

# Réflexions

## Rhumatologiques

143

novembre  
2011  
Tome 15

### ASBMR 2011

“L'essentiel commenté”

- Les points clefs du fondamental
- Epidémiologie et autres ostéopathies
- Les marqueurs du remodelage osseux
- Ostéoporose de l'homme et autres ostéoporoses
- Thérapeutique

### Congrès FRIF

Fédération de Rhumatologie  
d'Ile de France

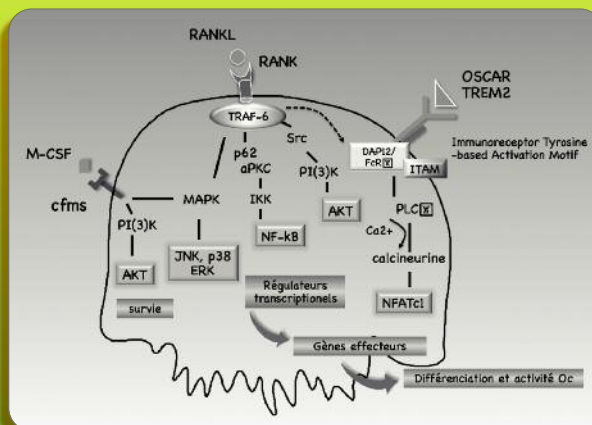
Président : Dr P.H. Benamou

3 et 4 février 2012

Automobile Club de France, Paris

### Dossier

## Denosumab



Coordination scientifique :  
Bernard Cortet

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	P. LE GOFF, Brest
B. BANNWARTH, Bordeaux	J. M. LE PARC, Boulogne
A. CANTAGREL, Toulouse	J. Y. MAIGNE, Paris
G. CHALES, Rennes	J. F. MAILLEFERT, Dijon
M. DOUGADOS, Paris	C. MARCELLI, Caen
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	P. NETTER, Nancy
F. EULRY, Paris	X. PHELIP, Grenoble
R. GHOZLAN, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
A. KAHAN, Paris	M. REVEL, Paris
J. L. KUNTZ, Strasbourg	A. SARAUX, Brest
J.D. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon
X. LE LOËT, Rouen	

## COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISSET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELLAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

Rédacteurs en chef : Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre  
Bernard CORTET, Lille  
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
E-mail : la@jbhsante.fr  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Nathalie BOREL, Arnaud LACROIX  
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1279-5690  
Commission paritaire : 0112 T 81080  
Dépôt légal : 4<sup>ème</sup> trim. 2011

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

Adhérent au CESSIM

# S O M M A I R E

**3** Editio : Denosumab ————— Bernard Cortet

## DOSSIER

### DENOSUMAB

**4** Le système RANKL-RANK et Ostéoprotégérine ————— Sophie Roux

**10** Le système RANKL-RANK et OPG dans la résorption osseuse  
sous-chondrale de la polyarthrite rhumatoïde ————— Sophie Roux

**14** Denosumab et pathologie tumorale ————— Didier Clerc

**19** Denosumab et ostéoporose ————— Martine Cohen-Solal

## CONGRÈS DE L'ASBMR 2011 : LES POINTS FORTS (SAN DIEGO, 16-20 SEPTEMBRE 2011)

**24** L'essentiel commenté ————— Véronique Breuil, Bernard Cortet,  
Isabelle Legroux-Gerot, Gauthier Morel, Eric Toussiro et Marie Vandecandelaere

## ACTUALITÉ

**42** Risque de réactivation de l'hépatite B sous anti-TNF $\alpha$  ————— Edouard Pertuiset

## 24 ABONNEMENT

## 45-47 RENCONTRES...

La coopération cellulaire entre les ostéoclastes et les ostéoblastes est connue de longue date. Il en est de même du couplage entre la résorption osseuse et l'ostéoformation. En revanche, la découverte du système régulateur principal de cette coopération cellulaire, à savoir **le système RANK/RANK-Ligand/Ostéoprotégérine (RANK-/RANK-L/OPG)**, n'est connue que depuis seulement un peu plus de 10 ans.

## Denosumab

Comme exposé dans la 1<sup>ère</sup> partie de ce dossier rédigé par S. Roux, ce système joue un rôle fondamental dans la régulation du métabolisme cellulaire osseux. Il convient de préciser qu'il existe de manière logique une interférence entre le système RANK/RANKL/OPG et la voie de signalisation Wnt impliquée dans la formation osseuse. Ainsi, la signalisation de la voie canonique de Wnt stimule l'expression d'OPG et diminue par conséquent la résorption osseuse. De même, la voie canonique Wnt ou une surexpression de la  $\beta$ -caténine inhibe l'expression de RANKL. En outre, RANKL appartient à la famille des ligands du TNF et est également exprimé dans les organes lymphoïdes (lymphocytes T notamment). Ce que nous savons des interférences entre ce système et le système immunitaire résulte essentiellement d'études d'animaux transgéniques. Ainsi, des souris transgéniques déficientes pour le gène codant pour RANK ou pour RANKL ne développent pas de ganglions lymphatiques. Leurs lymphocytes T et B présentent également une altération de maturation. L'implication du système RANK/RANK-L/OPG dans les cellules immunitaires implique cependant d'autres voies et notamment la voie CD40-CD40L qui stimule l'expression de RANK et de l'OPG dans les cellules dendritiques et les lymphocytes B. L'interaction de ce système dans la réponse immunitaire apparaît donc volontiers redondante de telle sorte qu'un déficit de RANK-L dans les cellules T apparaît compensé par la voie CD40/CD40L, ce qui est un des éléments susceptibles d'expliquer l'absence de retentissement immunitaire d'un blocage de RANK-L.

Compte tenu de tous ces éléments, il apparaît que ce système intervient dans toutes les pathologies au cours desquelles il existe une hyper-résorption osseuse, parmi lesquelles il nous faut citer **l'ostéolyse maligne**, qu'elle soit liée à la présence de métastases osseuses ou à un myélome multiple, et **la polyarthrite rhumatoïde**. Ce dernier élément est détaillé dans la mise au point de S. Roux rédigée à cet effet. Enfin, le rôle de ce système apparaît important également au cours de la plus fréquente des ostéopathies métaboliques, à savoir **l'ostéoporose**.

Il est remarquable de constater qu'un peu plus de 10 ans seulement après la découverte de ce système, nous puissions disposer d'**un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre RANK-L** qui a fait l'objet d'investigations poussées dans le domaine de la pathologie maligne (métastases osseuses du cancer du sein, du poumon et de la prostate, myélome multiple) comme indiqué dans la mise au point de D. Clerc. Cet anticorps apparaît également intéressant au cours des tumeurs à cellules géantes dont certaines localisations rendent parfois difficile la prise en charge chirurgicale.

Le dernier volet et non des moindres compte tenu de la fréquence de cette pathologie est représenté par l'ostéoporose et dans ce cadre, comme le précise la mise au point de M. Cohen-Solal, les résultats anti-fracturaires s'avèrent très probants. L'interaction entre le système RANK/RANK-L/OPG et le système immunitaire justifie une évaluation précise de la fréquence des infections. A cet égard, la tolérance apparaît parfaitement rassurante, notamment dans l'étude menée au cours de l'ostéoporose. Ainsi, à la différence des infections dans leur globalité, d'incidence comparable dans les 2 groupes, seules des infections sévères, graves et rares (cellulites incluant les érysipèles) s'avèrent plus fréquentes dans le groupe denosumab que dans le groupe placebo.

Les derniers éléments qui démarquent **le denosumab** des autres inhibiteurs de la résorption osseuse et notamment des bisphosphonates concernent d'une part **les modalités d'administration** (1 fois tous les 6 mois en injection sous-cutanée), d'autre part **les effets sur le métabolisme intra-osseux**, très différents d'une sous-classe à une autre. Ainsi, à l'arrêt du denosumab, les marqueurs du remodelage osseux, et notamment de la résorption osseuse, augmentent assez rapidement puis reviennent au niveau initial.

Les derniers éléments qui démarquent **le denosumab** des autres inhibiteurs de la résorption osseuse et notamment des bisphosphonates concernent d'une part **les modalités d'administration** (1 fois tous les 6 mois en injection sous-cutanée), d'autre part **les effets sur le métabolisme intra-osseux**, très différents d'une sous-classe à une autre. Ainsi, à l'arrêt du denosumab, les marqueurs du remodelage osseux, et notamment de la résorption osseuse, augmentent assez rapidement puis reviennent au niveau initial.

Gageons que ce dossier, à la fois complet et synthétique, vous apportera les informations les plus pertinentes concernant ce système complexe et enrichissant d'un point de vue intellectuel.

# Le système RANKL-RANK et Ostéoprotégérine

SOPHIE ROUX

Service de Rhumatologie, Département de Médecine, Université de Sherbrooke, 3001, 12<sup>ème</sup> Avenue Nord, Sherbrooke, QC, Canada

## résumé

RANKL est le principal facteur impliqué dans la formation et l'activité des Ocs, et son activité est inhibée par l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble "leurre" de RANKL. Dans le tissu osseux, l'OPG et RANKL sont exprimés par les cellules ostéoblastiques et stromales, et les facteurs locaux et systémiques qui affectent la résorption osseuse agissent par cette voie finale commune, modulant l'expression de RANKL/RANK et OPG. Les interactions entre RANKL et RANK induisent la transduction de signaux qui activent de nombreux facteurs, dont les facteurs de transcription NF- $\kappa$ B, et NFATc1. Ces facteurs modulent l'expression de gènes effecteurs impliqués dans la survie, la différenciation et l'activation des Ocs. De par son rôle essentiel, la voie RANKL-RANK représente une cible thérapeutique potentielle dans les pathologies caractérisées par une hyperrésorption osseuse. Les effets du système RANKL-RANK et OPG dépassent le métabolisme osseux, et ces facteurs pourraient également être impliqués dans la réponse immune et les calcifications vasculaires.

## mots-clés

Denosumab  
RANKL  
RANK  
Ostéoprotégérine

## Introduction

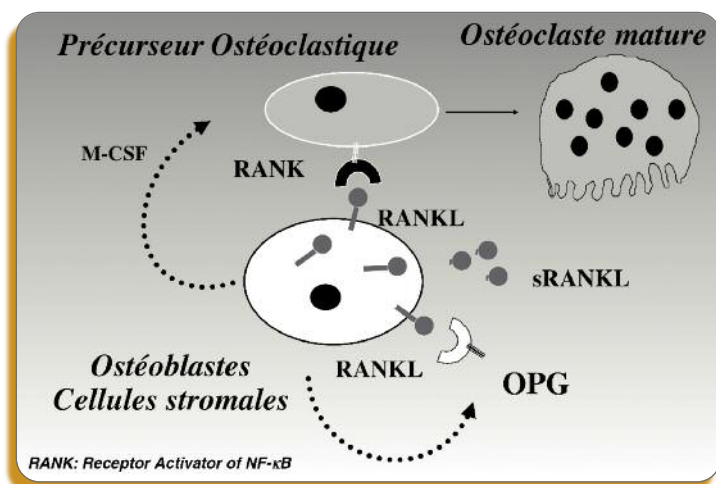
Le remodelage osseux est un processus physiologique qui permet le renouvellement du tissu osseux grâce à la résorption de l'os ancien, et à son remplacement par une quantité équivalente de matrice osseuse secondairement minéralisée. Les ostéoclastes (Ocs) d'origine hématopoïétique sont responsables de la résorption osseuse, et les ostéoblastes d'origine mésenchymateuse de la formation osseuse. La différenciation et l'activation des Ocs font intervenir des interactions avec les ostéoblastes et les cellules stromales, principalement par contacts cellulaires, et sont régulées par 3 voies de signalisation, activées par M-CSF, RANKL (Receptor Activator of NK- $\kappa$ B Ligand), et une voie de co-stimulation ITAM-dépendante (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif)<sup>[1]</sup>. Les interactions entre RANKL exprimé par les cellules stromales/ostéoblastes, et de son récepteur RANK exprimé par les cellules ostéoclastiques sont cruciales pour induire la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Ce système est complété par l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble et inhibiteur de RANKL.

## La voie RANKL-RANK et OPG dans le métabolisme osseux

L'identification des nouveaux membres de la super famille du TNF et de ses récepteurs, RANK, RANKL et l'ostéoprotégérine (OPG), a permis une avancée considérable dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la résorption osseuse en physiologie et en pathologie.

### ■ RANKL, facteur inducteur de la résorption osseuse, et son récepteur membranaire RANK

RANKL appartient à la famille des ligands TNF. C'est une protéine transmembranaire, qui peut également exister sous forme libre, par clivage ou épissage alternatif. Dans des études *in vitro*, il a été montré que des formes solubles de RANKL pouvaient être générées par clivage protéolytique de la forme membranaire par des protéinases telle que la TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE)<sup>[2]</sup>, la desintégrine et metalloprotéinase (ADAM 10) ou la MMP14<sup>[3]</sup>. Le clivage de RANKL



**Figure 1 : Voie RANKL-RANK et OPG** - Les interactions entre RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) exprimé par les cellules stromales/ostéoblastes, et de son récepteur RANK (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B) exprimé par les cellules ostéoclastiques sont cruciales pour induire la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Ce système est complété par l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble et inhibiteur de RANKL. De nombreux facteurs locaux et hormonaux qui modulent la résorption osseuse utilisent cette voie commune finale.

par la MMP14 produit une forme inactive, et inhibe la différenciation ostéoclastique<sup>[3]</sup>. Par ailleurs l'OPG pourrait empêcher le clivage de RANKL<sup>[4]</sup>. En plus du clivage protéolytique, une forme soluble de RANKL peut également être produite par épissage alternatif<sup>[5]</sup>, et cette forme serait préférentiellement produite par les cellules néoplasiques<sup>[6]</sup>. *In vitro* la forme membranaire et la plupart des formes solubles de RANKL sont capables de stimuler la différenciation ostéoclastique<sup>[7, 8]</sup>. *In vivo*, l'importance relative de ces formes reste à déterminer, mais la forme membranaire de RANKL semble la plus adaptée pour induire la différenciation ostéoclastique.

L'expression de RANKL est essentiellement retrouvée dans le tissu osseux (cellules stromales/ostéoblastiques) et les organes lymphoïdes (lymphocyte T). Toutefois, de nombreux types cellulaires expriment RANKL, ainsi outre les ostéoblastes et leurs précurseurs, les cellules stromales médullaires, ostéocytes, et les lymphocytes T et B, d'autres cellules telles que les cellules épithéliales mammaires, kératinocytes, cellules endothéliales, fibroblastes synoviaux, chondrocytes hypertrophiques, et certaines cellules malignes (cancer prostate, cellules myélomateuses) l'expriment également<sup>[9]</sup>.

RANKL agit par l'intermédiaire de son récepteur membranaire RANK, homotrimerique, exprimé dans le tissu osseux par les ostéoclastes et leurs précurseurs (**Figure 1**). Le rôle fondamental de RANKL dans la différenciation ostéoclastique est actuellement bien établie: RANKL apparaît comme le facteur essentiel de la coopération entre cellules stromales/ostéoblastiques et précurseurs ostéoclastiques, interactions indispensables pour la différenciation de ces

cellules<sup>[10]</sup>. *In vitro*, une forme recombinante soluble de RANKL, en association avec le M-CSF, induit la différenciation de précurseurs ostéoclastiques isolés<sup>[11, 12]</sup>. RANKL stimule la fusion des précurseurs ostéoclastiques, mais également l'attachement des ostéoclastes à l'os, l'activité de résorption osseuse et la survie des ostéoclastes<sup>[8, 11, 13]</sup>. *In vivo*, les souris déficientes pour le gène de RANKL ou de RANK développent une ostéopétrose<sup>[10, 14]</sup>, et les souris surexprimant RANKL développent une ostéoporose sévère<sup>[15]</sup>. Ainsi, RANKL apparaît indispensable à la résorption osseuse et en est un puissant inducteur.

### ■ Ostéoprotégérine : inhibiteur de la résorption osseuse

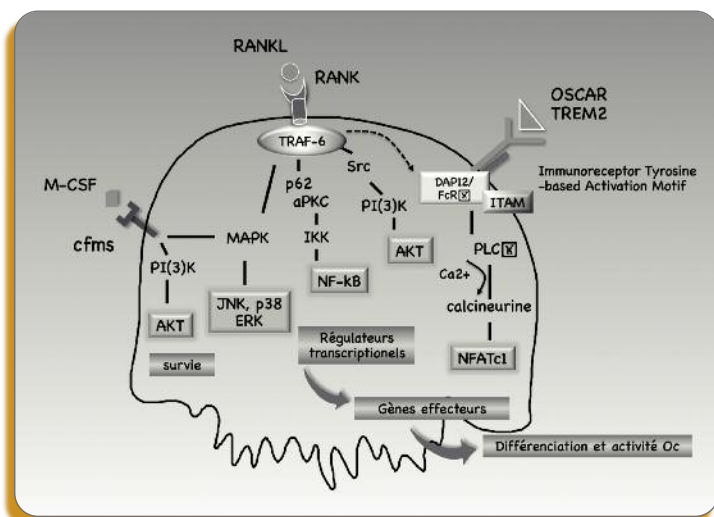
L'OPG est un membre de la famille des récepteurs solubles du TNF, c'est une protéine sécrétée qui peut exister sous forme de monomère ou de dimère par formation d'un pont disulfure, et dont la distribution tissulaire est ubiquitaire. Dans l'os, l'OPG est principalement exprimée par les cellules mésenchymateuses, ostéoblastes et cellules stromales. Récepteur soluble de RANKL, l'OPG est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse en agissant comme un récepteur piège: l'OPG se lie à RANKL et bloque ainsi les interactions entre RANKL et RANK et donc la résorption osseuse (**Figure 1**). En outre RANKL contrôle la biodisponibilité de l'OPG, son internalisation et sa dégradation, et l'OPG module la demi-vie de RANKL<sup>[16]</sup>.

Les souris transgéniques qui surexpriment OPG développent une ostéopétrose caractérisée par un défaut de la différenciation ostéoclastique<sup>[17]</sup>, et les souris transgéniques déficientes en OPG développent une ostéoporose sévère avec une augmentation de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes<sup>[18]</sup>. Les études *in vitro* ont montré que l'OPG était un puissant facteur inhibiteur de la différenciation ostéoclastique, de l'activité de résorption osseuse et de la survie des ostéoclastes<sup>[17, 19]</sup>. *In vivo*, l'administration d'OPG chez le rat entraîne une augmentation de la densité minérale osseuse et du volume osseux, avec une diminution rapide du nombre d'ostéoclastes actifs, et prévient la perte osseuse secondaire à l'ovariectomie<sup>[17, 19]</sup>. Dans le tissu osseux, l'OPG et RANKL sont exprimés par les cellules stromales/ostéoblastiques et leur production relative pourrait moduler la capacité de ces cellules à stimuler la différenciation et l'activité des ostéoclastes, et donc le niveau de résorption osseuse.

### ■ Signalisation induite par RANKL

Dans les précurseurs ostéoclastiques et les ostéoclastes matures, les interactions entre RANKL et RANK entraînent la transduction de signaux via la formation d'un complexe de signalisation. Comme les autres membres de la famille des récepteurs du TNF, RANK possède des sites de liaison spéci-





**Figure 2 : Signalisation induite par RANKL.** La différenciation et l'activation des Ocs font intervenir des interactions avec les ostéoblastes /cellules stromales, principalement par contacts cellulaires, et sont régulées par 3 voies de signalisation, activées par M-CSF, RANKL (Receptor Activator of NK-κB Ligand), et une voie de co-stimulation ITAM-dépendante (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif). Les interactions entre RANKL et RANK induisent la transduction de signaux qui activent de nombreux facteurs, dont les facteurs de transcription NF-κB, et NFATc1. Ces facteurs modulent l'expression de gènes effecteurs impliqués dans la survie, la différenciation et l'activation des Ocs. (schéma adapté de [1])

<b>RANK</b>	<b>Stimulateurs</b> M-CSF	<b>Inhibiteurs signalisation</b> IL4, IFN γ
<b>RANKL</b>	<b>Stimulateurs</b> 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> PTH, PTHrP IL11, IL15, IL17 IL1, TNFα, IL6, PGE2, IGFI Glucocorticoïdes Inhibiteurs Wnt (Dkk1) BMP2	<b>Inhibiteurs expression</b> TGFβ IL4 Signalisation Wnt (β-catenin)
<b>OPG</b>	<b>Stimulateurs</b> Estrogènes 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (homme) IL1, TNFα (homme) IL6, IL11 TGFβ, PGE2 Signalisation Wnt (β-catenin)	<b>Inhibiteurs expression</b> PGE2, IGFI PTH, PTHrP Glucocorticoïdes 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (souris) IL1, TNFα (souris)

**Tableau 1 : Régulation de l'expression de RANKL et OPG par les facteurs locaux ou systémiques impliqués dans la résorption osseuse.**

tiques pour les TRAFs (TNFR-associated factors), et 5 protéines TRAFs peuvent interagir avec RANK (TRAF-1, -2, -3, -5, -6). Des études fonctionnelles ont révélé que RANK ne contenait que 3 motifs fonctionnels de liaisons des TRAFs (TRAF interaction motif-TIM). Ces 3 motifs fonctionnels de RANK activent collectivement 6 voies de signalisation (NF-κB, JNK, ERK, p38, NFATc1 et Akt) pour réguler la formation ostéoclastique, la fonction et/ou la survie des ostéoclastes [20]. Parmi les 3 sites de liaison des TRAFs, le motif permettant l'engagement

de TRAF6 pour transmettre la signalisation intracellulaire a été le plus étudié. Le recrutement de TRAF6 entraîne la formation d'un complexe de signalisation contenant c-src, TAB2, TAK1 et TAB1, et qui active secondairement les voies Akt, NF-κB, JNK, p38 et ERK [21] (Figure 2). En outre, le complexe de signalisation de TRAF6 est également impliqué dans l'activation de NFATc1 induit par RANKL, un des principaux facteurs de transcription impliqué dans la formation ostéoclastique [22]. TRAF6 est la principale molécule adaptatrice conduisant à la formation des ostéoclastes induite par RANKL, et les souris déficientes en TRAF6 développent une ostéopétrose sévère liée à une résorption osseuse altérée par dysfonctionnement des ostéoclastes [23] ou suppression de la différenciation ostéoclastique [24].

Plusieurs études ont montré qu'un 2<sup>ème</sup> motif interagissait avec TRAF3 et un autre avec TRAF2 et TRAF5, mais les interactions protéiques dans les complexes formés sont actuellement inconnues. Chez les souris déficientes en TRAF2 [25] ou TRAF5 [26] la différenciation ostéoclastique induite par RANKL est peu affectée, alors que TRAF2 semble impliquée dans la différenciation ostéoclastique induite par TNFα.

La stimulation par RANKL induit l'expression du facteur de transcription NFATc1 et son activation dans les ostéoclastes en faisant intervenir c-Fos, NF-κB et la signalisation calcique [22]. Une voie de co-stimulation est nécessaire et implique des récepteurs Immunoglobulin(Ig)-like, tels que OSCAR ou TREM2, et des molécules adaptatrices telles que FcRγ et DAP12, contenant un motif ITAM critique pour l'activation de la signalisation calcique. La phosphorylation de ce motif est stimulée par les interactions RANKL-RANK et par les récepteurs Ig-like, et conduit à l'activation de la kinase Syk et de la PLCγ et aux signaux calciques [1] (Figure 2). Cette voie de co-stimulation joue probablement un rôle majeur dans la formation et l'activité des ostéoclastes, comme l'illustre la délétion des gènes de FcRγ ou de DAP12 qui entraîne une ostéopétrose sévère chez la souris [27].

## ■ Régulation de l'expression de RANKL et de l'OPG dans les cellules osseuses

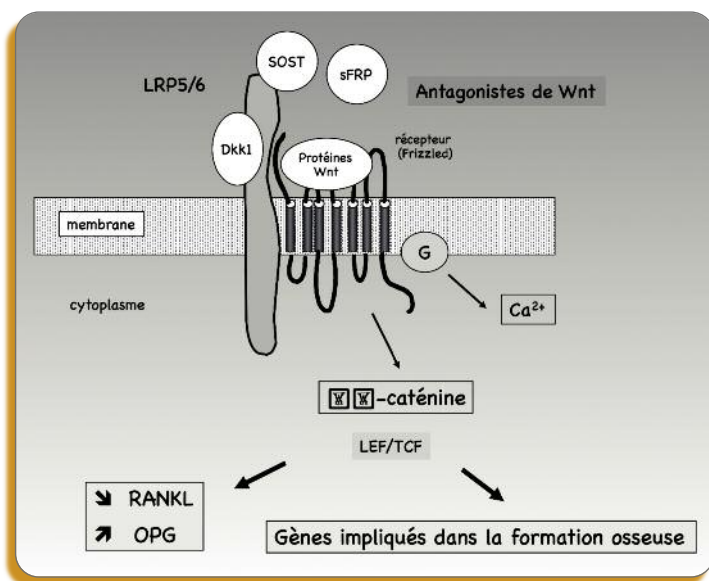
De très nombreux travaux ont montré l'existence d'une régulation de l'expression de RANKL et de l'OPG par les facteurs locaux ou systémiques impliqués dans la résorption osseuse. Ainsi, les facteurs ostéotropes connus pour stimuler la résorption osseuse tels que les hormones PTH et 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, les cytokines IL-1, TNFα, IL-6 et IL-11, les PGE2 et les glucocorticoïdes stimulent l'expression de RANKL par les cellules stromales/ostéoblastiques. Ces mêmes facteurs diminuent l'expression de l'OPG et/ou augmentent le rapport RANKL/OPG [28].

Parmi les cytokines inhibitrices de la résorption osseuse, l'IL4 diminue l'expression de RANKL [29]. L'IFNγ comme l'IL4 bloquent par ailleurs la signalisation induite par RANKL [30, 31].

Le TGF- $\beta$ , dont l'effet net est de diminuer la résorption osseuse, inhibe l'expression de RANKL et stimule celle de l'OPG<sup>[32]</sup>. Donc, les facteurs locaux et systémiques qui affectent la résorption osseuse pourraient agir par une voie effectrice commune impliquant RANKL/RANK et OPG (*Tableau 1*). Toutefois certaines cytokines peuvent avoir un effet en partie indépendant de RANKL et/ou agir en synergie avec RANKL pour stimuler la différenciation et l'activation des ostéoclastes comme cela a été décrit pour le TNF $\alpha$ <sup>[33, 34]</sup>, ou l'IL-1<sup>[11]</sup>.

### Voie canonique Wnt et régulation du système RANKL-OPG

La voie de signalisation Wnt est impliquée dans la formation osseuse. Schématiquement, les protéines Wnt se lient à un récepteur (Frizzled) couplé à une G-protéine, et au co-récepteur essentiel LRP5/6, formant ainsi un complexe moléculaire membranaire qui induit une cascade d'événements intracellulaires comportant entre autres la stabilisation de la  $\beta$ -caténine, facilitant son transport au noyau où elle se lie à des facteurs de transcription et module l'expression de gènes qui favorisent l'expansion ostéoblastique et leur fonction. Il existe des antagonistes naturels extra-cellulaires de cette voie Wnt, dont les molécules de la famille Dkk (Dickkopf), les protéines sFRP (secreted frizzled-related proteins) ou encore la sclérostine, qui affectent l'activation de ce complexe, et inhibent la formation osseuse<sup>[35]</sup> (*Figure 3*).



**Figure 3 :** La voie de signalisation Wnt est cruciale dans la formation osseuse. Les protéines Wnt se lient à un récepteur (frizzled) couplé à une protéine G, et un co-récepteur LRP5/6. Après activation de ce complexe-récepteur, la signalisation induit une cascade d'événements intra-cellulaires qui stabilisent la  $\beta$ -caténine, facilitant son transport au noyau, où elle se lie à des facteurs de transcription et module l'expression de gènes favorisant la formation osseuse. Les antagonistes naturels de Wnt, tels Dkk1, sFRPs et la sclérostine, peuvent affecter l'activation de ce complexe, et ainsi bloquer la formation osseuse.

La signalisation via la voie canonique de Wnt stimule l'expression d'OPG et diminue la résorption osseuse<sup>[36, 37]</sup>. La voie canonique Wnt, ou une surexpression de  $\beta$ -caténine, inhibent l'expression de RANKL, en condition basale ou après stimulation par PTH ou 1,25(OH)2D3<sup>[38, 39]</sup>. Par ailleurs, il existe des sites de liaison de TCF (facteur de transcription associé à la  $\beta$ -caténine), sur le promoteur de RANKL, et la surexpression de  $\beta$ -caténine est capable d'inhiber l'activité du promoteur de RANKL<sup>[40]</sup>. Une diminution de la signalisation Wnt ou l'administration de Dkk1, inhibiteur physiologique de la voie Wnt, stimulent l'expression de RANKL, la formation ostéoclastique, et la résorption osseuse<sup>[41, 42]</sup>. Ces études suggèrent que la voie de signalisation Wnt exerce un effet de contrôle négatif sur l'expression de RANKL.

### Rôle de RANKL et de l'ostéoprotégérine dans les pathologies avec hyper-résorption osseuse

Compte tenu du rôle majeur du système RANKL/RANK et OPG dans la résorption osseuse, il était logique de penser que cette voie pouvait être impliquée dans les pathologies caractérisées par une résorption osseuse excessive, avec comme ouverture un intérêt thérapeutique potentiel d'inhibiteurs de ce système. Ainsi, une augmentation de l'expression de RANKL a été objectivée dans l'ostéolyse maligne au cours du myélome<sup>[43]</sup>, ou des métastases ostéolytiques<sup>[44]</sup>, dans le pannus synovial d'arthrite rhumatoïde<sup>[45]</sup>, ou dans la perte osseuse par carence estrogénique<sup>[46]</sup>.

### Actions extra-osseuses du système RANKL-RANK et OPG

Si la voie RANKL-RANK et OPG est principalement impliquée dans le remodelage et la résorption osseuse, ces facteurs ont également été impliqués dans le système immunitaire<sup>[32]</sup>, et le système vasculaire<sup>[47]</sup> que nous développerons ci-après. Ces facteurs pourraient également intervenir dans le développement de la glande mammaire<sup>[48]</sup>, la thermorégulation et la fièvre d'origine centrale en réponse à l'inflammation<sup>[49]</sup>.

### Système immunitaire

Les souris transgéniques déficientes pour le gène RANK ou RANKL ne développent pas de ganglions lymphatiques et ont un défaut de différenciation des cellules thymiques<sup>[10, 14]</sup>. Les souris déficientes en RANK ont par ailleurs une maturation altérée des LT et LB<sup>[50]</sup>, et les souris déficitaires en OPG ont une maturation LB et une réponse anticorps affectées<sup>[51]</sup>. RANKL est exprimé dans les organes lymphoïdes par les LT CD4+ et les LT CD8+, et les cellules progénitrices B. L'expression

de RANK a été mise en évidence dans les cellules dendritiques, les LT matures, les précurseurs hématopoïétiques, et les LB. Les cellules dendritiques de même que les LB expriment également l'OPG<sup>[32]</sup>.

RANKL et RANK interviennent dans l'organogenèse des ganglions lymphatiques, et la différenciation précoce des LB et des LT. RANKL inhibe l'apoptose des cellules dendritiques et induit la prolifération des cellules T<sup>[52, 53]</sup>. RANKL est impliqué dans la surveillance antigénique par les cellules dendritiques, la formation de LT mémoire, l'induction de la tolérance, et la prévention des réponse auto-immunes<sup>[54]</sup>.

Les mécanismes de régulation de l'expression de ces facteurs dans les cellules immunitaires impliquent d'autres voies, ainsi l'expression de RANKL dans les LT est induite par l'interaction antigène-TCR. L'activation de la voie CD40-CD40L stimule l'expression de RANK et de l'OPG dans les cellules dendritiques et les LB<sup>[51, 52]</sup>. Toutefois le rôle des interactions RANKL-RANK dans la réponse immunitaire apparaît redondant, et par exemple le déficit de RANKL dans les cellules T semble compensé par la voie CD40/CD40L<sup>[55]</sup>.

## ■ Système vasculaire et calcifications

Les souris déficitaires en OPG (-/-) présentent une ostéoporose sévère et également des calcifications artérielles dans la media de l'aorte et des artères rénales<sup>[18]</sup>, suggérant que l'OPG pourrait être le lien entre les vaisseaux et l'os, et réconciliant l'observation fréquente d'une association entre ostéoporose et calcifications vasculaires<sup>[56]</sup>. L'OPG est exprimée dans les

vaisseaux par les cellules endothéliales, et les cellules musculaires lisses des vaisseaux, et cette expression est particulièrement abondante dans l'aorte et les artères rénales<sup>[47]</sup>. Dans la paroi de ces vaisseaux calcifiés chez les souris OPG-/- il existe une expression de RANKL et RANK, absente de la paroi de vaisseaux normaux. L'OPG pourrait jouer un rôle important *in vivo* dans la protection vasculaire, et RANKL pourrait induire la différenciation ostéogénique et la calcification des cellules musculaires lisses des vaisseaux<sup>[57]</sup>. Dans un modèle de souris transgénique pour RANKL (huRANKL), l'inhibition de RANKL diminuait les dépôts de calcium dans l'aorte induits par corticoïdes<sup>[58]</sup>.

Quoique les modèles animaux supportent ce rôle protecteur de l'OPG sur les vaisseaux, les études chez l'homme ont montré paradoxalement une association positive entre les taux sériques d'OPG et la maladie cardio-vasculaire clinique (artériopathie, calcification vasculaire, athérosclérose avancée, cardiopathie ischémique, mortalité cardio-vasculaire)<sup>[47, 59]</sup>. Les taux sériques d'OPG *in vivo* représentent un facteur pronostique indépendant de la maladie cardio-vasculaire<sup>[60]</sup>. Toutefois, si les taux sériques d'OPG augmentent dans les maladies avec calcifications vasculaires, on ne sait pas si un taux élevé d'OPG circulante est simplement un marqueur des lésions vasculaires, si l'OPG est responsable de la progression de la maladie vasculaire en favorisant les calcifications, ou si l'OPG représente un mécanisme protecteur compensatoire pour limiter la maladie vasculaire<sup>[47]</sup>. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1]. Shinohara M and Takayanagi H. Novel osteoclast signaling mechanisms. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5: 67-72.
- [2]. Lum L, Wong BR, Josien R, et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem* 1999; 274: 13613-8.
- [3]. Hikita A, Yana I, Wakeyama H, et al. Negative regulation of osteoclastogenesis by ectodomain shedding of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand. *J Biol Chem* 2006; 281: 36846-55.
- [4]. Nakamichi Y, Udagawa N, Kobayashi Y, et al. Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand derived from osteoblasts. *J Immunol* 2007; 178: 192-200.
- [5]. Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, et al. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and their differential expression in bone and thymus. *Endocrinology* 2001; 142: 1419-26.
- [6]. Nagai M, Kyakumoto S and Sato N. Cancer cells responsible for humoral hypercalcemia express mRNA encoding a secreted form of ODF/TRANCE that induces osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 532-6.
- [7]. Itoh K, Udagawa N, Matsuzaki K, et al. Importance of membrane- or matrix-associated forms of M-CSF and RANKL/ODF in osteoclastogenesis supported by SaOS-4/3 cells expressing recombinant PTH/PTHrP receptors. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1766-75.
- [8]. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
- [9]. O'Brien CA. Control of RANKL gene expression. *Bone* 2010; 46: 911-9.
- [10]. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-23.
- [11]. Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T, et al. Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol* 1999; 163: 434-42.
- [12]. Quinn JM, Elliott J, Gillespie MT, et al. A combination of osteoclast differentiation factor and macrophage-colony stimulating factor is sufficient for both human and mouse osteoclast formation in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 4424-7.
- [13]. O'Brien EA, Williams JH and Marshall MJ. Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface in mouse calvaria. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274: 281-90.
- [14]. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13: 2412-24.



## RÉFÉRENCES

- [15]. Mizuno A, Kanno T, Hoshi M, et al. Transgenic mice overexpressing soluble osteoclast differentiation factor (sODF) exhibit severe osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 337-44.
- [16]. Tat SK, Padrines M, Theoleyre S, et al. OPG/membranous-RANKL complex is internalized via the clathrin pathway before a lysosomal and a proteasomal degradation. *Bone* 2006; 39: 706-15.
- [17]. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
- [18]. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-8.
- [19]. Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000; 157: 435-48.
- [20]. Boyle WJ, Simonet WS and Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-42.
- [21]. Jules J, Ashley JW and Feng X. Selective targeting of RANK signaling pathways as new therapeutic strategies for osteoporosis. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 923-34.
- [22]. Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002; 3: 889-901.
- [23]. Lomaga MA, Yeh WC, Sarosi I, et al. TRAF6 deficiency results in osteopetrosis and defective interleukin-1, CD40, and LPS signaling. *Genes Dev* 1999; 13: 1015-24.
- [24]. Naito A, Azuma S, Tanaka S, et al. Severe osteopetrosis, defective interleukin-1 signalling and lymph node organogenesis in TRAF6-deficient mice. *Genes Cells* 1999; 4: 353-62.
- [25]. Kanazawa K and Kudo A. TRAF2 is essential for TNF-alpha-induced osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 840-7.
- [26]. Kanazawa K, Azuma Y, Nakano H, et al. TRAF5 functions in both RANKL- and TNFalpha-induced osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 443-50.
- [27]. Koga T, Inui M, Inoue K, et al. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature* 2004; 428: 758-63.
- [28]. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12.
- [29]. Lubberts E, Joosten LA, Chabaud M, et al. IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest* 2000; 105: 1697-710.
- [30]. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 2000; 408: 600-5.
- [31]. Wei S, Wang MW, Teitelbaum SL, et al. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 6622-30.
- [32]. Kong YY, Boyle WJ and Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today* 2000; 21: 495-502.
- [33]. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000; 191: 275-86.
- [34]. Lam J, Takeshita S, Barker JE, et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000; 106: 1481-8.
- [35]. Krishnan V, Bryant HU and Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116: 1202-9.
- [36]. Glass DA, 2nd, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 2005; 8: 751-64.
- [37]. Holmen SL, Zylstra CR, Mukherjee A, et al. Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition. *J Biol Chem* 2005; 280: 21162-8.
- [38]. Fujita K and Janz S. Attenuation of WNT signaling by DKK-1 and -2 regulates BMP2-induced osteoblast differentiation and expression of OPG, RANKL and M-CSF. *Mol Cancer* 2007; 6: 71.
- [39]. Suzuki A, Ozono K, Kubota T, et al. PTH/cAMP/PKA signaling facilitates canonical Wnt signaling via inactivation of glycogen synthase kinase-3beta in osteoblastic Saos-2 cells. *J Cell Biochem* 2008; 104: 304-17.
- [40]. Spencer GJ, Utting JC, Etheridge SL, et al. Wnt signalling in osteoblasts regulates expression of the receptor activator of NF-kappaB ligand and inhibits osteoclastogenesis in vitro. *J Cell Sci* 2006; 119: 1283-96.
- [41]. Aicher A, Kollet O, Heeschen C, et al. The Wnt antagonist Dickkopf-1 mobilizes vasculogenic progenitor cells via activation of the bone marrow endosteal stem cell niche. *Circ Res* 2008; 103: 796-803.
- [42]. Kubota T, Michigami T, Sakaguchi N, et al. Lrp6 hypomorphic mutation affects bone mass through bone resorption in mice and impairs interaction with Mesd. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1661-71.
- [43]. Roux S and Mariette X. The high rate of bone resorption in multiple myeloma is due to RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANK Ligand expression. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1111-8.
- [44]. Huang L, Cheng YY, Chow LT, et al. Tumour cells produce receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) in skeletal metastases. *J Clin Pathol* 2002; 55: 877-8.
- [45]. Gravalles EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 250-8.
- [46]. Ikeda T, Utsuyama M and Hirokawa K. Expression profiles of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand, receptor activator of nuclear factor kappaB, and osteoprotegerin messenger RNA in aged and ovariectomized rat bones. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1416-25.
- [47]. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004; 95: 1046-57.
- [48]. Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000; 103: 41-50.
- [49]. Hanada R, Leibbrandt A, Hanada T, et al. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. *Nature* 2009; 462: 505-9.
- [50]. Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 15666-71.
- [51]. Yun TJ, Tallquist MD, Aicher A, et al. Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function. *J Immunol* 2001; 166: 1482-91.
- [52]. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-9.
- [53]. Wong BR, Josien R, Lee SY, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997; 186: 2075-80.
- [54]. Walsh MC and Choi Y. Biology of the TRANCE axis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 251-63.
- [55]. Bachmann MF, Wong BR, Josien R, et al. TRANCE, a tumor necrosis factor family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation. *J Exp Med* 1999; 189: 1025-31.
- [56]. Hofbauer LC and Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet* 2001; 358: 257-9.
- [57]. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 57-66.
- [58]. Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol* 2009; 175: 473-8.
- [59]. Papadopoulos AE, Klonaris CN and Theocharis SE. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol Histopathol* 2008; 23: 497-506.
- [60]. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1024-8.

# Le système RANKL-RANK et OPG dans la résorption osseuse sous-chondrale de la polyarthrite rhumatoïde

SOPHIE ROUX

Service de Rhumatologie, Département de Médecine, Université de Sherbrooke, 3001, 12<sup>ème</sup> Avenue Nord, Sherbrooke, QC, Canada

## résumé

Les cytokines pro-inflammatoires produites au cours de la PR stimulent la voie RANK (Receptor Activator of NK- $\kappa$ B)-RANKL-ligand, d'importance majeure dans la résorption osseuse ostéoclastique. De nombreux travaux ont suggéré le rôle de RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale de PR ou de modèles expérimentaux d'arthrite. Une expression abondante de RANKL a été mise en évidence dans la synovite rhumatoïde, principalement produit par les synoviocytes de type B, et les LT qui infiltrent la synoviale. Ces cellules sont capables d'induire la différenciation des ostéoclastes, et par cette voie, la synoviale rhumatoïde pourrait participer au recrutement et à l'activation des ostéoclastes dans le tissu osseux péri-articulaire et au contact pannus-os. La destruction osseuse des arthrites implique une augmentation de la résorption osseuse mais également une diminution de la formation osseuse aux sites osseux adjacents au pannus synovial. Dkk1, un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt, jouerait un rôle important dans ces lésions où son expression est augmentée, et ce par 2 mécanismes : Dkk1 affecte la formation osseuse et interfère également avec la résorption osseuse, en inhibant l'expression de l'OPG, l'inhibiteur physiologique de la voie RANK-RANKL.

## mots-clés

RANKL  
RANK  
Polyarthrite rhumatoïde  
Ostéoclastes

## Introduction

La destruction ostéo-articulaire de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est une des caractéristiques de cette affection, grevant lourdement son pronostic fonctionnel. Les mécanismes qui conduisent à la formation du pannus synovial et à sa pérennisation sont incomplètement élucidés, mais le rôle majeur des lymphocytes T et du TNF $\alpha$  a largement été souligné. La résorption osseuse sous-chondrale et adjacente au pannus synovial a pendant longtemps été attribuée à la production de cytokines de différenciation et d'activation ostéoclastique par la synovite rhumatoïde, dont le TNF $\alpha$ . La description du système crucial de la résorption osseuse, impliquant les facteurs RANK (Receptor Activator of NK- $\kappa$ B), RANKL (RANK-ligand) et l'ostéoprotégérine (OPG) a permis une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent la destruction ostéo-articulaire de la PR, et a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques.

## Les érosions osseuses de la PR sont le fait des ostéoclastes

Les érosions osseuses focales et l'ostéolyse sous-chondrale qui traduisent la destruction ostéo-articulaire caractéristique de la PR apparaissent précocement. Le pannus synovial rhumatoïde joue un rôle majeur dans cette destruction osseuse qui affecte l'os sous-chondral et l'os péri-articulaire, et qui débute aux interfaces pannus-os. Dans plusieurs modèles expérimentaux d'arthrite (arthrite au collagène, arthrite à adjuvant), et dans la PR, des études histologiques ont mis en évidence la présence de cellules multinucléées à la jonction pannus-os, et dans les lacunes de résorption osseuse. Ces cellules expriment des marqueurs phénotypiques caractéristiques des ostéoclastes : la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP), les enzymes protéolytiques MMP9 et cathepsine K, le récepteur de la calcitonine (CTR), RANK, et sont capables de résorber l'os<sup>[1, 2]</sup>. Par ailleurs le modèle de polyarthrite érosive des souris transgéniques pour le TNF $\alpha$  a été appliqué par croisement à des souris génétiquement modifiées qui ne peuvent développer des ostéoclastes fonctionnels (souris déficitaires en c-Fos ou en

RANK). Ces souris développent une polyarthrite identique à celle des souris transgéniques pour le TNF $\alpha$ , mais ne présentent pas d'érosions osseuses [3, 4].

Ainsi, la destruction osseuse de la PR est principalement le fait des ostéoclastes et l'activation d'ostéoclastes aux sites des érosions osseuses est le résultat du recrutement et de la différenciation de précurseurs ostéoclastiques provenant de la moelle osseuse adjacente, ou recrutés à partir de cellules du lignage monocyte-macrophage la synovite rhumatoïde qui représente un environnement adéquat pour la formation d'ostéoclastes, par contacts cellulaires ou production de facteurs locaux [1, 2].

## RANKL est impliqué dans la résorption osseuse sous-chondrale des arthrites

La grande majorité des cytokines pro-inflammatoires produites en excès au cours de la PR (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-11, IL-15, IL-17 et MCSF), de même que l'IL-11 ont un rôle stimulant de la résorption osseuse ostéoclastique. Leur action est essentiellement indirecte, en induisant une modulation de l'expression du système RANKL, RANK et OPG par les cellules mésenchymateuses (stromales/ostéoblastiques) ou lymphocytaires. Toutefois certaines cytokines peuvent avoir un effet en partie

indépendant de RANKL et/ou agir en synergie avec RANKL pour stimuler la différenciation et l'activation des ostéoclastes comme cela a été décrit pour l'IL-1, le TNF $\alpha$ , l'IL-6 et l'IL-11 [5]. Le TNF $\alpha$  pourrait également stimuler la formation ostéoclastique dans les synovites en augmentant l'expression d'OSCAR sur les ostéoclastes et leurs précurseurs [6], récepteur associé à la voie de co-stimulation ITAM.

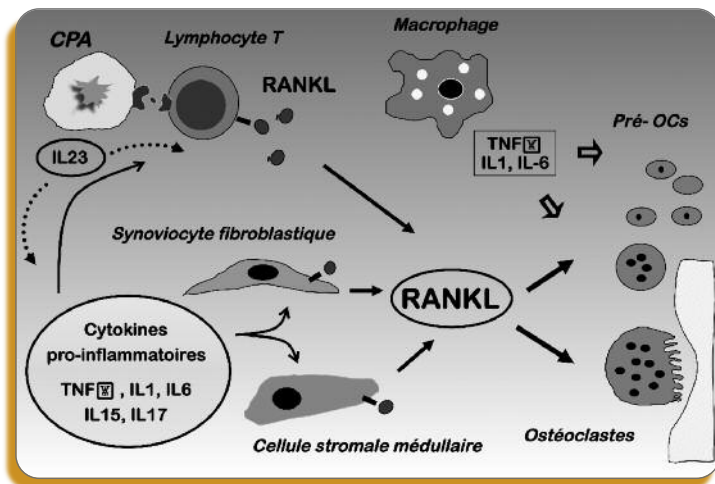
De nombreux travaux ont suggéré le rôle de RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale de PR ou de modèles expérimentaux d'arthrite. Une expression abondante de RANKL a été mise en évidence dans la synovite rhumatoïde [1, 7, 8], et dans la synovite des arthrites destructrices expérimentales, arthrite à adjuvant ou arthrite au collagène [9, 10]. Inversement, l'expression d'OPG est diminuée dans ces synovites en particulier aux sites d'érosions [11, 12]. Des concentrations élevées de RANKL soluble ont été détectés dans le liquide synovial et le sérum de patients ayant une PR [7, 13]. Le rôle majeur de RANKL dans la destruction ostéo-articulaire des arthrites a été conforté par le modèle de polyarthrite obtenu par transfert de sérum provenant de souris K/BxN et appliqué aux souris déficientes en RANKL (RANKL $^{-/-}$ ). Ces souris ostéopérotiques développaient une polyarthrite mais n'avaient pas d'érosions osseuses [14]. Toutes ces données suggèrent l'implication du système RANKL/RANK dans la destruction osseuse péri-articulaire de la PR.

## Cellules responsables de la production de RANKL dans les arthrites

Les synoviocytes de type B, et les LT activés sont à l'origine de la production de RANKL dans la synoviale rhumatoïde, et sont capables d'induire la formation d'ostéoclastes à partir de leurs précurseurs [1, 7, 8].

Les synoviocytes de type B qui sont abondants dans la synovite rhumatoïde sont d'origine mésenchymateuse, et joueraient un rôle important dans l'induction de la différenciation ostéoclastique, par contacts cellulaires avec les précurseurs ostéoclastiques et de manière dépendante de RANKL [8].

Les lymphocytes T expriment RANKL, sous forme membranaire et sous forme soluble, et les LT activés sont capables d'induire une différenciation ostéoclastique dépendante de RANKL à partir de précurseurs ostéoclastiques, ce qui a été montré *in vitro* dans des systèmes murins et humains [7, 15, 16]. Les lymphocytes T pourraient toutefois produire d'autres facteurs solubles indépendants de la voie RANKL et impliqués dans la formation ostéoclastique [17].



**Figure 1 : RANKL-RANK dans la résorption osseuse sous-chondrale des arthrites**

Les cytokines essentiellement pro-inflammatoires produites en excès dans la synovite rhumatoïde stimuleraient l'expression de RANKL par les cellules stromales de la moelle osseuse adjacente, et par les synoviocytes fibroblastiques. Une partie de la production de RANKL proviendrait des LT activés, cette expression est stimulée par certaines de ces cytokines, mais dépend également d'autres facteurs tels que les interactions avec les cellules présentatrices d'antigène. RANKL stimule alors la différenciation et l'activation des OCs de l'os sous-chondral.

Parmi les sous-types de lymphocytes T, l'implication des sous-groupes Th1 et Th17 dans la résorption ostéoclastique associée à la synovite rhumatoïde a été soulignée [18-21]. Ces deux sous-types cellulaires peuvent produire du RANKL, de même que d'autres facteurs de différenciation ostéoclastique. Les Th1 ont également un effet inhibiteur sur la formation ostéoclastique de par leur production d'IFN $\gamma$  [22]. Une attention particulière a récemment été portée au sous-groupe des lymphocytes Th17 dans la pathogénie de la PR et la destruction osseuse associée. Ces cellules produisent de multiples facteurs dont RANKL et TNF $\alpha$ . Ils représentent également une source importante d'IL-17 qui peut stimuler la production de RANKL et de TNF $\alpha$  par les cellules mésenchymateuses, et augmenter directement la formation ostéoclastique [19, 20].

Toutes ces données suggèrent l'implication du système RANKL/RANK dans la destruction osseuse péri-articulaire de la PR. Deux types cellulaires sont incriminés, les synoviocytes de type B abondants dans la synovite hyperplasique, et les LT qui infiltrent la synoviale et qui jouent un rôle majeur dans la pathogénie de la PR. Par cette voie, la synoviale rhumatoïde pourrait participer au recrutement et à l'activation des ostéoclastes dans le tissu osseux péri-articulaire et au contact pannus-os. La voie RANKL-RANK intervient également dans les interactions entre cellules immunitaires, en particulier LT et cellules dendritiques, ce qui suggère que l'implication de ce système dans la PR pourrait dépasser le seul domaine de la résorption osseuse. Par ailleurs, la régulation de l'expression des facteurs RANKL et OPG par les cellules immunitaires impliquent d'autres mécanismes que ceux qui ont été décrits pour les cellules osseuses : l'expression de RANKL dans les LT est induite par l'interaction antigène (Ag)-TCR et l'activation de la voie CD40-CD40L stimule l'expression de RANKL et de l'OPG dans les cellules dendritiques et les LB [23, 24].

## Implication de la voie Wnt dans la destruction osseuse de la PR

Si la résorption osseuse est fortement augmentée dans l'os adjacent aux arthrites, la formation osseuse est également réduite [25]. Ceci pourrait être secondaire à l'inflammation locale, et faire intervenir le TNF $\alpha$ , connu pour inhiber la différenciation des ostéoblastes et pour augmenter l'expression de Dkk1, un antagoniste naturel de la voie Wnt. Dkk1 est un inhibiteur de la formation osseuse, et il inhibe également l'expression d'OPG, donc augmente indirectement la résorption osseuse induite par RANKL [26].

Dans des modèles murins de polyarthrite, souris transgénique surexprimant le TNF $\alpha$  ou polyarthrite au collagène, les taux

sériques de Dkk1 et son expression dans la synoviale étaient élevés [27]. Une forte expression des inhibiteurs de la voie Wnt (Dkk1, sFRP) a également été objectivée aux sites d'érosions des arthrites dans le modèle de transfert des souris K/BxN [25]. L'administration d'anticorps anti-Dkk1 ne modifiait pas le degré d'inflammation articulaire, mais prévenait les érosions osseuses, avec une diminution de la formation ostéoclastique, malgré un processus inflammatoire très actif. L'inhibition de Dkk1 était associée à une augmentation de l'expression d'OPG, qui pouvait rendre compte de l'effet anti-résorptif observé. Chez les sujets ayant une PR, les taux de Dkk1 étaient élevés dans le sérum et la synovite rhumatoïde, et l'inhibition pharmacologique du TNF $\alpha$  diminuait les taux de Dkk1 [27]. Ainsi, une diminution de la formation osseuse et des processus de réparation aux sites d'érosions pourrait participer à la destruction ostéo-articulaire des arthrites, et faire intervenir les inhibiteurs de la voie canonique de Wnt comme Dkk1 [26].

## Stratégies pour prévenir la destruction osseuse des arthrites

L'implication de RANKL dans la destruction osseuse sous-chondrale de la PR a bien sûr amené à se demander si les inhibiteurs du système RANKL-RANK pouvaient avoir un intérêt. Dans l'arthrite à adjuvant ou l'arthrite au collagène chez le rat, l'OPG exogène administrée au début des arthrites n'affectait pas l'inflammation, mais prévenait les érosions sous-chondrales et l'accumulation d'ostéoclastes [9, 28, 29]. Dans tous les modèles d'arthrite expérimentale, le traitement par OPG ne modifie pas l'inflammation articulaire. Compte tenu de l'efficacité des anticorps anti-TNF dans la PR, sur l'inflammation et la progression des lésions osseuses, et du rôle de RANKL dans la résorption osseuse, l'association complémentaire d'une inhibition des voies du TNF et de RANKL pourrait optimiser la prévention de la destruction ostéo-articulaire de cette affection, comme le suggère la diminution des taux sériques de RANKL soluble et d'OPG lors de traitement par anti-TNF de sujets ayant une PR [13].

Des études sont en cours pour évaluer l'effet de l'administration d'anticorps anti-RANKL humain (denosumab) dans la PR. Les effets du denosumab (60 ou 180 mg tous les 6 mois pendant 1 an) ont été évalués sur les lésions ostéo-articulaires de patients ayant une PR sous méthotrexate. Les résultats suggèrent que le denosumab pourrait diminuer les érosions osseuses, et augmenter la masse osseuse aux mains, mais il n'avait pas d'effet sur le pincement articulaire ni sur l'activité de la maladie [30, 31]. Quoique ces résultats soient encourageants, d'autres données seront nécessaires pour apprécier le bénéfice de l'inhibition de la voie RANKL-RANK dans la PR.



## Conclusion

La destruction osseuse des arthrites, observée typiquement dans la PR, implique une augmentation de la résorption osseuse mais également une diminution de la formation osseuse aux sites osseux adjacents au pannus synovial. Si le rôle de la voie RANKL-RANK et OPG a largement été montré, d'autres

mécanismes pourraient intervenir, comme la voie Wnt, dont certains inhibiteurs, tel Dkk1, pourraient être produits en excès au cours de l'inflammation. Ainsi, RANKL mais aussi Dkk1 représentent-ils les nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans la prévention et le traitement des destructions osseuses de la PR. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- [1]. Gravalles EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 250-8.
- [2]. Lubberts E, Oppers-Walgreen B, Pettit AR, et al. Increase in expression of receptor activator of nuclear factor kappaB at sites of bone erosion correlates with progression of inflammation in evolving collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3055-64.
- [3]. Redlich K, Hayer S, Ricci R, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002; 110: 1419-27.
- [4]. Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ, et al. RANK signaling is not required for TNFalpha-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNFalpha-mediated inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 207-13.
- [5]. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, et al. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003; 32: 1-7.
- [6]. Herman S, Muller RB, Kronke G, et al. Induction of osteoclast-associated receptor, a key osteoclast costimulation molecule, in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3041-50.
- [7]. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1003-12.
- [8]. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synovial cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 259-69.
- [9]. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315-23.
- [10]. Mori H, Kitazawa R, Mizuki S, et al. RANK ligand, RANK, and OPG expression in type II collagen-induced arthritis mouse. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 283-92.
- [11]. Haynes DR, Barg E, Crotti TN, et al. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 123-34.
- [12]. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, et al. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1068-76.
- [13]. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1744-53.
- [14]. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1689-99.
- [15]. Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, et al. Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 144-150.
- [16]. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304-9.
- [17]. Weitzmann MN, Cenci S, Rifas L, et al. T cell activation induces human osteoclast formation via receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-dependent and -independent mechanisms. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 328-37.
- [18]. Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 210.
- [19]. Adamopoulos IE and Bowman EP. Immune regulation of bone loss by Th17 cells. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 225.
- [20]. Miossec P, Korn T and Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009; 361: 888-98.
- [21]. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203: 2673-82.
- [22]. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 2000; 408: 600-5.
- [23]. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-9.
- [24]. Yun TJ, Tallquist MD, Aicher A, et al. Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function. *J Immunol* 2001; 166: 1482-91.
- [25]. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, et al. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1572-85.
- [26]. Walsh NC and Gravalles EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev* 2010; 233: 301-12.
- [27]. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156-63.
- [28]. Campagnuolo G, Bolon B and Feige U. Kinetics of bone protection by recombinant osteoprotegerin therapy in Lewis rats with adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1926-36.
- [29]. Romas E, Sims NA, Hards DK, et al. Osteoprotegerin reduces osteoclast numbers and prevents bone erosion in collagen-induced arthritis. *Am J Pathol* 2002; 161: 1419-27.
- [30]. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-309.
- [31]. Deodhar A, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 569-74.



# Denosumab et pathologie tumorale

DIDIER CLERC

Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre

## résumé

La pathogénie des métastases osseuses et du myélome multiple impliquent RANKL. Trois essais de phase III montrent, par rapport à l'acide zolédronique, la supériorité (cancers du sein et de la prostate) ou la non infériorité (autres tumeurs solides et myélome multiple) du denosumab, anticorps monoclonal anti-RANKL humain, pour ce qui concerne le délai jusqu'au 1<sup>er</sup> événement osseux ; la différence de délai jusqu'aux 1<sup>er</sup> événement osseux et suivants atteint le seuil de la significativité pour les tumeurs du sein et de la prostate. En revanche, il n'existe dans chacune de ces 3 études aucune différence entre les 2 groupes thérapeutiques en termes de progression néoplasique et de survie globale. La tolérance des 2 thérapeutiques s'avère comparable. Leurs indications respectives dans ce cadre restent à déterminer. Comme le suggère une étude ouverte, les tumeurs à cellules géantes pourraient constituer une autre indication tumorale. Deux essais randomisés versus placebo évaluent l'intérêt du denosumab dans la perte osseuse induite par l'hormonothérapie de cancers non métastasés du sein (anti-aromatases) et de la prostate (analogues du Gn-RH). Ils objectivent une efficacité en termes densitométrique pour les premiers et fracturaire pour les seconds.

## mots-clés

Denosumab  
Métastases osseuses  
Myélome  
Tumeurs à cellules géantes  
Anti-aromatases  
Analogues du Gn-RH

L'interaction entre RANK (receptor activator of NF- $\kappa$ B) ligand (RANKL) exprimé par les cellules stromales et les ostéoblastes et RANK présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques induit la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Il existe une forme soluble de RANKL résultant d'un épissage alternatif ou du clivage de la forme trans-membranaire. L'ostéoprotégérine (OPG) inhibe l'interaction RANK-RANKL de par sa liaison à RANKL. Ce système de régulation physiologique est impliqué dans la pathogénie des ostéoporoses primitives et secondaires comme des métastases osseuses et du myélome multiple (MM).

Au cours des métastases osseuses, l'augmentation de l'expression de RANKL et/ou la diminution de l'expression d'OPG induite(s) par la sécrétion par les cellules tumorales de différents facteurs (PTHrp, IL8, IL11, PGE2...) ou le contact cellules stromales-cellules malignes entraîne une hyperrésorption osseuse. Les cellules malignes peuvent également exprimer RANKL transmembranaire ou libérer sa forme soluble ; cette dernière peut également résulter d'un clivage de RANKL transmembranaire par des enzymes sécrétées par la tumeur ou d'origine ostéoclastique, comme les métalloprotéases. Cet accroissement de la résorption entraîne la libération de substances (TGF, IGF, FGF, BMP, PDGF...) susceptibles en retour de majorer la croissance tumorale, l'expression de RANKL et la dégradation matricielle. Même s'il existe d'autres voies conduisant à l'hyperrésorption et des modifications de la formation osseuse, RANKL se trouve ainsi au centre d'un processus en boucle dont il faut noter qu'il concerne tant les métastases lytiques que les formes condensantes<sup>(1-3)</sup>. Par ailleurs, l'expression fonctionnelle de RANK pourrait participer à la migration des cellules tumorales vers les niches médullaires pré-métastatiques<sup>(4)</sup>.

Au cours du MM<sup>(5,6)</sup>, l'augmentation de l'expression de RANKL par les cellules stromales et, pour certains, son expression par les plasmocytes tumoraux, la diminution de l'OPG (baisse de la synthèse, réinternalisation) participent à la genèse des lésions osseuses, tout comme la sécrétion par les cellules malignes de différents facteurs directement ou indirectement, via RANKL, pro-ostéoclastiques (MIP1, SDF1, IL6, IL11, HGF, PTHrp) ou inhibant la minéralisation (Dkk1, sFRP2).

L'inhibition à visée thérapeutique du système RANK/RANKL/OPG repose donc sur un rationnel solide. L'utilisation de l'OPG est limitée par sa liaison avec TRAIL, molécule pro-apoptotique, et le risque de croissance tumorale qui en découle. Dans cet article, nous exposerons successivement les résultats des études évaluant l'efficacité et la tolérance du denosumab, anticorps monoclonal non cytotoxique de type IgG2 de haute affinité pour RANKL humain, dans les métastases osseuses et le MM, les tumeurs à cellules géantes (TCG) et la perte osseuse induite par l'hormonothérapie (anti-aromatases et analogues du Gn-RH) de cancers non métastasés du sein et de la prostate.

## Métastases osseuses

### ■ Essais de phase I et II

Un essai multicentrique de phase I, contrôlé et randomisé en double aveugle<sup>(7)</sup> compare chez 54 patients atteints de métastases osseuses d'un cancer du sein (n = 29) ou d'un MM (n = 25) une injection unique de pamidronate (90 mg IV) et plusieurs doses de denosumab (0.1, 0.3, 1.0 et 3.0 mg/kg SC). Chez les premiers, le taux médian des NTX urinaires (NTX/créatinine) diminue significativement dès le 1<sup>er</sup> jour quel que soit le traitement puis amorce une remontée à partir du 28<sup>ème</sup> jour sous pamidronate et du 21<sup>ème</sup> jour sous denosumab 0.1 mg/kg mais la réduction perdure jusqu'au terme du suivi (84 jours) sous denosumab 3.0 mg/kg ; le maximum de réduction atteint environ 75% dans les 2 groupes. Au cours du MM, l'évolution est comparable mais d'amplitude nettement moindre. Dans les 2 affections, les concentrations sériques de NTX suivent une cinétique similaire quoique de façon moins marquée.

Un 1<sup>er</sup> essai randomisé de phase 2<sup>(8,9)</sup> évalue sur une durée de 24 semaines puis un suivi de 32 semaines l'efficacité et la tolérance de 5 schémas d'administration du denosumab (30, 120 ou 180 mg SC toutes les 4 semaines, 60 ou 180 mg toutes les 12 semaines en aveugle) versus bisphosphonates (BP : pamidronate, zolédronate ou ibandronate IV chaque mois en ouvert) chez 255 femmes atteintes de métastases osseuses d'un cancer du sein, stratifiées sur le traitement oncologique et naïves de toute thérapeutique préalable par BP. A noter la possibilité de traitement par BP pendant le suivi. Au terme de 13 semaines, la diminution médiane du rapport urinaire CTX/créatinine, critère principal, atteint 73% pour l'ensemble des groupes denosumab et 79% pour les BP. A la 25<sup>ème</sup> semaine, elle dépasse 65% chez respectivement 52% (109/208) et 46% (19/41) des malades traités par denosumab et BP. L'incidence globale de survenue d'un événement osseux est chiffrée à 12% (26/211) chez les premiers et 16% (7/43) chez les seconds.

Un second essai randomisé multicentrique ouvert de phase II<sup>(10)</sup> pose la question de l'effet du denosumab chez des patients (n = 111) atteints de métastases osseuses de différents cancers (sauf poumon) ou d'un MM et dont le rapport urinaire uNTX demeure supérieur à 50 nmol/l/mM créatinine malgré un traitement par BP en comparant poursuite des BP IV chaque mois et denosumab (180 mg toutes les 4 ou 12 semaines). La proportion d'obtention d'un rapport uNTX inférieur à 50 nmol/l/mM créatinine à la 13<sup>ème</sup> semaine, critère principal, s'avère statistiquement différente dans les 2 groupes (denosumab : 71%, BP : 29%, p < 0.001 ; sein : 76% vs 33% ; prostate : 69% vs 19% ; MM : 63% vs 50%). Il en est de même du délai médian nécessaire à ce résultat (BP : 65 jours, CI95% : 10-115 jours ; denosumab : 9 jours, CI95% : 9-10 jours ; durée médiane de maintien non atteinte) et du pourcentage de maintien de cette

efficacité à 25 semaines (denosumab : 64%, CI95% : 51%-75% ; BP : 37%, CI95% : 22%-55% ; p = 0.01). La baisse médiane de uNTX à la 13<sup>ème</sup> semaine est chiffrée à 78% pour le denosumab et 33% pour les BP, l'incidence d'un 1<sup>er</sup> événement osseux au cours des 25 semaines de l'étude à 8% pour le premier et 17% pour les seconds (odds-ratio OR : 0.31 ; CI95% : 0.08-1.18). Cet essai n'ayant pas, comme le précédent, la puissance nécessaire à la mise en évidence d'une différence en terme d'événements osseux, la principale conclusion en est que le denosumab peut diminuer la résorption osseuse même chez des patients ayant auparavant reçu des BP.

La comparaison des différents schémas thérapeutiques testés dans ces essais amènent à considérer la dose de 120 mg SC toutes les 4 semaines comme la posologie minimale permettant de maintenir une suppression maximale de la résorption osseuse entre 2 injections chez un pourcentage élevé de malades et à la choisir pour les essais de phase III.

### ■ Essais de phase III

Les 3 essais contrôlés randomisés de phase III à disposition<sup>(11-13)</sup> comparent, en l'absence de traitement antérieur par BP, l'efficacité et la tolérance du denosumab (120 mg SC toutes les 4 semaines) et de l'acide zolédronique (4 mg IV toutes les 4 semaines, dose adaptée à la fonction rénale), associés à une supplémentation vitamino-calcique, au cours de métastases osseuses de différents cancers et du MM (**Tableau 1**). Dans tous les cas, le protocole retient pour critère principal le délai jusqu'au 1<sup>er</sup> événement osseux (fracture pathologique, irradiation ou chirurgie osseuses, compression médullaire) par test de non infériorité, pour critères secondaires les délais jusqu'au 1<sup>er</sup> événement osseux par test de supériorité et jusqu'aux 1<sup>er</sup> événement osseux et suivants par analyse multiple.

L'analyse des résultats (**Tableau 2**) montre la supériorité (cancers du sein et de la prostate) ou la non infériorité (autres tumeurs solides et MM) du denosumab pour ce qui concerne le délai jusqu'au 1<sup>er</sup> événement osseux ; la différence de délai jusqu'aux 1<sup>er</sup> événement osseux et suivants atteint le seuil de la signifi-

	Stoeckel A et coll. (5)	Henry D et coll. (6)	Fizazi K et coll. (7)
n	n = 2046	n = 1776	n = 1901
Pathologie	Métastases osseuses d'un cancer du sein ECOG 0, 1 ou 2	Cancer pulmonaire (hors petites cellules) n = 688 MM ; n = 189 Autres ; n = 909	Métastases osseuses d'un cancer de la prostate hormono- réfractaire

**Tableau 1 :** Caractéristiques générales des essais de phase III comparant denosumab et acide zolédronique.

	Stopeck A et coll. (5)	Henry D et coll. (6)	Fizazi K et coll. (7)
Délai jusqu'au 1 <sup>er</sup> EO Test infériorité	OR = 0.82 (0.71-0.95) P < 0.0001	0.84 (0.71-0.98) p = 0.0007	OR = 0.82 (0.71-0.95) P = 0.0002
Délai jusqu'au 1 <sup>er</sup> EO Test supériorité	OR = 0.82 (0.71-0.95) P = 0.01	0.84 (0.71-0.98) p = 0.06	OR = 0.82 (0.71-0.95) P = 0.0007
Délai jusqu'au 1 <sup>er</sup> EO et suivants	OR = 0.77 (0.66-0.89) P = 0.001 (supériorité)	OR = 0.90 (0.77-1.04) P = 0.14	OR = 0.82 (0.71-0.94) P = 0.004
% de patients sans progression	OR = 1.00 (0.89-1.11) P = 0.93	OR = 1.00 (0.89-1.12) P = 1.0	OR = 1.06 (0.95-1.18) P = 0.30
Survie globale	OR = 0.95 (0.81-1.11) P = 0.49	OR = 0.95 (0.83-1.08) P = 0.43	OR = 1.03 (0.91-1.17) P = 0.65

**Tableau 2 :** Résultats des essais de phase III comparant denosumab et acide zolédonique (EO : événement osseux ; OR : odds-ratio).

cativité pour les tumeurs du sein et de la prostate. En revanche, il n'existe dans chacune de ces 3 études aucune différence entre les 2 groupes thérapeutiques en termes de progression néoplasique et de survie globale.

### ■ Tolérance

La fréquence des effets secondaires et des manifestations sévères d'intolérance (**Tableau 3**) s'avère comparable sous denosumab et sous BP. Il en est de même pour l'ostéonécrose de la mâchoire. Les symptômes pseudo-grippaux surviennent plus volontiers après BP. L'hypocalcémie, plus fréquente après denosumab, reste le plus souvent asymptomatique et se révèle en règle régressive spontanément ou après recharge calcique. À l'inverse des BP, le denosumab ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale et sa toxicité rénale est moindre. La recherche d'anticorps anti-denosumab demeure négative. Aucune de ces publications ne mentionne dans ce contexte néoplasique une augmentation d'incidence de complications infectieuses qu'aurait pu induire l'inhibition de RANKL.

	Stopeck A et coll.		Henry D et coll.		Fizazi K et coll.	
	Z	D	Z	D	Z	D
Symptômes pseudo-grippaux	27.3%	10.4%	14.5%	6.9%	17.8%	8.4%
Ostéonécrose de la mâchoire	1.4%	2%	1.3%	1.1%	1.2%	2.3%
Insuffisance rénale	2.5%	0.2%				
Toxicité rénale	4%	3%	11%	8%		

**Tableau 3 :** Fréquence des symptômes pseudo-grippaux, de l'ostéonécrose de la mâchoire et de la toxicité rénale (informations disponibles) recensés au cours des essais de phase III comparant denosumab (D) et acide zolédonique (Z).

### ■ Commentaires

Ces données établissent la supériorité et/ou la non-infériorité du denosumab sur les BP en terme de rapidité et de durée d'action et d'efficacité sur les événements osseux. En revanche, elles ne mettent pas en évidence de différence en terme de progression néoplasique et de survie globale. Se trouvent ainsi posées diverses questions : évaluation du rapport coût/efficacité ? denosumab d'emblée ou après échec des BP ? dans quelles indication ? identification de sous-groupes à haut risque ? sur quels critères ? interaction avec certaines thérapies oncologiques spécifiques, hormonothérapies et chimiothérapies ?

Par ailleurs, des essais en cours évaluent l'impact du denosumab sur l'apparition de localisations osseuses au cours de cancers non métastasés.

Enfin, l'indubitable intérêt de cette nouvelle molécule ne doit faire oublier ni le rôle de l'inhibition de la formation osseuse dans certaines métastases et dans le MM (via la sécrétion de Dkk1 entre autres), ni l'existence d'autres cibles potentielles impliquées dans la résorption, par exemple la cathepsine.

## Tumeurs à cellules géantes

La TCG constitue une lésion ostéolytique à faible potentiel de malignité, intéressant le plus souvent les os longs et dont la résection chirurgicale est possible dans au moins 90% des cas, tout en sachant que le taux de récides, diversement apprécié, n'est pas négligeable. Cependant certaines localisations axiales ou pulmonaires et différentes formes atypiques multicentriques, récidivantes localement ou à distance, malignes d'emblée ou secondairement ou encore métastasées, de résection délicate ou impossible, peuvent poser de difficiles problèmes thérapeutiques. L'intérêt potentiel du denosumab dans cette pathologie tient à l'expression de RANKL par les cellules stromales et de RANK par les cellules géantes de type ostéoclastique<sup>(14)</sup>. L'évalue une étude ouverte multicentrique<sup>(15)</sup> menée chez 37 patients, d'un âge médian de 30 ans, atteints de TCG de localisations variables et non accessibles à résection ou récidivantes (**Tableau 4**) et traités par denosumab à forte posologie (120 mg SC par mois, dose de charge à J8 et J15 du 1<sup>er</sup> mois).

Trente des 35 malades analysables en terme d'efficacité répondent aux critères de réponse tumorale à la 25<sup>ème</sup> semaine, 20 en terme histologique (plus de 90% de diminution du nombre de cellules géantes), 10 des 15 patients non biopsés avant et sous traitement en terme radiologique (scanner ou IRM : absence de progression). Quatre vingt quatre pour cent des malades rapportent un bénéfice clinique et 29% présentent une réparation radiologique. Onze patients réunissent les critères pré-établis de sortie de l'essai : résection tumorale (4 cas), progression radiologique de plus de 20% d'une TCG

	Nombre
<b>Caractéristiques de la TCG</b>	
1- Primaire. Résection impossible	13
2- Récidivante. Résection impossible	18
3- Récidivante. Résection possible	6
<b>Localisation de la lésion la plus volumineuse</b>	
- Pelvis	10
- Rachis ou sacrum	4
- Poumon	9
- Membres inférieurs	8
- Membres supérieurs	5

**Tableau 4 :** Caractéristiques générales des tumeurs à cellules géantes (TCG) traitées par denosumab dans l'étude ouverte de Thomas et coll.<sup>(9)</sup>.

maligne (2 cas), raisons indépendantes de l'essai (2 cas). La brève durée de l'étude ne permet pas d'apprécier l'impact des doses administrées sur la fréquence de l'ostéonécrose de la mâchoire non observée durant ces 25<sup>èmes</sup> semaines. Ainsi le denosumab pourrait constituer un traitement ou une thérapeutique adjuvante avant et/ou après chirurgie des TCG. Des données supplémentaires devront confirmer ces premiers résultats intéressants, répondre à la question de la durée du traitement, d'autant que les auteurs signalent 1 cas de nouvelles localisations pulmonaires 8 mois après arrêt du traitement, et évaluer plus avant la tolérance. D'un point de vue plus conceptuel, le mode d'action du denosumab explique clairement la réduction du contingent de cellules géantes mais plus difficilement la constatation histologique du remplacement du stroma initial par un tissu moins cellulaire contenant du tissu ostéoïde bordé de cellules exprimant RANKL.

## Perte osseuse induite par les traitements oncologiques

L'intérêt du denosumab dans la cadre de la pathologie néoplasique ne concerne pas uniquement l'os métastatique et s'étend à la perte osseuse induite par les traitements à visée oncologique, en particulier les anti-aromatases et les thérapeutiques anti-androgéniques.

### Anti-aromatases

L'essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle de référence publié en 2008<sup>(16)</sup> puis re-analysé en 2009<sup>(17)</sup> évalue versus placebo et sur une durée de 24 mois l'efficacité et la tolérance du denosumab (60 mg SC tous les 6 mois)

	12 mois	24 mois
Rachis lombaire	5.5%	7.6%
Hanche totale	NS	4.7%
Col fémoral	NS	5.9%
Trochanter	NS	5.9%
Radius proximal	NS	6.1%

Toutes les différences s'avèrent statistiquement significatives ( $p < 0.0001$ ), même pour les valeurs d'amplitude non spécifiée (NS).

**Tableau 5 :** Essai denosumab versus placebo au cours du cancer du sein traité par anti-aromatase<sup>(10,11)</sup>. Différence de pourcentage de changement de DMO entre le denosumab et le placebo en différents sites à 12 et 24 mois.

chez 252 femmes âgées en moyenne d'environ 60 ans, atteintes d'un cancer du sein récepteur hormonal positif non métastasé, préalablement traitées par chirurgie et/ou radiothérapie et chimiothérapie, dont le T-score lombaire ou fémoral (hanche totale ou col) est compris entre - 2.5 et - 1 et recevant, outre une supplémentation vitamino-calcique, un inhibiteur de l'aromatase. Les résultats (**Tableau 5**) démontrent l'efficacité du denosumab sur la densité minérale osseuse (DMO) lombaire (critère principal à 1 an), fémorale et radiale à 12 et 24 mois. A 24 mois, les pourcentages de patients dont la DMO lombaire augmente de plus de 3% et 6% atteignent respectivement 80% et 50% sous denosumab et 13% et 6% sous placebo. Ces résultats s'avèrent indépendants de la durée et de la nature, stéroïdienne (exemestane) ou non (anastrozole ou letrozole) de l'anti-aromatase, de l'existence ou non d'un traitement préalable par tamoxifène, de l'ancienneté de la ménopause et du T-score initial. Ainsi, comme les BP, le denosumab prévient la perte osseuse induite par ce traitement hormonal adjuvant mais il n'existe pour les premiers comme pour le second aucune démonstration de leur effet antifracturaire dans ce cadre.

### Thérapies anti-androgéniques

L'évaluation de l'intérêt du denosumab à la même dose de 60 mg SC tous les 6 mois dans la prévention de la perte osseuse induite par la carence androgénique repose sur un essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle versus placebo<sup>(18)</sup> mené chez 1468 hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastasé traité par orchidectomie bilatérale ou analogues du Gn-RH et supplémentés en calcium et vitamine D. L'inclusion suppose un âge de plus de 70 ans ou, dans le cas contraire, un T-score lombaire ou fémoral (hanche totale ou col) inférieur à - 1 ou une fracture ostéoporotique. A l'entrée dans l'étude, 83% des malades inclus dépassent l'âge de 70 ans, 20% à 25% présentent un tassement vertébral, 15% un T-score inférieur à -2.5 ; la durée moyenne du traitement anti-androgénique est d'environ 20 mois, les T-scores lombaire et fémoral moyen des 2 groupes oscillent entre - 0.5 et - 0.9.



Au terme des 36 mois de l'étude, la différence de pourcentage de changement de DMO atteint 6.7% pour le rachis lombaire (critère principal), 3.9% au col fémoral, 4.8% à la hanche totale et 5.5% au radius proximal, toutes différences significatives ( $p < 0.001$ ) en faveur du denosumab. Cette efficacité est comparable dans la population globale et dans les sous-groupes constitués sur l'âge, la présence de fractures prévalentes, la DMO initiale et les taux sériques du C-télopeptide et de la phosphatase alcaline tartrate-résistante 5b. Elle est plus ample pour les valeurs les plus élevées de ces 2 derniers marqueurs sériques<sup>(19)</sup>.

De façon plus importante, le traitement par denosumab permet une diminution significative de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales radiographiques à 12, 24 et 36 mois qui, à ce terme, est chiffrée à 62% (RR : 0.32 ; CI95% : 0.19-0.78 ;  $p = 0.006$ ), et de pourcentages de cas de survenue de plusieurs

fractures (denosumab : 0.7% ; placebo : 2.5% ; RR : 0.28 ; CI95% : 0.10-0.74 ;  $p = 0.006$ ). En revanche, il n'est observé à 3 ans aucune différence significative entre les 2 groupes en termes de fracture quel qu'en soit le site (denosumab : 5.2% ; placebo : 7.2%). Ainsi, comme le toremifène, SERM testé dans cette indication, le denosumab diminue l'incidence des fractures vertébrales chez les patients atteints de cancer de la prostate et soumis à une carence androgénique, donnée non établie à l'heure actuelle pour les BP.

A noter, comme dans l'essai précédent, la bonne tolérance du traitement testé, tant au plan des infections sévères que de la progression néoplasique, et l'absence d'apparition d'anticorps anti-denosumab. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- 1- Guise T. Examining the metastatic niche targeting the microenvironment. *Semin Oncol* 2010 ; 37suppl 2 : S2-S14.
- 2- Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone : mechanisms of bone loss. *Breast Cancer Res* 2010 ; 12 : 215-26.
- 3- Santini D, Galluzzo S, Zoccoli A et coll. New molecular target in bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2010 ; 36S3 : S6-S10.
- 4- Santini D, Perrone G, Roato I, et coll. Expression pattern of receptor activator of NFB (RANK) in a series of primary tumors and related bone metastases. *J Cell Physiol* 2010 : Sep20 [Epub ahead of print]
- 5- Roux S, Meignin V, Quillard J, et coll. RANK (receptor activator of nuclear factor-kappaB) and RANKL expression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 86-92.
- 6- Yaccoby S. Advances in the understanding of myeloma bone disease and tumour growth. *Brit J Haematol* 2010 ; 149 : 311-21.
- 7- Body JJ, Facon T, Coleman RE, et coll. A study of the biological receptor activator of nuclear factor B ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 1221-8.
- 8- Lipton A, Steger GC, Figueroa J, et coll. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4431-7.
- 9- Lipton A, Steger GC, Figueroa J, et coll. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonates therapy. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 6690-6.
- 10- Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et coll. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1564-71.
- 11- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et coll. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer : a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5132-9.
- 12- Henry D, Von Moos R, Vadhan-Raj S, et coll. A double-blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Eur J Cancer Suppl* 2009 ; 7 : 11.
- 13- Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, et coll. A randomized phase III trial of denosumab in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 185.
- 14- Roux S, Amazit L, Meduri G, et coll. RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) and RANK ligand are expressed in giant cell tumors of bone. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 210-6.
- 15- Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et coll. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone : an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 275-80.
- 16- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et coll. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4875-82.
- 17- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et coll. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer : subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 118 : 81-7.
- 18- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et coll. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 745-55.
- 19- Smith MR, Saad F, Egerdie B, et coll. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urology* 2009 ; 182 : 2670-6.



# Denosumab et ostéoporose

MARTINE COHEN-SOLAL

INSERM U 606 et université Paris-Diderot, Centre Viggo Petersen, Paris

## résumé

Le remodelage osseux, qui vise à remplacer l'os ancien par un os plus compétent mécaniquement, est caractérisé par un équilibre résorption/formation au cours duquel la masse osseuse est conservée de façon stable. L'ostéoporose a pour caractéristique une fragilité osseuse dont l'augmentation du remodelage est un des déterminants. Notamment, la carence estrogénique, la cause la plus fréquente, repose sur une perte osseuse liée à une résorption osseuse accrue. L'excès de résorption n'est pas compensé par une formation osseuse, ce qui se traduit par une balance osseuse négative. C'est la raison pour laquelle plusieurs classes thérapeutiques ciblent les ostéoclastes dont l'activité est augmentée.

## mots-clés

Denosumab  
Ostéoporose  
RANKL  
Ostéoclastes

## Physiopathologie

On sait qu'au cours de l'ostéoporose, le nombre d'ostéoclastes est augmenté ce qui traduit une augmentation de leur différenciation, mais également leur survie. Plusieurs facteurs contribuent à la fonction ostéoclastique. De nombreuses cytokines, majoritairement produites par les cellules du micro-environnement tels que les cellules stromales et les ostéoblastes, ont un rôle important dans la différenciation. Cependant, la cytokine majeure régulatrice des ostéoclastes et du remodelage est le RANK ligand (RANKL). Celle-ci induit l'engagement vers la différenciation et permet la survie cellulaire en inhibant les mécanismes d'apoptose. Les effets du RANKL sont physiologiquement inhibés par l'ostéoprotégérine, récepteur soluble produit par les mêmes cellules dont la liaison empêche la liaison du RANKL à son récepteur spécifique. Dans de nombreuses pathologies telles que l'ostéoporose où une perte osseuse est observée, la concentration locale entre RANKL et OPG résulte dans un déséquilibre de la balance et induit une augmentation de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes.

Cette découverte majeure, fondée sur des données *in vitro*, *in vivo* chez l'animal et chez l'homme<sup>(1,2)</sup> a rapidement amené à considérer le RANKL et l'ostéoprotégérine comme des cibles thérapeutiques dans l'ostéoporose<sup>(3)</sup>.

Le premier essai a consisté à l'administration d'ostéoprotégérine à des femmes ostéoporotiques qui a permis de démontrer une inhibition des marqueurs de la résorption<sup>(4)</sup>. Néanmoins, l'effet rapide était suivi d'une remontée précoce des marqueurs, évoquant alors de développement d'anticorps dirigés contre l'ostéoprotégérine. Ces résultats ont contribué à abandonner cette molécule à visée thérapeutique. Il paraissait alors logique de cibler le RANKL.

## Pharmacologie

Le denosumab (Dmab) est un anticorps humain qui possède une haute affinité et spécificité pour le RANKL. La concentration sérique emprunte la cinétique en trois phases après l'injection: concentration maximale durant 21 jours, une phase de plateau de 30 jours puis une décroissance lente jusqu'au 7<sup>e</sup> mois après l'injection<sup>(5)</sup>. Après une injection unique d'1 mg/kg, les taux sériques de phosphatase alcaline osseuse et de NTX sont diminués de 42 % à 6 mois.

Le Dmab a fait l'objet de plusieurs études qui permettent d'établir la dose efficace, le schéma de 60 mg semestriel ayant un bon effet sur les marqueurs et la densité minérale<sup>(6,7,8,9)</sup>. Seul un travail a recherché l'impact de l'arrêt du traite-

ment sur les marqueurs<sup>(9)</sup>. Après l'administration de 30 mg semestriel pendant 24 ans au cours desquels les CTX sont restés effondrés, les taux ont augmenté dans les 6 mois au dessus des taux initiaux pour redescendre rapidement à la réinjection. Le profil des phosphatases alcalines osseuses est moins marqué avec une re-ascension décalée de 6 mois. Ces résultats témoignent de l'effet rapide sur l'activité cellulaire et l'absence de rémanence de l'effet de la molécule en raison de l'absence de stockage matriciel. Ils pourraient être mis à contribution de manière utile dans le management de la maladie.

## Effet sur les fractures et les marqueurs du remodelage du denosumab

Le Dmab a fait l'objet de recherches intensives menant à de multiples essais cliniques. Nous n'aborderons que les essais de phase III. Dmab a été évalué dans 4 études importantes avec pour objectifs : la prévention ou le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, la comparaison avec un inhibiteur de la résorption de référence et enfin l'effet du switch d'un bisphosphonate vers le Dmab.

L'étude FREEDOM, étude pivot du Dmab est une étude majeure puisqu'elle porte sur l'efficacité anti-fracturaire. Il s'agissait d'une population très large incluant plus de 7868 patientes âgées de plus de 72 ans en moyenne et dont le T-score moyen était de 2.80 DS<sup>(10)</sup>. La sévérité de l'ostéoporose était faible car seules 23% des patientes avaient une fracture vertébrale prévalente. Au terme des 3 ans de 60 mg Dmab semestriel ou de placebo, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales était significativement plus faible chez les patientes qui ont reçu du Dmab que celle des patientes sous placebo (2.3% vs 7.2%), en particulier le nombre de fractures vertébrales cliniques et les tassements multiples. La réduction de l'incidence fracturaire était observée dès la première année de traitement. Le risque de fracture périphérique était également significativement diminué. Enfin, de façon plus intéressante, le Dmab a conduit à une réduction significative du risque de fracture de hanche (0.7 vs 1.2% ; RR : 0.6, IC 0.37-0.97). L'efficacité anti-fracturaire s'accompagne d'une augmentation de la densité minérale osseuse de 9.2% au rachis et de 6% à la hanche comparativement au placebo. Celle-ci est liée à l'inhibition de la résorption osseuse comme le montre la réduction des taux sériques de CTX.

Les indices biologiques de la résorption osseuse (CTX, TRAP) et de la formation (PINP, phosphatases alcalines osseuses) ont été mesurés dans un sous-groupe de 160 femmes de FREEDOM<sup>(11)</sup>. Sous Dmab, la réduction des taux de CTX s'observait dès 30 jours et précédait la réduction des indices de

la formation. Au terme des 3 ans, la diminution des taux de CTX dépendait des taux initiaux à l'inclusion. Les taux de CTX et de PINP étaient maintenus au seuil des taux avant ménopause chez 46 et 31% des patientes. Cette réponse rapide et soutenue de la résorption osseuse est en lien avec la puissance de l'effet inhibiteur. En effet, il existait une corrélation négative entre l'augmentation de la densité minérale osseuse et la réduction des indices de résorption.

Cependant, l'inhibition de la résorption osseuse n'est pas complète sous Dmab. En effet, l'analyse histologique réalisée à 3 ans chez 92 patientes issues de l'étude FREEDOM<sup>(12)</sup>. Les surfaces ostéoclastiques ont diminués de 80% et 50% des biopsies étaient dépourvues d'ostéoclaste. Toutefois, des doubles marquages étaient observés dans 19% des biopsies de patientes ayant eu du Dmab contrairement à 94% des patientes sous placebo, illustrant ainsi une activité cellulaire persistante. Aucun trouble de la minéralisation n'a été observé.

L'objectif de l'étude DEFEND était de rechercher l'effet du Dmab sur la densité minérale et la structure chez des femmes ostéopéniques<sup>(6)</sup>. Un T-score lombaire compris -1 et -2.5 DS était le principal facteur d'inclusion de 332 patientes ménopausées d'âge moyen de 59 ans. Le schéma thérapeutique était identique à FREEDOM pendant deux ans. Chez ces femmes ostéopéniques, le Dmab a induit une augmentation de la densité minérale osseuse de 6.5% au rachis, 3.4% à la hanche et 1.4% au poignet parallèlement à une réduction de 60 à 80% des marqueurs biochimiques de la résorption et de la formation osseuse. Enfin, l'analyse de la structure quantifiée par scanner au radius a permis de mettre en évidence que le gain de densité portait à la fois sur l'os trabéculaire et cortical, ce dernier gagnant en épaisseur<sup>(13)</sup>.

Le choix d'un inhibiteur de la résorption, ou le passage d'un inhibiteur vers un autre, sont des choix quotidiens pour le praticien. Ces deux questions ont fait l'objet des études suivantes.

L'étude DECIDE a comparé l'effet du Dmab semestriel à celui de l'alendronate hebdomadaire pendant un an chez 1196 femmes de 64 ans en moyenne et dont le T-score moyen était de -2.5 DS<sup>(14)</sup>. Le pourcentage d'augmentation de la densité minérale osseuse était significativement supérieur avec le Dmab qu'avec l'alendronate (5.5 vs 4% au rachis, 3.5 vs 2.6% à la hanche, 1.1 vs 0.6% au poignet). Parallèlement, les marqueurs du remodelage étaient diminués dans les deux cas avec une supériorité pour le Dmab. Néanmoins, ces différences de densité minérale ou de marqueurs ne préjugent pas d'une meilleure efficacité anti-fracturaire.

Enfin, le changement d'un inhibiteur de la résorption vers un autre peut être discuté en cas d'inefficacité. Le bénéfice de modifier un traitement par alendronate vers le Dmab a été testé au cours de l'essai STAND<sup>(15)</sup>. 504 femmes de 67 ans avaient reçu préalablement de l'alendronate hebdomadaire pendant une durée moyenne de 36 mois, ce qui justifie une

DMO moyenne de -2.5 DS au rachis et 61.8 DS au fémur. Après un an de Dmab, le gain de DMO était significativement plus élevé sous Dmab que sous alendronate (1.90 vs 1.05% au fémur, 3.03 vs 1.85% au rachis). Les marqueurs sériques CTX et PINP étaient dans des valeurs des femmes avant la ménopause chez ces patientes déjà traitées. Le Dmab permettait une baisse significative de 5% à un an. Bien que significative, une telle étude ne permet pas de conclure à une meilleure efficacité anti-fracturaire. Toutefois, l'adhérence au traitement serait meilleure avec le Dmab <sup>(16)</sup>.

## Tolérance du denosumab

La tolérance du Dmab est bonne dans tous les essais cliniques <sup>(17)</sup>. Dans l'étude FREEDOM, le même nombre d'effets secondaires étaient rapportés dans le groupe Dmab que dans le groupe placebo. Les effets secondaires rares rapportés, chez au moins 2% des patients, étaient les signes cutanés comme un eczéma ou des chutes. Chez moins de 0,1% des patients, les cellulites dont les érysipèles étaient significativement plus nombreux

(12 vs 1). Leur signification est encore inconnue. Dans l'étude STAND, les effets secondaires étaient répartis équitablement, aucune pathologie cutanée n'a été rapportée et les infections non significativement différentes.

Le risque d'infection sévère avait déjà été rapporté dans plus d'essais du Dmab, notamment FREEDOM. Le risque relatif est modérément accru à 1.25, mais avec un intervalle de confiance large de 1-1.59 <sup>(17, 18)</sup>. Enfin, une ostéonécrose de la mâchoire a été décrite au cours des essais « ostéoporose » chez une patiente avec de multiples facteurs de risque de nécrose <sup>(19)</sup>.

En conclusion, en ciblant de manière spécifique le facteur principal de régulation du remodelage osseux, le Denosumab est une biothérapie originale et spécifique de la résorption osseuse. Il a montré son efficacité sur la réduction du risque fracturaire au rachis et sur les sites périphériques chez des femmes ostéoporotiques. La facilité d'utilisation et l'absence d'effets secondaires en font un traitement d'avenir important. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

- Walsh MC, Choi Y. Biology of the TRANCE axis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Jun-Aug;14(3-4):251-63.
- Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*. 1999;20(3):345-57.
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008 Apr;29(2):155-92.
- Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001 Feb;16(2):348-60.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1059-66.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2149-57.
- Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA; AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res*. 2007;22(12):1832-41.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006 23;354(8):821-31.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43(2):222-9.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adams S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65.
- Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, Reid IR, Resch H, Siris E, Uebelhart D, Wang A, Weryha G, Cummings SR. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2010 Sep 13. [Epub ahead of print]
- Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese MA, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman RB, San Martin J, Ominsky MS, Dempster DW; Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res*. 2010 Oct;25(10):2256-65.
- Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, Kivitz AJ, Fuerst T, Wang H, Austin M, Libanati C. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2010 Jul;47(1):131-9.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J. Bone HG. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec 14:1-34.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilestol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010 Jan;25(1):72-81.
- Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lilestol M, Moffett AH, Borenstein J, Satram-Hoang S, Yang YC, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S; on behalf of the DAPS Investigators. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int*. 2010 sous presse
- A Toulis K, D Anastasilakis A. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int*. 2010 Nov;21(11):1963-4.
- Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG et al (2009) Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res* 41(10):721-729.
- Pageau SC. Denosumab. *MAbs*. 2009 May-Jun;1(3):210-5.
- Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May;68(5):959-63.

# Avant-propos

BERNARD CORTET

## ASBMR 2011 : les points forts

**L**e 33<sup>ème</sup> congrès de l'ASBMR s'est tenu à San Diego du 16 au 20 Septembre 2011. Indéniablement, ce congrès est le plus riche en matière d'informations apportées dans le domaine des ostéopathies en général et plus particulièrement de l'ostéoporose.

Les données thérapeutiques avec une incidence pratique à cours terme ont été un peu moins nombreuses cette année que les autres années. Cependant, de nombreux travaux permettant une meilleure identification des facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures ont été présentés au cours de cette 33<sup>ème</sup> édition.

Par ailleurs, des données préliminaires concernant de nouvelles cibles thérapeutiques ont également fait l'objet d'un certain nombre de communications.

Je tenais tout particulièrement à remercier, comme chaque année, nos fidèles rédacteurs : Véronique Breuil, Isabelle Legroux-Gerot, Gauthier Morel, Eric Toussiro et Marie Vandecandelaere. Ils ont sélectionné pour vous les communications les plus intéressantes qui vous permettront d'appréhender la pathologie osseuse sous un jour nouveau.

## Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

► Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

### Règlement :

- ☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé  
☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | Cryptogramme : | | | | |

Signature :

## Réflexions Rhumatologiques



### Créditez votre FMC : Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

**Bulletin à retourner à :**  
JBH Santé,  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée

## L'essentiel commenté

VÉRONIQUE BREUIL (CHU Nice), BERNARD CORTET (CHRU Lille),  
ISABELLE LEGROUX-GEROT (CHRU Lille), GAUTHIER MOREL (CH Valenciennes),  
ERIC TOUSSIROT (CHU Besançon) ET MARIE VANDECANDELAERE (CH Lomme)

### ■ Les points clefs du fondamental

#### > L'autophagie des ostéocytes diminue avec l'âge et la suppression de l'autophagie des ostéocytes induit une diminution de la densité minérale osseuse

(Présentation orale, abstract 1039 : H Zhao et al. Arkansas, USA)

A l'état basal, l'autophagie est un système de nettoyage de la cellule permettant la destruction de matériaux endommagés. Elle peut être induite par des stress (privation de nutriments, infection, hypoxie), devenant alors soit un système de survie (les matériaux endommagés sont dégradés et recyclés pour permettre à la cellule de se nourrir et résister au stress), soit un système de mort si le stress dure trop longtemps. L'autophagie joue un rôle important dans la viabilité et les fonctions des cellules à durée de vie longue (Mizu Shima *Nature* 2008) ; or la viabilité des ostéocytes diminue avec l'âge (Almeida *JBC* 2007).

Dans le travail présenté ici, les auteurs ont d'abord vérifié dans 2 souches différentes de souris (DBA/2 et C57BL/6) qu'avec l'âge (souris 20 mois vs 6 mois), dans l'os cortical, les ARNm de molécules de l'autophagie diminuaient et que l'ADN mitochondrial (débris non

éliminés par l'autophagie) s'accumulait, suggérant un déclin de l'autophagie des ostéocytes avec l'âge. Ils ont ensuite évalués les effets d'une inhibition de l'autophagie dans les ostéocytes en utilisant un modèle de souris dans lequel ATG7, protéine de l'autophagie, a été inactivée uniquement dans les ostéocytes (Dmp1-Cre-ATG7). L'analyse de ces souris mutées montre un profil identique aux souris âgées normales : diminution de la densité minérale osseuse corticale et trabéculaire, augmentation de la porosité corticale, diminution du taux de formation osseuse, de l'épaisseur des travées et du MAR (*mineralization apposition rate*), et ce en l'absence de différence de poids entre les souris mutées et normales. Ce travail suggère un rôle important de l'autophagie dans le processus de vieillissement du tissu osseux.

> Un traitement par RNAi antiCKIP-1 stimule la formation osseuse dans un modèle d'ostéoporose post-ménopausique chez la rate âgée (Présentation orale, *Young investigator award*, abstract 1026 : B Guo et al. Hong Kong, Chine)

Le gène *Casein kinase-2 interacting protein-1* (CKIP-1), mis en évidence récemment, régule négativement la

formation osseuse sans effet sur la résorption, contrairement à la PTH. Cette équipe a isolé un siRNA spécifique de CKIP-1 ayant une grande efficacité à inhiber ce gène ; les souris chez lesquelles le gène est invalidé ont une masse osseuse très élevée. Cependant, le gène étant présent dans de nombreux tissus, les auteurs ont également développé un système de liposome (DSS)6-liposome) permettant de délivrer spécifiquement dans l'os ce siRNA, avec une bonne tolérance sur le plan immunitaire et un effet inhibiteur de 14 jours.

Chez la rate ovariectomisée, l'administration IV de 3.5 mg/kg tous les 15 jours pendant 6 semaines du siRNA CKIP-1 – DSS6 (vs groupe placebo et vs groupe sham non ovariectomisé) d'une augmentation de la formation osseuse, d'une amélioration significative de tous les paramètres de micro-architecture osseuse (avec une épaisseur des travées comparable aux souris non ovariectomisées) et d'une amélioration de la résistance osseuse. Ce très beau travail est accepté dans la prestigieuse revue *Nature Medicine*. ■



## ■ Marqueurs biologiques et os

▶▶▶▶▶

### Inflammation et risque de fractures chez l'homme

#### > Inflammation et risque fracturaire au rachis et à la hanche chez l'homme (Cauley J, 1019)

Il est connu que l'inflammation est associée à une stimulation du remodelage osseux. Les relations entre inflammation et risque fracturaire chez l'homme âgé ont été peu étudiées. Cette étude s'est intéressée à cette question en utilisant les données de la cohorte MrOS (âge moyen 73,8 ans). Les cytokines (IL-1, TNF $\alpha$ , CRP ultra sensible, récepteurs solubles de l'IL-6 et du TNF $\alpha$ ) ont été mesurées à l'inclusion et les patients suivis sur une période moyenne de 7 ans. L'analyse multivariée mettait en évidence une relation entre le risque de fracture au rachis (fractures cliniques) et au col avec des valeurs élevées de TNF $\alpha$  et de ses récepteurs solubles ainsi qu'avec les taux d'IL-6 (Tableau 1). Inversement, les taux d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, corrôlaient négativement avec le risque de fracture. **Les cytokines pro-inflammatoires (TNF et IL-6) sont donc associées au risque de fractures chez l'homme.**

> Une seconde analyse (Moverare Skrtic S, 1021) portant sur la cohorte MrOS Suède trouve des résultats équivalents avec la CRP ultra sensible (CRPus): après ajustement (notamment pour la densité minérale osseuse-DMO), le hazard ratio (HR) pour le risque de

(toutes) fractures était de 1,54 [IC95% : 1,25-1,89] pour les sujets ayant une CRPus dans le quartile le plus élevé comparativement aux quartiles bas. Cette association CRPus et risque de fractures était surtout notée au rachis (HR : 1,73 [1,20-2,48]). **Cette relation inflammation et risque fracturaire correspond à un indice de mauvais état de santé.**

▶▶▶▶▶

### Relations entre la natrémie, la masse osseuse et musculaire

> L'hyponatrémie est une anomalie biochimique fréquente chez le sujet âgé. Une natrémie < 130 mmol/L a des conséquences sur le risque de chute et donc de fractures ostéoporotiques. Dans un modèle de rat avec syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, il existe une perte osseuse. L'hyponatrémie stimule les ostéoclastes, la résorption osseuse et le stress oxydatif. L'hyponatrémie chez l'animal induit une baisse de la DMO au rachis et au fémur. Elle induit également une perte de la masse musculaire ainsi qu'une cardiomyopathie. Ces résultats justifient que l'on s'intéresse d'un peu plus près au **ionogramme sanguin** de nos sujets ostéoporotiques à la recherche d'une hyponatrémie chronique.

▶▶▶▶▶

### Ostéonécrose et marqueurs biologiques

> Pas de nouveauté concernant le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) sous bisphosphonates (BPP).

Une étude rétrospective coréenne (Kwon TG, MO418) a examiné les valeurs des marqueurs du remodelage osseux (CTX, ostéocalcine, phosphatase alcaline osseuse) et inflammatoires (VS et CRP) chez des patientes ayant développé une ONM (N=55) comparativement

à des patientes sous BPP sans ONM (N=85). Aucune différence n'était observée entre les 2 groupes de sujets, que ce soit lors du diagnostic de l'ONM ou à distance. Seuls les paramètres inflammatoires étaient augmentés lors du diagnostic d'ONM. Le CTX n'était pas corrélé à la sévérité (stade ou caractère invasif) de l'ONM. **Les marqueurs du remodelage n'ont donc pas d'intérêt dans le diagnostic ou suivi ainsi que le pronostic de l'ONM.**

> En revanche, il a été mis en évidence que l'alpha 2 macroglobuline pourrait être un marqueur de l'ostéonécrose de la tête fémorale (ONTF) (Carli A, MO475): dans un modèle animal d'ONTF cortico-induite, l'alpha 2 macroglobuline s'élevait au fur et à mesure du traitement cortisonique comparativement aux animaux recevant un placebo. Les ONTF étaient documentés par tomodensitométrie. **L'alpha 2 macroglobuline pourrait donc être un marqueur biologique de l'ONTF, notamment à un stade précoce.**

▶▶▶▶▶

### Sclérostine

> La sclérostine produite par les ostéocytes régule négativement la formation osseuse en inhibant la voie Wnt. Ce marqueur a été évalué dans des pathologies osseuses avec remodelage accéléré comme la maladie de Paget ou avec formation osseuse comme les métastases osseuses condensantes d'origine prostatique (Yavropoulou M, 1102). Comparativement à des sujets sains, **la sclérostine circulante était augmentée dans le Paget et les métastases osseuses.** La sclérostine corrôlait avec l'âge et le marqueur de formation P1NP, mais pas avec le CTX. Cependant, les valeurs de sclérostine circulante ne différaient pas entre ces 2 pathologies osseuses.

> Dans une autre étude, la sclérostine circulante a été mesurée chez 190 sujets sains d'un âge moyen de 65 ans et

Cytokine	Q1	Q2	Q3	Q4	
TNF $\alpha$	réf	3,33 [1,4-8,0]	2,41 [1,0-6,0]	2,6 [1,1-5,9]	Risque de fractures au col
IL-6	ref	1,28 [0,5-3,2]	1,63 [0,7-4,0]	2,22 [0,9-5,6]	
TNF $\alpha$	ref	1,52 [0,7-3,6]	2,25 [1-5,1]	2,33 [1,1-5,1]	Risque de fractures au rachis
IL-6	ref	1,37 [0,7-3,9]	1,52 [0,7-3,2]	1,94 [0,9-4,1]	

Tableau 1 : Hazard ratio [intervalle de confiance-IC- à 95%] du risque de fracture au rachis ou au col fémoral selon le quartile des cytokines (d'après Cauley J, 1019)(Ref: valeur de référence)

corrélée à la DMO au corps entier, au rachis, col fémoral et aux paramètres micro-architecturaux (mesurés par scanner HR-pQCT) (*Durosier C, SA0393*). La sclérostine circulante corrélait avec la DMO corps entier chez les hommes et femmes, à l'épaisseur corticale, le volume trabéculaire osseux et le nombre de travées. Elle corrélait également avec la DMO au rachis. Ces relations étaient surtout notées avec la densité osseuse et perdaient de leur valeur pour les paramètres architecturaux après ajustement pour la masse osseuse, suggérant **une relation entre sclérostine et masse osseuse plus qu'avec la structure osseuse**.

> Les relations entre densité osseuse et sclérostine circulante sont confirmées dans une autre étude (*Mirza F, SU 410*). 100 femmes ménopausées (âge 45 à 95 ans) ont été évaluées sur le plan densitométrique et biologique (stéroïdes sexuels, marqueurs du remodelage osseux). La sclérostine corrélait positivement avec l'âge. Après ajustement pour l'âge, l'indice estrogénique et la PTH, la sclérostine corrélait positivement avec la DMO au rachis ( $r = 0,386$ ,  $p = 0,001$ ), la DMO à la hanche totale ( $r = 0,437$ ,  $p < 0,001$ ) et la DMO corps entier ( $r = 0,461$ ,  $p < 0,001$ ). En revanche, il n'y avait pas de relation avec les marqueurs osseux, résorption ou formation.

#### > Relations entre sclérostine circulante et risque de fracture de hanche chez les femmes (*Arasu A, SA411*)

La sclérostine circulante a été mesurée chez 228 femmes ayant présenté une fracture de l'extrémité supérieure du fémur et 227 femmes sans fracture. Ces femmes sont issues de la cohorte SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*). Après ajustement (sur la DMO du col fémoral, l'âge, l'indice de masse corporelle - IMC -, la prise d'estrogènes), les taux de sclérostine circulante étaient associés au risque fracturaire : hazard ratio 4<sup>ème</sup> vs 1<sup>er</sup> quartile : 3,4 [IC95% :

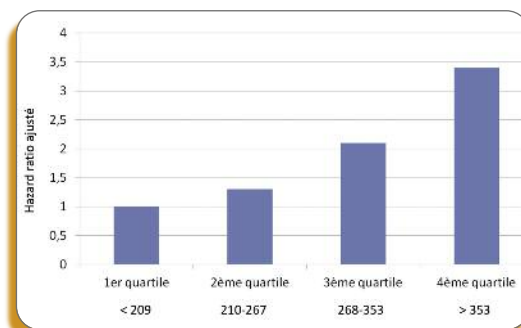
1,7-7]. (*Figure 1*). Ces résultats s'appliquaient pour les fractures du col et intertrochantériennes. **La sclérostine circulante est donc associée au risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur**.

#### >>>> Périostine

> La périostine, un marqueur spécifique de la corticale osseuse (*Bonnet N, SU0113*). Il s'agit d'une protéine matricielle exprimée dans le périoste et les ostéocytes et qui régule l'expression du gène Sost. Les animaux déficients en périostine ont une masse osseuse abaissée et une réponse de l'os diminuée aux contraintes mécaniques et à la PTH. Les effets de l'ovariectomie, de l'administration de PTH ou d'androgènes sur la périostine ont été analysés dans cette étude. La PTH entraînait une augmentation de l'expression de l'ARNm de la périostine. L'ovariectomie n'influait pas les taux circulants de périostine, alors que les androgènes réduisaient ses taux. En histomorphométrie, la périostine corrélait avec certains marqueurs de la corticale osseuse. **La périostine pourrait donc être un marqueur de l'activité de formation du périoste**.

#### >>>> Cystatine

> La cystatine est un marqueur de la fonction rénale et est élevée en cas d'insuffisance rénale. Les relations entre **le risque de fracture de hanche et les taux de cystatine** ont été analysées dans cette étude (*Ensrud K, 1023*) portant sur la cohorte SOF, et comportant 300 femmes avec une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Après ajustement pour l'âge et l'IMC, les taux de cystatine corrélaient avec le risque fracturaire (4<sup>ème</sup> quartile vs 1<sup>er</sup> quartile : risque x 1,8). Après ajustement pour d'autres facteurs de risque de fractures, cette élévation du risque fracturaire persistait. Ainsi, les femmes



*Figure 1 : Sclérostine circulante (pg/ml) et Hazard Ratio ajusté du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les femmes (d'après Arasu A, SA411).*

	1er quartile	2ème quartile	3ème quartile	4ème quartile	P
Modèle ajusté sur âge et IMC	1	1,5 [1,0-2,2]	1,4 [1,0- 2,1]	1,8 [1,2- 2,8]	0,009
Modèle ajusté sur risque de chute, mauvais état de santé, pathologie cardiovasculaire et DMO au col	1	1,4 [0,9-2,1]	1,3 [ 0,9-2,0]	1,6 [1,1 – 2,6]	0,06

*Tableau 2 : Association entre les taux circulants de cystatine et le risque de fracture de hanche (Hazard Ratio selon le quartile de cystatine [IC 95%]) (d'après Ensrud K, 1023).*

avec un dysfonctionnement rénal évalué par le taux de cystatine ont une augmentation du risque de fracture (*Tableau 2*).

#### ■ Effets osseux des médicaments

##### > Risque de fracture de hanche et prise récente de diurétiques (*Berry S, SA 0380*)

La relation entre la prise de diurétiques et le risque de fracture de hanche est controversée.

Cette relation a été analysée à partir d'une base de données médicale au Royaume Uni incluant 28 707 personnes. Les fractures de hanche étaient identifiées selon le code diagnostique. La prise récente de diurétiques (datant de moins de 3 mois) a été recherchée dans cette base de données avec une analyse portant sur une période de 7 jours avant la fracture et une période contrôle de

30 jours. La population de fractures de hanche était âgée de 85 ans et principalement féminine. L'Odd Ratio pour le risque de fracture de hanche dans la semaine qui suit une nouvelle prescription de diurétiques de l'anse comparativement à la période contrôle était de 1,8 [IC 95% : 1,2-2,8].

Ce risque n'était pas observé avec les autres diurétiques ou une autre classe médicamenteuse (inhibiteurs enzyme conversion). Ces données indiquent donc **une relation entre prescription récente de diurétiques (de l'anse) et risque de fracture de hanche**, probablement expliquée par des symptômes d'urgence mictionnelle et un risque de chute augmenté.

#### > Inhibiteur de l'enzyme de conversion et densité minérale osseuse (Rianon N, SU450)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont **des effets bénéfiques sur le plan osseux**. La relation entre la prise des IEC au long cours (4 ans) et la DMO au col fémoral a été analysée chez les hommes participant à l'étude *Health Aging and Body Composition* (health ABC). L'analyse a été ajustée sur un certain nombre de facteurs confondants (IMC, tabac, race, diabète, corticothérapie, apport vitamino-calcique ...). L'analyse a été réalisée après 5 et 10 ans de suivi. La population examinée à 10 ans était âgée de 83 ans. 23% utilisaient des IEC. A 10 ans, la DMO fémorale était plus élevée de 0,039 g/cm<sup>2</sup> dans le groupe utilisateur d'IEC vs le groupe non utilisateur. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de relation entre la perte osseuse annuelle fémorale et la prise d'IEC.

#### > Prescription d'anticonvulsif de nouvelle génération et densité minérale osseuse (Lee R, SU 385)

Des traitements anticonvulsifs de nouvelle génération sont maintenant disponibles et utilisés entre autre dans

les douleurs neuropathiques ou chroniques : levetiracetam (Keppra®) et lamotrigine (Lamictal®). Les effets osseux de certains anticonvulsifs sont connus (phénobarbital, phénytoïne).

Une étude rétrospective a été réalisée pour déterminer les effets osseux de ces nouvelles molécules et ceux de la gabapentine (Neurontin®). Tous les sujets d'un centre médical ayant bénéficié d'une exploration densitométrique entre 2006 et 2010 ont été inclus. La prise des anticonvulsifs dans les 10 années précédant la mesure densitométrique a ensuite été analysée. Les nouveaux traitements les plus fréquemment prescrits étaient le lamotrigine et la gabapentine ainsi que le phénobarbital. La prise de ces nouvelles molécules était associée à un risque moindre d'ostéopénie ou d'ostéoporose à la hanche (OR : 0,72 ; IC95% : 0,57-0,92) et au rachis (OR : 0,74 ; IC95% : 0,58-0,95).

**Ces nouvelles molécules seraient donc protectrices vis-à-vis de la DMO.**

### ■ Ostéoporoses secondaires et translationnel, et autres ostéopathies

▶▶▶▶

#### Pathologies cardiovasculaires et risque fracturaire

#### > Les antécédents d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral sont prédictifs de fracture (Landin-Wilhelmsen K, MO357)

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une population suédoise analysant les relations entre les antécédents cardiovasculaires et les fractures, avec un suivi sur 13 ans. 26% de ces sujets développaient des fractures. Les facteurs prédictifs de fractures étaient l'infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une pathologie cardiovasculaire, l'inactivité physique et la prise d'antidiabétiques oraux et d'anxiolytiques.

#### > Transplantation cardiaque et pulmonaire et risque fracturaire (Hariman A, SU359)

La transplantation d'organes est de façon générale délétère sur le plan osseux. Une prévalence de complications fracturaires de l'ordre de 35% avait été notée dans les années 1990 après greffe cardiaque et pulmonaire. Il semble que **cette fréquence soit en diminution du fait d'un apport vitamino-calcique et de la prescription d'agents anti-résorptifs**.

Une analyse rétrospective portant sur 210 greffes pulmonaires et 105 greffes cardiaques retrouvait 8% de complications fracturaires post transplantation, avec une diminution progressive du risque au fur et à mesure du temps. Le délai médian de survenue de la fracture était de 8 mois pour les transplantés du poumon et de 12 mois pour les greffés cardiaques.

Les complications fracturaires post transplantation cardiaque/pulmonaire sont donc en diminution, témoignant d'une meilleure prise en charge et prévention osseuse.

▶▶▶▶

#### Pathologies inflammatoires et os

#### > Adipocytokines et densité osseuse dans la polyarthrite rhumatoïde (Sugioka Y, SU0178)

Les relations entre les adipocytokines, l'inflammation et la masse osseuse sont complexes. Cette étude cas- témoins japonaise a évalué les taux circulants des adipocytokines (leptine, adiponectine) et la DMO (corps entier, rachis, composition corporelle) de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) (N=208) comparativement à des témoins (N=205).

Les taux de leptine et d'adiponectine étaient plus élevés chez les PR que les témoins. De même pour la masse grasse alors que la masse maigre et la DMO au rachis étaient diminuées. L'adiponectine

corrélait négativement avec la DMO au rachis thoracique, alors que la leptine corrélait uniquement avec la masse grasse. **La leptine semble donc être un marqueur de composition corporelle (indice d'adiposité) à l'inverse de l'adiponectine qui jouerait un rôle sur le plan osseux**, peut être par ses actions pro-inflammatoires.

#### > Trabecular bone score et maladies autoimmunes (Koumakis E, MO034)

La PR mais également la sclérodémie systémique (ScS) sont associées à une perte osseuse. La DMO et le trabecular bone score (TBS), reflet de la micro-architecture, ont été évalués sur une série de 82 PR et 38 ScS (population uniquement féminine), la majorité de ces patientes recevant des corticoïdes. 35% des PR et 37% des ScS avaient un antécédent de fracture. La DMO et le TBS étaient plus bas dans le groupe de patientes fracturées vs celles non fracturées. 68% des patientes avaient un TBS inférieur à 1,35, seuil définissant les altérations micro-architecturales chez les femmes ménopausées. Le TBS était plus abaissé dans le groupe ScS que le groupe PR, témoignant d'altérations micro-architecturales plus marquées dans cette pathologie

#### > Perte osseuse et sclérose en plaques (Zikan V, SA326)

La sclérose en plaques correspond à une pathologie combinant plusieurs facteurs d'ostéoporose : immobilisation, corticothérapie, hypovitaminose D. Cette étude a évalué la DMO de patients atteints de SEP (90 hommes et 120 femmes préménopausées) et suivis en ambulatoire. La plupart de ces patients avaient une hypovitaminose D. En analyse multivariée, le déficit moteur et la masse maigre étaient associés à la DMO au col fémoral.

#### > Effets osseux à long terme des anti-TNF $\alpha$ dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

(Toussiot E, SU181)

Les anti TNF $\alpha$  ont des effets osseux bénéfiques dans les pathologies inflammatoires en supprimant l'inflammation. Les effets à long terme de ces agents biologiques ont été analysés dans cette étude prospective sur 2 ans.

20 patients atteints de PR ou de spondylarthrite ankylosante (SA) ont reçu pendant 2 ans un anti TNF $\alpha$  et ont bénéficié d'un suivi densitométrique et de mesures des marqueurs du remodelage osseux. La DMO au rachis et au col fémoral augmentait (+ 6,3% et + 2,4% respectivement). Les marqueurs du remodelage variaient peu pour la phosphatase alcaline osseuse et le P1NP. Le  $\beta$ CTX restait stable alors qu'il existait une élévation progressive et significative du TRAP5b (isoenzyme 5b de la phosphatase acide tartrate résistante), marqueur enzymatique ostéoclastique (Figure 2).

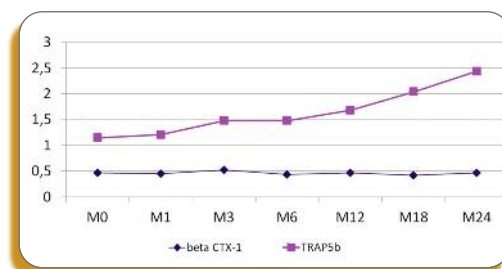
Cette élévation paradoxale pourrait traduire une augmentation du nombre d'ostéoclastes qui restent peu actifs comme en témoignent l'absence de résorption osseuse (pas d'élévation du  $\beta$ CTX) et l'augmentation de la DMO.

#### ■ Adipokines et os

##### > Adiponectine, leptine et densité minérale osseuse au col fémoral

(Barbour K, 1022)

L'adiponectine aurait des effets délétères sur le plan osseux. **Les relations entre leptine, adiponectine et masse osseuse au col fémoral** ont été analysés dans cette étude menée sur les 3075 sujets participant à l'étude Health ABC, avec un suivi sur 10 ans. Chez les femmes, la perte osseuse était plus importante chez les patientes dans le



**Figure 2 :** Evolution du bêta CTX-1 (ng/ml) et du TRAP5b (isoenzyme 5b de la phosphatase acide tartrate résistante)(U/L), marqueur enzymatique ostéoclastique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite ankylosante et traités par agent anti-TNF $\alpha$  (d'après Toussiot E, SU181).

tertile d'adiponectine le plus élevé. Cette relation était également constatée chez les hommes, mais sans valeur significative. En revanche, il n'y avait pas de relation entre perte osseuse et les taux de leptine, même après ajustement pour le sexe et l'IMC.

#### > Ghréline et masse osseuse

(Choi HJ, SA 392)

La ghréline est un peptide gastrique intervenant dans la stimulation de l'appétit. Il ne s'agit pas d'une adipocytokine mais d'un peptide s'opposant à l'action de la leptine sur le plan de l'appétit. Les effets de l'administration centrale de ghréline sur la masse osseuse ont été analysés chez l'animal.

Cette administration augmentait le poids des animaux, la DMO au rachis, et influençaient les paramètres micro-architecturaux explorés en microCT (augmentation de l'épaisseur trabéculaire). Ces effets étaient indépendants des modifications de masse corporelle, suggérant **un antagonisme de la ghréline sur la leptine au niveau osseux**. ■

**> Incidence fracturaire chez les femmes obèses**  
(Compston et al, SA 0377)

L'obésité a longtemps été considérée comme protectrice vis-à-vis du risque fracturaire. Deux travaux récents ont toutefois remis en question cette affirmation. Compston et al ont donc cherché à évaluer l'incidence fracturaire chez les femmes obèses à partir de l'étude GLOW (*Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women*), travail prospectif international avec suivi de deux ans. Parmi les 40 000 femmes retenues (23 % d'obèses) dans ce travail, la prévalence fracturaire au début de l'étude et l'incidence fracturaire à deux ans était équivalente chez les femmes obèses et non obèses. 22 % des fractures survenaient ainsi dans un contexte d'obésité. Un BMI élevé étant corrélé avec la survenue de fractures de chevilles et des membres inférieurs et inversement corrélé avec la survenue de fractures du poignet ou du bassin. Ces conclusions, au vu de l'augmentation de l'obésité dans la population générale, doivent inciter à étudier la pathogénie de ces fractures et à développer des stratégies adaptées de prise en charge.

**■ Facteurs de risques**

**> Réduction du risque de fractures chez les patients transplantés rénaux, si interruption rapide de la corticothérapie**  
(Nikkel L et al, SU 1094)

Les protocoles d'immuno-suppression à base de cortisone (CSBI) après transplantation rénale, sont associés à une perte osseuse rapide et à un taux élevé de fractures. Les nouveaux proto-

**> Quelle stratégie pour améliorer la prise en charge post-fracturaire ?**  
(Leslie W et al, SU 0355)

La prise en charge de l'ostéoporose reste largement insuffisante, y compris chez les patients venant de présenter une fracture. Entre 2000 et 2010, dans la province de Manitoba (Canada), les hommes et femmes de plus de 50 ans, ayant présenté récemment une fracture (hanche, rachis, humérus ou avant-bras), répertoriés à partir du « système d'information médicale », ont été randomisés en 3 groupes : « prise en charge classique », courrier d'information au médecin traitant (avec proposition de DMO et de prise en charge de l'ostéoporose), courrier d'information au médecin traitant et au patient. A 10 mois, l'évaluation (chez 5000 patients) portait sur la réalisation d'une DMO et/ou la mise en route d'un traitement. Dans le groupe « prise en charge classique », seuls 12 % ont bénéficié d'une DMO et/ou d'un traitement. On note une amélioration significative (et comparable) de la prise en charge ( $p < 0,001$ ) dans les 2 autres groupes avec ainsi une probabilité de bénéficier d'une DMO et/ou d'un traitement près de 3 fois plus

élevée (aOR respectivement 2,6 et 2,8 pour les groupes « courrier au médecin » et « courrier au médecin et au patient »). Cette stratégie, peu coûteuse, d'amélioration de la prise en charge démontre donc son efficacité et semble facilement pouvoir être reproduite.

**> Quelles sont les caractéristiques des femmes qui se fracturent malgré un traitement anti-ostéoporotique reçu depuis plus d'un an ?**  
(Diez-Perez A et al, SA 1024)

Ne disposant jusqu'à maintenant que de peu d'éléments de réponse, les auteurs ont tenté d'apporter des informations à partir des données de la *Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women* (GLOW). 338 femmes se sont fracturées après au moins un an de traitement anti-ostéoporotique. Comparativement avec les patientes traitées mais ne se fracturant pas, ces femmes étaient plus âgées, avaient un nombre de fractures prévalentes initial plus élevé, consommaient plus d'alcool, de cortisone et présentaient plus de co-morbidités (diabète, Parkinson, AVC...). ■

coles d'immuno-suppression avec interruption rapide de la cortisone (ECSW) limitent la perte osseuse mais l'impact en terme de fracture n'est pas connu.

Le nombre de fractures conduisant à une hospitalisation a été comparé dans les 2 groupes (CSBI, ECSW) de patients transplantés rénaux aux USA entre 2000 et 2006 (92 699 patients). En post-transplantation, le taux de fractures

conduisant à une hospitalisation était plus élevé dans le groupe CSBI que dans le groupe ECSW (3,3 versus 1,8 %,  $p < 0,001$ ). En analyse multi-variée, le protocole ECSW réduit le risque de fracture de 28 % (HR 0,72 ;  $p < 0,001$ ). D'autres études sont toutefois nécessaires pour évaluer l'impact sur le nombre de fractures traitées en ambulatoire, évidemment majoritaires.



### > Traitement de la dysplasie fibreuse (F.D.) par denosumab

(Boyce M.A. et al, SA 0031)

Les auteurs rapportent le cas d'un jeune garçon de 9 ans, ayant présenté une FD rapidement extensive du fémur droit résistant aux bisphosphonates et conduisant à l'amputation. Quelques mois plus tard, survenue d'un tableau similaire du côté gauche faisant craindre une seconde amputation. La biopsie osseuse retrouvant une surexpression de RANKL, un traitement par denosumab, pour 12 mois, est introduit pour tenter de ralentir l'évolution.

Après 3 mois de traitement : résolution de la douleur permettant l'arrêt des antalgiques et diminution des marqueurs du remodelage (phosphatases alcalines passant de 1683 à 234 U/l). Par ailleurs, l'expansion de la lésion était ralentie sous traitement (passant d'une moyenne de 4,2 % par mois avant denosumab à 1,4 % par mois sous denosumab).

### > Le diabète est un facteur de risque de fracture

(Giangregorio et al, MO 1091)

Certains travaux ont déjà suggéré une augmentation du risque fracturaire dans la population atteinte de diabète de type II. Giangregorio et al ont tenté de déterminer si le diabète constituait un facteur de risque de fracture indépendant du FRAX.

A partir d'une large base de données canadienne, 3518 patients diabétiques ont été comparés à 3685 sujets non diabétiques. Tous étaient âgés de plus de 50 ans et avaient bénéficié d'une DMO. La fréquence des fractures étaient identiques entre les 2 populations mais après ajustement pour les facteurs

influençant le FRAX, ou pour le résultat du FRAX lui-même, le diabète constituait un facteur prédictif de fractures ostéoporotiques majeures (HR 1,59 {95 % CI 1,40-1,79}). Ceci étant particulièrement marqué chez les  $\leq 65$  ans. Le FRAX sous-estimant la probabilité de survenue de fractures dans la population diabétique, ce travail suggère que le diabète soit intégré dans les prochaines versions du FRAX.

### > Fractures vertébrales lors de la pratique du yoga chez des sujets ostéopéniques

(Sinaki M et al, MO 0016)

Le yoga a un impact positif, bien connu, sur l'équilibre, la souplesse et la qualité de vie. Des cas de fractures vertébrales chez des sujets ostéoporotiques ont toutefois déjà été rapportés. Les auteurs rapportent ici la survenue de fractures et/ou de rachialgie aiguë lors de la pratique du yoga avec exercices en antéflexion, chez des sujets ostéopéniques. Si le maintien d'une activité physique reste essentielle, il est légitime de s'interroger sur l'innocuité d'exercices en antéflexion lors de la pratique du yoga chez des patients ostéopéniques ou ostéoporotiques.

### > L'insuffisance cardiaque est un facteur de risque indépendant de fractures

(Majumdar S et al, SA 1031)

Afin de déterminer si l'insuffisance cardiaque était un facteur de risque de fractures, indépendant notamment de la densité minérale osseuse, les auteurs ont utilisé un registre de sujets de plus de 50 ans, ayant bénéficié d'une DMO dans la décennie précédente. La présence d'une insuffisance cardiaque

(avant la DMO), les facteurs de risque habituels de fractures, les valeurs de densité minérale osseuse et la survenue de fractures ont été colligés.

Parmi les 45 509 sujets, 1841 étaient atteints d'insuffisance cardiaque. Ces derniers étaient significativement plus vieux, plus souvent des hommes, avaient une densité minérale osseuse à la hanche plus basse et avaient présenté plus de fractures ostéoporotiques majeures jusque là (10 % versus 5 %). La corrélation entre insuffisance cardiaque et événement fracturaire persistait après ajustement pour les facteurs de risque classiques de fractures et pour la densité minérale osseuse. **Les insuffisants cardiaques constituent donc un groupe de patients à risque de fractures facilement identifiable.**

### > Taux d'ostéoprotégérine et de RANKL chez les patients présentant une fracture de hanche dans la cohorte WHI

(Lacroix A et al, SA 1020)

Les valeurs d'OPG et de RANKL ont été mesurées dans une population de femmes (n = 400) de la cohorte WHI ayant présenté une fracture de hanche entre l'inclusion (1993-1998) et 2005, et dans une population-contrôle indemne de fractures de hanche, appariée pour l'âge et pour la prise de THS. Aucune association n'a été observée entre d'une part RANKL ou ratio OPG/RANKL et d'autre part la survenue de fractures de hanche. En revanche, les auteurs rapportent un risque de fracture de hanche 2 fois plus élevé dans le quartile supérieur de taux d'OPG (OR = 2,11 ; 1,32-3,37). **Un taux élevé d'OPG semble donc associer un risque élevé de fractures de hanche.** ■

## ■ Ostéoporose masculine

De nombreuses communications ont été consacrées cette année à l'ostéoporose de l'homme, essentiellement en termes d'évaluation du risque fracturaire.



### Evaluation du risque fracturaire

L'ostéoporose masculine est fréquente (bien que sa fréquence soit moindre comparativement à l'ostéoporose post-ménopausique). Les données épidémiologiques indiquent cependant que **parmi les hommes de plus de 50 ans, environ 15 % d'entre eux seront concernés pour les années qui leur restent à vivre par une ostéoporose**. Les facteurs de risque sont pour certains d'entre eux assez proches de ceux observés chez la femme ; néanmoins bon nombre de données de la littérature sont manquantes dans ce domaine. Par ailleurs l'outil FRAX peut être utilisé de manière équivalente chez l'homme et chez la femme. Bien évidemment les cohortes masculines sont moins nombreuses, et la question de la pertinence du FRAX dans cette population mérite donc d'être posée.

Une étude suédoise (Byberg et al. *Abstract 1240*) a évalué le risque fracturaire dans une vaste cohorte masculine. Il faut préalablement préciser qu'en Suède environ 50 % des femmes de plus de 50 ans mais 25 % des hommes seront concernés par une fracture par fragilité. 2 322 sujets de sexe masculin ont été étudiés.

Le but de ce travail était **d'évaluer la capacité de l'outil FRAX à évaluer le risque fracturaire** (qui a pu être objectivé dans cette cohorte puisqu'il s'agissait d'un travail longitudinal) et de le comparer à un outil développé par les auteurs ayant pris en considération, outre les facteurs de risque utilisés dans le FRAX, l'ensemble des comorbidités. Dans ce travail, l'outil FRAX n'expliquait qu'environ 20 % de la variabilité des fractures majeures contre environ

40 % pour l'outil développé de manière spécifique par les auteurs. La prédiction était meilleure si l'on s'intéressait uniquement aux fractures de hanche. Celle-ci était variable en fonction de l'âge de survenue de la fracture (entre 40 et 60 %). Il était cependant meilleur en prenant en considération le modèle spécifique développé par les auteurs intégrant les comorbidités. Dans ces conditions, on prédisait entre 80 et 100 % du risque de fractures de hanche. On connaît l'importance dans la population masculine de la présence d'une fracture prévalente et particulièrement d'une fracture vertébrale en tant que prédicteur d'une fracture incidente. Peu de données sont disponibles chez l'homme.

A partir de la cohorte MrOs (N = 2 034, âge moyen à l'inclusion = 73 ans), les auteurs (Black D et al. *Abstract 1 241*) ont évalué le risque de fractures vertébrales incidentes. Tous les patients ont bénéficié d'une analyse radiographique initiale.

Cette étude a confirmé l'intérêt de la densitométrie osseuse tant chez ceux ayant une fracture prévalente que chez ceux indemnes d'un tel antécédent. Comme chez la femme, le risque de fracture incidente était cependant toujours plus élevé chez ceux ayant une fracture vertébrale prévalente. Concernant la densitométrie osseuse, toute diminution d'un écart-type était à l'origine d'une multiplication du risque par 1,6 (après ajustements multiples). Chez les hommes ayant une fracture vertébrale prévalente comparativement aux autres, le risque de fracture vertébrale incidente était multiplié par 3,3 (après ajustements multiples).

A partir de cette même cohorte (MrOs), Cauley et al. (*Abstract 1019*) se sont intéressés au rôle potentiel de différentes cytokines pro-inflammatoires ainsi que de la CRP en termes de facteur prédictif du risque de fracture vertébrale et de

hanche. Le suivi moyen était de 7 ans. Les analyses ont été effectuées sur un échantillon tiré au sort comprenant 980 hommes dont 538 ont présenté des fractures incidentes représentées par 98 fractures vertébrales ayant une expression clinique et 97 fractures de hanche. Les résultats ont été analysés en quartiles. **Parmi les paramètres pertinents, les auteurs ont retenu le TNF et ses récepteurs, l'interleukine 6 mais aussi l'interleukine 10**. Globalement pour les paramètres significatifs, les hommes situés dans le quartile supérieur avaient un risque multiplié par 2 à 4 (en fonction du paramètre) comparativement à ceux situés dans le quartile inférieur. Il faut cependant préciser que la demi-vie de ces cytokines dans le sérum est très brève, alors qu'à *contrario* les récepteurs solubles sont plus stables. Dans ce travail, la CRP ultrasensible n'était pas prédictive du risque fracturaire. En revanche, dans une autre cohorte (MrOs Suède) (*Abstract 1021*), les auteurs ont démontré que la **CRP ultrasensible était prédictive du risque de fracture vertébrale cliniques**. Parmi les paramètres biologiques, certains d'entre eux apparaissent potentiellement intéressants au vu de travaux récents, il s'agit des adipokines. Ces données ne concernent pas uniquement la population masculine et plusieurs travaux ont attiré notre attention sur ce rôle potentiel des adipokines au niveau du tissu osseux.

Une étude suédoise (Johansson al. *Abstract SA0378*) a étudié différents facteurs de risque de fractures dans le cadre de la cohorte MrOs Suède. 999 hommes ont été évalués et la durée de suivi maximale était de 7,4 ans (moyenne = 5,2 ans). Parmi ceux-ci, 150 ont présenté une fracture incidente : les facteurs de risque indépendants de fractures incidentes étaient représentés par l'âge, les antécédents fracturaires, la DMO à la hanche totale mais aussi le taux d'adiponectine. Ainsi chaque

augmentation d'une déviation standard du taux d'adiponectine (après ajustements sur l'indice de masse corporelle, la DMO, l'ostéocalcine et l'insuline) augmentait le risque de fractures de 32 % (IC 95 % = 15 – 52 %).

L'analyse HSA (« Hip Structural Analysis ») a fait l'objet de nombreuses publications dans la population féminine. Certaines de celles-ci indiquent que la mesure du HSA pourrait être un élément supplémentaire susceptible de prédire le risque fracturaire (indépendamment de la DMO). Très peu de données sont disponibles dans la population masculine.

**Yerges-Armstrong et al. (Abstract 1085)** ont étudié dans le cadre d'une étude transversale l'intérêt du logiciel HSA chez les sujets ayant présenté une fracture de hanche (dans ces conditions bien évidemment l'analyse a été effectuée en controlatéral). Ainsi 41 cas ont été comparés à 688 témoins. Parmi les paramètres pertinents, les auteurs ont retrouvé : l'aire de section transversale mesurée au col fémoral, au niveau de la région intertrochantérienne et diaphysaire), le diamètre externe (mesuré aux mêmes endroits que précédemment), le module de section qui n'était significatif entre les deux groupes que pour la mesure au col fémoral et surtout au niveau de la région diaphysaire. Enfin, le « buckling ratio » (qui évalue les propriétés biomécaniques) était également significativement différent entre les deux groupes et ce quel que soit l'endroit où il était mesuré. Il faut cependant rester prudent quant aux conclusions que l'on peut tirer de ce travail dans la mesure où il s'agit d'une étude transversale et non pas longitudinale.

La micro-architecture osseuse joue également un rôle important au cours de l'ostéoporose masculine et un travail antérieur avait démontré dans ces condi-

tions l'intérêt de l'histomorphométrie osseuse. Cette technique invasive ne peut cependant pas être utilisée à grande échelle, et il était donc intéressant de connaître l'intérêt d'un outil permettant d'évaluer de manière non traumatique la micro-architecture osseuse tant au tibia qu'au radius (Extreme Scanco®).

Cette étude (**Ostertag et al., Abstract SA0400**) a donc porté sur 68 sujets ayant une ostéoporose masculine idiopathique dont 31 avaient un antécédent de fracture par fragilité osseuse. La majorité d'entre elles concernait les vertèbres (n = 22) ; les autres fractures étaient représentées par la hanche (n = 5), les côtes (n = 8), le poignet (n = 3) et l'extrémité supérieure de l'humérus (n = 2). Toutes les fractures étaient survenues après l'âge de 40 ans. De manière logique, les sujets avec antécédent fracturaire étaient plus âgés que ceux indemnes de fracture. De même la DMO à la hanche totale était plus basse en cas d'antécédent fracturaire. Parmi les différents paramètres mesurés à l'aide du Scanco®, seule la DMO volumique totale et corticale était significativement différente entre les deux groupes. De même il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres anthropométriques et les marqueurs du remodelage osseux ainsi que les stéroïdes sexuels. Enfin les paramètres micro-architecturaux n'étaient pas différents entre les sujets fracturés et ayant une ostéoporose densitométrique.

Ces résultats peuvent paraître par certains côtés un peu décevants en précisant cependant que la résolution de l'outil ne permet pas une analyse très fine de la microarchitecture osseuse et peut donc expliquer une certaine discordance entre ces résultats et ceux retrouvés en histomorphométrie.



### Ostéoporose masculine et mortalité

Comme indiqué précédemment, l'ostéoporose masculine en termes fracturaires ou densitométriques est moins fréquente que l'ostéoporose post-ménopausique. Cependant, l'ensemble des études effectuées jusqu'alors ont bien montré que les conséquences des fractures sont plus graves dans la population masculine que la population féminine. La plus extrême d'entre elles est représentée par le décès. Ceci a particulièrement bien été démontré pour ce qui concerne la fracture de hanche à travers la publication Australienne de Bliuc et al.

La même équipe (**Bliuc et al., Abstract 2259**) a dans ce travail étudié l'évolution du taux de décès par fracture de hanche dans la population masculine au cours du temps. On sait que certains de ces décès sont précoces, comme ceci a notamment été démontré en France. Néanmoins ces décès précoces ne représentent qu'une faible partie de l'ensemble des décès consécutifs à une fracture de hanche. Dans cette cohorte, 1760 hommes ont été évalués dont 342 ont présenté une fracture de hanche. Parmi les hommes ayant eu dans le cadre du suivi une 1<sup>ère</sup> fracture de hanche, 21 % vont récidiver. Par ailleurs, 39 % des hommes vont décéder suite à cette fracture dans les 5 premières années contre « seulement » 28 % dans la population féminine. Après 5 ans, les auteurs ont démontré que le taux de décès diminuait tant dans la population masculine que féminine. A 10 ans, 30 % des patients sont vivantes et n'ont pas eu d'autre fracture. La mortalité après la survenue de nouvelles fractures prédomine également dans les 5 premières années.

En prenant en considération la mortalité globale (après la fracture initiale et la seconde fracture), celle-ci est supérieure à la mortalité de la population indemne d'antécédent fracturaire

pendant plus de 10 ans après la fracture initiale. Ceci vaut dans les deux sexes, mais est particulièrement marqué dans la population masculine.

Une autre étude (cette fois-ci Norvégienne) s'est intéressée à l'effet du temps sur la surmortalité induite par les fractures de hanche dans la population masculine (*Finnes et al., Abstract 1261*). Les auteurs ont réuni les données issues de 3 cohortes. Le comparateur a été déterminé par le taux de mortalité spécifique lié à l'âge et au sexe dans la population générale d'Oslo (1978 – 2007). Deux tiers des fractures sont survenues chez les hommes de 65 à 84 ans. Dans cette tranche d'âge, la surmortalité persistait (moyenne des résultats observés sur les 3 cohortes pendant plus de 10 ans). De manière assez logique, chez les sujets âgés de plus de 85 ans, cette durée était plus brève compte tenu vraisemblablement de l'âge, de la population initiale. Enfin, pour les sujets les plus jeunes (50 à 64 ans), la durée de la surmortalité oscillait entre 3 et 9 ans en fonction des cohortes. Il faut quand même préciser que dans cette tranche d'âge les fractures de hanche étaient relativement peu nombreuses. Globalement et en accord avec les données épidémiologiques publiées notamment en France, la surmortalité était moindre pour la cohorte la plus récente comparativement aux 2 autres cohortes.

Enfin, dans la cohorte MrOs Suède (*Mellstrom D et al., Abstract FR0010*), les auteurs ont étudié **le rôle potentiel de l'adiponectine en tant que prédicteur de la mortalité**. Cette étude a permis de démontrer que le taux sérique d'adiponectine était faiblement corrélé

à l'âge ( $r = 0,14$  ;  $p < 0,01$ ). Il était de manière assez logique inversement corrélé à l'IMC ( $r = -0,24$  ;  $p < 0,001$ ) et à la masse maigre ( $r = -0,16$  ;  $p < 0,001$ ). Les hommes dont le taux sérique d'adiponectine était dans le 3<sup>ème</sup> quartile comparativement aux deux autres quartiles avaient un risque de chute plus élevé : odds-ratio : 2,6 (IC 95 % = 1,1 – 2,2) après ajustement pour l'âge. Une analyse multivariée a ensuite été pratiquée. Cette analyse a permis de conclure qu'un taux sérique élevé d'adiponectine était associé à un risque de décès. Ainsi toute augmentation d'un écart-type du taux d'adiponectine augmentait le risque de décès de 20 % (IC 95 % = 6 – 37 %).

Au total, ces différentes études ont permis d'individualiser de nouveaux facteurs de risque de fractures chez l'homme. Elles ont permis également de mieux préciser la gravité des fractures chez l'homme et plus particulièrement des fractures de hanche en tentant d'analyser les facteurs susceptibles d'expliquer dans la population masculine cette surmortalité.

#### ▶▶▶▶ Spectroscopie – IRM et risque fracturaire chez les diabétiques

L'IRM est un outil couramment utilisé en milieu rhumatologique. En ce qui concerne le tissu osseux, différentes publications antérieures ont pu montrer son intérêt en termes d'évaluation du risque fracturaire par le biais de la mesure du T2\* ou de la mesure d'un certain nombre de paramètres micro-architecturaux. Il est également possible d'effectuer à partir de l'IRM une analyse spectroscopique visant à caractériser le taux de lipides insaturés dans la moelle

osseuse. Cette analyse pourrait être un déterminant de la survenue d'une ostéonécrose de hanche. Les sujets diabétiques de type 2 ont des troubles importants du métabolisme lipidique. Par ailleurs et d'un point de vue plus général, il a également été démontré que le taux de lipides insaturés mesurés en spectroscopie IRM était significativement plus bas en cas d'ostéoporose que chez les sujets ostéopéniques ou ayant une DMO normale.

Le travail de *Patsch et al. (Abstract FR0049)* s'est intéressé à une cohorte de 22 femmes ménopausées ayant un diabète de type 2 (dont 7 avec un antécédent fracturaire). Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 32 sujets témoins dont 15 avaient également un antécédent fracturaire. Dans un 1<sup>er</sup> temps, les auteurs ont étudié la proportion de moelle graisseuse laquelle était comparable dans les 4 groupes. En revanche, le taux de lipides insaturés mesuré par cette technique était significativement diminué en cas d'antécédent fracturaire de -27,6 % chez les sujets témoins et -15,9 % chez les patients diabétiques comparativement aux sujets non fracturés. L'élément intéressant également était que la DMO était comparable en cas d'antécédent fracturaire tant chez les sujets témoins que chez les patients diabétiques.

Cette approche nouvelle nécessite bien évidemment d'autres études sur des populations plus conséquentes et de méthodologie plus rigoureuse (études longitudinales). Elle permet cependant de confirmer le rôle potentiel du tissu adipeux au cours de l'ostéoporose. ■



## ■ Thérapeutique

▶▶▶▶

### Tériparatide et parathormone

#### > Efficacité de l'administration hebdomadaire de tériparatide chez les patients ostéoporotiques

(abstract 1201, Nakamura T. et coll.)

Dans cet essai contrôlé, en double aveugle, l'objectif principal était l'évaluation des nouvelles fractures vertébrales. 578 patients japonais avec 1 à 5 fractures prévalentes et des valeurs basses de DMO lombaire ont été randomisés, recevant soit 200 UI (56,5 µg) de tériparatide administré sous forme d'une injection sous-cutanée hebdomadaire, soit un placebo.

La durée de l'essai était de 72 semaines, tous ont reçu 610 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. Le risque relatif de présenter une nouvelle fracture vertébrale dans le groupe tériparatide était diminué de 79,9% (3,1% dans groupe tériparatide, 14,5% dans groupe placebo,  $p < 0,0001$ ). A 72 semaines, l'augmentation de la DMO lombaire dans le groupe tériparatide était significative (L2-L4: +6,7% vs. 0,3% dans le groupe placebo  $P < 0,0001$ ). Même constatation sur la hanche totale (3,1% vs. 0,1%,  $P < 0,0001$ ). Présence d'une élévation de l'ostéocalcine sérique et d'une diminution des NTX urinaires dans le groupe tériparatide. Les effets indésirables à type de céphalées, nausées et malaises étaient plus fréquents dans le groupe tériparatide.

#### > Administration transdermique du tériparatide parmi une population de femmes japonaises ménopausées : tolérance et sécurité, données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

(abstract SA0417 Nakano M. et coll.)

Le développement d'un système transdermique, en évitant les contraintes liées à la sous-cutanée, pourrait améliorer l'acceptance et la compliance.

L'objectif de ce travail était d'évaluer le profil de sécurité et de tolérance, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques parmi une population de femmes saines, ménopausées. Les patientes recevaient soit une application transdermique quotidienne de 30, 50 ou 80 µg de tériparatide (système Viaderm, application de 12h), soit une injection quotidienne sous-cutanée de 20 µg pendant 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'hypercalcémie transitoire, et les réactions locales, sans différence significative selon les modes d'application. L'EVA douleur était plus faible dans le groupe transdermique. L'absorption était rapide, avec un Tmax médian de 2 heures (0,38 pour la sous-cutanée). L'élimination était également rapide avec une demi-vie de 1,65h, sans accumulation constatée à l'issue des 28 jours. Les valeurs de P1NP ont doublé par rapport aux valeurs initiales chez les femmes recevant 50 ou 80 µg par voie transdermique, et celles avec sous-cutanées. Les taux de CTx, après une diminution initiale, étaient augmentés. Ces résultats préliminaires pourraient inciter à développer un mode d'administration transdermique comme alternative aux sous-cutanées.

#### > Données histomorphométriques des patients sous tériparatide ou zolédronate (SHOTZ study) résultats à 6 mois d'un essai clinique randomisé (abstract 1203, Dempster D et coll.)

Dans cet essai comparatif, en double aveugle, les données histomorphométriques de remodelage ont été comparées chez des femmes ostéoporotiques, ménopausées recevant soit un traitement antirésorptif (5 mg annuels de zolédronate), soit un traitement anabolisant (20 µg quotidiens de tériparatide). Les biopsies osseuses, après double marquage à la tétracycline, ont été obtenues chez 58 patientes. L'objectif primaire : établir le rapport MS/BS

surface de minéralisation/ surface osseuse ainsi qu'un panel d'indices histomorphométriques obtenus à 6 mois. Dans le groupe tériparatide, les indices dynamiques d'ostéoformation (le rapport surface de minéralisation/ surface osseuse MS/BS et le taux de formation osseuse BFR) étaient significativement plus élevés. Le taux de minéralisation était également plus élevé dans le groupe tériparatide.

Chez 40% des patients sous zolédronate, le double marquage à la tétracycline n'était pas retrouvé (versus 0% dans le groupe tériparatide). Le zolédronate était responsable d'une diminution des marqueurs de résorption et de formation, à l'inverse du tériparatide. Ces divergences d'indices histomorphométriques, et notamment le taux plus élevé MS/BS dans le groupe tériparatide, témoignent des mécanismes d'action différents de ces molécules.

#### > La PTH 1-84 accélère la consolidation des fractures pelviennes chez les femmes âgées ostéoporotiques (abstract 1199, Holzer G. et coll.)

65 femmes d'âge moyen de 82,8 ans avec fracture pelvienne confirmée par RX et TDM, et une ostéoporose ont été incluses.

21 ont reçu 100 µg de PTH 1-84/jour, les 44 autres servant de groupe contrôle. Toutes ont reçu 1000 mg de calcium et 800 UI de vitamine D. Un scanner était réalisé toutes les 4 semaines jusqu'à obtention d'un cal osseux sur les radiographies de contrôle. L'amélioration fonctionnelle était appréciée par l'EVA douleur et le temps au démarrage (Timed Up and Go test). Le temps de consolidation moyen chez les femmes traitées était de 7,8 semaines versus 12,6 semaines dans le groupe non traité ( $p < 0,001$ ). A 8 semaines, toutes les fractures parmi les 21 femmes traitées par PTH 1-84 étaient consolidées, alors que seules 4 fractures sur les 44 non traitées l'étaient (soit un taux de

consolidation de 100% *versus* 9.1%;  $p < 0.001$ ). L'EVA douleur et le test au démarrage étaient améliorés significativement ( $p < 0.001$ ) par rapport au groupe contrôle; Parmi cette population de femmes âgées ostéoporotiques, la PTH 1-84 accélère la consolidation des fractures pelviennes et améliore le pronostic fonctionnel.

#### > **Traitement par téraparatide des fractures fémorales atypiques**

(abstract SA 420, Cheung A. et coll.)

L'ASBMR task force sur les fractures atypiques sous bisphosphonates recommandait récemment le recours au téraparatide dans la prise en charge des fractures atypiques chez les patients sous bisphosphonates. Néanmoins, peu de données sont disponibles sur l'intérêt du téraparatide dans la prise en charge des fractures incomplètes : meilleure consolidation? Éviction de la chirurgie? 14 femmes avec fracture atypique sous bisphosphonates au long cours (durée moyenne de 10,5 années) ont reçu un traitement par téraparatide. 11 présentaient une fracture bilatérale. Sur ces 14 femmes, une a interrompu le traitement pour effets indésirables, une est décédée, 3 ont nécessité une prise en charge chirurgicale de la fracture incomplète malgré le traitement. L'efficacité sur la douleur et la mobilité était variable. L'efficacité du téraparatide n'apparaît pas évidente sur cette étude observationnelle très limitée. Un essai contrôlé dans cette population apparaît nécessaire.

#### > **Augmentation de la solidité osseuse rachidienne et fémorale après 18 mois de traitement par téraparatide dans l'ostéoporose post-ménopausique**

(abstract 1204, Keaveny T. et coll.)

Dans cette étude ouverte incluant 30 femmes avec ostéoporose post-méno-

pausique traitées par PTH 1-34, 20 µg/j, une étude qCT a été réalisée à l'inclusion et à l'issue des 18 mois de traitement (ou lors de la visite de fin d'étude si arrêt prématuré). Les patientes ayant eu 2 QCT analysables ont été incluses (30 pour le rachis, 26 pour la hanche). La densité volumétrique a été estimée sur l'os trabéculaire, périphérique et sur la densité globale. Après traitement, la densité était significativement augmentée sur le rachis et le fémur comparativement aux valeurs initiales. Cette augmentation concernait la densité trabéculaire et périphérique sur l'analyse rachidienne, alors que sur le fémur, seule la densité trabéculaire était augmentée, sans modification de la densité périphérique.

#### > **Association téraparatide et traitement anti-résorptif après 9 mois de téraparatide en monothérapie**

(abstract FR 418, Muschitz et coll.)

L'objectif de ce travail était d'apprécier l'efficacité d'un traitement anti-résorptif associé au téraparatide lorsqu'il est introduit après le 9<sup>e</sup> mois de traitement, alors que la résorption osseuse est augmentée. 117 femmes ménopausées, ostéoporotiques recevant du téraparatide depuis 9 mois ont été randomisées en trois groupes: TPTD+ alendronate, TPTD+ raloxifène et TPTD en monothérapie. Toutes recevaient 1g de calcium et 800 UI de vitamine D par jour. A 18 mois, la DMO lombaire était significativement plus élevée dans le groupe alendronate et raloxifène, comparativement au groupe TPTD en monothérapie. Le gain de DMO fémorale était significativement plus élevé dans le groupe alendronate seul. L'augmentation des marqueurs sériques, PINP et CTX) était moindre parmi les 2 groupes sous anti-résorptifs à 18 mois, par rapport au groupe TPTD en mono-

thérapie. Les auteurs concluent sur l'intérêt de l'association au TPTD de l'alendronate lors de la seconde partie du traitement, avec un gain de DMO supérieur, qui pourrait traduire soit un meilleur équilibre entre ostéoformation et résorption, soit une optimisation de la minéralisation secondaire de la matrice osseuse nouvellement formée.

#### > **Efficacité comparée du téraparatide et du risédronate dans l'ostéoporose cortico-induite chez l'homme: résultats à 18 mois de l'essai EuroGIOPS**

(abstract FR0413, Glüer C. et coll.)

Dans cet essai, 92 hommes recevant une corticothérapie depuis plus de 3 mois (équivalent prednisone >5mg/j) et ayant un T-score < -1,5 DS ont été randomisés. 45 ont reçu 20 µg de téraparatide, et 47 patients 35 mg de risédronate/semaine, en complément de la supplémentation vitamino-calcique.

L'objectif primaire était l'augmentation de la densité volumétrique lombaire, mesurée par QCT. Parmi les patients, 39% avaient une fracture prévalente et 33% avaient déjà reçu des bisphosphonates. Un gain significatif de densité volumétrique a été obtenu dans les 2 groupes, plus marqué sous téraparatide ( $p = 0,004$ ); L'analyse microstructurale des valeurs corticales et trabéculaires (HRQCT), révélait une amélioration dans les 2 groupes par rapport aux valeurs initiales, sans différence significative selon les traitements. La rigidité et solidité vertébrale étaient augmentées dans les 2 groupes, augmentation significativement supérieure sous téraparatide. L'incidence fracturaire était moindre sous téraparatide (0%) que sous risédronate (10,6%;  $p = 0,056$ ). Le taux d'effets indésirables était similaire dans les 2 groupes.

## ■ Bisphosphonates

### > Optimisation de la réponse aux bisphosphonates avec des taux de 25 OH D > 33 ng/ml

(abstract 1137, Carmel A. et coll.)

Certaines études ont suggéré que la réponse aux bisphosphonates pouvait dépendre en partie du taux de 25 OH D circulant. L'objectif de ce nouveau travail était d'apprécier le lien entre le taux de vitamine D sérique et la réponse aux bisphosphonates.

Dans cette étude rétrospective, 210 patientes avec une ostéoporose post-ménopausique, sous bisphosphonates depuis plus de 18 mois, et ayant réalisé 2 densitométries après un intervalle minimal de 18 mois (18-60 mois), ont été analysées. Étaient considérées comme non répondeuses les patientes avec un Tscore < -3 sur la DMO de contrôle, une perte de plus de 3 %, ou la survenue d'une fracture incidente sous traitement. La moitié ont reçu de l'alendronate, un quart du risédronate et 18 % du zolédronate. Seules 47 % des femmes ont eu une réponse favorable. Le taux de 25 OH D était associé à la réponse positive aux bisphosphonates : en cas de valeurs > 33 ng/ml, le taux de réponse favorable était multiplié par 4,5 ( $p < 0,0001$ ). Chaque diminution du taux de 1 ng/ml induisait une diminution du taux de réponse de 5 %. Ce seuil de 33 ng/ml est supérieur au seuil recommandé dans la population générale.

**Les auteurs en concluaient que l'optimisation de certains traitements pourrait justifier des taux supérieurs de vitamine D à ceux habituellement requis.**

### > Détection précoce des lésions corticales externes dans les fractures atypiques sous trochantériennes par les clichés densitométriques

(abstract 1138, Kyu Hyun Yang et coll.)

Les clichés de hanche obtenus par densitométrie pour le calcul de DMO peuvent être utilisés pour le dépistage de lésions de la corticale externe du fémur proximal, avant la survenue d'une fracture atypique chez les patients sous bisphosphonates. Dans cette étude, les auteurs ont étudié les dossiers de 46 femmes avec fracture atypique et analysé rétrospectivement les 52 clichés densitométriques de hanche réalisés avant la fracture. La durée moyenne des traitements par bisphosphonates était de 5,9 années, la grande majorité des patientes étant sous alendronate.

Sur les 33 clichés homolatéraux, un épaississement diffus de la corticale externe était retrouvé dans 10 cas. Dans 20 cas, il s'agissait de modifications localisées de la corticale externe, soit sous forme d'un cal périosté externe, soit sous forme d'un cal de la médullaire interne, soit l'association des deux. Sur les 3 images négatives, deux d'entre elles n'incluaient pas le siège de la fracture sur le cliché. La durée moyenne entre la date de réalisation de la densitométrie et la survenue de la fracture était de 14,3 mois.

Des douleurs prodromiques ont été retrouvées chez 42 % des patientes. Le Tscore moyen sur la hanche était à -1,2. Sur les 19 clichés controlatéraux à la fracture analysables, un épaississement diffus de la corticale était observé dans 9 cas, des anomalies focales dans 2 cas. Les clichés étaient normaux dans les 8 derniers cas. Le rendement prédictif des lésions fracturaires était nettement supérieur ( $p < 0,001$ ) lors de l'analyse des clichés homolatéraux. Par cette étude, les auteurs incitaient à une vigilance accrue sur l'observation de ces modifications de la corticale fémorale externe, visibles sur les contrôles densitométriques des patients sous bisphosphonates. Cette reconnaissance des lésions corticales permettrait de

limiter le risque de survenue de fractures atypiques par la prise de mesures nécessaires. Cette vigilance est d'autant plus importante chez les patientes avec des douleurs fémorales prodromiques.

### > Réduction des fractures vertébrales incidentes chez les hommes ostéoporotiques sous une perfusion annuelle de zolédronate

(abstract 1066, Boonen S. et coll.)

A la différence de la plupart des essais thérapeutiques dans l'ostéoporose masculine qui n'incluent pas le taux de fractures dans leurs objectifs, l'objectif primaire de cet essai multicentrique, contrôlé *versus* placebo était d'évaluer le nombre de patients avec  $\geq 1$  nouvelle fracture morphométrique sur une période de 24 mois.

1199 hommes avec une ostéoporose primitive ou secondaire à un hypogonadisme ont été randomisés. Tous ont reçu 1000 à 1500 mg de calcium et 800 à 1200 UI de vitamine D. Les objectifs secondaires étaient l'analyse des marqueurs de remodelage, la taille, et les effets indésirables. Initialement, 32 % des patients avaient  $\geq 1$  fracture vertébrale prévalente. La proportion de patients avec  $\geq 1$  nouvelle fracture vertébrale morphométrique sur les 24 mois était plus faible dans le groupe zolédronate (1,6 % versus 4,9 % dans le groupe placebo,  $p = 0,0016$ ). Le taux de fractures modérées à sévères était diminué de 63 % sous zolédronate. La diminution des marqueurs sériques  $\beta$  CTx et P1NP était significative dès 3 mois et s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude. La perte de taille sous zolédronate était moindre ( $p = 0,0020$ ). L'incidence d'effets indésirables graves était similaire dans les 2 groupes. **Cette étude confirmait l'efficacité du zolédronate sur la réduction du risque fracturaire chez l'homme ostéoporotique.** ■

## ■ Le denosumab

### > Effets du denosumab sur la DMO et sur les marqueurs du remodelage osseux : résultats à 8 ans

(M Mc Clung et al abstract 1061)

Le denosumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé qui inhibe RANK ligand et qui réduit donc la résorption osseuse. **L'étude FREEDOM** a permis de montrer l'efficacité d'un traitement par denosumab en termes de gain densitométrique et également en termes de réduction du risque fracturaire sur les fractures de hanche, les fractures vertébrales et sur les fractures non vertébrales à 3 ans *versus* placebo. Cette étude a rapporté les résultats à 8 ans sur la DMO et sur le remodelage osseux. L'étude est assez complexe avec pendant 2 ans des patientes traitées par denosumab à doses différentes : 6 mg ou 14 mg tous les 3 mois, 14 mg, 60 ou 100 mg tous les 6 mois, 30 mg tous les 3 mois, 210 mg tous les 6 mois. Certaines patientes étaient traitées par alendronate et d'autres par placebo. Après 2 ans d'étude, les patientes étaient randomisées soit pour arrêter, soit pour passer sous 60 mg tous les 6 mois, pour arrêter l'alendronate ou poursuivre le placebo. Durant la phase d'extension, le traitement par denosumab est de 60 mg tous les 6 mois et ceci pour tous les groupes. Les résultats de cette étude se sont surtout focalisés sur les patientes qui ont reçu du denosumab pendant 8 ans et celles qui ont reçu du placebo pendant 4 ans, suivi par un traitement par denosumab pendant 4 ans. Sur les 262 patientes qui ont complété l'étude, 200 ont été enrôlées dans la phase d'extension et parmi elles 58 % ont complété les 4 ans d'extension de l'étude au moment de la soumission. Parmi elles, 89 sujets ont reçu du denosumab à la dose de 60 mg tous les 6 mois pendant 8 ans et 12 ont reçu le traitement pendant 4 ans après 4 ans de placebo. Les auteurs ont rapporté une augmentation de la DMO au rachis de 16,5 % après 8 ans de traitement, à la hanche de 6,8 %

Pour les patientes initialement sous placebo, l'augmentation de la DMO sous denosumab lors de la 2<sup>ème</sup> période, était respectivement de 5,8 % et de 2 %.

On assistait à une diminution du CTX de -65 % après 8 ans de traitement.

On assistait également à une diminution des phosphatases alcalines osseuses de 44 %. Ceci témoigne bien d'un effet persistant et conséquent de l'inhibition du remodelage osseux par le denosumab qui se poursuit sur les 8 années. Concernant les effets indésirables, il n'y a pas de différence sur les événements fracturaires pour la phase initiale par rapport à la phase d'extension, pas de différence non plus concernant les infections, les ostéonécroses, les pathologies néoplasiques, les fractures atypiques.

Cette étude montre que le denosumab reste un traitement efficace dans le temps avec une bonne inhibition du remodelage osseux, un gain densitométrique qui croît surtout pour le rachis et également une bonne tolérance à long terme.

### > Effets du denosumab sur la DMO du radius sur la résistance aux poignets et le risque de fracture radiale – Résultats à partir de l'étude FREEDOM

(J Simon et al. Abstract 1062)

Les auteurs ont évalué l'efficacité sur la DMO au poignet du denosumab à 36 mois sur l'os trabéculaire et cortical à partir de données densitométriques par DXA et par QCT. Ils ont également étudié la résistance mécanique du poignet ainsi que la réduction du risque de fractures sur ce site. Cette étude a inclus à partir de l'étude FREEDOM, des femmes recevant soit du placebo ou 60 mg de denosumab tous les 6 mois pendant 3 ans. Ils ont étudié la DMO aux poignets par DXA à 0, 12, 24 et 36 mois ainsi que par QCT à 0, 6, 12, 24 et 36 mois. Ils ont également rapporté différents événements fracturaires. Ils ont comparé l'efficacité du denosumab par rapport au placebo sur une période

de 36 mois. Les patientes étaient ostéoporotiques, âgées de 60 à 90 ans, soit présentant un T-score < -2,5 au rachis ou au fémur, soit un T-score > -2 mais présentant des antécédents de fracture. Les patientes ayant un score < -4 étaient exclues.

La population étudiée pour le risque fracturaire était celle de FREEDOM (n=7 808), pour la DMO (n=441, dont 232 sous denosumab) et pour le QCT (n=182 dont 103 sous denosumab).

En ce qui concerne les résultats de la DMO mesurée par DXA, les auteurs ont rapporté une augmentation de la DMO à 36 mois et au site total de +4,3 % par rapport au groupe placebo, au tiers proximal de +3,5 % par rapport au groupe placebo et au site ultradistal à +5,7 % par rapport au groupe placebo.

En QCT, on retrouvait également une augmentation de la DMO avec au site proximal +1,9 %, distal +3,2 % et au site ultradistal +3,2 %. On notait également une augmentation significative du CMO par rapport au groupe placebo et par rapport à baseline.

L'étude de la résistance du poignet a mis également en évidence une augmentation de la résistance mécanique avec au site proximal une augmentation de +3,3 %, distal de +4,5 % et en site ultradistal de +4,5 % également. Concernant les fractures du poignet, sur la population générale, il n'y avait pas de différence par rapport au placebo. Par contre chez les patients à risque élevé de fracture, soit présentant un T-score au col fémoral < -2,5, on notait une diminution significative de 40 % du risque de fractures du poignet sous denosumab par rapport au placebo.

En conclusion, le denosumab permet une augmentation de la DMO en DXA, permet également une augmentation de la DMO en QCT ainsi que du CMO. On notait également une augmentation de la résistance mécanique du poignet et chez les femmes à haut risque de fracture le denosumab diminuait significativement également le risque de fracture du poignet.



**> L'augmentation transitoire de la PTH après l'administration de denosumab est associée à la réduction de la porosité corticale**

(E Seeman abstract 1064)

L'effet bénéfique d'un traitement anti-résorbeur dépend directement du niveau du remodelage de l'unité de remodelage et du nombre d'unités de remodelage qui ont été inhibé par ce traitement. Le denosumab diminue rapidement la résorption osseuse en exerçant une réduction de la résorption osseuse de l'unité de remodelage osseux et cet effet est également accentué par l'inhibition de la naissance de nouvelles unités de remodelage pendant le mois suivant l'administration. Ceci s'accompagne d'une augmentation transitoire de la parathormone qui pourrait augmenter l'activité et la longévité des ostéoblastes. L'hypothèse de cette étude était de démontrer que l'effet direct du denosumab sur l'inhibition de la résorption et l'effet indirect sur la formation, médié par l'augmentation transitoire de la PTH, était responsable d'une diminution de la porosité corticale chez les femmes à risque de fracture.

247 patientes ménopausées ayant une masse osseuse abaissée, ont été incluses dans l'étude. Elles étaient âgées en moyenne de 60,6 ans et ont été traitées par denosumab 60 mg tous les 6 mois (n=83) versus alendronate 70 mg (n=82) une fois par semaine ou placebo (n=82). C'est une étude contrôlée, randomisée et en double aveugle. La parathormone a été mesurée à baseline, à 1 semaine et aux mois M1, M3, M6, M6,25, M7, M9 et M12. Une analyse de l'aire sous la courbe des variations de la PTH par rapport à baseline a été réalisée pour chaque patiente. La porosité a été étudiée sur l'os cortical du radius distal à baseline et à 12 mois par HR-pQCT. L'association entre les aires sous la courbe des variations de PTH et la porosité a été évaluée. L'augmentation de la PTH a été démontrée chez les patients traités par

denosumab et alendronate, mais pas sous placebo. L'augmentation de la PTH était plus importante sous denosumab par rapport à l'alendronate ( $p < 0,05$ ) et ceci a été observé après toutes les injections de denosumab. A 12 mois, la porosité était augmentée dans le groupe placebo, à moindre degré dans le groupe alendronate et était réduite dans le groupe denosumab, respectivement +5,2 %, +2,9 % et -3 %. Dans le groupe traité par denosumab, la porosité décroît pendant que la PTH augmentait. Cette relation était maintenue même après ajustement au niveau de remodelage à baseline.

En conclusion, le denosumab corrige en partie les détériorations micro-architecturales par une action directe en inhibant la résorption osseuse, mais sans doute également indirectement en augmentant transitoirement la PTH ce qui entraîne une action positive sur les unités de remodelage osseux, permettant ainsi une réduction de la porosité corticale.

**> Etude de tolérance : étude observationnelle de la bonne tolérance du denosumab sur les études à long terme**

(Bone H G, abstract 1065).

Les résultats ont été obtenus à partir de l'étude FREEDOM à 5 ans. Les effets secondaires notés étaient des problèmes d'hypocalcémie avec des hypocalcémies parfois sévères dans le cadre d'insuffisance rénale chronique associée à une hyperparathyroïdie secondaire. Il était conseillé d'effectuer une surveillance rapprochée de la calcémie chez ces patients. Aucun cas d'hypocalcémie n'a été rapporté chez les patients ne présentant pas de carence vitaminocalcique. Concernant les tumeurs malignes, il n'y avait pas de différence significative, de même pour le risque de cancer ou d'infection (cellulite, érysipèle notamment) ou de nécrose mandibulaire. Les résultats à 6 ans sont attendus à l'ACR

**> Incidence des fractures à l'arrêt du traitement par denosumab**

(Brown JP et al. abstract FR446)

L'arrêt du traitement par denosumab est associé à une augmentation des marqueurs du remodelage osseux et à une diminution de la DMO. L'efficacité en termes de prévention du risque de fractures n'a pas été clairement établie à l'arrêt du traitement. Pour comprendre l'incidence des fractures chez des patientes ostéoporotiques après un traitement par denosumab, les auteurs ont évalué à partir de l'étude FREEDOM le risque de fractures chez des patients qui ont reçu 2 à 5 doses du produit. La période d'observance après l'arrêt du traitement a commencé 7 mois après la dernière dose de denosumab et a duré approximativement 6 à 24 mois. Cette population de 797 sujets (470 patients sous placebo et 327 sous denosumab) avaient des caractéristiques similaires à baseline en termes de population, d'antécédent fracturaire et de DMO. Pendant la période de traitement, plus de patients sous placebo que sous denosumab ont présenté une fracture et ils avaient également une diminution significative de la DMO. En complément, 42 % des patients sous placebo contre 28 % sous denosumab ont initié une autre thérapie anti-ostéoporotique après la dernière prise (bisphosphonates, SERM, etc.).

Après l'arrêt du traitement, un pourcentage similaire de sujets dans les 2 groupes a présenté une nouvelle fracture, 9 % sous placebo et 7 % sous denosumab, soit un risque de fracture pour 100 000 patients de 13,5 % sous placebo et 9,7 % sous denosumab.

Les auteurs ont donc conclu à une absence d'augmentation du risque de fracture durant l'arrêt du traitement par denosumab versus placebo. Mais cette étude a de multiples biais, notamment liés à la reprise de traitements divers après l'arrêt du denosumab.

## ■ Les inhibiteurs de la cathepsine K

### > Traitement par anticathepsine K odanacatib chez des femmes ménopausées ostéoporotiques : résultats à 5 ans de la phase 2

(N Beikley et al. Abstract FR453)

L'anticathepsine K odanacatib a montré dans une étude antérieure son efficacité en termes de gain densitométriques à la hanche et au rachis dans une étude de phase II pendant 2 ans et également dans l'extension de 2 ans. L'étude d'extension se poursuit et dans cette étude, ont été rapportés les résultats à 5 ans. Des femmes ménopausées âgées en moyenne de 63 ans ont été incluses avec une DMO entre -2 et -3,5 à la hanche ou au rachis. Les patientes ont reçu de façon hebdomadaire diverses doses d'odanacatib 3, 10, 25, 50 mg pendant 2 ans avec du calcium et de la vitamine D. La troisième année, les patientes étaient randomisées pour recevoir placebo ou odanacatib 50mg. Les années 4 et 5 les patientes qui ont reçu pendant les deux premières années du placebo ou odanacatib 3 mg puis placebo à la troisième année ont toutes bénéficié d'un traitement à 50mg. Les autres ont continué leur traitement pendant 3 ans. Après 5 ans de traitement les patientes qui ont bénéficié d'un traitement continu par odanacatib (n=13) avaient une augmentation de leur DMO par rapport à baseline : au rachis +11,9%, col fémoral +9,8%, au trochanter +10,9%, à la hanche +8,5% sauf au 1/3 radius -1%. Chez les patientes qui ont switché de 50mg d'odanacatib vers le placebo après 2 ans l'évolution de la DMO par rapport à baseline était de -0,4% au rachis, -1,6% au col fémoral, -1% au trochanter et -1,8% à la hanche et -4,7% au 1/3 du radius. Pour les marqueurs du remodelage osseux, après 5 ans de traitement par odanacatib en continu, le rapport NTX/créatinine dans les urines était de -67,4% et seulement de -15,3% pour les phosphatases alcalines osseuses

alors que pour les femmes qui avaient switché avec le placebo après 2 ans ces valeurs étaient respectivement de 6% et -11,9%. L'administration du traitement a été bien tolérée en comparaison avec le placebo.

En conclusion, **un traitement par odanacatib pendant 5 ans permet une augmentation de la DMO au rachis et à la hanche, le rapport NTX/créatinine urinaire reste bas** et à moindre degré les auteurs rapportent également une diminution des phosphatases alcalines osseuses. Comme il a déjà été démontré cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

### > Résultats de l'effet de l'étude OCEAN : effets de l'anticathepsine K ONO-5334 sur les marqueurs du remodelage osseux dans le traitement des femmes ménopausées présentant une ostéoporose ou une ostéopénie – Résultats à 2 ans (R Eastell et al. abstract 449)

L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'efficacité et la bonne tolérance d'un anticathepsine ONO-5334 chez des patientes avec une ostéoporose ou une ostéopénie comparées à un groupe placebo après 1 an de traitement. L'alendronate a été utilisé comme référence. Les résultats à 1 an ont déjà été rapportés et cette étude a rapporté les résultats à 2 ans. Cette étude est donc une extension à 1 an de l'étude précédente chez des patientes ostéopéniques ou ostéoporotiques. Les patientes ont été randomisées pour recevoir soit l'anticathepsine à 50 mg 2 fois/jour, 100 mg en dose quotidienne, ou 300 mg en dose quotidienne versus placebo ou alendronate. Cette étude a été réalisée en double aveugle et a étudié également les marqueurs du remodelage osseux. Tous les patients ont bénéficié d'une supplémentation en vitamine D et calcium.

Les patientes étaient âgées entre 55 et 75 ans et étaient toutes ménopausées. Elles étaient soit ostéopéniques avec présence d'au moins une fracture par

fragilité osseuse, ou ostéoporotiques non fracturées. Cette étude a comporté 928 patientes qui ont été screenées. 285 patientes ont été randomisées dans l'étude et 246 sujets ont complété l'étude à 1 an. 186 patientes ont bénéficié d'une extension à 2 ans.

Le dosage de 300 mg d'anticathepsine apparaît meilleur pour supprimer les marqueurs de résorption osseuse en comparaison avec l'alendronate. La dose de 50 mg en 2 prises ou 100 mg en dose quotidienne retrouvait une augmentation significative du TRACP-5B, ce qui n'a pas été retrouvé avec la dose de 300 mg. L'alendronate maintenait une répression significativement plus conséquente du TRACP-5B. Pour les marqueurs de formation osseuse, l'alendronate entraînait une réduction des marqueurs de formation osseuse avec un niveau similaire à 1 an et à 2 ans. L'anticathepsine ne rapportait pas de suppression significative des marqueurs de formation osseuse à 2 ans quelques soit le dosage. A l'arrêt du traitement, les marqueurs de remodelage osseux remontaient très rapidement avec des valeurs significativement supérieures à celles de baseline que ce soit pour le CTX sérique, le CTX urinaire, le NTX urinaire également. L'arrêt de l'alendronate maintenait les marqueurs de résorption osseuse à un niveau faible. A l'arrêt du traitement on assistait à une augmentation également des marqueurs de formation osseuse, mais avec des valeurs qui restaient inférieures à celles de baseline.

Concernant la DMO, on observait une augmentation significative de la DMO rachidienne et à la hanche versus placebo et qui était bien sûr dépendante du dosage du traitement. L'augmentation était significative par rapport à baseline sur la DMO rachidienne par rapport au placebo chez les patients recevant un traitement après 1 an et continuait à augmenter sur la 2<sup>ème</sup> année. La différence par rapport au placebo était de 3,4 % pour la dose

de 100 mg en dose quotidienne jusqu'à 6,7 % pour la dose de 300 mg en dose quotidienne ( $p=0,001$ ). Sur le site du col fémoral, on assistait également à une augmentation significative par rapport à baseline à 2 ans (+3,7% *versus* +0,4%,  $p=0,001$ ) et également à la hanche (+3,4% *versus* +0,4%  $p=0,001$ ). Enfin pour la tolérance, elle était similaire par rapport à l'alendronate. Des événements indésirables ont été rapportés chez 11 patients. Aucun effet secondaire différent n'est ressorti en comparaison avec les groupes. Il n'y avait pas non plus de différence en ce qui concernait les événements fracturaires dans cette étude, il n'y avait pas non plus de décès imputable à la thérapeutique.

En conclusion, **un traitement par ONO-5334 sur une durée de 2 ans en continu maintient une diminution des marqueurs de résorption osseuse avec un effet limité et nul sur les marqueurs de formation osseuse.** En comparaison avec l'alendronate, on notait une augmentation comparable pour la DMO à 1 an qui se poursuit à 2 ans.

#### > Effets de l'anticathésine KONO-5334, sur la DMO mesurée en QCT 3D à la hanche et au rachis après 2 ans de traitement

(Engelke K, abstract 1135)

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité de l'anticathésine ONO-5334 dans une étude randomisée, en double aveugle par mesure en QCT de la DMO. Cette étude a inclus 285 femmes ménopausées âgées de 55 à 75 ans ostéoporotiques non fracturées ou ostéopéniques avec une fracture par fragilité osseuse. Ces patientes ont été traitées par ONO-5334 avec 3 doses différentes (50mg 2 prises par jour, 100mg ou 300mg en prise unique) ou placebo ou alendronate 70mg 1 fois par semaine. Un traitement vitamino-calcique était également associé. Des études en QCT 3D du rachis (L1 et L2) et du fémur proximal ont été réalisées à baseline, par MIAF

(Medical Image Analysis Framework) sur les sites corticaux et trabéculaires après 1 et 2 ans de traitement. 120 patients avaient une étude fémorale à baseline et à 2 ans et 118 au rachis. La DMO a augmenté sous traitement à 2 ans. Sous 300mg/j la DMO a continué d'augmenter entre 1 et 2 ans que ce soit en total trabéculaire ou corticale au rachis 68%, 83% et 30%. Pour la hanche les résultats étaient meilleurs en trabéculaire sous ONO-5334 50mg x 2, 300mg et alendronate. L'épaisseur de la corticale ne variait pas sous traitement.

En conclusion après 2 ans de traitement par ONO-5334 50mg x 2 ou 300mg, les auteurs ont rapporté une augmentation similaire de la DMO et supérieure à celle sous 100mg. Les résultats obtenus sont équivalents à ceux sous alendronate au rachis et un peu supérieurs sur la hanche et ceci sur tous les compartiments. **ONO-5334 a donc démontré un gain persistant après 2 ans de traitement sur deux sites majeurs de fractures avec un effet qui ne s'atténue pas la deuxième année.**

#### > Effet d'une nouvelle anticathésine K sur les marqueurs du remodelage osseux chez des femmes ménopausées

(S Nagase et al abstract FR448)

La nouvelle anticathésine KONO-5334 a montré son efficacité pour supprimer la résorption osseuse et augmenter la densité minérale osseuse chez des patientes ostéoporotiques dans une étude de phase II à la posologie de 300 mg et 100 mg en prise quotidienne. L'augmentation de la DMO rachidienne était dose-dépendante avec un effet supérieur du dosage de 300 mg et comparable à l'alendronate. Dans l'étude OCEAN, il a été démontré une équivalence voire même une supériorité entre la prise 2 fois par jour de 50 mg par rapport à une dose quotidienne de 100 mg. Ceci a fait envisager une meilleure suppression de la résorption osseuse avec une administration à libé-

ration prolongée et ceci dose pour dose. Dans cette étude **les auteurs ont donc comparé cette forme à libération prolongée par rapport à la forme à libération immédiate.** Il a été comparé différents dosages d'anticathésine à libération prolongée avec la forme à 300 mg à libération immédiate. Cette étude a inclus des patientes âgées de 45 à 78 ans ménopausées. Elle a comporté deux parties. La première a consisté en une injection randomisée en aveugle d'une dose de 50, 100 ou 300mg de la forme à libération prolongée ou 300 mg à libération immédiate chez 9 patientes. La seconde était une étude randomisée, contrôlée, double aveugle *versus* placebo, avec des groupes traités par 100, 300 mg à libération prolongée *versus* placebo à des doses répétées de J1 à J4-10 chez 12 patientes (9 traitement actif et 3 sous placebo).

Après une simple administration de 300 mg de traitement en dose retardée, la concentration maximum du traitement est retardée d'une heure cinq et était 3,3 fois plus faible en comparaison avec 300 mg à libération immédiate mais la concentration moyenne sur 24h était 5,4 fois plus élevée et les aires sous la courbe n'étaient pas différentes. La répétition de l'administration du traitement n'entraînait pas de modification du pic et après une injection unique du traitement les CTX étaient diminués d'environ 50 % voire plus dans la 1<sup>ère</sup> heure qui suivait l'administration du traitement avec un maximum de suppression 6 h après l'administration. Des suppressions plus conséquentes et de durée plus prolongée ont été obtenues avec le dosage de 300 mg à libération prolongée par rapport à la libération immédiate. En comparaison avec la dose à libération immédiate, **les injections avec une dose permettant une libération prolongée ont permis de montrer clairement une meilleure efficacité dose pour dose sur la suppression des marqueurs de résorption osseuse.** ■

# Risque de réactivation de l'hépatite B sous anti-TNF $\alpha$

EDOUARD PERTUISET - Centre Hospitalier René Dubos, Pontoise

Le TNF- $\alpha$  joue un rôle important dans la défense immunitaire contre le virus de l'hépatite B (VHB). L'inhibition du TNF $\alpha$  est donc susceptible d'aggraver une infection chronique par le VHB et cette situation constituait classiquement une contre-indication à un traitement anti-TNF $\alpha$  [1]. L'infection par le VHB est une des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde. Le taux d'exposition de la population au VHB varie de 70 à 90% dans les zones de forte endémie (Chine, Asie du Sud-Est, Afrique intertropicale), à 5 à 10% dans les zones de faible endémie (Europe occidentale, Amérique du Nord), en passant par près de 50% dans des zones de moyenne endémie (une partie du bassin méditerranéen). Comme le bacille de la tuberculose, le VHB peut persister de manière occulte dans l'organisme (hépatocytes) et est susceptible de se réactiver quand les défenses immunitaires diminuent, comme c'est le cas lors d'une infection par le VIH ou lors de traitements immunosuppresseurs.

Jusqu'à présent, l'attention des rhumatologues avant la mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$  était surtout focalisée sur la présence de l'antigène (Ag) HBs, comme en témoigne une étude récente réalisée aux Etats-Unis [2]. En effet, il existe de nombreuses publications témoignant d'une aggravation d'une infection chronique à VHB sous traitement anti-TNF $\alpha$  [3].

Le risque de réactivation du VHB sous anti-TNF $\alpha$  chez des patients ayant un profil sérologique Ag HBS- et Anticorps

(Ac) anti-HBc+ est très diversement apprécié jusqu'à présent. Seuls quelques cas de réactivation du VHB ont été rapportés dans ce contexte [4, 5].

Une étude alarmante a été rapportée au congrès 2010 de l'ACR par **une équipe japonaise** [6], étude venant contredire **trois publications récentes provenant de France** [7], **d'Italie du Nord** [8] **et de Grèce** [9]. Charpin et al. [7] avaient étudié 21 patients Ag HBs- et Ac anti-HBc+ (ADN viral initial non mesuré) pendant en moyenne 35 mois de traitement anti-TNF $\alpha$  et n'ont pas observé de réactivation. Caporali et al. [8] ont étudié 67 patients Ag HBs-, Ac anti-HBc+ et sans ADN viral circulant initial, traités par anti-TNF $\alpha$  pendant une durée moyenne de 42 mois et n'ont pas observé de réactivation. Vassilopoulos et al. [9] ont étudié : 14 patients ayant une infection chronique par le VHB et ayant eu un traitement antiviral préemptif (prophylactique) ; 19 patients Ag HBs- et Ac anti-HBc+ (10 anti-HBs+ et 9 Ac anti-HBs-) sans traitement antiviral. Sous traitement préemptif, il y a eu un seul cas de réactivation d'hépatite B par émergence d'un virus mutant résistant à la lamivudine. Dans le second groupe, il n'y a eu aucun cas de réactivation d'hépatite virale.

**La publication d'une étude réalisée à Taïwan** [10] **et l'éditorial** qui l'accompagne, signé par Kevin Winthrop et Leonard Calabrese [3], nous semblent de la plus haute importance pour clarifier ce sujet à la fois pratique et d'actualité [11].

## Statut des patients vis-à-vis du VHB et risques de réactivation d'une hépatite B

La sérologie habituelle de l'hépatite B comprend l'Ag HBs, l'Ac anti-HBc et l'Ac anti-HBs. Les différentes formules sérologiques (en dehors de l'infection aiguë) et leur signification sont exposées au **tableau 1**. L'infection chronique par le VHB est facilement détectée par la positivité de l'Ag HBs (hormis des cas de mutation avec perte de sa synthèse). Cette situation est plus fréquente dans les zones de forte endémie dans lesquelles la contamination se fait souvent lors de la naissance et dans l'enfance. Les deux marqueurs de la répllication virale active sont : l'Ag HBe et l'ADN viral circulant. De même, les sujets n'ayant jamais rencontré le VHB et ceux ayant été vaccinés contre le VHB sont facilement mis en évidence. La situation qui nous intéresse le plus est celle **des patients Ag HBs- et Ac anti-HBc+**. En effet, ces patients ont fait une infection aiguë par le VHB. Certains sont guéris mais d'autres ont une infection occulte par le VHB (IO-VHB). L'IO-VHB est définie comme la persistance de l'ADN du VHB dans les hépatocytes, en l'absence d'Ag HBs, avec un taux faible d'ADN viral circulant (souvent inférieur à 200 UI/ml) [12]. Dans 50% des cas, ces patients sont porteurs d'Ac anti-HBs. L'IO-VHB peut donc être détectée par la mise en évidence de l'ADN viral du VHB par PCR

Statut	Sérologie	Commentaires
Patient jamais infecté	Ag HBs négatif, Ac anti-HBs négatif Ac anti-HBc négatif	Aucun risque de réactivation, mais possibilité d'infection
Patient vacciné	Ag HBs négatif, Ac anti-HBs positif Ac anti-HBc négatif	Aucun risque, mais tenir compte du taux En France, le taux d'anti-HBs considéré comme protecteur est supérieur à 30 UI/l, mais dans d'autres pays il est supérieur à 100 UI/l
Infection chronique par le VHB	Ag HBs positif Ac anti-HBc positif Ac anti-HBs négatif Ag HBe variable selon degré de réplication	1) Il peut survenir une mutation du VHB avec perte de l'Ag HBs 2) Risque élevé de réactivation sous chimiothérapie, immunosuppresseurs et anti-TNF $\alpha$
Hépatite B apparemment guérie : situation 1	Ag HBs négatif Ac anti-HBc positif Ac anti-HBs positif	1) La positivité de l'Ac anti-HBs suggère une immunité et une véritable guérison. 2) Le risque de réactivation d'une hépatite B est faible mais non nulle, car certains de ces patients ont une infection occulte par le VHB. <b>3) La mesure de l'ADN viral circulant est nécessaire avant mise sous anti-TNF<math>\alpha</math>.</b>
Hépatite B apparemment guérie : situation 2	Ag HBs négatif Ac anti-HBc positif Ac anti-HBs négatif	1) L'immunité est incertaine : certains patients ont une infection occulte par le VHB 2) Un risque de réactivation est possible (risque faible à intermédiaire) sous IS et anti-TNF $\alpha$ <b>3) La mesure de l'ADN viral circulant est indispensable avant mise sous anti-TNF<math>\alpha</math>.</b>

Tableau 1 : Interprétation de la sérologie de l'hépatite B (en dehors de l'hépatite aiguë)

que l'on effectue en pratique dans le sang. Il est nécessaire de disposer d'un test de PCR performant qui ait un seuil de sensibilité inférieur à 10 UI/ml [12]. Les taux d'ADN viral circulant sont plus faibles chez les patients Ac anti-HBs+ par rapport à ceux Ac anti-HBs-. L'IO-VHB correspond à la persistance du VHB dans les hépatocytes sous une forme particulière de l'ADN (covalente circulaire) et est en relation avec une forte suppression par le système immunitaire de la réplication virale et de l'expression du génome viral [12, 13]. Or si un traitement immunosuppresseur (IS) est prescrit, les patients ayant une IO-VHB sont susceptibles d'avoir, comme les porteurs de l'Ag HBs, une réactivation virale [14]. Cette réactivation est définie comme la réapparition ou l'augmentation brutale de la réplication du VHB qui se manifeste par une augmentation du taux de l'ADN circulant d'au moins 1 log10, souvent accompagné d'une augmentation des transaminases. Elle expose à la survenue d'une hépatite fulminante et au décès.

Sous chimiothérapie cytotoxique à fortes doses (notamment dans les lymphomes), et en l'absence de prophylaxie, **une méta-analyse a estimé le risque de réactivation de l'hépatite B à 33% (extrêmes 24-88% selon les études) chez les patients Ag HBs+.** L'utilisation du rituximab est un des facteurs de risque les plus importants de cette réactivation virale. A l'heure actuelle, chez des populations asiatiques et dans les lymphomes non Hodgkiniens, le traitement de chimiothérapie avec du rituximab comporte un risque de réactivation virale de 12 à 24% chez les patients Ag HBs- et Ac anti-HBc+ [11].

## L'étude de Taïwan

**Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée dans une zone de forte endémie du VHB, chez 106 patients consécutifs atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) qui ont eu une séro-**

**logie de l'hépatite B avant la mise en route d'un traitement anti-TNF** [10]. Les 88 patients (83%) ayant des Ac anti-HBc positifs ont été sélectionnés. L'ADN viral circulant (de même que la sérologie) a été mesuré avant la mise en route et pendant la première année du traitement grâce aux échantillons congelés. Le seuil de détection de la PCR était de 12 UI/ml. Chez les 18 patients Ag HBs+ (20%), 10 avaient bénéficié d'un traitement antiviral préemptif par lamivudine et un seul de ces patients a eu un épisode d'hépatite après 10 mois de traitement, épisode lié à l'apparition d'une résistance à la lamivudine. A l'inverse, parmi les 8 patients n'ayant pas eu de traitement antiviral préemptif, 5 (62,5%) ont développé une réactivation virale. Chez les 58 patients (66%) Ag HBs-, Ac anti-HBc+ et Ac anti-HBs+, l'ADN viral circulant initial était toujours négatif ce qui signifie qu'aucun de ces patients n'avait d'IO-HVB. Aucun de ces patients n'a reçu de traitement préemptif et aucun n'a développé de réactivation de l'hé-



patite B. Toutefois, le taux moyen d'Ac anti-Hbs a diminué significativement au cours des 12 mois de traitement, ce qui doit rendre prudent car ceci peut précéder une réactivation.

Chez les 12 patients (14%) Ag HBs-, Ac anti-HBc+ et Ac anti-HBs-, 4 patients (33%) avaient une IO-VHB avec un ADN viral circulant initial positif (faibles taux allant de 124 à 520 UI/ml). Aucun de ces patients n'a reçu de traitement préemptif et un patient (25%) a développé une réactivation de l'hépatite B après 5 mois de traitement. En revanche, parmi les 8 patients de ce groupe sans ADN viral circulant détectable, et sans traitement préemptif, aucun n'a développé de réactivation virale.

Chez les 12 patients ayant de l'ADN viral circulant initial et sans traitement préemptif, le taux d'ADN viral circulant a augmenté significativement précocement, après un mois de traitement anti-TNF $\alpha$ . La nature de l'anti-TNF $\alpha$  (récepteur soluble ou anticorps monoclonal) n'a eu aucune influence sur le risque de réactivation de l'hépatite B. Chez les patients avec virémie initiale positive, le seul facteur de risque de réactivation d'hépatite B en analyse multivariée était l'absence de traitement préemptif.

## Recommandations pratiques

**Le risque de réactivation d'une hépatite virale B sous anti-TNF est clairement un « effet classe ».** Avant toute mise sous anti-TNF $\alpha$ , il est nécessaire d'évaluer le statut vis-à-vis de l'hépatite B, comme cela est recommandé<sup>[1]</sup>, par une sérologie mesurant : Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs. Chez les sujets non vaccinés et n'ayant jamais rencontré le VHB, le problème d'une vaccination contre le VHB préalable peut se poser en cas de facteur de risque<sup>[3]</sup>. Chez les patients porteurs de l'Ag HBs, le traitement anti-TNF $\alpha$  est possible sous réserve d'un traitement antiviral préemptif, ceci si le rhumatologue le juge nécessaire, si l'hépatologue l'autorise et si le patient informé le souhaite. Les données de la littérature sont rassurantes montrant un bon contrôle de la réplication du VHB par un traitement préemptif qui doit être débuté au moins 2 semaines avant le début de l'anti-TNF, qui doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement et qui ne doit être arrêté que 6 à 12 mois après l'arrêt de l'anti-TNF<sup>[1]</sup>. Contrairement à la situation des chimiothérapies, le traitement est ici prolongé

et l'utilisation prolongée de la lamivudine expose au risque d'émergence de mutants résistants. Il est logique de privilégier un autre antiviral ne comportant pas ce risque, comme l'entécavir, l'adéfovir ou le ténofovir<sup>[10,11]</sup>. Ceci sous surveillance régulière de la charge virale circulante et des transaminases.

Chez les patients Ag HBs- et Ac anti-HBc+, il est nécessaire, quel que soit le résultat de l'Ac anti-HBs, de demander un dosage de l'ADN sanguin du VHB avant la mise en route d'un anti-TNF<sup>[3]</sup>. Si le patient possède de l'ADN circulant, il a une IO-HVB et est à risque de réactivation d'hépatite B. L'attitude thérapeutique doit être la même que s'il était porteur de l'Ag HBs. Si la recherche de l'ADN circulant du VHB est négative, le patient peut être traité par anti-TNF $\alpha$  sans prophylaxie antivirale, mais nécessite une surveillance régulière (tous les 3 mois) des transaminases et de l'ADN viral circulant.

Le devenir à long terme des patients porteurs du VHB et traités par anti-TNF $\alpha$  est mal connu. Concernant le rituximab, l'attitude doit être la même<sup>[15]</sup>, sachant que le risque de réactivation virale est probablement plus important. Pour les autres biothérapies, nous disposons de peu de données et la prudence s'impose. ■

Conflits d'intérêts : aucun

## RÉFÉRENCES

1. Pham T, Bachelez H, Berthelo J-M et al. Traitements anti-TNF alpha et suivi de la tolérance. Fiches pratiques élaborées par le CRI, section de la SFR. Mise à jour novembre 2010. *Rev Rhum* 2010 ; 77 (hors série n° 3).
2. Stine JG, Khokhar OS, Charalampoulos J et al. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 704-11.
3. Winthrop KL, Calabrese LH. Let the fog be lifted: screening for hepatitis B virus before biological therapy. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1701-3.
4. Madonia S, Orlando A, Scimeca D et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007 ; 13 : 508-9.
5. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 2008 ; 28 : 718-20.
6. Tanaka D, Urata Y, Uesato R et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 (Suppl) : S137 (abstract 329).
7. Charpin C, Guis S, Colson P et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R179.
8. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 749-54.
9. Vassilopoulos D, Apostoloulopoulou A, Hadziyannis E et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1352-5.
10. Lan J-L, Chen Y-M, Hsieh T et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1719-25.
11. Terrier B, Pol S, Thibault V et al. Prise en charge du risque de réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients traités par immunosuppresseurs et immunomodulateurs en médecine interne : données de l'enquête REACTI-B et proposition d'un algorithme de prise en charge. *Rev Med Interne* 2011 online.
12. Said ZNA. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 1927-38.
13. Ocana S, Casas ML, Buhigas I et al. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 1553-7.
14. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 : 1531-7.
15. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al. Update consensus on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 909-20.



## UCB Pharma, un engagement fort et soutenu en rhumatologie



UCB Pharma a mis à disposition depuis septembre 2010 en France **Cimzia® (certolizumab)**, le seul anti-TNFα pégylé indiqué dans le traitement de la PR active.

**UCB Pharma a confirmé son engagement dans les domaines de la rhumatologie** et entreprend deux importantes études sur Cimzia® :

- D'une part l'**étude ECLAIR** sur l'impact de Cimzia® sur la santé des patients traités pour une PR et sur le recours aux biens de santé en France.
- D'autre part la **première étude comparative internationale de deux anti-TNFα, Cimzia® versus Humira®\*** dans le traitement de la PR.

Cimzia® représente ainsi un nouvel outil dans la PR active modérée à sévère en ville et à l'hôpital (liste hors T2A), en cas de réponse inadéquate aux médicaments de fond classique, y compris le méthotrexate (MTX).

• **Son rapport bénéfice risque** a été démontré dans les essais thérapeutiques bien connus **Rapid1 et Rapid 2**, en monothérapie ou en association au MTX, sur l'amélioration des signes et symptômes cliniques, sur la réduction de la progression des dommages structuraux, sur la réduction du handicap fonctionnel et sur l'amélioration de la qualité de vie.

En particulier la rapidité de la réponse thérapeutique en fait un outil pertinent dans la prise en charge des malades atteints de PR.

• **L'étude REALISTIC** a montré le bénéfice thérapeutique de Cimzia® chez les patients en échec d'un premier, ainsi que de deux anti-TNF utilisés précédemment.

• **Deux récentes méta-analyses multi-traitements** de l'ensemble des biothérapies dans la PR ont montré que l'efficacité de Cimzia® était égale ou supérieure aux autres anti-TNF.

**L'étude ECLAIR** est une étude de pharmaco-épidémiologie, nationale, multicentrique, de type suivi prospectif d'une cohorte de 750 patients atteints de PR et traités par Cimzia®.

Elle a pour objectif d'évaluer l'impact de Cimzia® sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité, handicap, qualité de vie et événements indésirables. Elle a également pour objectif de décrire les modalités de prescription et la stratégie thérapeutique, les conditions de prescription et d'utilisation et l'impact sur le recours aux soins et services de santé.

Construite avec un comité scientifique, et validée par la HAS, ECLAIR sera menée à l'hôpital et en ville par **250 praticiens, sur une durée de 3 ans**.

UCB Pharma, convaincu par la qualité des résultats cliniques de Cimzia® dans les études précédentes a décidé de réaliser la **1<sup>ère</sup> étude comparant deux agents anti-TNFα Cimzia® vs Humira®** dans le traitement de la PR modérée à sévère.

Cette étude multicentrique mondiale, randomisée, en double aveugle, est réalisée auprès de plusieurs centaines de patients avec une PR modérée à sévère à sévère et une réponse inadéquate au méthotrexate et n'ayant jamais reçu de traitement anti-TNF.

Cimzia® vs Humira®, associés au MTX seront respectivement prescrits pendant 12 semaines, avec un maintien sous traitement adaptatif 2 ans si la réponse est positive ou un switch d'anti-TNF si la réponse est mauvaise.

Cette étude doit permettre de confirmer qu'il est essentiel **de prendre une décision thérapeutique précoce et documentée** pour une meilleure prise en charge des malades et cherchera à montrer **l'intérêt particulier de Cimzia® dans cette démarche et son efficacité en vie réelle**.

L'étude qui a commencé à l'automne 2011, comprendra une décision thérapeutique basée sur la réponse (évaluée par DAS 28) à 12 semaines, et évaluera l'impact d'une réponse et d'une décision précoces sur les résultats cliniques et les résultats patients à long terme (104 semaines). Plusieurs études ont démontré que contrôler l'activité de la maladie, de préférence rapidement, permet d'améliorer les résultats à long terme chez les patients atteints de PR.

Enfin, **de nombreux et importants essais thérapeutiques sont en cours dans différentes axes :**

• **De nouvelles indications pour certolizumab pegol** dans les spondylarthropathies et les rhumatismes psoriasiques. Les premiers résultats des études de phase III, auxquels participent respectivement 320 patients et 400 patients, sont attendus début 2012.

• **Un autre anticorps monoclonal, l'epratuzumab**, fait l'objet d'un développement clinique avancé de phase III dans le traitement du Lupus érythémateux disséminé (LED), dans deux essais thérapeutiques internationaux sur un an.

• **Un anticorps anti IL-6** est également en cours d'évaluation dans une programme de phase II chez des patients souffrant de PR en échec aux anti TNF.

Résultats attendus en 2012.

• **Un anticorps anti-sclérostine**, agent de reconstruction osseuse, totalement original et extrêmement prometteur, est entré en phase II de développement dans l'ostéoporose et la réparation de fractures. Ce développement, mené conjointement avec **Amgen**, a déjà montré un accroissement significatif de la masse osseuse et des résultats supérieurs à deux comparateurs actifs.

Détenteur d'un portefeuille prometteur de produits en développement dans les maladies rhumatologiques, UCB Pharma envisage son avenir confiant aux côtés de la communauté des soignants.

*D'après une conférence de presse de UCB Pharma*



### Lancement du Doliprane® 1000 mg en gélule (paracétamol)

Sanofi France annonce la mise à disposition en officine le 30 novembre 2011 de la première gélule dosée à 1000 mg de paracétamol, obtenue par un procédé de fabrication innovant permettant d'avoir une gélule de taille optimisée. **Cette nouvelle présentation, la seule disponible à ce jour,** complète la gamme Doliprane® et élargit ainsi le choix galénique.

**Doliprane® 1000 mg en gélule**, antalgique de niveau 1, est indiqué dans les douleurs légères à modérées et/ou des états fébriles et dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg (environ 15 ans).

Doliprane® 1000 mg est présenté sous forme de boîte de 8 gélules (2 blisters de 4 gélules) :  
Prix : 1,68 €, taux de remboursement : 65 %

*D'après un communiqué de presse de Sanofi*

### COMEDRA, une étude originale dans la PR



Le **Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national COMEDRA** (COMorbidities EDucation Rheumatoid Arthritis) vise à évaluer l'intérêt d'un suivi standardisé, comportant d'une part la recherche des comorbidités de la PR par l'infirmière, et d'autre part l'auto-évaluation du DAS (« Disease Activity Score » ou « score d'activité de la maladie ») par le patient. Mis en place par le Pr Maxime Dougados, Chef du service de rhumatologie de l'Hôpital Cochin (Paris), avec le soutien institutionnel de **Roche et de Chugai**, ce projet unique en France implique **les équipes infirmières de 20 centres français** ; elles formeront un millier de patients à l'autoévaluation du DAS. Lancée en janvier 2011, l'étude a duré 6 mois.

#### Quelle pourrait être la suite des résultats de l'étude COMEDRA ?

Si l'étude est concluante, a précisé M. Dougados, ce suivi standardisé pourrait être instauré dans tous les centres hospitaliers et avoir un impact positif sur les patients, **en les plaçant au cœur de l'équipe soignante** pour améliorer leur prise en charge. Elle peut aussi contribuer à donner une place plus importante aux infirmières dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce rôle n'est pas encore reconnu en France, pourtant elles sont très demandeuses. Dans le futur, nous pourrions mettre en place des formations spécifiques au niveau européen, par exemple un **Diplôme Inter-Universitaire de Technicienne de Rhumatologie**, et leur nouveau rôle pourrait être reconnu financièrement. Enfin, la mise en place de ce suivi standardisé au sein d'une structure hospitalière pourrait **améliorer les relations entre la ville et l'hôpital**, puisque le rhumatologue référent reste le « maître d'œuvre ».

*D'après une conférence de presse de Roche-Chugai*



### Mécanismes et prise en charge de la douleur : un Symposium Génévrier IBSA (EULAR 2011)

Le **symposium organisé par les Laboratoires Génévrier et IBSA lors du congrès de l'EULAR** a traité le thème de la douleur induite par l'arthrose. Environ 9 à 10 millions de français en souffrent ; un chiffre qui devrait rapidement croître en raison du vieillissement de la population.

Le soulagement de la douleur reste donc plus que jamais un véritable enjeu de santé publique. Il est primordial d'atténuer les symptômes et prévenir la progression de l'arthrose grâce à des approches thérapeutiques efficaces. La prise en charge non pharmacologique en première intention incluant la maîtrise du poids joue un rôle important dans la prise en charge de l'arthrose, tout comme le maintien et l'amélioration du fonctionnement physique des articulations.

**Les Laboratoires Génévrier proposent une réponse globale à tous les patients sportifs ou non devenus arthrosiques avec la gamme Flector® (Flector Gel, Flector 50 mg, Flector Tissugel, Flector Tissugel Héparine), Sinovial® et Chondrosulf®.**

- **La gamme Flector®** : les indications s'étendent au traitement des tendinites de l'ensemble des pathologies de l'appareil locomoteur, aux poussées aiguës, à la lombalgie et aux entorses avec oedème. En particulier, Flector tissugel EP1% est indiqué dans la prise en charge des poussées aiguës de gonarthrose ; Flector tissugel EP1% a démontré dans cette indication une efficacité sur la douleur et la gêne fonctionnelle équivalente à un AINS oral, avec un profil de tolérance supérieur à ce dernier [Brühlmann P et al. *Curr Med Res Opin* 22:2429-2438, 2006].
- **Sinovial®** est indiqué dans le traitement de la gonarthrose symptomatique avec une efficacité démontrée dès le 1<sup>er</sup> mois : une diminution de - 55% sur la douleur et une amélioration de +29% qui se prolongent minimum 6 mois après [Pavelka K et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Aug 16].
- L'arthrose au niveau de la main est une localisation particulièrement fréquente chez la femme de 50 ans et plus. Le traitement comprend le repos articulaire, associé à des traitements symptomatiques dont Chondrosulf®, indiqué dans le traitement de la gonarthrose et la coxarthrose symptomatique. En effet, Chondrosulf® a démontré sur 6 mois son efficacité à travers un essai rigoureux chez des patients souffrant d'arthrose digitale par rapport à un placebo [Gabay et al. (manuscript submitted to *Arthritis and Rheumatism*)]. Chondrosulf® a également fait l'objet d'une étude de plus grande envergure, menée par le professeur KAHAN en 2009 : l'étude « STOPP ». Menée sur 622 patients, cette étude confirme sur une durée de 2 ans une stabilisation de la dégradation du cartilage grâce à Chondrosulf® [A. Kahan et al. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 524-33].

La douleur physique et la souffrance morale ressenties rendent plus vulnérables encore les personnes fragilisées par cette maladie. Les douleurs chroniques sont sources d'incapacités, de handicaps et d'altérations majeures de la qualité de vie. Les Laboratoires Génévrier ont fait de cette pathologie une priorité et restent actifs dans le développement et la mise au point de traitements spécifiques qui permettraient d'**arrêter la dégénérescence du cartilage ou de réparer le cartilage endommagé dans l'arthrose (Chondrocell®)**.

*D'après un Symposium Génévrier lors de l'EULAR 2011*



## La Cohorte DESIR : mieux comprendre les SA



DESIR (DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes) est une cohorte<sup>1</sup> française multicentrique qui étudie le devenir des spondylarthropathies indifférenciées. Initié fin 2007, ce projet ambitieux a inclus 708 patients présentant des rachialgies inflammatoires récentes évocatrices de spondylarthrite ankylosante, dans toute la France, qui vont être suivis pendant 5 à 10 ans. Cette étude d'envergure est réalisée en partenariat avec l'AP-HP, la Société Française de Rhumatologie et l'Inserm, avec le soutien institutionnel de Pfizer.

### 4 ans de réussite :

- 708 patients inclus
- 25 centres actifs
- Une base de données importante : Données démographiques, Cliniques, Biologiques, Sérothèque (sérum, ADN, ARN), Imagerie (radiographie standard, IRM rachidienne et du bassin)
- Une cohorte européenne incluant des données génétiques

Selon le Pr Maxime Dougados, de l'hôpital Cochin et coordonnateur de la Cohorte, plusieurs raisons ont justifié la mise en place d'une telle étude :

- Un nombre considérable de patients souffrant de spondylarthrite ankylosante n'est pas diagnostiqué au cours des 1<sup>ères</sup> années d'évolution de la maladie en raison du caractère insidieux des symptômes (retard de diagnostic estimé à 8 ans en moyenne).
- Aujourd'hui, on ne sait pas reconnaître à un stade précoce les personnes qui auront une maladie sévère.
- L'impact socio-professionnel et les mécanismes physio-pathologiques de la SA sont mal connus.

### Quels sont les objectifs de la cohorte DESIR ?

DESIR a pour but de mieux comprendre la physiopathologie des rachialgies et d'analyser leurs conséquences sur les patients. Les 3 objectifs principaux sont d'étudier l'histoire naturelle des rachialgies inflammatoires récentes, d'identifier les facteurs prédictifs de développement et de progression de la maladie et de mieux mesurer les impacts humains et économiques.

### Quels patients ont été recrutés dans la cohorte DESIR ?

Homme ou femme entre 18 et 50 ans souffrant de rachialgie inflammatoire récente définie par :

- Douleur localisée au rachis lombaire ou dorsal ou fessalgie
- Répondant aux critères de Calin et/ou de Berlin
- Durée des symptômes inférieure à 3 ans, supérieure à 3 mois
- Symptomatologie susceptible d'être en rapport avec une SpA (d'après l'évaluation de l'investigateur local).

1. Dougados M. et al. Joint Bone Spine 2011. doi : 10.1016/j.jbspin. 2011. 01. 013

D'après une conférence de presse de Pfizer



## Douleurs induites : un programme pour aider les professionnels de santé à améliorer la qualité de vie des patients et des soins

À l'occasion du 11<sup>ème</sup> congrès national de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD), la Division UPSA de Bristol-Myers Squibb a présenté le programme « Douleurs induites par les soins » inédit conçu en partenariat avec la SFETD.

Des réunions prévues à partir d'octobre dans toute la France réunissent spécialistes, hospitaliers et pharmaciens d'officine impliqués dans les soins de mobilisation et le soulagement des douleurs. Ces sessions de formation ont pour objectif de démontrer l'importance des douleurs induites ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients et la qualité des soins prodigués.

Cette initiative s'inscrit en droite ligne du programme d'amélioration du Plan Douleur 2006-2010 qui souligne que des efforts doivent être poursuivis pour ce qui concerne l'évaluation et la traçabilité systématique de l'intensité de la douleur, de sa prévention notamment lors d'actes douloureux (soins, actes invasifs diagnostics ou thérapeutiques et de radiologie) en renforçant la formation des professionnels médicaux et paramédicaux et en uniformisant les pratiques tant dans le secteur hospitalier que libéral.

D'après un communiqué de presse de UPSA-BMS

## ASBMR : FORSTEO® renforce significativement la solidité osseuse



Eli Lilly a présenté lors de l'ASBMR une étude qui a évalué les effets d'un traitement de 18 mois par FORSTEO® (téraparotide injectable) sur la solidité des vertèbres et du fémur proximal, et la relation de ces effets avec les changements de la DMO volumétrique (DMOV) chez des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose. Les chercheurs en ont conclu que FORSTEO® augmente la solidité des os du rachis et du bassin par rapport aux valeurs à l'inclusion<sup>(1)</sup>.

L'étude a mis en oeuvre la méthode FEA (analyse par éléments finis) sur des clichés de TDM quantitative, pour mesurer les variations de la solidité des vertèbres et du fémur proximal.

Les résultats ont révélé des augmentations significatives des DMO trabéculaire et périphérique dans le rachis (médiane : 12,8% et 5,8%, respectivement,  $p \leq 0,05$ ) et une augmentation de la DMO trabéculaire dans la hanche (médiane : 3,9%,  $p \leq 0,05$ ).

Il n'a pas été observé de changement de la DMO périphérique dans la hanche.

FORSTEO® est remboursé selon la procédure de médicament d'exception dans le respect de la FIT (Fiche d'Information Thérapeutique) dans l'ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales, chez la femme ménopausée, l'homme et dans l'ostéoporose cortisonique sur une durée maximale de 18 mois.

1 Keaveny, T., et al. "Increases in both vertebral and femoral strength in postmenopausal osteoporotic women after 18 months of treatment with teriparatide." Abstract presented at the ASBMR 2011 Annual Meeting, Sept. 19, 2011, 4:00 PM.

D'après un communiqué de presse de Eli Lilly