

EDITORIAL

Chers membres de l'ASCO/SVGO,
Chers lecteurs de notre newsletter,

Pour notre association, l'année 2011 se termine sur trois notes positives.

1. L'ASCO a repris OsteoLink SWISS, un projet dont les débuts sont réjouissants. Il est réalisé en coopération avec OsteoSwiss et a pour but d'améliorer l'information sur l'ostéoporose au sein de la population au moyen d'un programme basé sur Internet. Ce programme permet de poser des questions et de recevoir des réponses avisées.

2. Le «Curriculum» – un programme de formation postgradué validé concernant l'ostéoporose – a été lancé avec grand succès puisqu'il compte déjà un nombre record de participants. Désormais, il sera organisé régulièrement par l'ASCO. La version allemande est attendue l'an prochain.

3. SWISS-QUALIM a terminé sa nouvelle version multilingue 2.1 (allemand/français/anglais) et vise bien évidemment de nombreux nouveaux participants à ce programme de contrôle de la qualité (voir la dernière édition de notre newsletter; le site www.qualim.ch fournit de plus amples informations). Même dans sa nouvelle version, SWISS-QUALIM reste gratuit pour nos membres.

Il ne me reste plus qu'à vous remercier de votre fidélité et vous souhaiter de très belles fêtes de Noël ainsi qu'une excellente nouvelle année! Et j'espère avoir le plaisir de vous rencontrer en personne en mars prochain lors de notre congrès OSTEOLOGIE 2012 à Bâle.

Avec mes meilleures salutations

Prof. Martin Birkhäuser
Président de l'ASCO/SVGO

Les inhibiteurs de la cathepsine K dans le traitement de l'ostéoporose

Introduction

L'ostéoporose est la conséquence d'un déséquilibre entre la résorption osseuse et la formation osseuse, la résorption osseuse dominant. La baisse de la masse osseuse et l'altération de la microarchitecture osseuse consécutives conduisent à une plus grande fragilité du squelette et à un risque de fracture accru.

Le traitement de l'ostéoporose est aujourd'hui individualisé, tant du point de vue de la décision quant à une intervention pharmacologique que du choix du principe pharmacologique.

En plus de la supplémentation en calcium et en vitamine D, le recours à divers bisphosphonates, œstrogènes, modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes, dénosumab et analogues de la PTH comptent parmi les options de traitement actuelles. A l'exception des derniers, ces médicaments inhibent généralement la résorption osseuse ostéoclastique. De nouvelles connaissances de la physiopathologie de l'os, et notamment des fonctions de différentes cellules osseuses et de leur métabolisme enzymatique, fournissent de nouvelles approches pour l'élaboration de nouveaux médicaments. Le présent tour d'horizon décrit tout d'abord le rôle physiologique de la cathepsine K dans la résorption osseuse ostéoclastique pour ensuite résumer les données précliniques et cliniques sur les inhibiteurs de la cathepsine K développés actuellement.

Signification physiologique de la cathepsine K

La résorption osseuse ostéoclastique comprend la déminéralisation de la substance minérale osseuse anorganique, suivie de la résorption de la matrice osseuse organique. Ces processus se déroulent via deux mécanismes distincts : la sécrétion d'acide dans les lacunes de résorption à la surface de l'os, suivie de la résorption de la matrice organique (essentiellement riche en protéines). Longtemps on a considéré les collagénases MMP comme principaux responsables de la résorption du collagène puisqu'on supposait que ces protéases étaient principalement capables de cliver le collagène de type 1. Toutefois, les MMP sont actives dans un milieu au pH neutre à légèrement alcalin, alors qu'un pH acide prédomine à l'endroit où intervient la résorption osseuse (dans les lacunes de résorption) (1). Par conséquent, on considère aujourd'hui les hydrolases lysosomales acides comme les acteurs principaux parmi les protéases résorbantes du collagène.

En 1996, on a caractérisé la cathepsine K – une protéase à cystéine qui affiche une activité collagénolytique dans un environnement acide – avec une expression prépondérante, mais non exclusive, dans les ostéoclastes (2-5). Des études immunocytochimiques ont montré que la cathepsine K est localisée à l'intérieur des cellules dans les vésicules, granules et vacuoles de l'ensemble du cytoplasme des ostéoclastes (6).

La pertinence clinique de la cathepsine K a été confirmée par la description de la pycnodysostose, une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par une ostéopétrose. La pycnodysostose est due à des mutations du gène de la cathepsine K (7). Ce phénotype clinique a été confirmé chez des souris déficientes en cathepsine K qui présentaient une digestion matricielle dysfonctionnelle (8-9).

La cathepsine est une protéase lysosomale faisant partie de la famille des protéases à cystéine similaires à la papaïne. On en a décrit onze types différents (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X et W), la cathepsine K étant la plus importante en ce qui concerne le remodelage osseux. La cathepsine K est codée par un gène sur le chromosome 1q21 (10). L'ARNm de la cathepsine K a été trouvé dans une variété de tissus, mais il est principalement exprimé dans les ostéoclastes et dans diverses autres cellules polynucléaires. Dans une moindre mesure, on le trouve dans les macrophages, les fibroblastes synoviaux et les fibroblastes lors de cicatrisation ou d'inflammation, les chondrocytes, les différentes cellules épithéliales du fœtus humain, dans l'épithélium des voies respiratoires chez l'adulte, dans les cellules épithéliales thyroïdiennes et éventuellement, en faible concentration, dans les cellules des muscles lisses (1). La séquence protéique de la cathepsine K est à environ 60 % identique à celles des cathepsines L, S et V, et à moins de 35% à celles des cathepsines F, O, B, H et W (11).

La cathepsine K est sécrétée sous les ostéoclastes résorbants actifs dans les lacunes de résorption osseuse pour y résorber le collagène extracellulaire (12) (fig. 1). Contrairement aux MMP, la cathepsine K clive la triple hélice du collagène à plusieurs endroits. Elle clive le télopeptide N pour créer des NTx. En

Contenu

- Editorial	Page 1-2
- Cathepsine K	Pages 1-4
- Agenda	Page 4

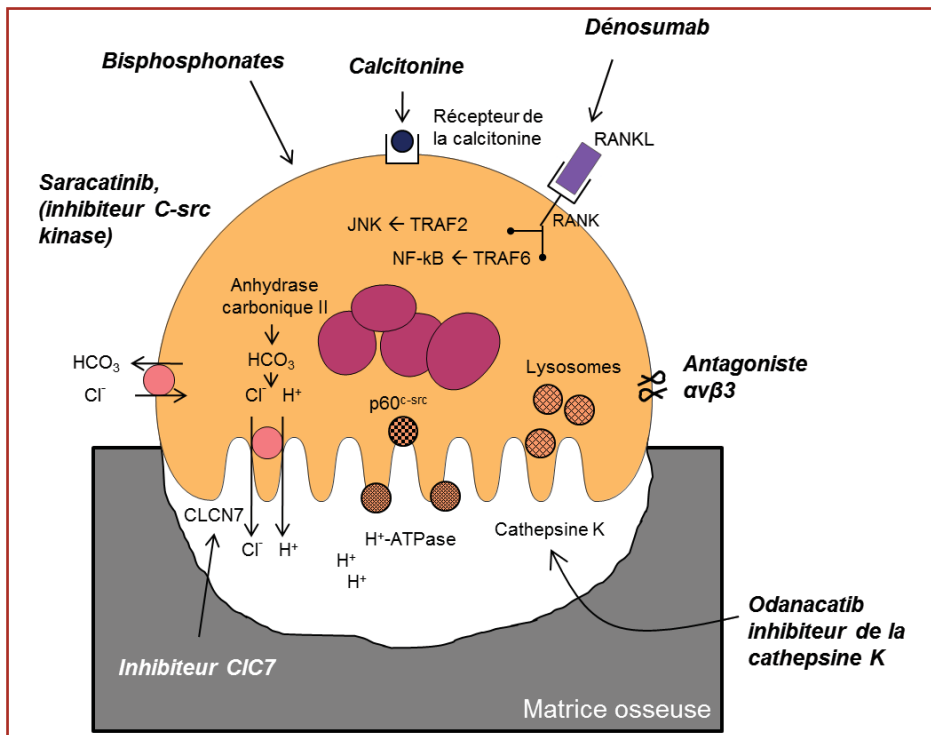


Fig. 1: Physiologie des ostéoclastes et cibles thérapeutiques potentielles

outre, elle résorbe le télopeptide C terminal du collagène de type 1 (1-CTP) – un plus grand fragment C terminal du collagène de type 1 produit par l'activité des métalloprotéinases matricielles – dans le sérum, afin de créer des CTx (5, 13). La résorption osseuse due à la cathepsine K et aux protéases à cystéine est réduite par les œstrogènes (14-16) ; alors que le RANKL semble directement réguler à la hausse l'expression de la cathepsine K (17-18).

Inhibiteurs de la cathepsine K

En partant du principe que la cathepsine K joue un rôle important dans la résorption osseuse enzymatique, l'utilisation d'inhibiteurs de la cathepsine K pourrait être une nouvelle approche thérapeutique. Certes, il n'existe pas encore d'inhibiteur de la cathepsine K sur le marché pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose, toutefois il existe des publications d'études sur quatre inhibiteurs de la cathepsine K (balicatib, relacatib, odanacatib, ONO-5334) pour le traitement de l'ostéoporose. Idéalement, les inhibiteurs de la cathepsine K devraient avoir une faible masse moléculaire, un caractère peptidique minimal, un effet réversible et fortement sélectif et ne pas nuire à d'autres membres importants de la famille cystéine-cathepsine (1).

Du point de vue enzymatique, le balicatib semble être très sélectif pour la cathepsine K, bien qu'il montre une sélectivité plus faible dans les cellules vivantes (19). Des études in vitro ont montré qu'une partie basique de sa structure chimique entraîne une accumulation dans l'environnement lysosomal acide et conduit donc à une inhibition croisée d'autres cathepsines, dont les cathepsines B et L (19-20). Des essais cliniques avec le balicatib chez des femmes ménopausées ont certes montré une augmentation dose-dépendante de la densité minérale osseuse (DMO). En raison

d'effets secondaires cutanés (tels que des épaissements de la peau semblables à la sclérodémie) et des exanthèmes dus à la faible spécificité de la substance active), le développement du balicatib a toutefois été abandonné (21).

Le relacatib est un autre inhibiteur de la cathepsine K puissant mais non sélectif. Sa sélectivité est faible puisqu'il n'inhibe pas seulement la cathepsine K, mais aussi les cathepsines humaines L et V. Lors d'analyses enzymatiques, il montre une sélectivité par rapport aux cathepsines S et B (22). L'administration de relacatib à des singes et des animaux témoins ayant subi une ovariectomie a entraîné une réduction forte et rapide des marqueurs de résorption osseuse, un effet dose-dépendant qui s'est maintenu jusqu'à 2 jours. Il n'existe aucune donnée clinique humaine pour le relacatib.

L'odanacatib (ODN) est un inhibiteur réversible de la cathepsine K. Son efficacité et sa sélectivité proviennent d'une chaîne latérale 4 fluoroescéine (23). L'importante sélectivité cellulaire de l'ODN a été confirmée par son effet minimal sur l'accumulation de collagène dans les fibroblastes cutanés, même lors de concentration relativement élevée (24).

Dans les études précliniques, l'ODN a montré des propriétés pharmacocinétiques favorables, à savoir un métabolisme in vitro minimal, une longue période de demi-vie et une bonne biodisponibilité orale (24). Il est intéressant de noter que le recours à l'ODN n'entraîne aucune diminution du nombre d'ostéoclastes, au contraire l'examen histologique démontre une augmentation du nombre d'ostéoclastes. En comparaison avec les bisphosphonates et le dénosumab, on observe également une inhibition moins prononcée des marqueurs de résorption osseuse et une inhibition seulement minimale de la formation osseuse (25). Comme la

cathepsine K est une enzyme lysosomale clé des ostéoclastes matures activés, son inhibition supprime la fonction des ostéoclastes, tout en maintenant cependant la viabilité des ostéoclastes (26). Ces effets pourraient permettre une signalisation des ostéoclastes aux ostéoblastes qui maintient la formation osseuse tout en supprimant la résorption osseuse (27-28). Ces effets de découplage de l'ODN vont à l'encontre d'autres substances actives dans l'anti-résorption telles que les bisphosphonates ou le dénosumab qui augmentent l'apoptose des ostéoclastes (26).

Un autre inhibiteur de la cathepsine K – l'ONO-5334 – s'est montré in vitro comme un inhibiteur puissant et sélectif de la cathepsine K et, lors d'expérimentations animales (singes ayant subi une ovariectomie), a amélioré tant la DMO que la solidité osseuse. On a pu observer un fort effet anti-résorption avec l'ONO-5334 chez des femmes ménopausées saines dans une étude de phase I (29). La première étude d'efficacité a été publiée récemment. Elle a démontré que la prise quotidienne sur 12 mois d'ONO-5334 par des femmes affichant un risque modérément accru de fracture, comparativement à un placebo, se traduit par une augmentation significative et dose-dépendante de la DMO à la colonne vertébrale. Notons que cette étude randomisée en double aveugle comprend notamment un groupe de femmes traitées aux bisphosphonates (acide alendronique), ce qui a permis une comparaison de différentes substances anti-résorption. L'ONO-5334 et l'alendronate ont tous deux significativement supprimé les marqueurs de résorption osseuse (U-NTx, S-CTx et U-CTx) sur les douze mois de la période de traitement, l'effet s'étant généralement établi après six semaines. L'ONO-5334 a d'une manière générale entraîné une suppression effective des marqueurs de résorption osseuse, n'occasionnant toutefois qu'une faible suppression des marqueurs de formation osseuse. De son côté, l'alendronate a montré des effets suppressifs significatifs sur tous les marqueurs du remodelage osseux, y compris sur les marqueurs de formation osseuse. Comme on a déjà pu l'observer avec l'ODN, l'équilibre entre la résorption osseuse et la formation osseuse favorise l'ossification. Cela peut expliquer pourquoi les inhibiteurs de la cathepsine K, sur trois ans, entraînent une augmentation progressive de la DMO (30) sans qu'on observe de plateau d'efficacité, comme c'est le cas avec les bisphosphonates.

Données cliniques pour l'odanacatib

L'odanacatib (ODN) est actuellement l'inhibiteur de la cathepsine K le plus avancé à avoir fait l'objet d'études cliniques. Les propriétés anti-résorption de l'ODN ont été examinées dans des études de phase I et de phase II. Stoch et al. ont publié les résultats de deux études randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo dans lesquelles ils ont étudié l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'ODN sur 49 femmes ménopausées saines (27). Il a alors été constaté que l'ODN affiche une longue demi-vie de 66 à 93 heures, pour l'ensemble des régimes de traitement et des

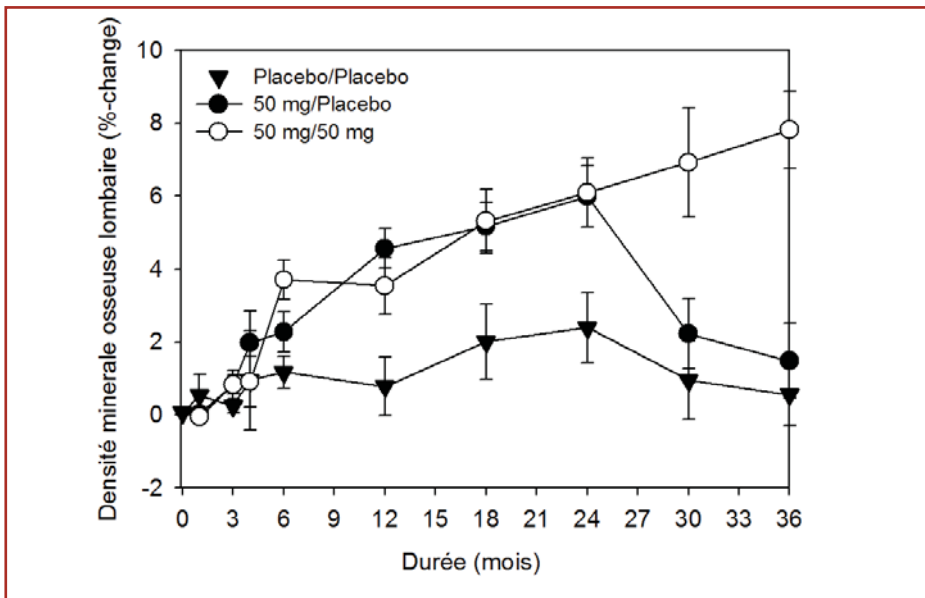


Fig. 2: Modification moyenne exprimée en pour cent de la DMO aux vertèbres lombaires sur 3 ans pour les groupes de traitement 50 mg/50 mg (ODN/ODN), 50 mg/placebo (ODN/pbo) et placebo/placebo (pbo/pbo). Adapté selon (30).

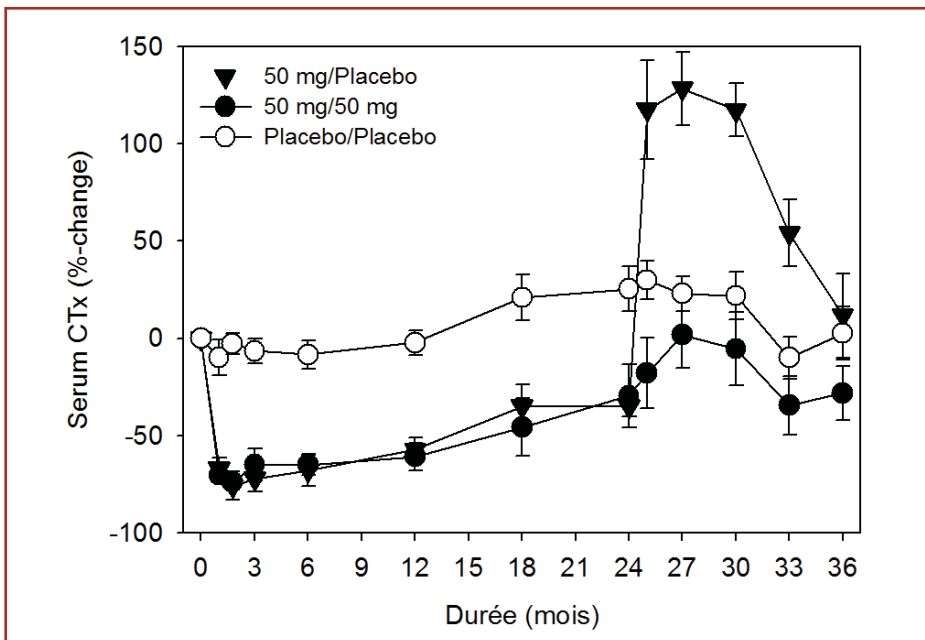


Fig. 3: Modification moyenne exprimée en pour cent des CTx séraux sur 3 ans pour les groupes de traitement 50 mg/50 mg (ODN/ODN), 50 mg/placebo (ODN/pbo) et placebo/placebo (pbo/pbo). Adapté selon (30)

doses choisis (dose quotidienne de 0,5 mg, 2,5 mg et 10 mg ; dose hebdomadaire de 5 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg). L'efficacité des doses hebdomadaires et quotidiennes sur les marqueurs biochimiques du remodelage osseux est dose-dépendante. La diminution des marqueurs de résorption osseuse (S-CTX, U-NTx, S-ICTP, U-DPD) a été la plus forte avec une dose hebdomadaire de plus de 50 mg et avec une dose quotidienne de plus de 2,5 mg. La suppression maximale a été atteinte avec la dose hebdomadaire entre le 3e et le 5e jour et s'est maintenue jusqu'à la prochaine dose. Avec la dose quotidienne, une suppression équivalente a également été atteinte entre le 3e et le 5e jour et est restée stable aussi longtemps que le médicament a été administré. Contrairement à d'autres substances actives dans l'anti-résorption, aucun changement significatif des marqueurs

biochimiques de formation osseuse (PAL osseuses spécifiques, ostéocalcine) n'a été constaté. L'ODN a bien été toléré, il n'y a pas eu de différence entre l'odanacatib et le placebo (27). En raison de la longue demi-vie de l'ODN et de l'effet semblable sur les marqueurs du remodelage osseux entre la posologie quotidienne et la posologie hebdomadaire, le choix pour l'étude de phase II s'est porté sur la dose hebdomadaire.

Les doses d'ODN hebdomadaires (3, 10, 25 ou 50 mg par voie orale) ont été administrées dans le cadre d'une étude en double aveugle contrôlée par placebo sur 12 mois avec une période d'extension anticipée de 24 mois (28). Les résultats ont montré une augmentation dose-dépendante de la densité minérale osseuse. La plus forte augmentation a été réalisée avec la dose la plus élevée: après 24

mois, l'administration hebdomadaire de 50 mg d'ODN a augmenté la masse osseuse aux vertèbres lombaires de 5,7 %, pour l'ensemble de la hanche de 4,1 %, au col du fémur de 4,7 % et au tiers distal du radius de 2,9 %. La diminution dose-dépendante des NTx dans les urines et des CTx dans le sérum pour les trois doses les plus élevées est cohérente avec l'effet anti-résorption attendu. Toutefois, après six mois, les marqueurs de résorption osseuse ont augmenté continuellement pour atteindre, au bout de 24 mois, les valeurs avant traitement (sauf pour la dose hebdomadaire de 50 mg qui, après 24 mois, est restée inférieure aux valeurs initiales). Durant le traitement à l'ODN, le taux TRAP5b – un indice de l'activité métabolique des ostéoclastes et du nombre de cellules ostéoclastiques sans lien direct avec le degré de résorption du collagène – est tout d'abord tombé, mais il est remonté au niveau des valeurs du groupe placebo au cours des 24 mois suivants.

Les effets secondaires ont été similaires pour le groupe ODN et le groupe placebo et n'ont montré aucune différence significative. En particulier, durant la période d'étude de 24 mois, par rapport au groupe placebo, le groupe ODN n'a pas montré d'augmentation dose-dépendante des effets secondaires sur la peau ni d'augmentation des infections des voies respiratoires supérieures. Enfin, les résultats des biopsies osseuses n'ont pas non plus fourni d'indices d'une toxicité du squelette.

Les résultats d'une extension d'un an de l'étude de détermination des doses mentionnées ci-dessus viennent d'être publiés (30). Au cours de cette extension, les patientes ont été à nouveau randomisées pour soit être traitées avec une dose hebdomadaire de 50 mg d'ODN, soit recevoir un placebo. L'extension de cette étude avait pour but d'examiner l'efficacité du traitement continu à l'ODN sur la DMO, sur les marqueurs biochimiques du remodelage osseux et en termes d'innocuité, mais aussi d'examiner les changements de la DMO et des marqueurs osseux biochimiques suite à l'arrêt de l'ODN après deux ans de traitement. Pas moins de 169 femmes (89 %) ont participé à l'étude jusqu'à la fin. Le traitement continu avec 50 mg d'ODN sur trois ans a provoqué, dès le début de l'étude respectivement dès la deuxième année de l'étude, des hausses significatives de la DMO à la colonne vertébrale (7,9 % resp. 2,3 %) et à l'ensemble de la hanche (5,8 % resp. 2,4 %). Les NTx dans les urines sont restées supprimées la troisième année, mais la phosphatase alcaline osseuse spécifique est restée relativement inchangée par rapport à la valeur initiale (23). L'arrêt du traitement a conduit partout à une perte de la masse osseuse, la DMO restant au niveau initial ou au-dessus du niveau initial (fig. 2). Suite à l'arrêt de l'ODN après 24 mois, les marqueurs du remodelage osseux ont temporairement dépassé la valeur initiale pour revenir, après une période d'observation de douze mois, à la valeur initiale (fig. 3) (30). Comme l'ODN ne se stocke pas dans les os, il n'est guère surprenant qu'une grande partie de la densité minérale osseuse, gagnée durant les deux premières années, ait à nouveau été perdue durant l'année qui a suivi l'arrêt de l'ODN. Ces données sont similaires

Inhibiteurs de la cathepsine K (cont.)

aux résultats du traitement hormonal substitutif (31-32), avec le dénosumab (33) et la parathormone (34), mais sont en contraste avec les changements observés après l'arrêt des bisphosphonates. Cette diminution rapide de l'effet correspond au fait que l'inhibition de la cathepsine K par l'ODN est effectivement réversible. Parmi les participantes à l'étude principale qui, pendant deux ans, ont pris 50 mg d'odanacatib par semaine, seules 20 femmes ont de nouveau été randomisées pour l'administration d'odanacatib pour un an de plus, alors que 18 femmes ont reçu un placebo pendant l'année supplémentaire (35). D'autres études sont certes nécessaires pour confirmer la réversibilité de l'effet de l'ODN observée et pour étudier son effet sur le risque de fracture.

Pour résumer, nous constatons que les études de phase I et de phase II ont montré que l'ODN, par sa longue demi-vie, permet l'administration orale d'une dose hebdomadaire de 50 mg. L'augmentation de la DMO est comparable à celle observée

avec les substances actives anti-résorption récemment introduites (zolédronate et dénosumab) (36-37), les marqueurs du remodelage osseux affichant toutefois des comportements différents. Une étude de phase III de prévention des fractures chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose traitées avec une dose hebdomadaire de 50 mg d'ODN est actuellement en cours (ClinicalTrials.gov, NCT00529373).

Conclusion

Les données précliniques et cliniques récentes indiquent que les inhibiteurs de la cathepsine K peuvent fournir une substance active prometteuse pour le traitement de l'ostéoporose. Des études contrôlées randomisées avec une période de suivi de jusqu'à trois ans ont confirmé l'augmentation significative et progressive de la DMO. Il est alors essentiel que l'inhibition de l'activité de la cathepsine K supprime de façon réversible la fonction des ostéoclastes mais maintienne la

viabilité des ostéoclastes. Ces effets pourraient permettre une signalisation des ostéoclastes aux ostéoblastes qui maintient la formation osseuse tout en supprimant la résorption osseuse. Ces effets de découplage des inhibiteurs de la cathepsine K vont à l'encontre de l'effet d'autres substances actives anti-résorption telles que les bisphosphonates ou le dénosumab qui intensifient l'apoptose des ostéoclastes. D'autres études sont nécessaires tant pour confirmer l'effet des inhibiteurs de la cathepsine K sur la réduction du risque de fracture que pour évaluer leur innocuité lors de traitement de longue durée.

Christian Meier et Marius Kraenzlin
Bâle

Littérature
voir www.SVGO.ch

AGENDA

IOF-ECCEO 2012

21.-24. mars 2012, Bordeaux
(www.iof-ecceo12.org)

ASCO- Assemblée Annuelle 2012

29. mars 2012, Bâle, intégré en congrès Osteologie 2012
(www.svgo.ch)

Osteologie 2012

29.-31. mars 2012, Bâle
Veranstalter: DVO, ausrichtende Gesellschaften: ASCO/SVGO, IGOSt
www.osteologie12.de



IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
www.svgo.ch

Rédaction

PD Dr. med. Christian Meier, Bâle
christian.meier@unibas.ch

Traduction

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Impression

Wohn- und Bürozentrum für Behinderte (WBZ)
4153 Reinach

© Réimpression uniquement avec mention de la source

Comité de l'ASCO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Berne (Président)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genève
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genève
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zurich
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Bâle
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Berne
PD Dr.med. Christian Meier, Bâle
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genève
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zurich
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Valmont