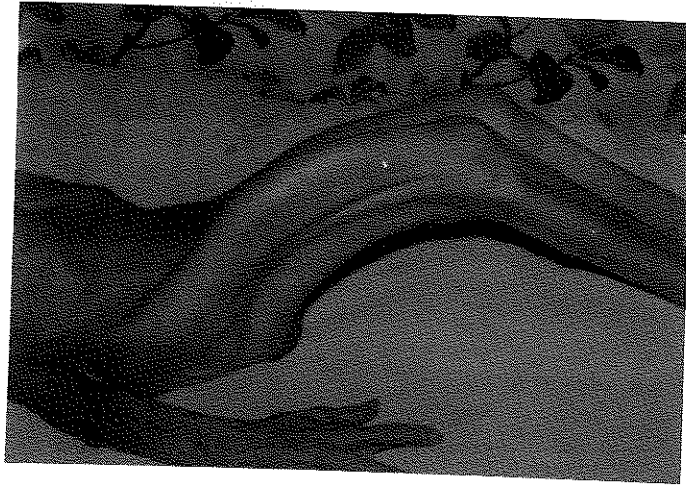


FIG. 6. Déformation des fémurs en « yatagan ».

2. *Au membre supérieur.* — Les déformations sont plus rares. Cependant des incurvations sont possibles au niveau des os du bras et/ou de l'avant-bras.

3. *Le crâne.* — Le crâne est fréquemment « hypertrophié ». Le périmètre crânien augmente progressivement (le changement fréquent de chapeaux a été un des premiers signes décrit de la maladie). Le front devient olympien avec saillie des bosses frontales. Les os de la face sont souvent respectés.

4. *Le rachis.* — L'atteinte s'accompagne d'une cyphose dorsale, d'une diminution de taille. Le bassin est élargi et évasé avec abdomen saillant. La clavicule fait saillie « en corniche » au-dessus du thorax. Le corps est « en violon » (fig. 7).

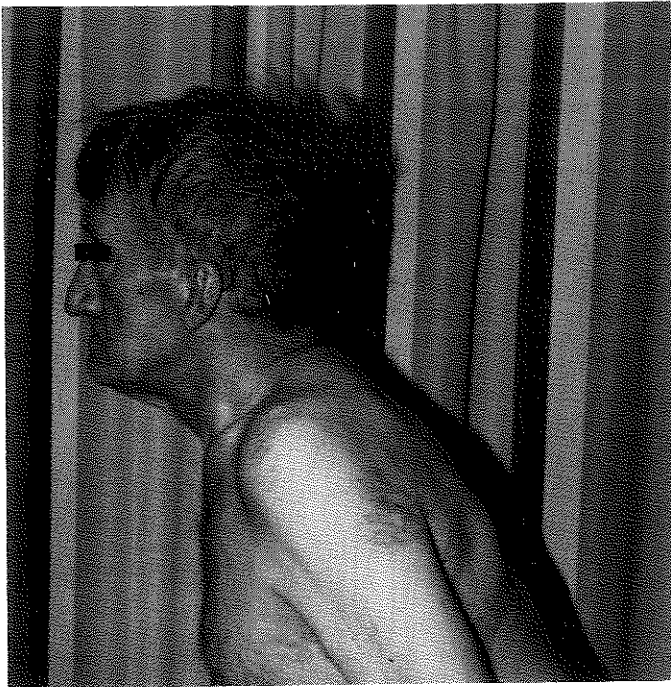


FIG. 7. Aspect pseudo-simiesque du patient pagétique.

L'ensemble des déformations donne un véritable aspect simiesque heureusement rare de nos jours.

C. *Signes vasomoteurs.*

Au niveau des zones remaniées, il existe une vasodilatation avec augmentation de plusieurs degrés de la chaleur locale. Les extravasations capillaires répétées engendrent souvent une pigmentation cutanée, une dermite ocre, parfois une mélanodermie.

Complications (fig. 8)

A. *Insuffisance cardiaque.*

Lorsque la maladie osseuse de Paget touche plus d'un tiers du squelette, les problèmes vasomoteurs retrouvés au niveau des os pathologiques peuvent entraîner une augmentation du débit sanguin squelettique avec augmentation du débit cardiaque. Chez les rares patients pagétiques arrivés à ce stade, une symptomatologie d'insuffisance cardiaque à débit élevé peut être redoutée.

B. *Les fractures pathologiques.*

Les déformations des os longs peuvent engendrer des fractures complètes ou incomplètes de l'axe diaphysaire (fig. 9).

C. *Les troubles neurologiques.*

Ils sont le résultat de compression nerveuse par l'os pagétique exubérant. L'atteinte la plus fréquente concerne le nerf VIII, entraînant une surdité le plus souvent irréversible. La maladie osseuse de Paget touchant la base du crâne amène une « platybasie » avec compression du tronc cérébral (fig. 10).

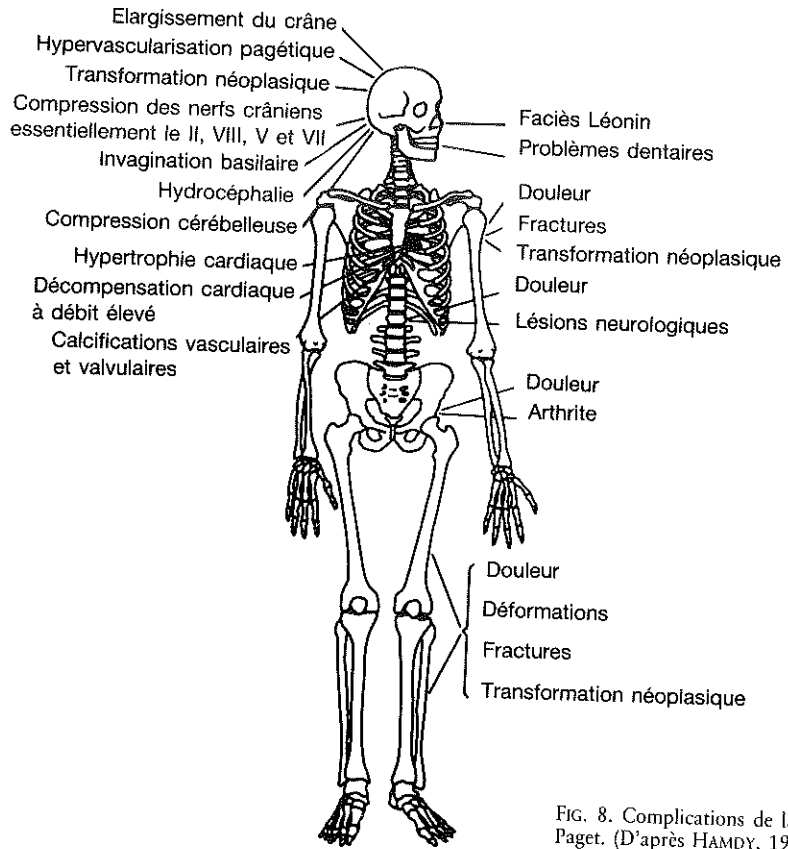


FIG. 8. Complications de la maladie osseuse de Paget. (D'après HAMDY, 1981).

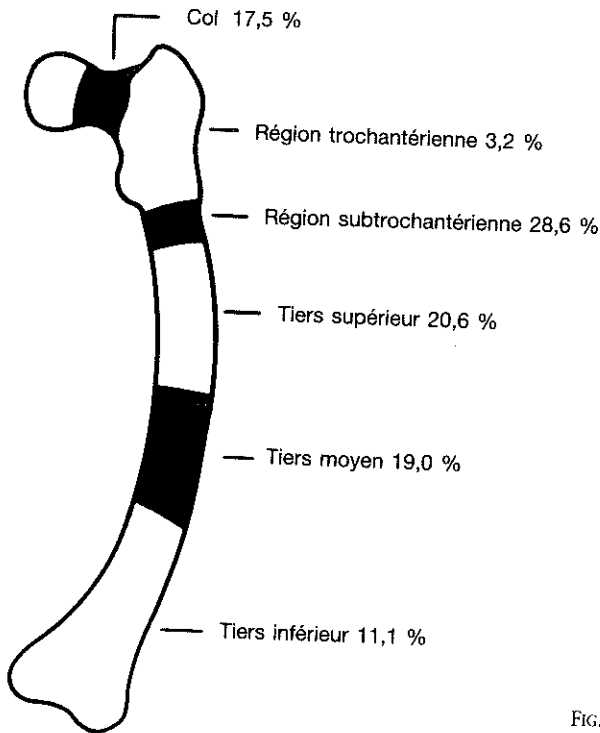


FIG. 9. Fractures pathologiques des os longs. (D'après HAMDY, 1981).

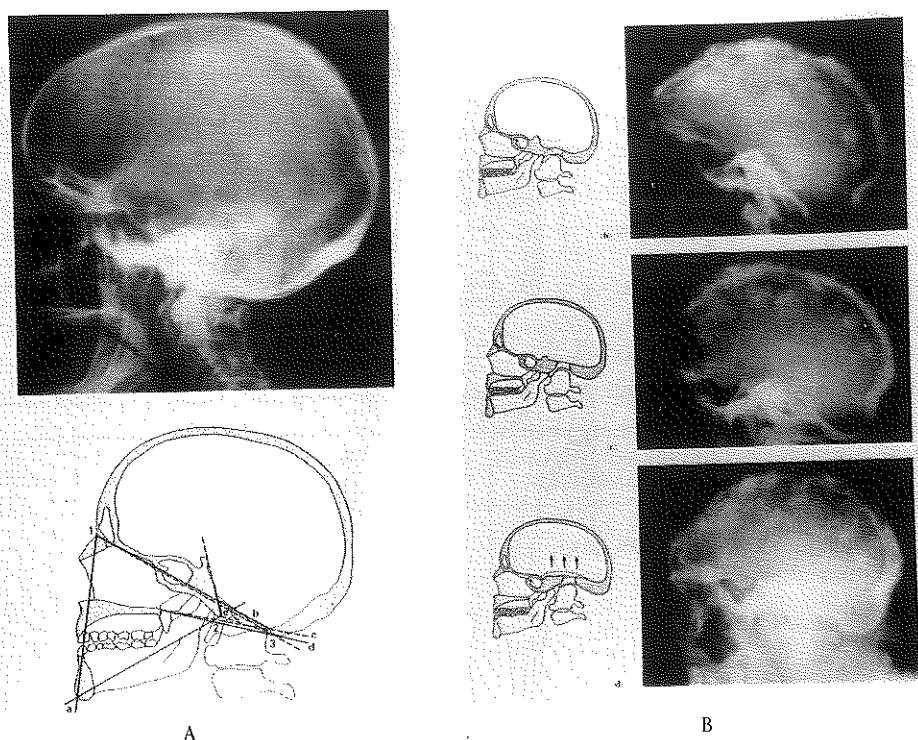


FIG. 10. Définition radiologique de la platybasie. (D'après HAMDY, 1981).

A. Radiographie d'un crâne normal. Diagramme montrant une section sagittale d'un crâne illustrant les paramètres utilisés dans le diagnostic d'invagination basilaire (a-b-c). 1. Nasion. 2. Marge antérieure du trou occipital. 3. Marge postérieure du trou occipital. Différents indices peuvent être distingués : a) angle facial de Weisbach, b) ligne de Boogaard, c) ligne de Chamberlain, d) ligne de Mac Gregor, e) trou occipital - angle de Boogaard.

B. Radiographies d'un crâne pagétique compliqué de platybasie. Les trois clichés ont été pris à 18 et 14 mois d'intervalle.

Des compressions de moelle épinière et des paraplégies en particulier dans l'atteinte de la colonne dorsale moyenne, ont été décrites.

D. L'ostéosarcome.

La fréquence reste heureusement peu élevée à 1 %; elle s'élève proportionnellement au nombre d'os atteints (fig. 11).

Les sarcomes se développent plus souvent dans le fémur, l'humérus, le crâne, les os de la face et le bassin, mais rarement dans les vertèbres (tableau I). Dans 20 % des cas, les tumeurs sont multifocales. Une augmentation des douleurs, une tuméfaction importante et une résistance du patient vis-à-vis de toute thérapeutique restent les signes les plus fréquents qui amènent à poser le diagnostic de sarcome. Le taux de phosphatases alcalines sériques, même chez un patient atteint d'un sarcome, ne reflète que l'évolutivité de l'extension de la maladie osseuse de Paget.

Parfois, cependant, une montée explosive des phosphatases alcalines sériques signe la transformation maligne de l'os pagétique. Histologiquement, les ostéosarcomes et des chondrosarcomes n'est pas exclue (tableau II). Le pronostic de ces tumeurs, même après ablation chirurgicale, reste très sombre (tableau III). Il faut signaler que la fréquence des tumeurs osseuses à cellules géantes est plus élevée chez les patients pagétiques. En dépit d'une vascularisation importante, l'os pagétique est rarement le siège de métastases osseuses.

Quelques associations à la maladie de Paget ont été décrites, incluant l'hyperparathyroïdisme primaire, calculs rénaux, chondrocalcinose, périarthrites calcifiantes, hyperuricémie et goutte.

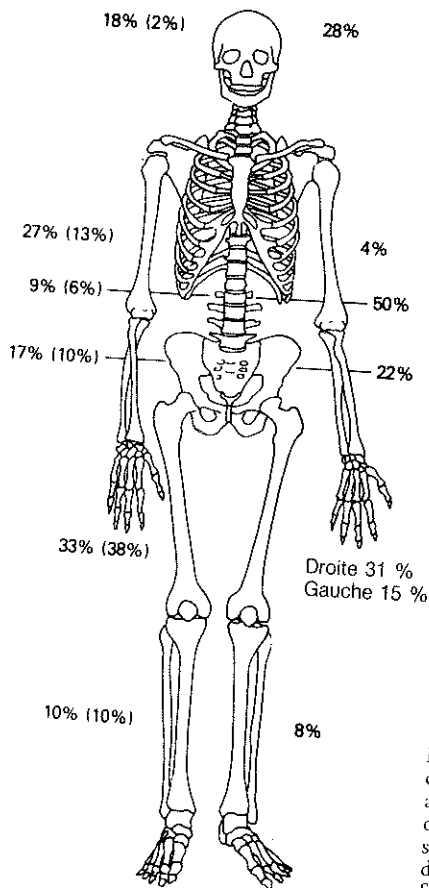


FIG. 11. Incidence de la maladie osseuse de Paget, des ostéosarcomes secondaires pagétiques et des ostéosarcomes primaires, au niveau des différentes structures osseuses. A gauche : fréquence de l'ostéosarcome pagétique (N : 102) et entre parenthèses, la fréquence de l'ostéosarcome primaire (d'après COLEY). A droite : fréquence des cas pagétiques non compliqués (d'après SCHMORL, in HAMDY, 1981).

TABLEAU I. Sites tumoraux et incidence selon le sexe de 80 cas d'ostéosarcomes secondaires à la maladie osseuse de Paget. (D'après HAMDY, 1981).

Os	Incidence				Localisation		
	Hommes	Femmes	Total	%	Droite	Gauche	Inconnue
Fémur	19	15	34	43	19	15	
Humérus	8	4	12	15	9	3	
Ilium	10	1	11	14	4	7	
Tibia	4	5	9	11	6	3	
Crâne	2	2	4	5	0	3	
Omoplate	4	0	4	5	2	2	1
Ischion	3	0	3	3,5	2	1	
Calcanéum	2	0	2	2,5	1	1	
Talon	1	0	1	1	1	0	
Os longs seuls	31	24	55	69	34	21	
Autres os	22	3	25	31	10	14	1
Total	53	27	80	100	44	35	1

Paramètres biologiques

— La calcémie et la phosphatémie restent le plus souvent normales sauf si les patients sont immobilisés ou présentent des fractures.

— Les marqueurs biologiques reflétant le turnover osseux les plus utilisés sont les phosphatases alcalines (PAL) et le rapport hydroxyprolinurie (OH) sur créatininurie (CR). Ces deux paramètres sont accrus dans la maladie de Paget.

TABLEAU II. Incidence des tumeurs les plus fréquentes compliquant la maladie osseuse de Paget.
(D'après HAMDY, 1981).

Type histologique	Nombre de patients			Incidence en %
	Hommes	Femmes	Total	
Ostéosarcome	30	17	47	58
Fibrosarcome	12	8	20	25
Réticulosarcome	2	0	2	3
Lésions malignes non spécifiques	5	2	7	9
Sarcome et cellules géantes	4	0	4	5

TABLEAU III. Survie d'ostéosarcomes secondaires à la maladie osseuse de Paget comparée à d'autres sarcomes.
(D'après HAMDY, 1981).

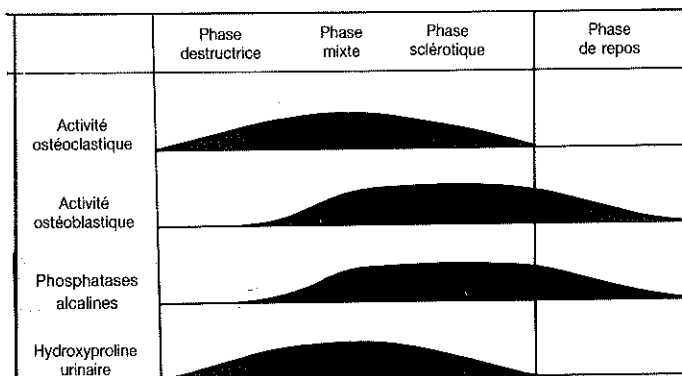
Années de survie	Pourcentage de survivants dans 80 cas de sarcomes pagétiques	Pourcentage dans 101 cas d'ostéosarcomes	Pourcentage dans 34 cas de fibrosarcomes
1	38	68	79
2	13	42	58
3	9	28	40
4	6,5	24	37
5	5	20	34
10	1,3	6	13

Les phosphatases alcalines sériques sont d'origines diverses (tube digestif, os...) : c'est pourquoi l'électrophorèse ou la thermo-inactivation sont nécessaires afin d'en déterminer la fraction osseuse.

Les phosphatases alcalines osseuses proviennent des ostéoblastes durant l'ostéof ormation.

La dégradation du collagène osseux libère de petits peptides comme l'hydroxyproline excrétée dans les urines. Afin d'exclure toute répercussion rénale sur l'évaluation du paramètre d'ostéorésorption, l'étude du rapport OH/CR est préférable à l'évaluation de l'hydroxyprolinurie seule. De plus, la récolte des urines peut présenter certains problèmes pratiques. En routine, les dosages d'hydroxyprolinurie et de créatininurie se font sur la deuxième urine du matin à jeun, ce qui permet d'obtenir un reflet fiable de la fonction rénale sans interférence du régime alimentaire.

— D'autres paramètres biologiques peuvent être modifiés dans la maladie de Paget, c'est le cas pour l'hydroxylysine, les glycosides, excrétés en quantité plus importante au niveau urinaire.

FIG. 12. Evolution temporelle de la maladie osseuse de Paget et paramètres de contrôle.
(D'après HAMDY, 1981).

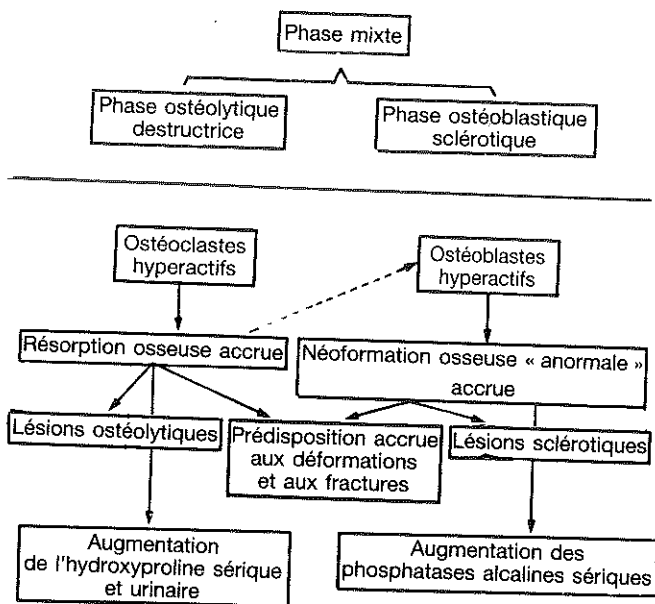


FIG. 13. Coexistence de phase de résorption et de sclérose osseuse; pathogénie des lésions osseuses pagétiques.

Les protéines spécifiques de l'os, comme l'ostéocalcine, et les différentes enzymes dérivées de l'os, comme les phosphatases acides, peuvent augmenter au niveau sérique.

En ce qui concerne l'ostéocalcine, elle reste un reflet peu fidèle de la résorption pathologique excessive d'un os nouvellement formé. Papapoulos et coll. ont pu constater un découplage entre ce paramètre et les phosphatases alcalines sériques dans le diagnostic et surtout dans le suivi thérapeutique de patients pagétiques.

Nous pouvons donc affirmer que les phosphatases alcalines sériques et le rapport OH/CR restent les paramètres de choix dans le diagnostic et le follow up thérapeutique de la maladie de Paget (fig. 12).

Paramètres radiologiques et scintigraphiques

L'aspect radiographique du Paget est bien connu. Le premier élément est une zone d'ostéorésorption intense focalisée. Cette phase est suivie d'une ostéoformation compensatoire.

De manière dynamique, l'ostéorésorption et l'ostéoformation se succèdent invariablement dans le temps et dans l'espace. La coexistence d'images de zones de raréfaction et de sclérose osseuse est un élément de diagnostic radiologique important (fig. 13). De plus la taille de l'os a tendance à augmenter (fig. 14 à 16).

Les récentes techniques scintigraphiques à l'aide d'agents comme les 99-Tc-polyphosphates ou diphosphonates, molécules présentant une affinité sélective pour le tissu osseux, ont contribué à l'identification des zones à remaniement osseux intense et ce, avant l'apparition de l'image radiologique pathologique (fig. 17). Elles permettent de visualiser l'hypervascularisation squelettique liée à l'élévation du turnover osseux après injection iv du radio-isotope et visualisation du squelette complet par gamma-caméra.

Ces zones d'hyperfixation ne présentent cependant pas un aspect pathognomonique des différentes lésions révélées. C'est pourquoi un examen radiologique subséquent s'avère généralement utile.

Ces deux paramètres sont primordiaux dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi thérapeutique des patients pagétiques.

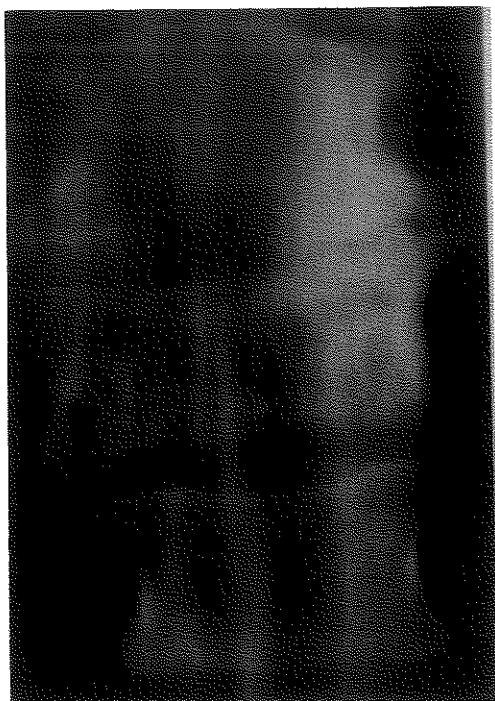


FIG. 14. Localisation rachidienne lombaire de la maladie osseuse de Paget.



FIG. 15 a et b. Bassin et hanches pagétiques.

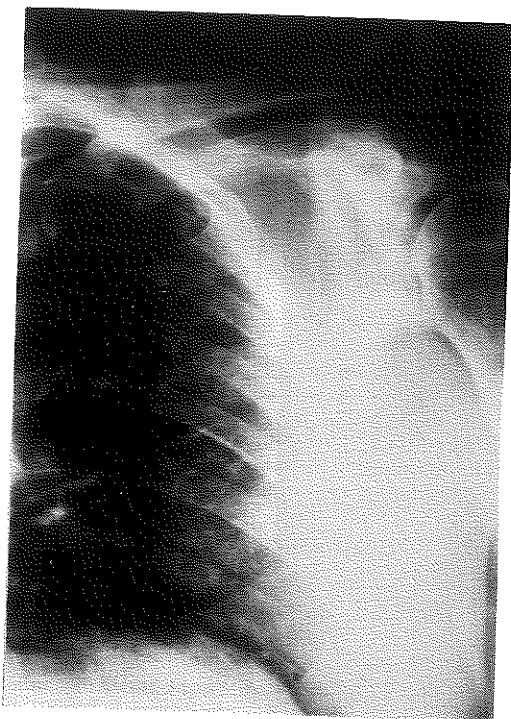


FIG. 16. Paget au niveau de l'articulation scapulo-humérale.

Thérapeutiques

A. Les bisphosphonates (diphosphonates).

Les premiers bisphosphonates ont été synthétisés il y a plus de 10 ans. Au début, ils étaient utilisés comme adoucissants d'eau.

Les bisphosphonates sont des analogues de structure du pyrophosphate inorganique (P-O-P), dans lequel l'atome d'oxygène est remplacé par un atome de carbone (fig. 18). La structure de base P-C-P ouvre de larges possibilités de manipulations biochimiques en modifiant les chaînes latérales sur l'atome de carbone, ou sur l'atome de phosphate. Le pyrophosphate existe à l'état naturel chez l'homme et participe à la régulation *in vivo* du dépôt calcique au niveau des tissus mous. Sa concentration locale est déterminée par le degré d'activité de la pyrophosphatase locale.

Les bisphosphonates présentent l'avantage d'être insensibles à cette hydroxylase. *In vivo*, ces dérivés inhibent les dépôts calciques au niveau des tissus mous et parfois même la minéralisation osseuse. La résorption des cristaux d'hydroxyapatite au niveau osseux est également freinée. L'action inhibitrice sur la minéralisation osseuse ferait intervenir l'inhibition de croissance des cristaux de phosphates calciques. Le mode d'action sur la résorption osseuse serait, lui, plutôt cellulaire, et surtout antiostéoclastique.

L'indication de ces dérivés est donc essentiellement d'enrayer les pathologies à turnover osseux important : maladie de Paget, myélome multiple, métastases osseuses...

Leur mode d'action varie en fonction de la structure chimique du composé.

De récentes théories tendent à incriminer une interférence dans l'accessibilité vers l'os des ostéoclastes ou de leurs précurseurs, une cytotoxicité au niveau des récepteurs ou une modulation directe des processus biochimiques des ostéoclastes ou de leurs précurseurs. De nombreux bisphosphonates ont été étudiés *in vitro*. Seulement 3 ont été investigués en clinique humaine (fig. 18) :

- 1) acide 1-hydroxyéthylidène-1, 1-bisphosphonique (HEBP) - appelé EHDP (Didronel®);
- 2) acide dichlorométhylidène-bisphosphonique (Cl2 MBP) - souvent appelé Cl2 MDP;
- 3) acide 3-amino-1-hydroxypropylidène-1, 1-bisphosphonique (AHP_r BP) - appelé APD.

Tout récemment, une 4^e molécule a fait son entrée dans le monde clinique :

- 4) acide chloro-4-phényl-thiométhylène-bisphosphonique.

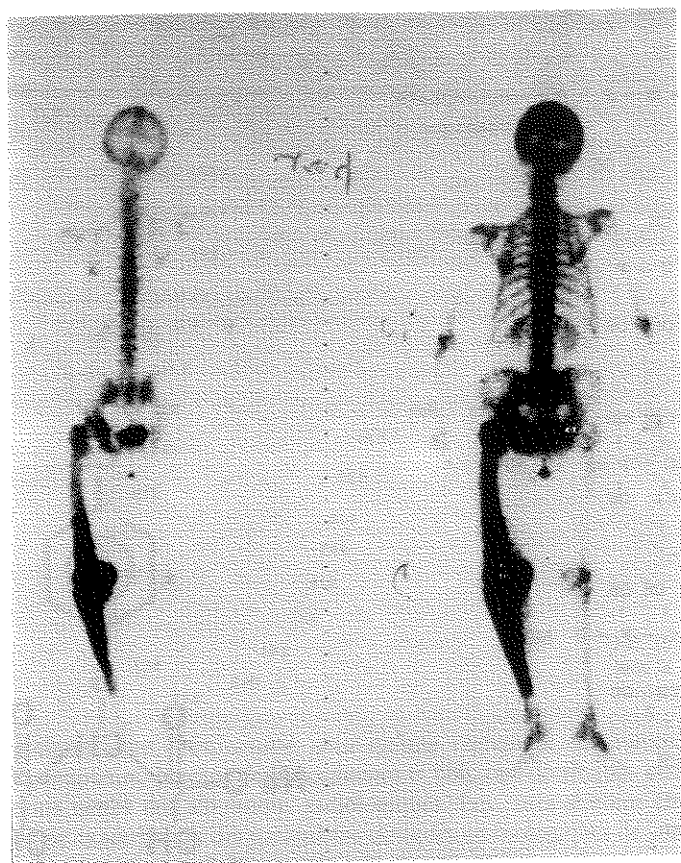


FIG. 17. Zones d'hyperfixation essentiellement au niveau du crâne, du rachis, du bassin et du membre inférieur droit.

1. L'EHDP est une molécule peu maniable vu l'apparition d'inhibition de la minéralisation à des doses très proches de celles nécessaires pour obtenir un effet antiostéoclastique. Une ostéomalacie iatrogène a été confirmée à de nombreuses reprises par biopsie osseuse. Il semble cependant, qu'à la dose de 5 mg/kg/jour pendant 6 mois, l'EHDP (Didronel®) puisse être considéré comme une thérapeutique permettant de réduire significativement le turnover osseux.

2. Le Cl₂ MDP a été testé par Meunier et coll. comme thérapeutique antipagétique chez 19 patients pendant 6 mois. Ces patients ont reçu 1.600 mg/jour. Ils ont toujours présenté une chute des paramètres sériques et biopsiques de résorption. Cette molécule, d'après ces mêmes auteurs serait plus performante que l'EHDP et n'entraînerait pas l'ostéomalacie produite par le Didronel® lors de l'utilisation de doses voisines des doses thérapeutiques.

3. Harinck et coll. ont étudié l'efficacité d'un traitement par APD chez des patients pagétiques pendant une période de 7 ans. L'efficacité de l'APD a été démontrée par examens biologiques, scintigraphiques et radiologiques répétés, ainsi que par absorptiométrie biphotonique. Ces examens complémentaires et l'examen clinique montrent que la rapidité et le pourcentage de régression totale est plus important par voie intraveineuse que par voie orale. Différents schémas thérapeutiques associant une phase d'attaque par voie parentérale et une éventuelle thérapeutique d'appoint *per os* ont été essayés avec succès. L'APD est une molécule très puissante avec un pourcentage de rémission totale élevé et une longue durée de rémission. Cependant, elle reste une molécule très peu maniable.

4. Le chloro-4-thiométhylène (C4T) s'intègre dans les bisphosphonates de 2^e génération. *In vitro*, C4T inhibe la résorption osseuse induite par la PTH ou la PGE₂. Chez le babouin, cette molécule présente une activité antiostéoclastique significative pour des doses variant

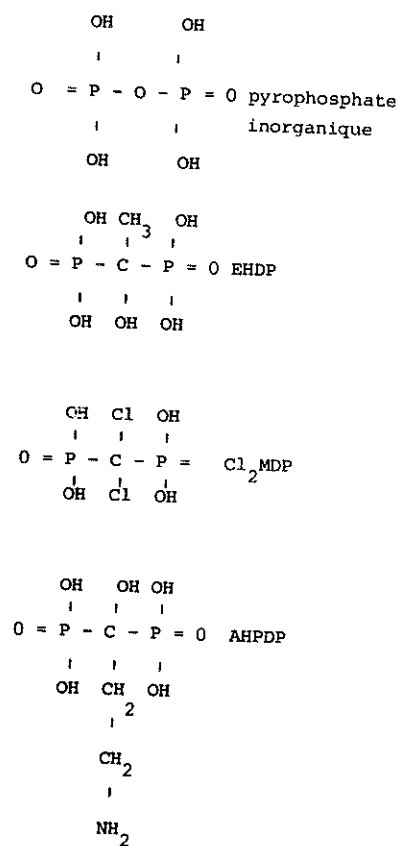


FIG. 18. Structure de base des différents diphosphonates.

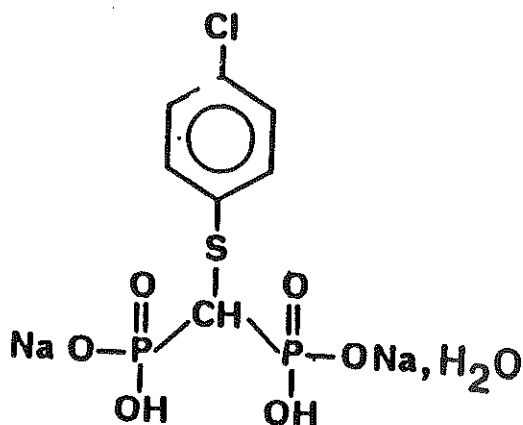


FIG. 19. Structure chimique du chloro-4-thiométhylène.

de 10 à 80 mg/kg/jour. L'inhibition de l'ostéoformation apparaît pour des doses supérieures à 80 mg/kg/jour.

Reginster et coll., sur 23 patients pagétiques répartis en 3 groupes et recevant de 200 à 400 mg/jour de C4T pendant 6 mois, ont montré une chute significative des paramètres sériques d'ostéorésorption.

La tolérance clinique était excellente. Aucune toxicité hématologique, hépatique ou rénale n'est apparue dans les analyses biologiques. De plus, caractère unique de cette molécule, le groupement thiométhylène en permet le dosage sérique et ainsi l'appréciation de la biodisponibilité du produit (fig. 19).

B. La calcitonine.

Son existence a été postulée en 1961, par Copp et coll. Foster et coll. ont démontré que la sécrétion de calcitonine se déroulait au niveau thyroïdien et plus spécifiquement au niveau des cellules para-folliculaires C.

La calcitonine a été administrée à l'homme la première fois en 1966 (fig. 20). Les effets bénéfiques de la calcitonine porcine (Calcitare®), salmine (Calsynar®, Calcitonine Sandoz®) et humaine (Cibacalcine®) ont été maintes fois démontrés lors de pathologie à turnover osseux élevé : maladie de Paget, ostéopénies déminéralisantes, hypercalcémies d'origine diverse. L'efficacité thérapeutique des différents types de calcitonine est superposable. Pour la maladie de Paget, dans 70 à 80 % des cas, on observe à la dose de 3 x 100 UI/semaine, une diminution significative dans les 3 mois, des phosphatases alcalines, du rapport hydroxy-

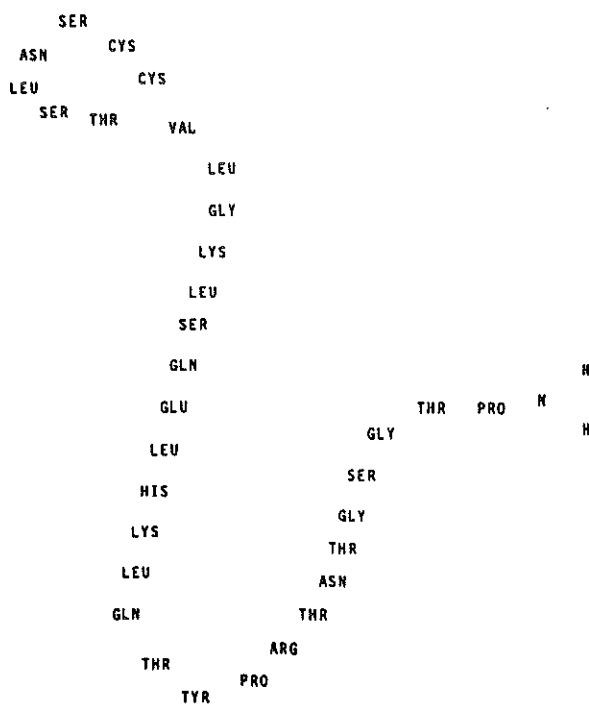


FIG. 20. Séquences des acides aminés composant la TCT salmine (d'après REGINSTER et FRANCHIMONT, 1985).

prolinurie sur créatininurie ainsi qu'une régression des symptômes cliniques douloureux et vasomoteurs. Nagant de Deuxchaînes et coll. ont décrit sous cette thérapeutique, des améliorations nettes des altérations radiologiques. Les cures doivent être répétées dès la réapparition d'une exacerbation des paramètres cliniques ou biologiques de la maladie de Paget. La calcitonine a le désavantage d'obtenir vis-à-vis du processus pagétique un temps de rémission court par rapport au temps de traitement; ce qui oblige à des thérapeutiques parentérales de longue haleine ou à des traitements associatifs : calcitonine et diphosphonates. De plus, durant la thérapeutique par calcitonine, la chute initiale des paramètres biologiques d'ostéorésorption est parfois suivie par une tendance à la stabilisation et à la stagnation des valeurs biologiques à un niveau supérieur à la normale alors que la calcitonine est poursuivie. Ceci est appelé « phénomène en plateau » et est indépendant de la calcitonine utilisée. Quoi qu'il en soit, les phénomènes d'échappement et de plateau ne peuvent être corrélés à la présence d'anticorps anticalcitonine décelable chez les patients pagétiques traités par calcitonine non humaine. Reginster et coll. ont démontré que la présence d'anticorps anticalcitonine n'interférait en aucune façon sur le degré d'activité de la calcitonine et, de plus, il semblerait que la durée d'action de la calcitonine soit significativement augmentée en présence de ces anticorps (fig. 21).

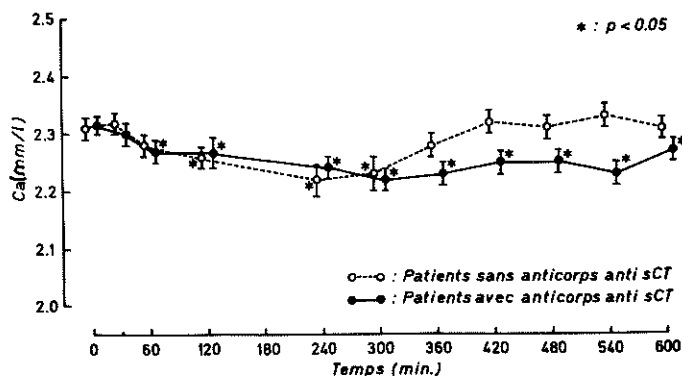


FIG. 21. Influence de la présence ou non d'anticorps anticalcitonine sur un test hypocalcémie induite par cette même calcitonine (d'après REGINSTER et coll., sous presse).

L'explication de ce phénomène pourrait impliquer une fixation des anticorps anticalcitonine sur des sites inactifs de la molécule, et de ce fait, en retarder le catabolisme. Les effets secondaires relevés lors d'injections im de calcitonine sont mineurs (tableau IV) : nausées, vomissements, coliques, diarrhée, flush facial, hyperthermie au niveau du visage ou au niveau des mains. L'apparition récente d'une nouvelle forme de calcitonine sous forme de spray nasal, réduit considérablement et quasi totalement ces effets indésirables, sans provoquer de pathologie sur la muqueuse nasale. La calcitonine représente donc une thérapeutique éprouvée, élégante et sans danger de la maladie de Paget.

TABLEAU. IV. Effets secondaires de la calcitonine donnée en im ou en sous-cutané (d'après GENNARI, 1983).

<i>Symptômes gastro-intestinaux</i>	<i>Symptômes locaux</i>
— Nausées	— Erythème au site d'injection
— Vomissements	— Douleur au site d'injection
— Coliques	
— Diarrhée	<i>Symptômes rénaux</i>
— Dysgueusie avec goût métallique	— Polyurie
<i>Symptômes vasculaires</i>	— Pollakiurie
— Flush facial	
— Hyperthermie faciale	<i>Symptôme allergique</i>
— Hyperthermie des mains	— Rash cutané

C. L'association bisphosphonates et calcitonine.

Hosking a étudié cette association thérapeutique. Des premiers résultats tendraient à démontrer que l'efficacité d'une association calcitonine + EHDP serait supérieure à celle obtenue sous monothérapie. Cependant, le schéma thérapeutique à appliquer n'est pas bien établi et est tributaire de nombreuses variables : activité de la maladie de Paget, durée du traitement, tolérance clinique.

L'application de ce traitement en routine semble donc pour l'instant très compromise. De plus, Rico et coll. ont démontré très récemment que la calcitonine associée à 500 mg de calcium dans le traitement d'une population homogène de patients pagétiques amène à des résultats plus probants que l'association calcitonine, EHDP et calcium. Ceci tendrait à démontrer l'inefficacité de ce traitement associatif. Il faut toutefois noter que ces données ne peuvent être extrapolées à d'autres diphosphonates.

D. La mithramycine.

La mithramycine est un antibiotique cytotoxique efficace dans le traitement des tumeurs embryonnaires testiculaires et dans l'hypercalcémie rebelle.

La mithramycine présente une efficacité clinique et biologique certaine. Cependant, durant une telle thérapeutique, des altérations de la fonction hépatique et/ou rénale et parfois même des incidents thrombocytopéniques ont été décrits. Au vu de ces effets secondaires majeurs et de la possibilité d'utilisation d'autres traitements très efficaces (calcitonine, bisphosphonates), la mithramycine est considérée comme une thérapeutique d'exception de la maladie osseuse de Paget, réservée aux patients rebelles aux autres thérapeutiques et chez qui une réponse rapide est vitale.

E. La chirurgie orthopédique.

Il faut noter que pour de multiples raisons, une sanction chirurgicale peut s'imposer. Les indications à retenir sont : la biopsie à titre diagnostic; la correction des déformations des os longs; le traitement des fractures; l'arthrose secondaire; la dégénérescence tumorale.

A. Quels patients pagétiques faut-il traiter?

Les critères déterminant le début du traitement du patient présentant une maladie osseuse de Paget sont essentiellement cliniques :

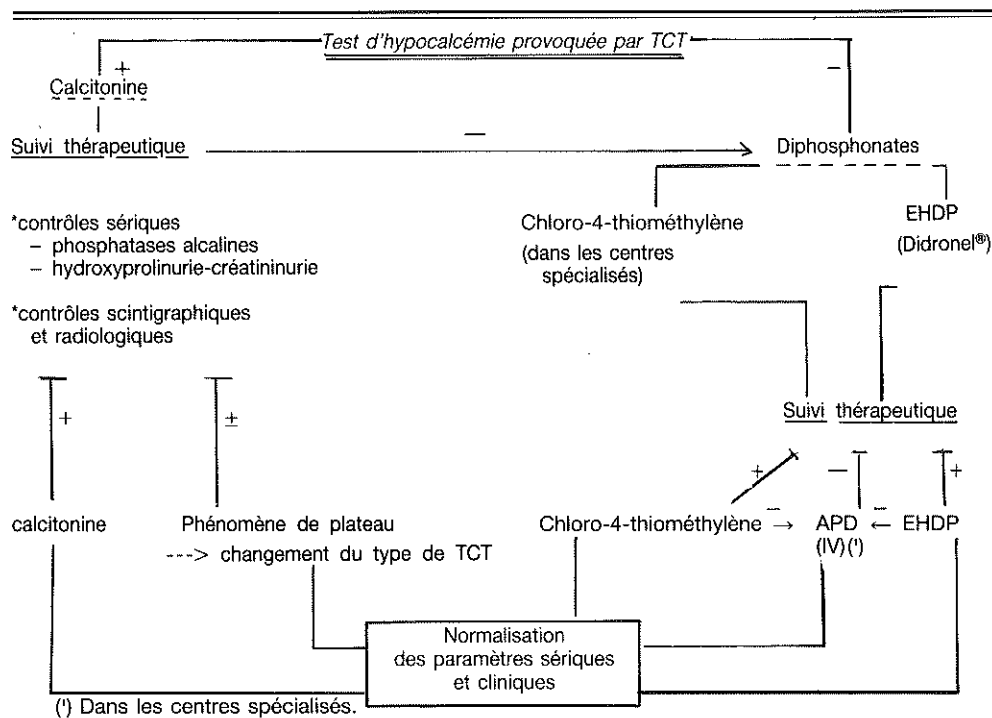
Attitude
thérapeutique

- la localisation crânienne de la maladie de Paget implique de façon systématique une régulation de turnover osseux afin d'éviter les complications liées à la platybasie pagétique;
- les fractures sur os pagétiques ou impliquant une compression radiculaire demandent une thérapeutique énergique;
- la symptomatologie douloureuse ressentie par le patient doit être un élément primordial dans la décision du praticien.

Les paramètres sériques ne doivent pas être négligés, et nous nous accordons à dire qu'un taux de phosphatases alcalines doublé demande une sanction thérapeutique.

B. Quel schéma thérapeutique appliquer? (tableau V)

TABLEAU V. Schéma thérapeutique.



Quel que soit son mode d'administration, la thyrocalcitonine reste la thérapeutique de première intention de la maladie osseuse de Paget. Cependant, un test d'hypocalcémie provoqué par la calcitonine s'avère nécessaire afin d'évaluer la réactivité du patient vis-à-vis de ce futur traitement. Ce test est indispensable chez les patients traités antérieurement par calcitonine (fig. 21).

En fonction des résultats de ce test, il peut se révéler nécessaire de recourir aux diphosphonates; le seul commercialisé en Belgique est l'EHDP (Didronel®).

Le suivi thérapeutique présente deux versants :

- les contrôles biologiques des paramètres de la maladie de Paget (phosphatases alcalines et OH/CR) ainsi que des bilans hépatique, rénal, glucidique et lipidique;
- le contrôle scintigraphique du corps entier 1 à 2 fois/an ainsi que des clichés radiologiques annuels ou biannuels.

Il est important d'arriver à une normalisation complète des paramètres reflétant le turnover osseux, ce qui permet d'envisager une période de stabilisation prolongée au cours de laquelle l'effet remaniant du traitement par diphosphonates permet de se contenter d'une expectative armée.

En cas de récurrence de la pathologie, les paramètres cliniques et une valeur doublée des phosphatases alcalines sont des indices intervenant dans la décision de réinstaurer un traitement antipagétique.

Conclusions

La maladie osseuse de Paget est une maladie très fréquente en Europe. Cependant, la symptomatologie clinique discrète empêche le plus souvent un diagnostic précoce. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de la résorption osseuse a révolutionné le traitement de la maladie pagétique. Toute possibilité nous est offerte d'utiliser cet arsenal thérapeutique afin de stabiliser les ostéopathies à turnover osseux élevé.

Bibliographie

- ALEXANDRE, C., MEUNIER, P. J., EDOUARD, L., KHAIRI, R. A., JOHNSTON, C. C. — Effects of ethane-1 hydroxy-1, 1-diphosphonate (5 mg/kg-d dose) on quantitative bone histology in Paget's disease of bone. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 309-316.
- AVRAMIDES, A. — Salmon and porcine calcitonin treatment of Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1977, 127, 78-85.
- BARKER, D. J. P. — The Epidemiology of Paget's disease. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 231-233.
- BARRY, H. C. — *Paget's disease of bone*. E. and Livingstone, Edimbourg, 1969.
- BASLE, M. F., MAZAUD, P., MALKANI, K., CHRETIEN, M. F., MOREAU, M. F., REBEL, A. — Isolation of osteoclasts from pagetic bone tissue. Morphometry and cytochemistry on isolated cells. *Bone*, 1988, 9, 1-6.
- BASLE, M. F., REBEL, A., FOURNIER, J. G., RUSSEL, W. C., MALKANI, K. — On the trail of Paramyxoviruses in Paget's disease bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, 217, 9-15.
- BOONEKAMP, P. M., LOWIK, W. G. M., VAN DER WEE-PALS, L. J., VAN WIJK-VAN LENNEP, M. L., BIJVOET, O. L. M. — Enhancement of the inhibitory action of APD on the transformation of osteoclast precursors into resorbing cells after dimethylation of the amino-group. *Bone Min.*, 1987, 2, 29-42.
- CHARHON, S., MEUNIER, P., ETHGEN, D., LACHERETZ, F., BRELIÈRE, J. C., RONCUCCI, R. — Histomorphometric analysis of bone biopsies of baboons treated with SR 4131 9 B, a new diphosphonate. *Calcif. Tiss. int.*, 1985, 38, suppl., abstract 124.
- CONDON, J. R., REITH, S. B., MASSIN, J. R., MILLARD, F. J. C., HILB, A., STAINTHORPE, E. M. — Treatment of Paget's disease of bone with Mithramycin. *Brit. med. J.*, 1971, 1, 421.
- COPP, D. H., CAMERON, E. C., CHENEY, B. A., DAVIDSON, A. G. F., HENZE, K. G. — Evidence of calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 1962, 70, 638.
- 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. rel. Res.*, 1981, 4-5, 219-230.
- EDMONDS-ALT, X., BRELIÈRE, J. C., RONCUCCI, R. — Effects of 1-hydroxyethylidene 1, 1 bisphosphonate and chloro-4-phenylthimethylene bisphosphonic acid (SR 41319 B) on the mononuclear cell factor-mediated release of neutral proteinases by articular chondrocytes and synovial cells. *Biochem. Pharmacol.*, 1985, 34, 4043-4049.
- FELIX, R., BETTEX, J. D., FLEISCH, H. — Effects of diphosphonates on the synthesis of prostaglandines in cultured calvaria cells. *Calcif. Tiss. int.*, 1981, 33, 549-552.
- FLEISCH, H. — Experimental basis for the use of BP in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, 217, 72-78.
- FOGELMAN, I., CARR, D., BOYLE, I. T. — The role of bone scanning in Paget's disease. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 243-254.
- FORSTER, G. V., BAGHDIAZT, A., KUMAR, M. A., SLACK, E., SOLIMAN, H. A., MAC INTYRE, I. — Thyroid origine of calcitonine. *Nature*, 1964, 202, 1303.
- FORSTER, G. V., JOPLIN, G. F., MAC INTYRE, I., MELVIN, K. E., SLACK, E. — Effect of thyrocalcitonin in man. *Lancet*, 1966, 1, 107.
- FRANCK, W. A. — Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Amer. med. J.*, 1974, 56, 592.
- GENNARI, C., CECCHETIN, M., PASSERI, M., FRANCI, G., GONNELLI, S., NAMI, R., BIGAZZI, S. — Gli effetti collaterali di differenti calcitonine, in *Calcitonin in man*, GENNARI, C., SEGRE, G., Ed. Masson, Milan, 1983, 93-101.
- GUTTMAN, S. — Chemistry and structural activity relationships of natural and synthetic calcitonins, in *Calcitonin*, 1980, A. PECILE, Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, International Congress Series, 1981, 540, 11-24.
- HADDAD, J. G., BIRGE, S. J., AVIOLI, L. V. — Effects of prolonged thyrocalcitonin administration on Paget's disease of bone. *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 549-555.
- HAMDY, R. C. — *Paget's disease of bone assessment and management*. Armour Pharmaceutical Company limited, 1981.
- HARINCK, H. I. J., BIJVOET, O. L. M., BLANKSMA, H. J., DAHLINGHAUS-NIENHUY, P. J. — Efficacious management with amino bisphosphonates (APD) in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, 217, 79-98.
- HARRISON, T. R. — Maladie de Paget, in *Principes de médecine interne*. Flammarion Médecine science, Paris, 1982, 1997-2000.
- HEATH, D. A. — The role of Mithramycin in the management of Paget's disease. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 343-345.
- HOSKING, D. J. — Calcitonin and diphosphonate in the treatment of Paget's disease of bone. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 317-326.
- KANIS, J. A., EVANSON, J. M., RUSSEL, R. G. G. — Paget's disease of bone : diagnosis and management. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 219-230.

- KANIS, J. A., HORN, D., SCOTT, R., STRONG, J. A. — Treatment of Paget's disease of bone with synthetic salmon calcitonin. *Brit. med. J.*, 1974, 3, 727-731.
- KANIS, J. A., GRAY, R. E. S. — Long term follow up observations on treatment in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, 217, 99-125.
- KENNEDY, B. J. — Metabolic and toxic effects of Mithramycin during tumour therapy. *Amer. J. Med.*, 1970, 48, 494.
- LEBBIN, D., RYAN, W., SCHWARTZ, T. B. — Out patient treatment of Paget's disease of bone with Mithramycin. *Ann. intern. Med.*, 1974, 81, 635.
- LOWIK, C. W. G., VAN DER PLUIJM, G., VAN DER WEE-PALS, L. J. A., BLOYS VAN TRESLONG-DE GROOT, H., BIJVOET, O. L. M. — Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursor into mature osteoclast; the effect of a bisphosphonate. *J. Bone Min. Res.*, 1988, 3, 185-192.
- MALDAGUE, B., MALGHEM, J. — Dynamic radiologic patterns of Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, 217, 126-151.
- MEUNIER, P. J., CHAPUY, M. C., ALEXANDRE, C. — Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate of Paget's disease of bone. *Lancet*, 1979, II, 489-492.
- NAGANT DE DEUXCHAINES, C. N., ROMBOUTS-LINDERMANS, C., HUAUT, J., MALGHEM, J., MALDAGUE, B. — Roentgenologic evaluation of efficacy of calcitonin in Paget's disease of bone. *Molec. Endocr.*, 1977, 213-233.
- PAPAPOULOS, S. E., FROLICK, M., MUDDÉ, A. H., HARINCK, H. I. J., BIJVOET, O. L. M. — APD-induced dissociation between osteocalcin and other indications of bone turnover in Paget's disease. *Calcif. Tiss. int.*, 1985, 38, suppl., abstract 137.
- PHILLIPS, P. E., CHRISTIAN, C. L. — Virus antibodies in systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases. *Ann. rheum. Dis.*, 1973, 32, 450.
- RAINE, C. S., FELDMAN, L. A., SCHEPPARD, R. D., BARBOSA, L. H., BORNSTEIN, M. B. — Subacute sclerosing panencephalitis virus. *Lab. Invest.*, 1974, 31, 42.
- RAISZ, L. G. — New diphosphonates to block bone resorption. *New Engl. J. Med.*, 1980, 302, 347-348.
- REBEL, A., MALKANI, K., BASLE, M., BREGION, C. H. — Osteoclast ultrastructure in Paget's disease. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, 217, 4-8.
- REBEL, A., MALKANI, K., BASLE, M. — Anomalies nucléaires des ostéoclastes de la maladie osseuse de Paget. *Nouv. Presse méd.*, 1974, 3, 1299.
- REBEL, A., BASLE, M., POUPLARD, A., MALKANI, K., FIFMON, R., LEPATEZOUR, . — Towards a viral etiology for Paget's disease of bone. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 235-238.
- REGINSTER, J. Y., GRITTEN, C., DIVERSE, P., HAUWAERT, C., CRIELAARD, J. M., HALLEUX, R., FRANCHIMONT, P. — Traitement de la maladie de Paget par étidronate disodique à faible dose. Apparition de leucopénies transitoires réversibles suspectes. *Rev. Rhum. Mal. ostéoart.*, 1985, 52, 145-150.
- REGINSTER, J. Y., JEUGMANS-HUYNEN, A. M., ALBERT, A., DEROISY, R., LECART, M. P., FONTAINE, M. A., FRANCHIMONT, P. — Biological and clinical assessment for a new bisphosphonate (chloro-4-phenyl) thiomethylene bisphosphonate, in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*, 1988, sous presse.
- REGINSTER, J. Y., DEROISY, R., DENIS, D., LECART, M. P., SARLET, N., FRANCHIMONT, P. — Is there any place for salmon calcitonin in prevention of postmenopausal bone loss? *Gynec. endocr.*, 1988, 2, 195-204.
- REGINSTER, J. Y., ALMER, S., GASPAR, U., ALBERT, A., DEROISY, R., FRANCHIMONT, P. — Hypocalcémie induite chez le sujet pagétique par la calcitonine salmine. Effets des anticorps anticalcitonine salmine. *Rev. Rhum.* (sous presse).
- REGINSTER, J. Y., FRANCHIMONT, P. — La calcitonine 25 ans après. *Med. et Hyg.*, 1985, 43, 3808-3814.
- 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 calcitonin as a nasal spray. *J. Bone Min. Res.*, 1988, 3, 249-252.
- REGINSTER, J. Y., DENIS, D., ALBERT, A., FRANCHIMONT, P. — Assessment of the biological effectiveness of nasal synthetic salmon calcitonin (SSCT) by comparison with intramuscular (IM) or placebo injection in normal subjects. *J. Bone Min. Res.*, 1987, 2, 133-140.
- REITSMA, H., TEITELBAUM, S. L., BIJVOET, O. L. M. — Differential action of the bisphosphonates on rat macrophage mediated bone resorption in vitro. *J. clin. Invest.*, 1982, 70, 927-933.
- RICO, H., HERNANDEZ, E. R., YOUNES, M., HERNANDEZ, D., ESPINOS, D. — Biochemical assessment of acute and chronic treatment of Paget's bone disease with calcitonin and calcium with and without bisphosphonate. *Bone*, 1988, 9, 63-66.
- RUSSEL, R. G. G., FLEISCH, H. — Pyrophosphate and diphosphonate, in *The biochemistry and physiology of bone*, BOURNE, G. H., Ed. Academic Press, New York, 1976, 4, 61-104.
- RYAN, W. G. — Treatment of Paget's disease with Mithramycin. *Clin. Orthop.*, 1977, 127, 106.
- RYAN, W. G., SCHWARTZ, T. B. — Mithramycin treatment of Paget's disease of bone. *Arthr. and Rheum.*, 1980, 23, 1155.
- SHACKNEY, S., MASSON, J. — Precipitous fall in serum calcium, hypotension and acute renal failure after intravenous phosphate therapy for hypercalcaemia. *Ann. intern. Med.*, 1967, 66, 906-916.
- SHAI, F., BAKER, R., WALLACH, S. — The clinical and metabolic effects of porcine calcitonin on Paget's disease of bone. *J. clin. Invest.*, 1971, 50, 1927-1940.
- SHINODA, H., ADAMEK, G., FELIX, R., FLEISCH, H., SCHENK, R., HAGAN, P. — Structure-activity relationship of various bisphosphonates. *Calcif. Tiss. int.*, 1983, 35, 87-89.
- SIMON, L., BLOTMAN, F., CLAUSTRE, J. — Les ostéodystrophies d'origine indéterminée; la maladie osseuse de Paget, in *Rhumatologie*, 4^e éd. Masson, Paris, 1975, 1983, 111-123.
- SINGER, F. R. — Human calcitonin treatment of Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1977, 127, 86-93.
- STEVENS, J. — Orthopaedic aspects of Paget's disease. *Metab. Bone Dis. rel. Res.*, 1981, 4-5, 271-278.
- ZU RHEIN, G. M. — Association of papova-virions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leucoencephalopathy). *Prog. med. Virol.*, 1969, 11, 185.

*
*
*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. P. Lecart, Service de Physiothérapie, Policliniques L. Brull, Quai G. Kurth, 45, 4020 Liège.