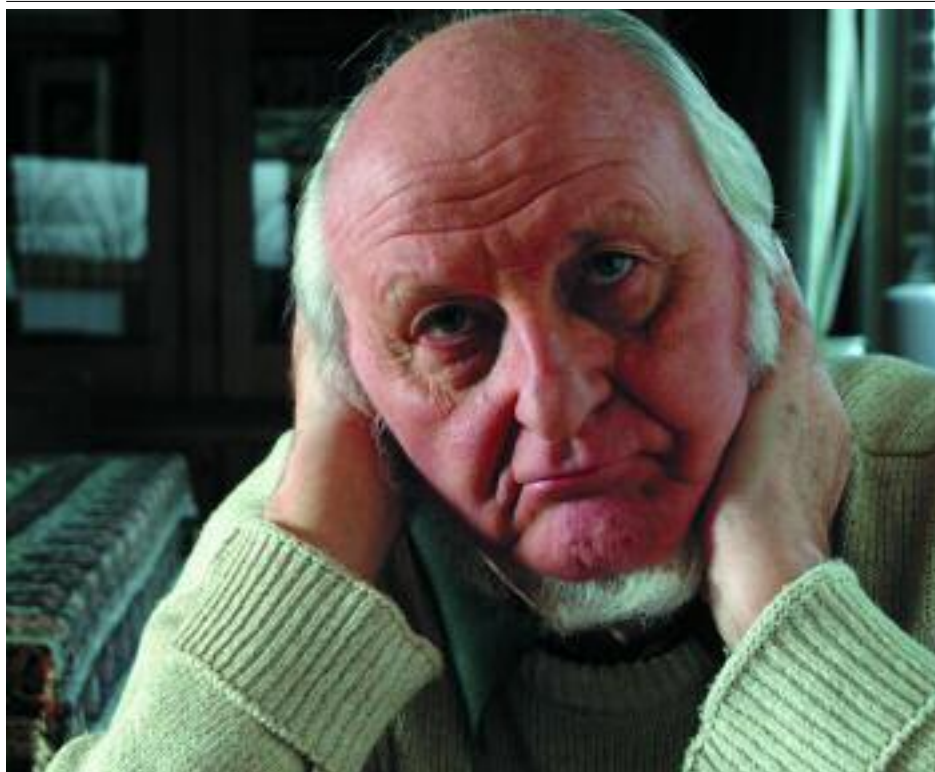


Maladie de Paget

Qu'est-ce que la maladie de Paget?

La maladie de Paget (ou ostéite déformante hypertrophique) doit son nom à un chirurgien britannique, Sir James Paget, qui exerçait au St Bartholomew's Hospital à Londres et la décrit pour la première fois en 1877. Il s'agit d'une ostéopathie chronique,

caractérisée par un remodelage osseux anarchique. Le double processus parallèle de destruction excessive (appelée "résorption") et de reconstruction aberrante (appelée "ostéoformation") aboutit à la formation d'un tissu osseux de structure anormale, ce qui confère paradoxalement aux os atteints à la fois densité et fragilité. En outre, une hypervascularisation médullaire (par formation de néovaisseaux dans la moelle osseuse) et une accumulation de tissu conjonctif fibreux dans les espaces médullaires adjacents sont caractéristiques de l'os remodelé.



Dans la maladie de Paget, l'anomalie initiale est une accélération considérable de la vitesse de résorption

osseuse due aux ostéoclastes, cellules spécialisées dans la destruction de l'os. Chez le patient pagétique, la taille des ostéoclastes est approximativement cinq fois supérieure à celle des ostéoclastes adultes normaux. La résorption osseuse étant le facteur déclenchant de l'ostéoformation, avec le temps, la vitesse de résorption osseuse impose aux ostéoblastes (les cellules spécialisées dans la reconstruction de l'os) une vitesse d'ostéoformation tout aussi rapide. Toutefois, bien que présents en grand nombre, les ostéoblastes ne montrent aucune anomalie dans la maladie de Paget.

Ces processus parallèles de résorption/ostéoformation peuvent se manifester dans un seul ou plusieurs éléments du squelette et induire la fragilisation et l'hypertrophie des os atteints. Les os les plus fréquemment touchés sont le bassin, les vertèbres, le crâne, le fémur et le tibia. La nouvelle architecture osseuse peut être à l'origine de douleurs, de compression des nerfs de voisinage ou de fractures spontanées. L'hypertrophie crânienne, associée à une surdité de degré variable secondaire à des lésions des nerfs crâniens, est fréquente; en cas d'atteinte des os longs, du membre inférieur par exemple, on peut observer des déformations à type d'incurvation arciforme (dite "en lame de sabre"). Les articulations peuvent elles aussi être touchées (arthralgies) en raison de l'inégalité des contraintes imposées par la courbure anormale des os. L'évolution de la maladie de Paget est généralement lente. Son étiologie reste inconnue mais il existe des arguments plaidant en faveur d'une infection de l'os par un virus "lent" et, éventuellement, d'un facteur héréditaire.

Qui est atteint de la maladie de Paget?

La maladie est présente dans le monde entier et chez les individus des deux sexes. Rare chez les moins de 40 ans, elle touche près de 5 % de la population européenne au-delà de cet âge. L'épidémiologie a révélé le rôle notable de facteurs héréditaires (génétiques) dans la maladie de Paget, ce que semble indiquer le fait que jusqu'à 15 % des patients pagétiques ont ou ont eu un parent également atteint.

Quels sont les traitements actuels?

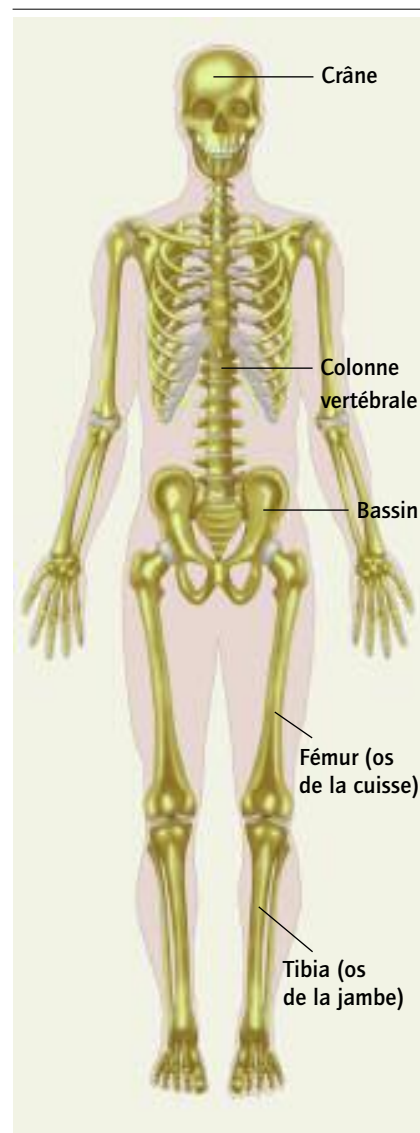
La pharmacothérapie vise à freiner la destruction de l'os. Le traitement de la maladie de Paget a pour objectif majeur de ramener à la normale les concentrations sériques des phosphatases alcalines, enzymes qui sont les marqueurs biologiques de l'activité de la maladie. Les experts recommandent l'instauration du traitement dès que les taux de phosphatases alcalines sériques augmentent de 125 à 150 % par rapport aux valeurs normales. Ces taux doivent faire l'objet d'une surveillance régulière, à intervalles de trois à douze mois. Les patients doivent être suivis sur le long terme en raison du risque accru de transformation maligne dans les cas de maladie de Paget ancienne. Actuellement, il existe deux grandes classes de médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse utilisés dans le traitement de la maladie de Paget. Il s'agit des biphosphonates et de la calcitonine. D'autres médicaments peuvent être prescrits en même temps pour soulager les douleurs osseuses.

Aujourd'hui, les biphosphonates constituent le traitement de première intention. Leur mécanisme d'action consiste à inhiber ou ralentir la résorption osseuse par les ostéoclastes. Ils y parviennent à la fois directement, en perturbant le recrutement et la fonction des ostéoclastes, et sans doute indirectement, en stimulant la production par les ostéoblastes d'un inhibiteur de la formation des ostéoclastes. Les biphosphonates s'administrent par injection intraveineuse, soit par voie orale. Une supplémentation orale en calcium et en vitamine D est recommandée pour les patients traités avec les biphosphonates afin d'atténuer l'un de leurs effets secondaires fréquent, mais rarement symptomatique : l'hypocalcémie. Entretemps, les chercheurs ont reconnu l'existence possible d'une résistance secondaire à certains biphosphonates. En conséquence, il se peut qu'un même patient doive utiliser successivement différents biphosphonates dans le cadre d'une prise en charge au long cours de la maladie de Paget. Compte tenu des propriétés propres à chacune de ces molécules, les patients traités avec des biphosphonates oraux doivent impérativement prendre ces médicaments en se conformant strictement à la prescription, afin de pallier leur très faible absorption intestinale.

La calcitonine est une hormone sécrétée par la thyroïde et les glandes parathyroïdes, qui favorise la régulation du métabolisme calcique en réduisant la vitesse de résorption osseuse. Parallèlement à la diminution de la perte de substance osseuse, la calcitonine exerce un certain effet antalgique. La classe de la calcitonine comprend des formes pharmaceutiques pour administration intranasale et sous-cutanée. La calcitonine de saumon en injection sous-cutanée a été le premier traitement d'utilisation courante dans la maladie de Paget. Dorénavant, il existe également une calcitonine humaine recombinante. La molécule s'avère réduire de 50 % le haut degré de turnover osseux (augmentation de la résorption supérieure à celle de l'ostéof ormation), atténue les symptômes de douleur osseuse et de chaleur cutanée en regard des lésions osseuses et améliore certaines complications neurologiques. À l'heure actuelle, son utilisation est limitée aux patients intolérants aux biphosphonates. En cas de résistance secondaire à la calcitonine de saumon, un passage à la calcitonine humaine peut être envisagé.

La douleur imputable à la maladie de Paget est généralement soulagée par le traitement antiostéoclastique décrit ci-avant. Les déformations osseuses et/ou les complications arthritiques ou neurologiques peuvent également être source

La maladie de Paget est une maladie des os caractérisée par une fragilisation et une déformation osseuses. Les recherches menées par les entreprises pharmaceutique ont permis d'améliorer de façon significative la thérapeutique de cette maladie. De nos jours, les malades atteints de la maladie de Paget peuvent mener une vie plus normale.



Les os les plus fréquemment atteints par la maladie de Paget

de douleurs. Dans ce cas, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les coxibs (inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2) peuvent se révéler utiles dans la prise en charge de la douleur pagétique.

En l'absence de symptômes et de signes d'évolution, la maladie de Paget localisée ne nécessite aucun traitement. Dans les cas sévères, la chirurgie orthopédique peut être indispensable pour corriger une déformation spécifique.

Quels sont les traitements en développement?

Le développement d'inhibiteurs spécifiques de la résorption médiée par les ostéoclastes, notamment les trois générations de biphosphonates, a considérablement bouleversé le traitement de la maladie de Paget, ces 25 dernières années. Bien que l'on ignore les effets à long terme de la freination de la maladie, la possibilité de rétablir un processus de remodelage osseux normal donne des raisons de penser que la réduction des complications à distance est dorénavant envisageable. C'est là, à présent, l'un des principaux objets de la recherche clinique.



Différentes formules de biphosphonates de troisième génération pour administration orale et/ou intraveineuse font actuellement l'objet d'essais cliniques à grande échelle dans la perspective de réduire le schéma posologique et la fréquence d'administration. Cette démarche autorisera très probablement un intervalle de l'ordre de trois mois entre chaque dose.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

La recherche a identifié de nouveaux inhibiteurs de la formation et de l'activation des ostéoclastes susceptibles de donner naissance à de nouvelles molécules d'importance majeure. Ces nouveaux inhibiteurs bloquent la différenciation des cellules précurseurs des ostéoclastes.

Au fil des années, la controverse quant à l'étiologie de la maladie de Paget n'a cessé d'enfler. Dernièrement, l'intérêt s'est porté sur le rôle plus important que pourraient jouer des facteurs génétiques. Les chercheurs ont identifié des gènes susceptibles de déterminer la maladie et acquis la certitude qu'au moins cinq autres gènes restent à découvrir. Les mécanismes grâce auxquels un gène, appelé SQSTM1, peut induire la maladie de Paget présentent un intérêt tout particulier. Le gène SQSTM1 est connu pour être une composante de la voie impliquée dans la régulation de la résorption osseuse. Les chercheurs présument qu'il existe des mutations de ce gène chez les patients atteints de la maladie, lesquelles suscitent l'activation de cette voie et l'intensification de la résorption osseuse.

Les chercheurs explorent également d'autres régions du génome supposées contenir des gènes codant la maladie de Paget. Toutes ces approches permettront de mieux comprendre comment survient la maladie et, ainsi, de développer des stratégies préventives et thérapeutiques plus performantes. Elles permettront également le développement de marqueurs génétiques de la maladie, utilisables pour prédire quels sont les sujets à risque au sein d'une famille ou de la population générale. Ces nouvelles perspectives ouvriront la voie à une meilleure connaissance des voies de régulation de l'activité cellulaire et du remodelage osseux. Cette recherche sera également bénéfique pour les patients souffrant d'autres affections ostéoarticulaires comme l'arthrose et l'ostéoporose.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé. L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles. Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice). Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat