

CLINIQUES EN PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE

**OSTÉOSARCOME PAGÉTIQUE :
PRÉVENTION, DIAGNOSTIC, ATTITUDE, PRONOSTIC
A PROPOS D'UN CAS**J. Y. REGINSTER⁽¹⁾, P. FRANCHIMONT⁽²⁾

RÉSUMÉ

La dégénérescence sarcomateuse est la complication la plus dramatique de la maladie de Paget. A propos d'un cas survenu malgré un traitement par calcitonine et diphosphonates, nous présentons une revue de la littérature concernant l'épidémiologie, l'aspect clinique, radiologique et biologique, les caractères histologiques, le traitement et le pronostic de cette affection. Cette observation tempère les espoirs mis dans la prévention de la transformation maligne de la maladie de Paget par le traitement de la maladie elle-même.

CAS CLINIQUE

F. A. est né le 28 mars 1927. Aucun antécédent médical ou chirurgical particulier ne trouble sa jeunesse. En 1948, survient un accident de travail à l'occasion duquel il reçoit un coup de masse sur la jambe droite. Dans le décours de cet accident, apparaissent des douleurs et une déformation de la jambe droite diagnostiquée en 1956 « syndrome de Leriche », c'est-à-dire une pathologie correspondant à une neuroalgodystrophie sympathique.

Il reçoit 10 % d'invalidité permanente pour cette séquelle.

Une radiothérapie à visée antalgique est réalisée à ce moment sur le membre inférieur droit, sans effet sur les douleurs mais avec comme conséquence une atrophie cutanée, siège d'ulcères chroniques et répétés.

Vu les déformations progressives de l'os, le diagnostic sera par la suite corrigé en celui de maladie de Paget. Un traitement par calcitonine est appliqué par la suite, selon des modalités mal précisées, tant en ce qui concerne l'époque que les doses utilisées et la durée du traitement. La maladie de Paget reste asymptomatique et aucune autre pathologie n'est à signaler jusqu'en juillet 1981, quand, à la

suite de douleurs tibiales droites, le patient consulte le Service de Rhumatologie. Un bilan biologique et un contrôle radiologique confirment la présence d'une maladie de Paget monostotique affectant le tibia droit. Les phosphatases alcalines sont élevées à 342 UI/l (30-105) et le rapport de l'hydroxyprolinurie à la créatinurie dépasse également les valeurs normales : 65 mg/g (0-25). Les clichés radiographiques décèlent la présence d'une fracture incomplète de la diaphyse tibiale. Une mise en décharge stricte du membre inférieur droit associée à un traitement par 250 mg/j d'aminodiphosphonate (APD) permet une rapide consolidation de la fracture et une normalisation progressive des paramètres biologiques (tableau I).

Un an plus tard, soit en juillet 1982, apparaît une nouvelle fracture incomplète de la diaphyse tibiale, le trait ayant son origine à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur de la convexité d'un tibia présentant une déformation classique en lame de sabre. A ce moment, aucune perturbation des paramètres biologiques inflammatoires ou de renouvellement

est notée. Le patient est adressé au Service de Chirurgie orthopédique qui, vu l'état des téguments, conseille à nouveau la mise en décharge du membre fracturé.

Toutefois, après quatre mois de décharge, aucune consolidation n'est obtenue. Devant ce retard de consolidation, mais surtout l'apparition

(1) Assistant, (2) Professeur, Université de Liège, Service de Rhumatologie, Médecine physique et Réhabilitation fonctionnelle.

TABLEAU I. *Evolution des paramètres d'ostéoformation (phosphatases alcalines), d'ostéorésorption (hydroxyproline) et de la vitesse de sédimentation en fonction des événements cliniques du mois d'août 1981 à septembre 1983*

Date	8/81	9/81	10/81	11/81	12/81	1/83	3/83	4/83	5/83	9/83
Clinique	1 ^{re} fracture	Début APD	Milieu APD	15 j arrêt APD			1 mois Après amputation	M+ poumon	Suspicion M+ foie	Décès
VS (0-10)	19						10	7	62	81
Ph. alc. (30-105)	225	342	178	121	90	79	81	89	108	151
OH prol/créat. (0-25)	65	12	17	22	19	16				

rition d'une tuméfaction évolutive à hauteur de la crête prétilbiale droite, associée à une augmentation importante des douleurs à recrudescence nocturne et non calmées par les analgésiques, une biopsie osseuse est réalisée le 20 janvier 1983 à proximité du foyer de fracture.

Elle révèle une tumeur maligne sarcomeuse présentant un haut degré d'anaplasie et des signes d'agressivité majeurs.

Histologiquement, elle se rattache à la catégorie des fibrosarcomes ou des ostéosarcomes fibroblastiques. F. A. est amputé à mi-cuisse droite le 7 février 1983. Les clichés radiographiques préopératoires ne montrent aucune altération du parenchyme pulmonaire.

Un examen clinique rigoureux et un bilan biologique exhaustif comprenant les tests inflammatoires, les paramètres de fonctionnement hépatique et les indices de renouvellement osseux ne permettent pas de suspecter une dissémination métastatique. Après un séjour en centre de réadaptation fonctionnelle pour appareillage du moignon et réadaptation à la marche, le patient prend contact avec le Service d'Oncologie pour juger de l'opportunité d'une chimiothérapie adjuvante. Malheureusement, un bilan d'extension tumorale du 7 avril 1983 montre une dissémination métastatique dans les 2 champs pulmonaires. Le patient est hospitalisé pour une cure de chimiothérapie combinée par cyclophosphamide-méthotrexate-vincristine-adriamycine. Malgré cette thé-

rapeutique agressive, son état s'aggrave rapidement. Un contrôle biologique du 26 mai 1983 (tableau II) montre une altération diffuse des tests hépatiques et inflammatoires. La rapide dégradation de l'état du patient empêche une exploration abdominale approfondie bien qu'une hépatomégalie dure et bosselée oriente vers la présence de métastases hépatiques. Dans le décours du mois de juin 1983, suite à un trouble d'élimination du méthotrexate, F. A. présente une pancytopenie et une insuffisance rénale aiguë, justifiant une réhospitalisation.

Le 6 septembre 1983, le patient est amené au Service d'Urgences pour des rectorragies profuses. L'impossibilité de pratiquer une colonoscopie vu les douleurs du patient justifie une artériographie cœliaque et mésentérique, révélant de nombreuses masses abcédées, probable-

TABLEAU II. *Paramètres biologiques de F. A. lors du bilan du 26 mai 1983*

VS (0-10) mm/h	62
Fibrinogène (1,87-3,67) g/l	3,82
TGO (0-30) ui/l	53
TGP (0-30) ui/l	109
GT (0-50) ui/l	80
OCT (0-97) ui/l	685
LDH (200-370) ui/l	460
LAP (0-60) ui/l	73
Ph alc (30-105) ui/l	108

ment métastatiques, au niveau du côlon gauche.

Toute sanction chirurgicale étant impossible, le patient décède le 8 septembre 1983.

DISCUSSION

La dégénérescence sarcomateuse est de loin la plus redoutable des complications de la maladie de Paget (7, 23). En fait, le casus princeps de la description de Sir James Paget (19) lui-même développa un fibrosarcome du radius après 22 ans d'évolution et cinq de ses 23 cas décédèrent de sarcomes. La fréquence de cette complication est difficile à établir et sujette à vive controverse. Les chiffres de la littérature varient de 0,15 à 20 % de transformation. Les séries les plus anciennes font état des pourcentages les plus élevés (12); en effet, à cette époque, un nombre important de patients présentant des maladies de Paget asymptomatiques restait méconnu. Depuis l'avènement du dosage routinier des phosphatases alcalines sériques et de l'hydroxyprolinurie, quantité de ces patients sans répercussion clinique sont diagnostiqués lors d'investigations biologiques; de ce fait, la proportion de dégénérescence sarcomateuse a fortement chuté dans les séries les plus récentes (30). De même, les données épidémiologiques varient également beaucoup en fonction du type de patients étudiés. Les auteurs ne considérant que les patients à maladie de Paget sévère et disséminée (13), sont ceux qui citent des chiffres de l'ordre de 20 %; tandis que le recrutement de pagétiques soit asymptomatiques, soit monostotiques comme F. A., fait chuter les statistiques autour de 0,9 à 2 % (1, 20).

Notre patient de sexe masculin, était âgé de 54 ans au moment des premiers signes de dégénérescence. Il est bien établi que les sarcomes pagétiques surviennent chez l'homme deux fois plus fréquemment que chez la femme (6, 22).

L'âge moyen du début des symptômes se situe selon les séries entre 64 et 67 ans (8, 22, 23, 30).

L'apparition d'une dégénérescence sarcomateuse entre 50 et 60 ans, comme dans notre observation, ne survient que dans 18 à 25 % des cas (8, 23) (fig. 1).

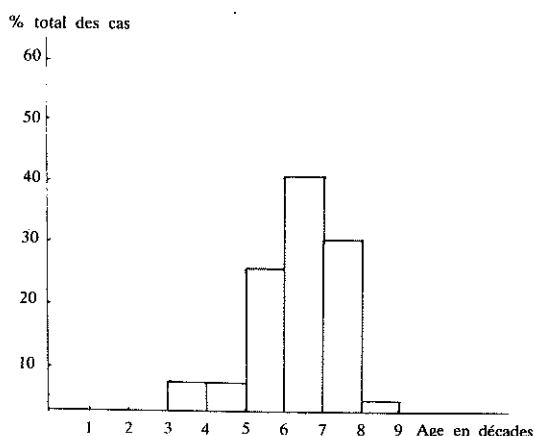


Fig. 1. Fréquence de la transformation sarcomateuse de la maladie de Paget en fonction de l'âge.

Il est important de noter cette caractéristique de l'ostéosarcome pagétique en opposition aux ostéosarcomes survenant dans un os sain où le pic d'incidence maximale se situe entre 10 et 25 ans (7).

L'atteinte sarcomateuse du tibia dans la maladie de Paget se rencontre dans environ 8 à 14 % (9, 23, 30). Ce chiffre correspond à la fréquence de l'atteinte de cet os par la maladie de Paget non compliquée. Le sarcome pagétique se distribue d'ailleurs avec une localisation semblable à la maladie simple (14) à deux exceptions: l'humérus, rarement atteint par la maladie de Paget, est un site préférentiel de dégénérescence sarcomateuse (6, 8), contrairement au rachis dorso-lombaire atteint, selon les séries, dans 50 à 75 % des cas de maladie de Paget non compliquée (9, 10) mais dont la fréquence d'atteinte sarcomateuse est régulièrement estimée à moins de 10 % (9, 11, 24, 28) (fig. 2).

Notre patient a présenté la série traditionnelle des symptômes évocateurs d'une transformation maligne, c'est-à-dire des fractures répétées, une tuméfaction à évolution rapide et surtout un accroissement majeur des douleurs à prédominance nocturne résistantes à toute thérapeutique (4, 6, 8, 10, 23) (tableau III).

Les modifications biologiques accompagnant la transformation sarcomateuse de l'os pagétique sont fortement contestées. Moins de la moitié des patients de Wick et coll. (30) ont présenté, au moment de la dégénérescence maligne, des valeurs de phosphatases alcalines

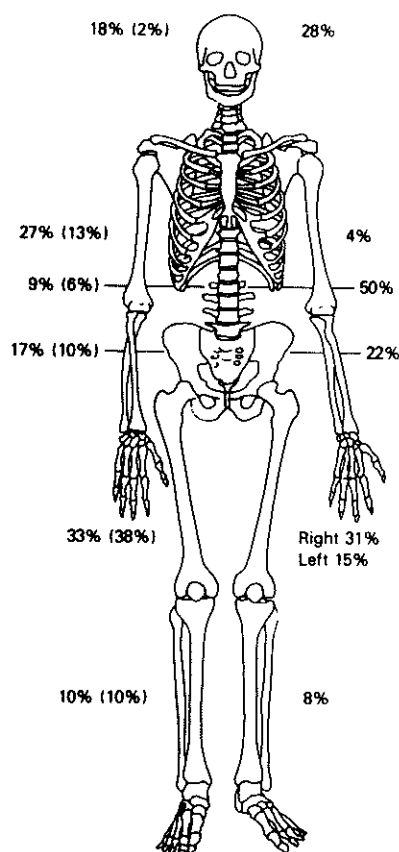


FIG. 2. Incidence de la maladie de Paget, sarcome pagétique et sarcome non pagétique au niveau des différents os. Les chiffres de gauche indiquent la fréquence d'ostéosarcomes pagétiques et entre parenthèse d'ostéosarcomes ordinaires. A droite, se trouve la fréquence d'envahissement par la maladie de Paget non compliquée (d'après 8).

TABEAU III.
Signes cliniques évocateurs d'une dégénérescence sarcomateuse

Augmentation des douleurs
Résistance à la thérapeutique
Tuméfaction évolutive
Pulsatilité (rare)
Dilatations veineuses superficielles (rare)

supérieures à la normale et aucun n'a montré de modification « explosive » de ce paramètre, comme décrit par d'autres auteurs (32). De toute manière, cette éventuelle augmentation des phosphatases alcalines sériques ne s'accompagne habituellement pas d'une élévation simultanée de l'hydroxyprolinurie (17). Chez notre patient, les phosphatases alcalines sériques et l'hydroxyprolinurie, normalisées par le traitement d'aminodiphosphonate (APD) en septembre 1981, n'ont jamais dépassé les normales jusqu'à l'amputation. Après l'intervention, nous avons à nouveau retrouvé des valeurs normales, une perturbation des tests inflammatoires et des phosphatases alcalines n'apparaissant que lors de la découverte d'une dissémination métastatique en mai 1983 (17). L'interprétation radiologique des images osseuses suspectes de dégénérescence est souvent difficile, les altérations spécifiques étant noyées au sein du remaniement de l'os pagétique (16, 29). Macroscopiquement, les ostéosarcomes pagétiques se présentent le plus souvent sous une forme ostéolytique, plus rarement ostéocondensante ou, comme chez F. A., s'apparentant au type mixte, c'est-à-dire alternant les plages d'ostéolyse et d'ostéocondensation (30). Si ce patient ne présente pas de rupture corticale nette ni d'envahissement des tissus mous par la tumeur (22, 23), les fractures répétées et incomplètes de la convexité constituent un redoutable élément de suspicion, au point que certains auteurs recommandent la biopsie systématique de toute maladie de Paget présentant une fracture (9, 15). Chez F. A., conformément aux plus grandes séries (6, 8, 25), on ne constate pas de réaction périostée majeure contrairement aux ostéosarcomes primaires (tableau IV) (fig. 3).

Le fibrosarcome arrive par ordre de fréquence à la seconde place des tumeurs osseuses pagétiques, il se rencontre dans 15 à 25 % des

TABEAU IV. Signes radiologiques évocateurs d'une dégénérescence sarcomateuse

Fractures spontanées
Rupture des corticales
Envahissement des tissus mous
Plages d'ostéolyse à développement rapide
Peu de réaction périostée



FIG. 3. Radiographie du tibia droit de F. A. avant l'amputation (voir texte).

cas (6, 22, 23, 30) juste après les sarcomes ostéogéniques. D'autres types histologiques plus rares, tels le réticulosarcome ou le fibrohistiocytome malin, peuvent être découverts. Le caractère commun à ces différentes formes tumorales est le faible degré de différenciation cellulaire. Comme chez F. A. en effet, on rencontre systématiquement un haut degré d'anaplasie et une agressivité tumorale importante (6, 30).

Ce sont d'ailleurs ces constatations histologiques, le caractère très hémorragique et le grand pouvoir métastasiant des tumeurs pagétiques (15) principalement, comme chez F. A., au niveau pulmonaire (6, 17) qui expliquent le pronostic dramatique de ces tumeurs.

L'efficacité de la calcitonine dans la maladie de Paget s'accompagnant d'une chute importante du taux sérique des phosphatases alca-

lines et de l'hydroxyprolinurie (31), ainsi que l'amélioration des lésions radiologiques pouvant même aller jusqu'à un retour à la normale (18, 32) ont fait espérer une activité semblable de la calcitonine, soit sur l'ostéosarcome pagétique, soit à titre préventif de la dégénérescence maligne de la maladie de Paget.

Bartley et coll. (2) ont déjà émis des réserves sur cette hypothèse du moins pour des durées de traitement de l'ordre de 6 mois et notre observation nous contraint à nous associer à leur pessimisme en ce qui concerne le rôle préventif de la calcitonine. Vergnon et coll. (29) ont suscité les mêmes espérances à propos des diphosphonates mais, à notre connaissance, aucun résultat probant n'a encore été présenté. Chez F. A., la normalisation des paramètres biologiques de renouvellement osseux par le traitement d'APD n'a pas non plus empêché la transformation sarcomateuse. Toutefois, les travaux précités portaient sur le dichlorodiphosphonate, non sur l'APD et d'autre part, bien qu'aucun élément ne nous oriente vers cette hypothèse, nous ne pouvons exclure que la fracture de juillet 1981 se soit révélée au début de la transformation maligne. Dans ce cas, notre observation se bornerait à constater l'inefficacité thérapeutique de l'APD en cas de sarcome et ne concernerait pas ses éventuelles qualités prophylactiques.

L'attitude la plus prônée actuellement lors d'une dégénérescence sarcomateuse des os longs est l'amputation ou la désarticulation (5). Selon les cas, on y associe l'irradiation des premiers relais ganglionnaires (23) ou, comme chez F. A., une chimiothérapie combinée (26). Dans les cas d'ostéosarcome pagétique du bassin, du rachis ou du crâne, une radiothérapie antalgique et palliative est souvent la seule possibilité. Quelle que soit l'option thérapeutique choisie, la survie moyenne de ces patients varie selon les auteurs de 7 à 12 mois (6, 21) avec un taux de survie à 5 ans de 3 à 8 % (21, 27). Si on considère la fracture de la diaphyse tibiale de juillet 1982 comme le premier signe de transformation tumorale, la survie de F. A. a été de 14 mois après cet épisode, 8 mois après le diagnostic histologique et 7 mois après l'amputation.

Nous n'avons pas trouvé de description de transformation maligne de la maladie de Paget à la suite d'irradiation des os atteints. Dans notre observation, cette hypothèse ne peut être écartée, quand on se rappelle que 4 à 7 % de patients atteints de pelvispondylites rhumatismales irradiées à titre antalgique par moins de 1.000 rads, sont décédés de néoplasie solide ou des organes lymphoïdes ou hématopoïétiques, après des délais allant de 3 à 26 ans (3).

Aussi, la longue durée (plus de 25 ans) entre l'irradiation et la transformation sarcomateuse ainsi que le manque d'informations sur la nature et la dose des radiations reçues par F. A., ne nous permettent pas d'exclure un rôle pathogénique de l'irradiation dans le développement du fibrosarcome de notre patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARRY, H. C. — *Paget's disease of bone*. E. and S. Livingstone, Edimbourg, London, 1969, 16, 164.
2. BARTLEY, P. C., CHOTAI, A. M., WARD, G. H., LLOYD, H. M. — Calcitonine therapy in Paget's sarcoma. *Med. J. Aust.*, 1979, 1, 99-100.
3. CALMAN, F. M., BERRY, M. — The present position of radiotherapy, in *Ankylosing spondylitis*, J. M. MOLL, Ed. Churchill Livingstone, Edimbourg, London, Melbourne, New York, 1980, 243-248.
4. CAWLZY, M. I. — Complication of Paget's disease of bone. *Gerontology*, 1983, 29, 276-287.
5. DEBEYRE, J., BOUCHER, C. — Maladie de Paget et chirurgie. *Rev. Rhum.*, 1976, 43, 93-96.
6. GIUNTI, A., LAUS, M. — Sarcoma in Paget's disease. *Ital. J. Orthop. Traumatol.*, 1979, 5, 311-320.
7. GOLDENBERG, R. R. — Neoplasia in Paget's disease of bone. *Bull. Hosp. Jt. Dis. (N. Y.)*, 1961, 22, 1-38.
8. GREDITZER, H. G., MAC LEOD, R. A., UNNI, K. K., BEABOUT, J. W. — Bone sarcomas in Paget's disease. *Radiology*, 1983, 146, 327-333.
9. HAMDY, R. C. — Influence and distribution, in *Paget's disease of bone*. Praeger Publishers Armour Pharmaceuticals Cy, Eastbourne, 1981, 4-12.
10. HUANG, T. L., COHEN, N. J., SAHYAL, S., TSENG, C. H. — Osteosarcoma complicating Paget's disease of the spine with neurologic complications. *Clin. Orthop.*, 1979, 141, 260-265.
11. HUBAULT, A., BOURGEOIS, P. — Les complications neurologiques de la maladie de Paget. *Rev. Rhum.*, 1975, 42, 563-571.
12. JAFFE, H. L. — *Tumors and tumorous conditions of the bones and joints*. Henri Kimpton, London, 1958, 470.
13. LICHTENSTEIN, L. — *Bone tumors*, 3d edition. The C. V. Mosby Company, St Louis, 1965, 215-216.
14. MC KENNA, R. J., SCHWIMM, C. P., SOONG, K. Y., HIGGINBOTTHAM, N. L. — Osteogenic sarcoma arising in Paget's disease. *Cancer*, 1964, 17, 42-66.
15. MILGRAM, J. W. — Orthopaedic management of Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1977, 127, 63-69.
16. MORLOCK, G., SANY, J., SERRE, H. — Les sarcomes pagétiques. *Rev. Rhum.*, 1975, 42, 663-668.
17. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. N., ROMBOUTS-LINDERMANS, C. — Exploration biologique de la maladie de Paget. *J. belge Med. phys. Rhum.*, 1974, 29, 243-293.
18. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C. N., ROMBOUTS-LINDERMANS, C., HUAUX, J., MALGHEM, J., MALDAGUE, B. — Roentgenologic evaluation of the efficacy of calcitonine in Paget's disease. *Molec. Endocr.*, 1977, 213-233.
19. PAGET, J. — On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). *Trans. med.-chir. Soc.*, 1877, 60, 37-63.
20. PORETTA, C. A., DOHLIN, D. C., JANES, J. M. — Sarcomas in Paget's disease of bone. *J. Bone Jt. Surg.*, 1957, 39A, 1314-1329.
21. PRICE, C. H., GOLDIE, W. — Paget's sarcoma of bone. *J. Bone Jt. Surg.*, 1969, 51b, 205-224.
22. ROSS, F. G. M., MIDDLEMIS, J. H., FITTON, J. M. — Paget's sarcoma in bone : a radiological study, in « Bone » : certain aspects of neoplasia. Ed. PRINCE, C. H., ROSS, F. G. Colston Papers. Vol. 24. Butterworth, London, 1973, 41-62.
23. SCHAJOWICZ, F., SANTINI ARAVJO, E., BERENSTEIN, M. — Sarcoma complicating Paget's disease of bone. *J. Bone Jt Surg.*, 1983, 65b, 299-307.
24. SHANNON, F. T., HOPKINS, J. S. — Paget's sarcoma of the vertebral column with neurological complications. *Acta orthop. scand.*, 1977, 48, 385-390.
25. SHERMAN, R. S., SOONG, K. U. — A roentgen study of osteogenic sarcoma developing in Paget's disease. *Radiology*, 1954, 63, 48-58.
26. SINGER, F. R., SCHILLER, A. I., PYLE, E. B., KRANE, S. M. — Paget's disease of bone, in *Metabolic bone disease*. Ed. AVIOLI, L., KRANE, S. M. Vol. 2, Academic Press. London and New York, 1978, 489-545.
27. STEVENS, J., LENNOX, B. — Long survival after amputation for Paget's sarcoma of bone. *J. Bone Jt. Surg.*, 1958, 40b, 735-741.
28. TAUREL, J. B., PAGES, A., AMOUROUX, J., DE SEZE, S., KAHN, M. F. — Dégénérescence sarcomateuse d'une atteinte pagétique du rachis cervical. *Rev. Rhum.*, 1973, 40, 145-148.
29. VERGNON, J. M., CHEIX, F., VAUZELLE, J. L., CHARHON, S., MEUNIER, P. J. — Localisations sarcomateuses multifocales dans un cas de maladie osseuse de Paget; effet du dichlorométhylène-diphosphonate. *Nouv. Presse méd.*, 1981, 10, 2353-2360.
30. WICK, M. R., SIEGAL, J. P., UNNI, K. K., MC LEOD, R. A., GREDITZER, H. G. — Sarcomas of bone complicating osteitis deformans (Paget's disease) fifty years experience. *Ann. J. surg. Pathol.*, 1981, 5, 47-59.
31. WOODHOUSE, N., BORDIER, P., FISHER, M., JOPLIN, G., REINER, M., KELU, D., FOSTER, G., MC INTYRE, I. — Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease. *Lancet*, 1971, 1, 1139-1143.

32. WOODHOUSE, N., CHALMERS, A., WELLS, I., BAWBURY, K., MOHAMEDDLY, S. — Paget's disease : radiological changes occurring in untreated patients and those on therapy with salmon calcitonin during two year's observation. *Brit. J. Radiol.*, 1977, **50**, 699-705.
33. WOODWARD, H. — Long term studies of the blood chemistry in Paget's disease of bone. *Cancer*, 1959, **12**, 1226-1237.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. Y. Reginster, Service de Rhumatologie, Médecine physique et Réhabilitation fonctionnelle, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.