

**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

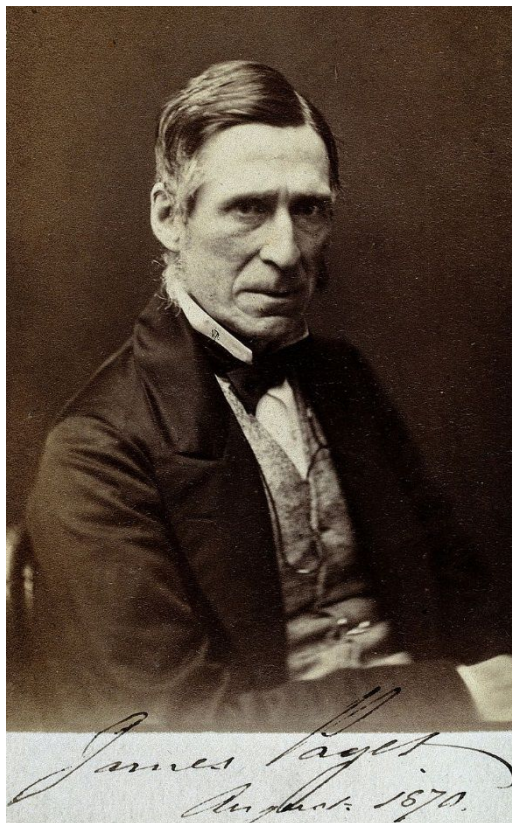
Mardi 6 mars 2018

Hôpital Cantonal de Genève

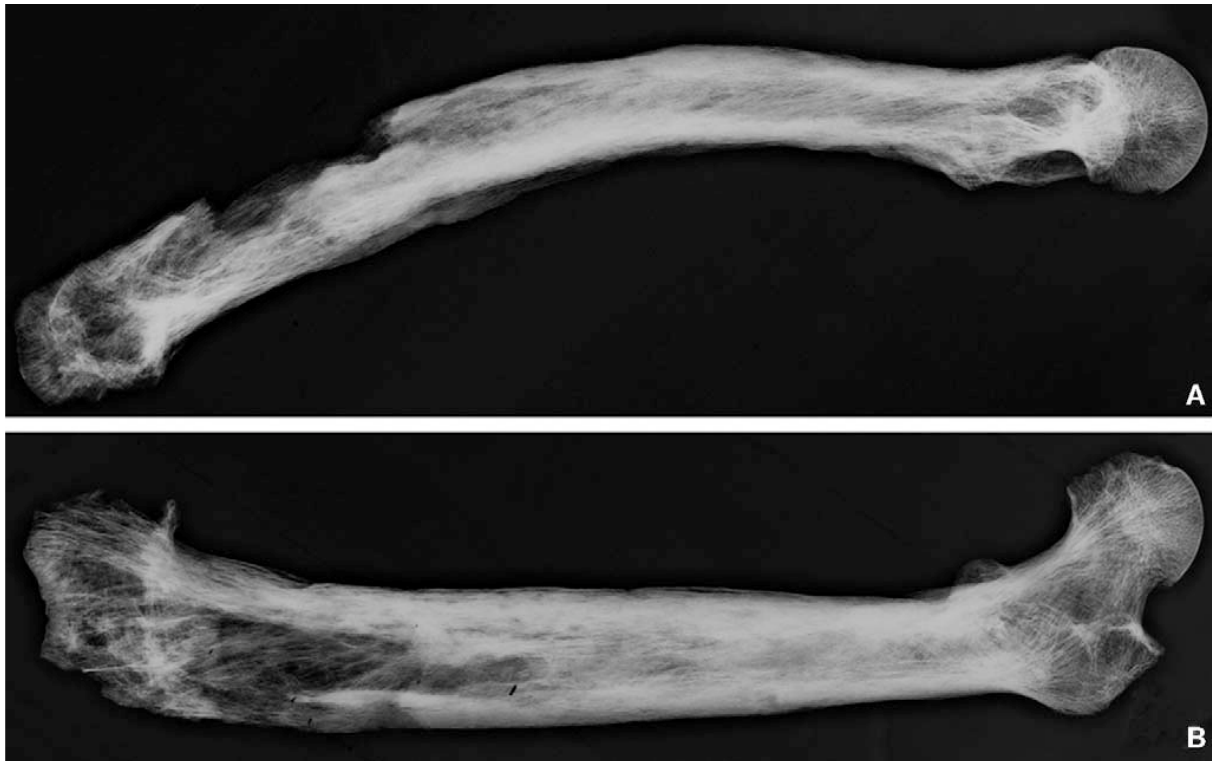
## La maladie osseuse de Paget n'est pas morte

PD Dr B. Uebelhart

Sir James Paget (1814-1899) voyant son cocher changer régulièrement de chapeau suite à l'augmentation du diamètre de son crâne a décrit la maladie « de l'homme au chapeau trop petit » à laquelle la postérité donnera son nom...



Avant Paget, la maladie existe puisque l'on retrouve les déformations osseuses typiques dans un squelette datant de la fin du néolithique (3350 av JC) dans la grotte de l'Aven de la Boucle à Corconne (Gard).



Du néolithique à nos jours...tout ce que l'on peut dire c'est que depuis la fin du XIX<sup>e</sup> jusqu'à nos jours la maladie devient moins sévère, moins active...

Le berceau de cette maladie c'est la vieille Europe, avec un record pour le Royaume Uni, avec une prévalence entre 4 et 8%, avec en fonction des flux migratoires de la population anglosaxonne, une présence relativement importante en Amérique du Nord, en Argentine et Uruguay, et en Australie/ Nouvelle Zélande.

Les causes sont clairement génétiques avec 15-40% des cas qui sont « familiaux » avec une transmission autosomale dominante ; on parle aussi d'une hypersensibilité de l'ostéoclaste à la Vit.D et au Rank Ligand... ; on parle encore de l'étiologie virale, car des particules virales ont été observés dans l'ostéoclaste pagétique (virus de la rougeole, virus syncytial respiratoire, paramyxovirus canin...) ; ce dernier virus a fait dire que les Britanniques contractaient cette maladie au contact de leurs chiens...

En ce qui concerne la prévalence de la maladie en fonction de l'âge il est clair que cette prévalence augmente en fonction de l'âge avec une nette augmentation après 65 ans...

L'os normal a une architecture soit lamellaire (cortical) soit trabéculaire. L'os pagétique est totalement désorganisé avec une structure dite d'os « tissé »...

L'ostéoclaste pagétique est « monstrueux » avec plus de 100 noyaux, alors que l'ostéoclaste normal est aussi multinucléé mais avec une dizaine de noyaux seulement...

Cette destruction ostéoclastique est suivie d'une formation ostéoblastique excessive et aberrante...

Le diagnostic est clinique avec des grosses têtes, un massif facial normal, éventuellement des céphalées, des déformations en lame de sabre au niveau du tibia et de l'humérus...



Il est aussi radiologique avec au niveau de l'os, la sclérose, l'hypertrophie et l'aspect « tissé »...

La scintigraphie osseuse au Technetium n'est utile que pour identifier le nombre de régions touchées, et n'est à faire qu'une fois...

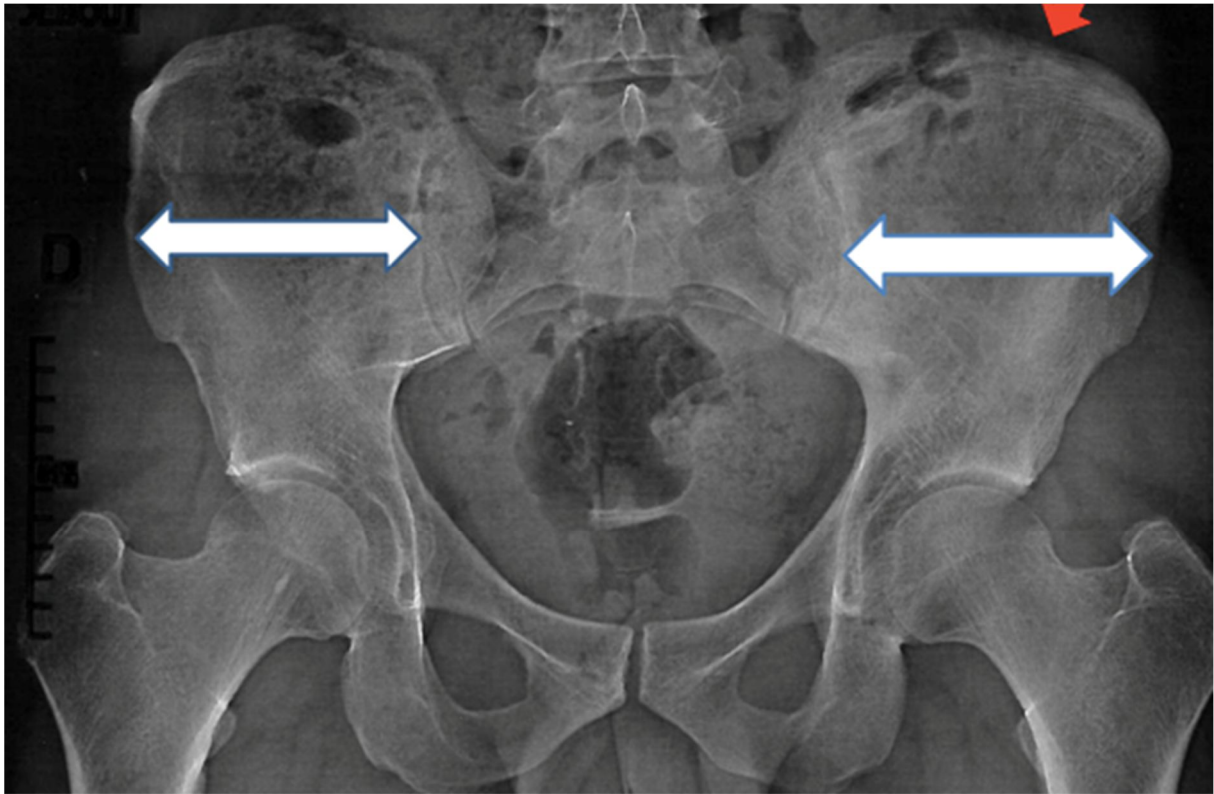
L'activité métabolique se quantifie en dosant les marqueurs de la résorption : CTX ou Crosslaps, et les marqueurs de la formation : PAL osseuse et P1NP.

Le traitement a été révolutionné par les biphosphonates, en particulier une seule injection de 5mg d'acide zoledronique (Aclasta®)...parfois le chirurgien doit effectuer une ostéosynthèse, ou une chirurgie de décompression médullaire.

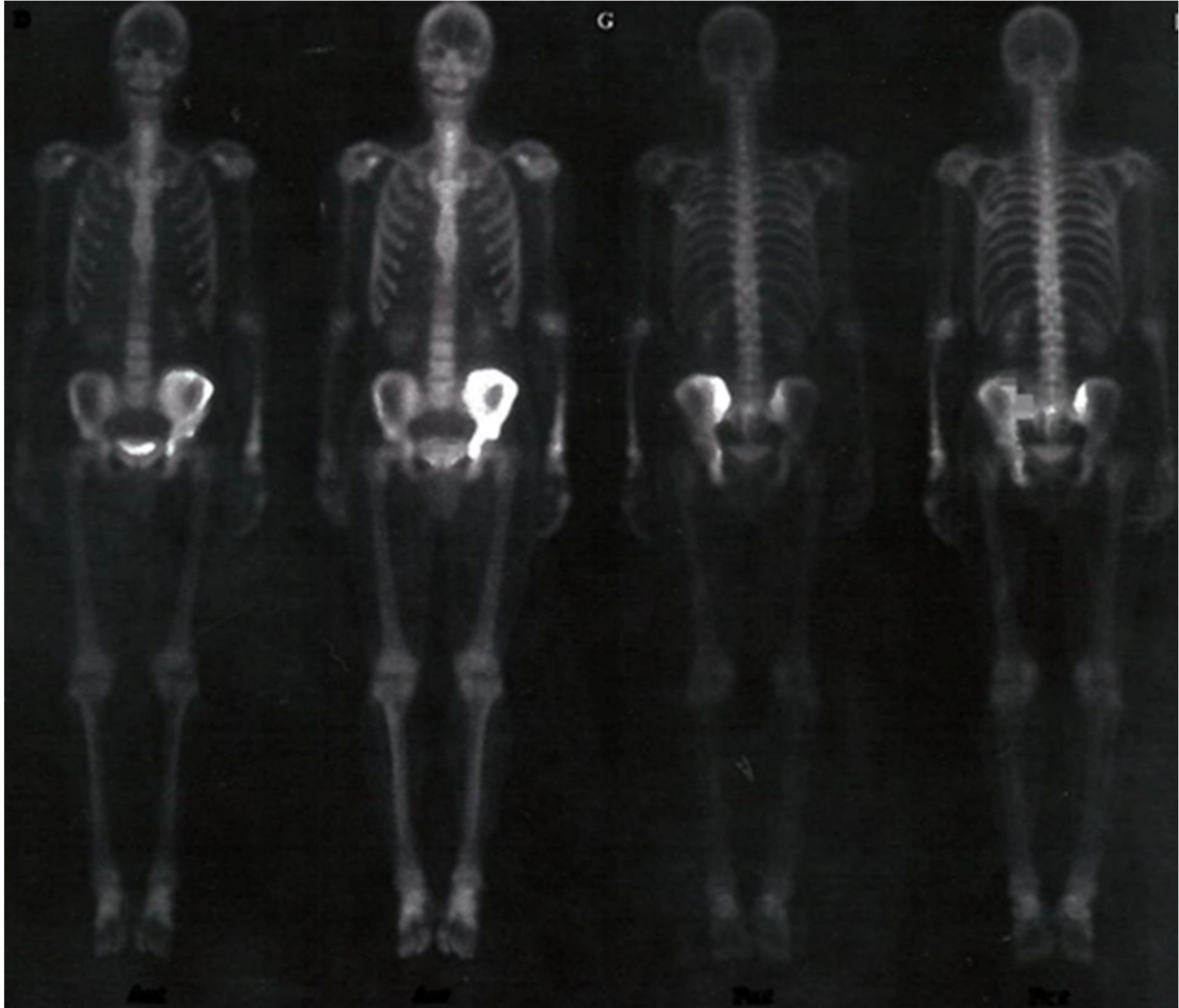
Les biphosphonates entraînent une normalisation rapide des phosphatases alcalines pendant au moins 2 ans...

Quelques cas cliniques...

Mr G. né en 1983, fait une chute à ski, se fracture le poignet G, a une contusion latérale G du bassin. La RX du bassin ne montre pas de fracture...mais l'aile iliaque G est plus grande que la D, l'os est fibrillaire et la corticale est épaissie...



La scintigraphie confirme une Maladie de Paget monoostéotique...



Les marqueurs sont effectivement augmentés...

<b>Formation</b>	<b>s-PAL osseuse</b>	<b>64.8</b>	<b>3.5-22.6 U</b>
<b>Formation</b>	<b>S-P1NP</b>	<b>230</b>	<b>15.1-58.6 ng</b>
<b>Résorption</b>	<b>S-CTX (Crosslaps)</b>	<b>0.96</b>	<b>0.1-0.7 µg</b>

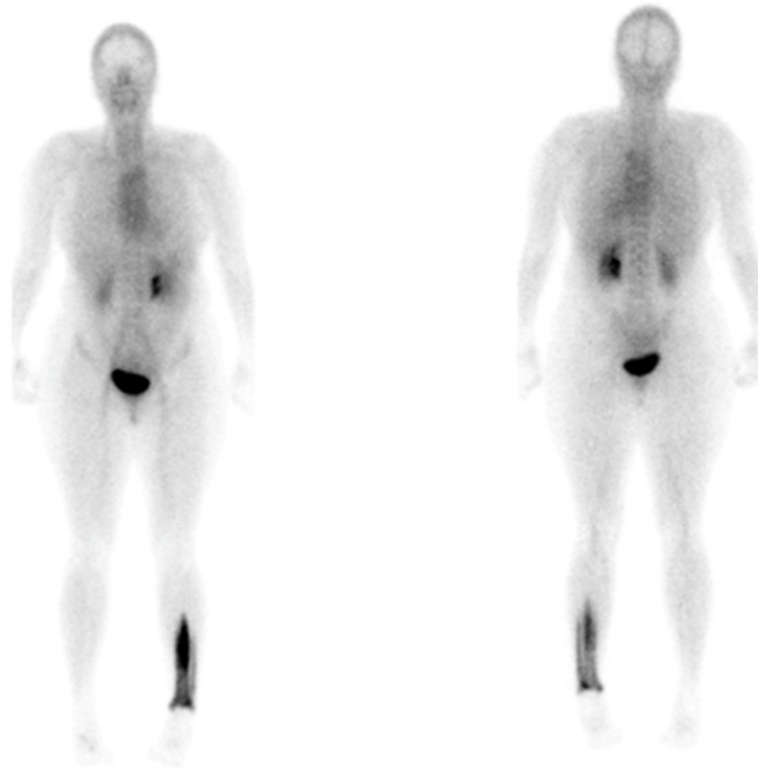
Malgré le jeune âge du patient et l'absence de coxopathie pagétique, la maladie est biologiquement active...il y a un risque potentiel pour l'articulation et il y a donc une indication à traiter...

Madame W. née en 1956 a une douleur chronique de la jambe G qui est chaude et laisse suspecter une tumeur ou une ostéomyélite...

La radiographie montre une densification de la structure osseuse du tibia, qui a un aspect fibrillaire et un épaissement de la corticale...



La scintigraphie confirme une pathologie monostéotique...



Sur le plan biologique, les marqueurs de la résorption et de la formation sont augmentés...

<b>Formation</b>	<b>s-PAL osseuse</b>	<b>66.7</b>	<b>3.5-22.6 U</b>
<b>Résorption</b>	<b>S-CTX (Crosslaps)</b>	<b>1.27</b>	<b>0.11-0.74µg</b>

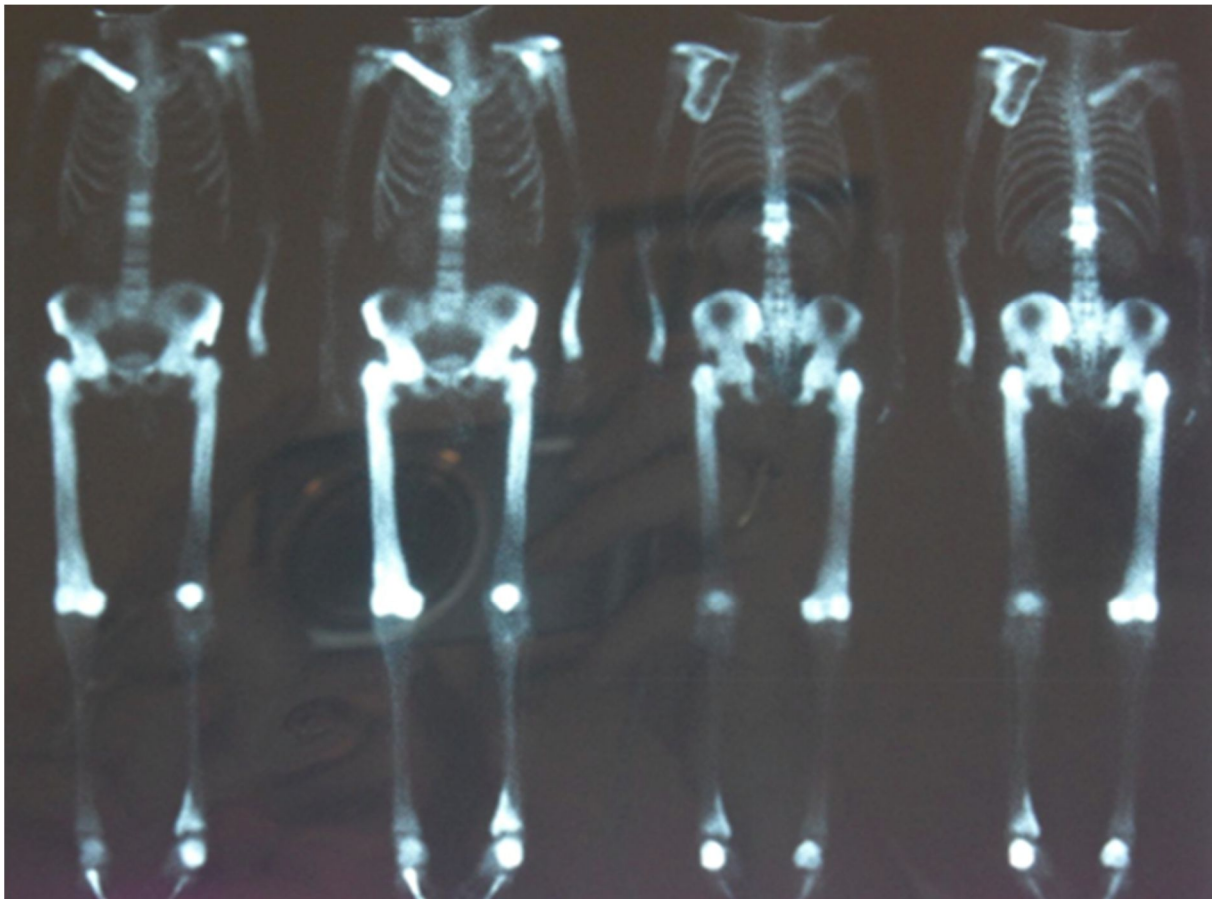
Après une injection d'Aclasta®, disparition des symptômes à 3 mois, normalisation des marqueurs de résorption à 3 mois et de formation à 6 mois...

Mr V. né en 1963, demande à l'oncologue de sa femme de lui prescrire un petit bilan de santé car il n'a jamais le temps d'aller chez le médecin...en dehors de céphalées et d'hypoacousie tout va bien...

A la réception des résultats, il est stupéfait de voir les valeurs des phosphatases alcalines massivement augmentées, valeurs qui vont être confirmées dans un 2<sup>e</sup> temps, et auxquelles vont s'ajouter des marqueurs du remodelage osseux tout à fait pathologiques.

		Oct 10	Nov 10	Fév 11	
<b>Formation</b>	<b>s-PAL Totale</b>	<b>1667</b>	<b>1593</b>	<b>1463</b>	<b>&lt; 104 U</b>
<b>Formation</b>	<b>s-PAL osseuse</b>	<b>766</b>	<b>696</b>	<b>634</b>	<b>3.5-22.6 U</b>
<b>Formation</b>	<b>S-P1NP</b>			<b>3483</b>	<b>15.1-58.6 ng</b>
<b>Résorption</b>	<b>S-CTX (Crosslaps)</b>			<b>2878</b>	<b>104-504µg</b>

La scintigraphie osseuse confirme une hyperactivité du bassin, de la clavicule D, des fémurs, de 2 vertèbres et de la cheville G.



La RX confirme un épaississement des corticales des 2 fémurs...(il n'y a presque plus de médullaire), et il y a une coxopathie pagétique bilatérale...



La RX du crâne montre aussi une hypertrophie de la corticale avec une hypertrophie du sinus frontal (qui est aussi caractéristique de la M.de Paget).





Il a fallu 3 perfusions de zoledronate pour normaliser les marqueurs, et encore 2 perfusions successives vu l'importance de la maladie...

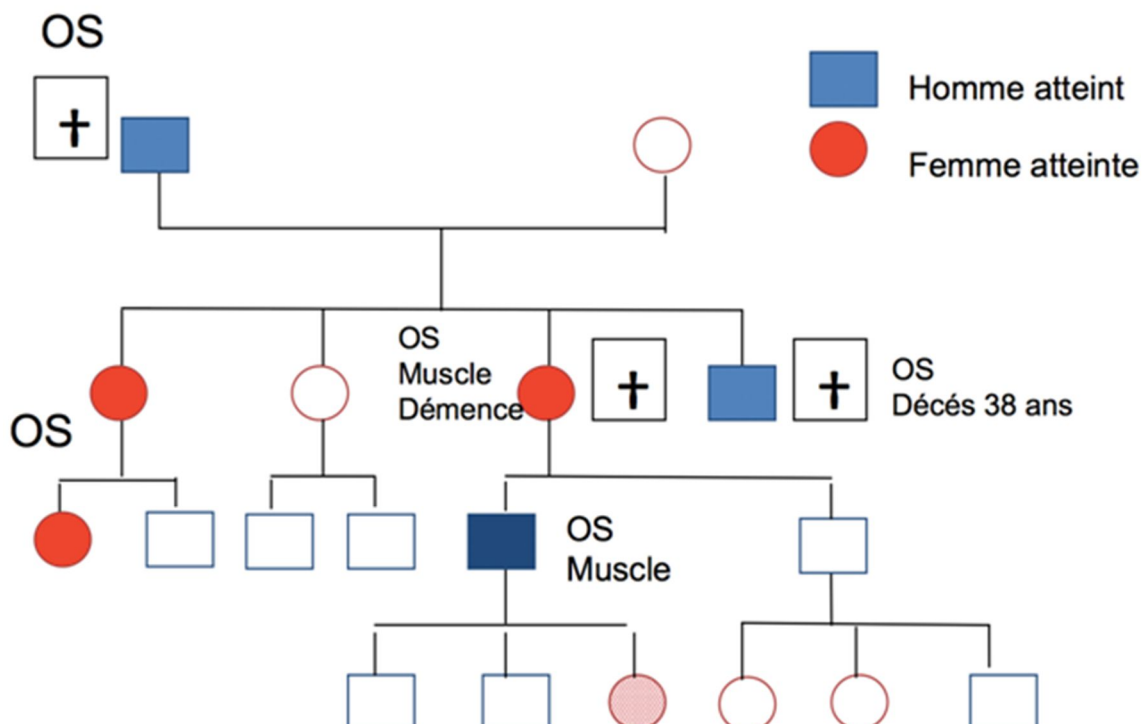
	Fév 11	Fev 12	Avr 15	Juillet 13	Janv 18	
s-PAL tot.	1463	157		70		< 104 U
s-PAL os.	634	51		14.1		3.5-22.6 U
S-P1NP	3483	164		26.6		15.1-58.6 ng
S-CTX	2878	617		306		104-504µg
Zolédronate 5mg	n°1	n°2 (oct 12)	n°3	n°4 (fev 17)	n°5	

Quelque temps plus tard, le patient revient avec une faiblesse musculaire, un EMG de type myogène, et à la biopsie une « myopathie à corps d'inclusion »...

Recherches sur le web...il existe bel et bien une entité associant M. de Paget, Myopathie et Démence Fronto-Temporale, liée à une maladie autosomale dominante liée à une mutation du gène VCP, p97 ou CDC48...

*Am J Med Genet A. 2008 March 15; 146A(6): 745–757.*

En reprenant l'arbre généalogique du patient on observe effectivement que d'autres membres de la famille ont été atteints soit par une maladie osseuse, soit par une maladie musculaire, soit par une démence...



On retiendra donc que la Maladie de Paget n'est pas morte, qu'elle apparaît tardivement (après 40 ans), qu'elle est évolutive, qu'elle se caractérise par une augmentation focale du remodelage osseux, que le diagnostic est clinique, radiologique, scintigraphique et biologique, que même si souvent asymptomatique elle peut évoluer vers des complications osseuses articulaires ou neurologiques ; que le traitement a été révolutionné par les biphosphonates surtout le zoledronate...

Hyper didactique et toujours d'une clarté éblouissante Madame Uebelhart...excellente enseignante...



(je l'ai déjà mis celui-là...mais j'ai rien trouvé de plus approprié...)

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)