

## **Le traitement de la maladie de Paget**

### **Introduction :**

La maladie de Paget est une maladie progressive qui affecte les os. La prévalence varie selon les pays, mais on considère que 3% des gens de plus de 55 ans sont affectés par cette maladie <sup>(1)</sup>. La maladie de Paget seconde l'ostéoporose au niveau de la prévalence des maladies osseuses <sup>(2)</sup>. Elle demeure un sujet d'intérêt pour la clientèle gériatrique puisque l'incidence de la maladie augmente avec l'âge <sup>(3)</sup>. Les patients qui sont atteints de cette maladie sont à risque de développer des complications sévères. La douleur, la déformation des os, les fractures, l'arthrose secondaire, les complications neurologiques, la surdité et plus rarement l'ostéosarcome font partie des complications possibles associées à la maladie de Paget <sup>(1,4,5)</sup>.

### **Étiologie/Pathophysiologie/Diagnostic :**

La première description de la maladie de Paget a été faite par Sir James Paget en 1877 dans un document nommé *osteitis deformans* qui traitait des manifestations cliniques de la maladie <sup>(6)</sup>. La maladie de Paget est caractérisée par trois phases. D'abord, l'activité ostéoclastique et la résorption osseuse sont augmentées. Ensuite, les ostéoblastes produisent une quantité importante d'os, mais la minéralisation de l'os est parfois inefficace. Dans la phase finale, la phase ostéosclérotique inactive, il y a une déposition dense d'os cortical et trabéculaire. Ces phénomènes entraînent un os avec une structure grossière, épaisse et moins résistante <sup>(5)</sup>.

L'étiologie précise de la maladie de Paget est inconnue. Selon les études rétrospectives, une histoire familiale positive est présente dans 15 à 40 % des cas de la maladie de Paget <sup>(4,7)</sup>. Une prédisposition familiale semble aussi associée à une apparition plus précoce de la maladie et une

incidence de déformation osseuse significativement plus élevée <sup>(8)</sup>. Bien que plusieurs hypothèses ont été formulées en ce qui a trait aux infections virales, ce principe demeure encore mal compris <sup>(1,4)</sup>. Enfin, des données épidémiologiques ont démontré un lien entre la situation géographique des patients et l'incidence de la maladie de Paget <sup>(1,9)</sup>.

La maladie de Paget est asymptomatique chez 70% des patients <sup>(2,5)</sup>. Le diagnostic est donc souvent fait accidentellement, soit par l'augmentation de la phosphatase alcaline à l'examen de laboratoire ou une simple radiographie <sup>(5,7)</sup>. Les signes et symptômes varient d'un patient à l'autre selon l'étendue, le site de l'os touché et en fonction des structures adjacentes de l'os qui sont atteintes. La maladie de Paget peut atteindre un ou plusieurs os, mais jamais l'ensemble du squelette. Les os du squelette axial, les os longs et le crâne sont les plus communément touchés, mais tous les os peuvent être affectés par la maladie de Paget <sup>(1)</sup>.

La douleur est présente chez une minorité de patients, mais elle demeure le symptôme le plus commun <sup>(1)</sup>. Elle peut être caractérisée par sa présence au repos et sa constance (jour et nuit) quoiqu'elle peut être plus importante la nuit <sup>(5)</sup>. Cette douleur peut être difficile à différencier de la douleur ostéo-arthritique, mais un soulagement suite à l'administration de biphosphonates suggère une douleur secondaire à une maladie de Paget. La douleur peut être générée par la lésion pagetique seule, mais plus souvent elle est secondaire aux complications indirectement causées par la formation anormale de l'os, incluant l'arthrite dégénérative ou l'ostéosarcome <sup>(7)</sup>. La maladie de Paget est effectivement un facteur de risque de développer une tumeur des os, mais cette complication est rare, soit environ 1 % des cas <sup>(10)</sup>. Les fractures sont les complications les plus fréquentes associées à la maladie de Paget.

Les déformations squelettiques sont possibles et elles sont plus fréquentes au niveau des os longs, du crâne et des clavicules. Les complications neurologiques sont causées par la compression des nerfs secondaire à l'élargissement des os ou à l'interférence avec l'approvisionnement sanguin. Elles peuvent entre autres entraîner une perte d'audition irréversible. Certaines complications cardiaques comme l'insuffisance cardiaque, la sténose aortique ou les troubles de conduction peuvent aussi survenir, mais seulement dans les cas sévères de maladie de Paget <sup>(1, 5, 11)</sup>. Le tableau I présente les manifestations cliniques de la maladie de Paget ainsi que les tests diagnostiques.

La concentration de phosphatase alcaline, qui reflète le taux de formation de l'os, demeure le marqueur clinique le plus utile au diagnostic de la maladie de Paget. Une variation de plus de 25% du taux de phosphatase alcaline peut être considérée significative <sup>(12)</sup>. Par contre, une concentration de phosphatase alcaline dans la

limite supérieure de la normale n'exclut pas la maladie de Paget. L'excrétion urinaire d'hydroxyproline, qui reflète le taux de résorption de l'os, est moins utile au diagnostic et au suivi, car elle est moins sensible et spécifique que la phosphatase alcaline. Le dosage des enzymes hépatiques doit être effectué pour le diagnostic différentiel, car une atteinte hépatobiliaire peut affecter la concentration de phosphatase alcaline <sup>(1)</sup>. L'ostéomalacie peut elle aussi être accompagnée de douleurs osseuses et d'une augmentation de la concentration de phosphatase alcaline. Un dosage de la 25-hydroxyvitamine D est donc suggéré pour effectuer le diagnostic différentiel <sup>(4)</sup>. La radiographie peut montrer l'élargissement d'un os, mais elle est peu sensible. Le scan osseux est un test plus sensible pour identifier les lésions osseuses secondaires à la maladie de Paget, mais il est peu spécifique et il doit être interprété avec précautions. Une biopsie de l'os peut toujours être faite en alternative <sup>(5, 7)</sup>.

**Tableau I : Les manifestations cliniques et les tests d'investigation de la maladie de Paget**

Manifestations cliniques et para-cliniques	Investigation
Augmentation phosphatase alcaline	Phosphatase alcaline
Douleur osseuse	Fonction hépatique
Déformations squelettiques	Scan osseux
Fracture	Radiographie des os affectés
Complications neurologiques	25-hydroxyvitamine D ( $\pm$ selon la clinique)
Surdité	
Ostéosarcomes	

### Traitements/Pharmacologie :

Les indications du traitement de la maladie de paget sont présentées au tableau II. Les patients

qui présentent de la douleur osseuse ou articulaire peuvent bénéficier d'un traitement à base d'acétaminophène ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Toutefois, si la douleur est accompagnée d'autres signes ou symptômes actifs de la maladie de Paget, il est indiqué de les traiter avec des médicaments qui supprimeront la résorption osseuse. Il sera aussi indiqué de traiter les patients asymptomatiques qui sont à risque de complications <sup>(1)</sup>. Le déterminant majeur du risque de complications est la localisation de l'os affecté. Par exemple, les os crâniens (perte d'audition et autres complications neurologiques), la colonne vertébrale (complications neurologiques), les os longs des membres inférieurs (fractures et

ostéoarthrite) ainsi que la hanche et le genou sont des régions à risque <sup>(1)</sup>. Pour réduire au maximum le risque d'hypocalcémie chez les patients atteints de maladie osseuse de Paget et susceptibles de présenter une carence en vitamine D ou en calcium, il faudra leur administrer de la vitamine D (400 à 800 UI per os par jour) et des suppléments de calcium (1 000 à 1 500 mg per os par jour) <sup>(1, 5, 13)</sup>. Les médicaments recommandés dans le traitement de la maladie de Paget sont présentés au tableau III.

**Tableau II : Les indication de traiter médicalement les patients atteints de la maladie de Paget**

- Douleur osseuse ou articulaire
- Déformation osseuse
- Complication osseuse, articulaire ou neurologique
- Maladie asymptomatique, mais à risque de complications
- Préparation à une chirurgie orthopédique

La nouvelle génération de biphosphonates a révolutionné le traitement de la maladie de Paget. Le pamidronate (Aredia<sup>MD</sup>) est un agent qui a été largement étudié dans la maladie de Paget. Son utilisation est maintenant limitée à la voie intraveineuse, car l'administration orale était associée à un taux élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux. Plusieurs protocoles d'administration ont été évalués, mais la compagnie Novartis qui produit le pamidronate, suggère d'administrer une perfusion de 30 mg IV par jour en quatre heures pour trois jours consécutifs (dose totale de 90 mg) pour les patients atteints d'une maladie modérée à sévère <sup>(9, 14, 15, 16)</sup>. La posologie peut être ajustée selon la sévérité de la maladie (30 à 90 mg en une ou plusieurs administrations deux à six fois par an) <sup>(2)</sup>. La vitesse de perfusion recommandée est de 15 mg/h <sup>(13)</sup>. Chaque dose de 30 ou 60 mg doit être diluée respectivement

dans au moins 250 ou 500 mL de solution saline ou de dextrose à 5% dans de l'eau <sup>(13)</sup>.

Durant la première infusion, il est possible que le patient présente des symptômes pseudo-grippaux et de la fièvre et ce, peu importe la dose <sup>(13)</sup>. De plus, les patients n'ayant pas répondu aux autres traitements approuvés dans la maladie de Paget, peuvent répondre positivement au pamidronate <sup>(13, 17)</sup>. Le coût d'acquisition du pamidronate est élevé (93\$ par format de 30mg), mais le coût global par traitement est inférieur aux autres traitements <sup>(18)</sup>. Toutefois, ce calcul n'inclus pas les coûts hospitaliers et/ou ceux rattachés aux soins ambulatoires nécessaire à l'administration intraveineuse du médicament.

L'acide zolédronique (Aclasta<sup>MD</sup> et Zométa<sup>MD</sup>) et un second biphosphonate peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Paget. Pour l'instant, les données sur l'utilisation de l'acide

zolédronique dans le traitement de la maladie de Paget sont moins nombreuses que celles sur l'utilisation du pamidronate. Deux études de non-infériorité ont démontré que l'acide zolédronique entraînait une réponse clinique ainsi qu'une diminution du taux de phosphatase alcaline équivalente au risédronate<sup>(19)</sup>. D'autres études randomisées sont attendues pour déterminer la place de l'acide zolédronique dans le traitement de la maladie de Paget. La posologie officiellement approuvée par Santé Canada consiste à administrer Aclasta 5 mg IV en dose unique<sup>(19)</sup>.

L'alendronate (Fosamax<sup>MD</sup>) peut être administré quotidiennement à la dose de 40 mg pour une période de six mois, ce qui est plus élevée que la dose utilisée dans le traitement de l'ostéoporose. Notons que les effets indésirables gastro-intestinaux ne sont pas plus fréquents à la dose de 40 mg par jour qu'à la dose utilisée dans l'ostéoporose et que la minéralisation de l'os n'est pas inhibée à cette dose<sup>(1, 20)</sup>. Des données récentes suggèrent que le traitement d'une durée de trois mois plutôt que six mois serait adéquat<sup>(4, 21)</sup>. Comme tous les biphosphonates administrés par voie orale, l'alendronate a une absorption gastro-intestinale très faible. Il est donc impératif d'administrer ce médicament à jeûn et d'espacer la prise de nourriture ou de boisson contenant du calcium d'au moins 30 minutes<sup>(9, 20)</sup>.

Le risédronate (Actonel<sup>MD</sup>) est un autre biphosphonate oral efficace dans le traitement de la maladie de Paget. La dose recommandée est de 30 mg par jour pour une durée de deux à trois mois<sup>(1, 2, 4, 22)</sup>. Tout comme l'alendronate, le risédronate nécessite d'être pris à jeûn et il doit être espacé d'au moins 30 minutes d'aliments ou de boissons autres que de l'eau<sup>(22)</sup>.

L'étidronate (Didronel<sup>MD</sup>) a été le premier biphosphonate utilisé dans le traitement de la maladie de Paget. Il est administré par voie

orale à des doses de 5 mg/kg ou 400 mg par jour pour trois à six mois<sup>(2, 7)</sup>. L'étidronate produit une diminution de la phosphatase alcaline plus importante à des doses de 20 mg/kg par jour, toutefois son utilisation à haute dose est associée à une incidence plus élevée de troubles gastro-intestinaux, de douleur osseuse et une augmentation des fractures<sup>(2, 9)</sup>. L'étidronate ne fait maintenant plus partie de l'algorithme de traitement de la maladie de Paget, car cette molécule est associée à un taux élevé de résistance au traitement à long terme et les nouveaux biphosphonates ont été démontrés plus efficaces<sup>(1, 9, 23)</sup>.

La calcitonine inhibe la résorption osseuse tout comme les biphosphonates. Elle est disponible sous forme injectable (Calcimar<sup>MD</sup>) et intranasale (Miacalcin<sup>MD</sup>), mais seule la voie injectable est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement de la maladie de Paget. La calcitonine est moins puissante que les biphosphonates et elle ne supprime pas la maladie à long terme une fois le traitement cessé<sup>(5)</sup>. De plus, la calcitonine est associée à un taux élevé de résistance au traitement dû à la régulation négative des récepteurs ostéoclastiques<sup>(2)</sup>. Malgré tout, cette molécule est utilisée en clinique lorsque l'on désire un début d'action rapide et que la maladie de Paget est associée à de la douleur.

Anciennement, une variété d'autres agents ont été utilisés pour le traitement de la maladie de Paget. Par exemple, le nitrate de gallium, le glucagon, les corticostéroïdes et des agents cytotoxiques. Aucun de ces traitements n'est recommandé actuellement dans le traitement de la maladie de Paget<sup>(9)</sup>. D'autres patients peuvent bénéficier de traitement non médicamenteux pour le contrôle de la douleur tels que la physiothérapie, l'acupuncture ou l'hydrothérapie, toutefois leur efficacité n'a pas été observée objectivement avec le taux de phosphatase alcaline<sup>(2, 7)</sup>.

**Tableau III : Les médicaments recommandés dans le traitement de la maladie de Paget**

Médicaments	Doses et Posologies
Pamidronate	30 mg IV par jour en quatre heures x 3 doses – 3 jours consécutifs (dose totale de 90 mg) * Varie selon les cliniciens
Acide zolédronique	5 mg IV en dose unique
Alendronate	40 mg po DIE x 3-6 mois
Risédrionate	30 mg po DIE x 2-3 mois

La phosphatase alcaline est le principal indicateur de la rémission et elle est facile à mesurer. L'amélioration de ce marqueur biochimique est un indice fiable de la réponse au traitement. Un traitement optimal devrait permettre la normalisation ou la quasi-normalisation de la phosphatase alcaline<sup>(2, 9)</sup>. La diminution de la phosphatase alcaline a lieu sept à dix jours suite à l'initiation du traitement et le nadir survient après trois à six mois de traitement<sup>(7, 9, 24)</sup>. Il est recommandé de mesurer la phosphatase alcaline aux trois mois pour les six premiers mois, puis aux six mois par la suite<sup>(9)</sup>. Le suivi de la douleur osseuse, de la fonction articulaire et du statut neurologique est habituellement fait à tous les six mois chez les patients symptomatiques<sup>(1)</sup>. Des radiographies répétées des sites atteints ne sont pas nécessaires, des rayons-X de la base du crâne et la mise en charge des os longs devraient être faits à tous les six à douze mois chez les patients qui avaient des lésions ostéolytiques au diagnostic<sup>(1)</sup>.

### Conclusion :

La maladie de Paget est une pathologie commune, mais traitable. L'arrivée des nouveaux biphosphonates au cours des dernières années a transformé le traitement de cette maladie. La recherche se poursuit sur le plan génétique pour permettre une meilleure

compréhension de la pathogenèse et potentiellement, découvrir de nouveaux traitements.

### Préparé par :

Geneviève Arsenault-Desaulniers, résidente en pharmacie, CHUQ l'Hôtel-Dieu de Québec

### Révisé par :

Claude Marcoux, médecin, rhumatologue, CHUQ l'Hôtel-Dieu de Québec  
Sylvain Côté, pharmacien, CHUQ l'Hôtel-Dieu de Québec

### Références :

- 1) Delmas P, Meunier P. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997;336(8):558-66.
- 2) Roux C, Dougados M. Treatment of patients with Paget's disease of bone. *Drugs* 1999;58(5):823-30.
- 3) Polednak A. Rates of Paget's disease of bone among hospital discharges, by age and sex. *J Am Geriatr Soc* 1987;35(6):550-3.
- 4) Walsh J. Paget's disease of bone. *MJA* 2004; 181(5): 262-5.
- 5) Schneider D, Hofmann MT, Peterson JA.

- Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Am Fam Physician* 2002; 65(10):2069-72.
- 6) Paget J. On a form of chronic inflammation of bones. *Medico-chirurgical transactions* 1877;65:37-63.
- 7) Langston A, Ralston S. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004; 43: 955-9.
- 8) Seton M, Choi HK, Hansen MF et coll. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone-the New England Registry for Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18(8):1519-24.
- 9) Selby P, Davie M, Ralston S, et coll. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002; 31(3):366-73.
- 10) Hadjipavlou A, Lander P, Srolowitz H et coll. Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 1992; 70(12):2802-8.
- 11) Meunier PJ, Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17(5):489-91.
- 12) Kanis J, Gray R. Long term follow-up observations on treatment in Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 1987; 217: 99-125.
- 13) Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. 2006 : 199-202.
- 14) Pepersack T, Karmali R, Gillet C, et coll. Paget's disease of bone: five regimens of pamidronate treatment. *Clin Rheumatol* 1994 ;13(1):39-44.
- 15) Watts R, Skingle S, Bhambhani M, et coll. Treatment of Paget's disease of bone with single dose intravenous pamidronate. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:616-8.
- 16) Novartis Pharma Canada. *Aredia* <sup>MD</sup> . Monographie du produit, Avril 2005
- 17) Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, et coll. Risedronate and pamidronate treatment in the clinical management of patients with severe Paget's disease of bone and acquired resistance to bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004 ;75(3):189-96.
- 18) Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicaments. Février 2006.
- 19) Reid I, Miller P, Lyles K et coll. Comparaison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(9): 898-908.
- 20) Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. 2005 : 953-7.
- 21) Walsh J, Ward L, Stewart G, et coll. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 2004; 34(4):747-54.
- 22) Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada. 2005 : 30-3.
- 23) Rosen C, Kessenich C. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 1996; 51(4):537-51.
- 24) Alvarez L, Peris P, Guanabens et coll. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Proposed intervals for monitoring treatment. *Rheumatology* 2004; 43(7):869-74.