

EDITORIAL

Chers collègues,
Chers membres de l'ASCO

Début août 2010, le denosumab – un principe entièrement nouveau pour le traitement de l'ostéoporose – a été approuvé par Swissmedic. Les indications retenues par Swissmedic sont :

- traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées afin de prévenir les fractures vertébrales et non vertébrales;

- traitement adjuvant chez les femmes souffrant de cancer du sein traitées avec des inhibiteurs de l'aromatase, lors de risque de fracture accru;

- traitement adjuvant chez les hommes atteints de cancer de la prostate suivant une hormonothérapie, lors de risque de fracture accru.

Dans la physiopathologie de l'ostéoporose, plusieurs régulateurs influencent la différenciation et la croissance cellulaires. Le RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B-Ligand) – abrégé RANKL – assure une fonction essentielle pour la communication entre les ostéoblastes et les ostéoclastes. Il est formé par les ostéoblastes et agit comme transmetteur principal des signaux nécessaires à la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Le RANKL se lie au récepteur RANK exprimé sur les ostéoclastes et leurs précurseurs; le RANK lui-même activant un facteur de transcription. L'ostéoprotégérine (OPG), également formée par les ostéoblastes, est un récepteur soluble interceptant le RANKL. L'OPG, en se liant au récepteur RANKL, empêche sa fixation au récepteur RANK à la surface des ostéoclastes, «neutralisant» ainsi l'effet du RANKL. Le développement du denosumab est parti de l'hypothèse que la fonction inhibitrice de l'OPG pouvait aussi être exercée par des anticorps spécifiques. Le développement de l'anticorps humain RANKL denosumab est le résultat de ce programme de recherche. Denosumab inhibe de façon spécifique l'effet du RANKL sur la résorption osseuse ostéoclastique. Ainsi, denosumab prévient la résorption osseuse, accroît la densité minérale osseuse et améliore donc la résistance biomécanique de l'os et réduit le risque de fracture.

Dans son article publié dans le présent bulletin, Kurt Lippuner présente les principes de fonctionnement et les données cliniques de denosumab à l'attention des cliniciens.

La SVGO/ASCO, selon les objectifs qu'elle s'est fixée, tient à transmettre au plus vite les informations essentielles sur ce nouveau principe thérapeutique à tous les praticiens et spécialistes s'intéressant à l'ostéoporose. Les nouvelles recommandations 2010 «Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéopro-

Les anticorps monoclonaux dans le traitement de l'ostéoporose: mode d'action et données cliniques de denosumab

L'ostéoporose et le concept RANK / RANKL / OPG

Plusieurs régulateurs de la croissance cellulaire et de la différenciation cellulaire jouent un rôle essentiel lors du développement de l'ostéoporose (1). Le RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B-Ligand, RANKL) est le principal stimulateur de la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes (fig. 1). La maturation des pré-ostéoclastes – au stade précédant la fusion donnant des

a été invalidé, induisant donc une carence en OPG) présentaient une ostéopénie sévère et étaient victimes de fractures spontanées (2). A l'inverse, les souris avec une absence génétique de RANK et de RANKL présentaient une densité osseuse très élevée. Une observation semblable a été faite chez les souris chez lesquelles un gène d'OPG supplémentaire a été introduit: elles présentaient un excès d'OPG (3, 4). Ces expériences sur la souris ont montré l'importance de

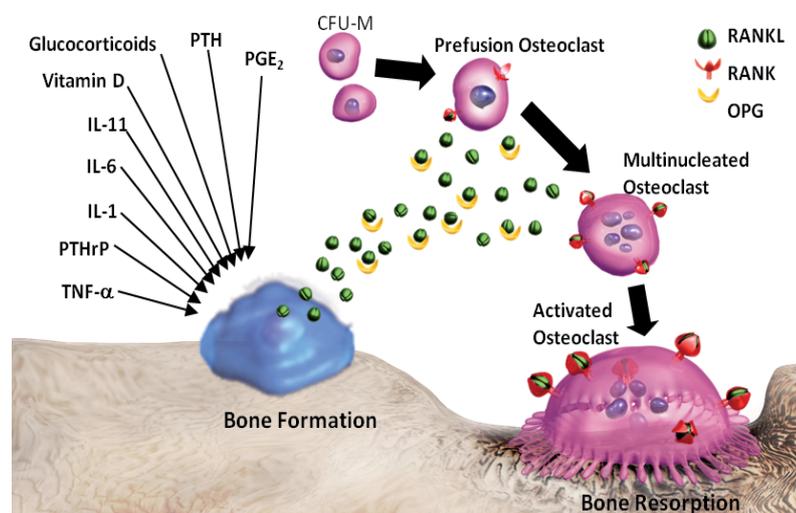


Fig. 1: Le concept RANK / RANKL / OPG

ostéoclastes multinucléés et ensuite des ostéoclastes activés – est déclenchée lorsque le RANKL se lie au RANK, le récepteur lié à la membrane présent sur les précurseurs d'ostéoclastes et les ostéoclastes matures. L'apoptose des ostéoclastes est en outre inhibée. Tout comme le RANKL, l'ostéoprotégérine (OPG) est produite par les ostéoblastes. L'OPG agit comme un récepteur soluble qui capte le RANKL, neutralisant ainsi ses effets et inhibant le recrutement et l'activation des ostéoclastes et raccourcissant leur survie. Ainsi, l'OPG contrôle à la fois l'intensité et la durée de la fonction ostéoclastique induite par le RANKL.

La découverte de l'OPG et du RANKL

Le rôle décisif de la voie RANK/RANKL/OPG dans le développement et la santé du squelette a pu être mis en évidence au moyen d'une série d'études sur des animaux transgéniques. Les souris OPG knockout (dont le gène codant pour l'OPG

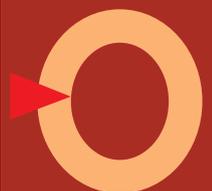
la relation entre l'OPG et le RANK pour l'activité ostéoclastique. La figure 2 montre le rôle de l'OPG pour la régulation de la teneur minérale osseuse.

Chez les souris OPG knockout, l'augmentation de l'activité ostéoclastique conduisait à une ostéoporose (2). A un stade très précoce de leur existence, ces souris présentaient déjà des fractures spontanées. Par contre, les souris avec une surexpression transgénique de l'OPG présentaient, en raison d'un trouble de la formation et de la maturation des ostéoclastes, une densité minérale osseuse accrue (3). Les os de ces souris étaient de forme normale, toutefois leur teneur minérale était nettement plus élevée.

Plusieurs modulateurs du métabolisme osseux agissent en modifiant

Contenu

- Editorial	Page 1-2
- Denosumab	Pages 1-4
- Agenda	Page 4



se», librement téléchargeables sur notre site, poursuivent elles aussi notre but, à savoir la lutte contre l'ostéoporose et la réduction de l'incidence des fractures dues à l'ostéoporose. Il en va de même de l'outil d'évaluation des risques FRAX®-CH, disponible sur notre site et reposant sur des données épidémiologiques et démographiques suisses. Notre site internet vous attend, en français, en allemand et en anglais! Les médecins sont invités à télécharger gratuitement toutes les informations qui s'y trouvent (www.svggo.ch).

Avec les meilleures salutations de
Martin Birkhäuser
Président ASCO/SVGO

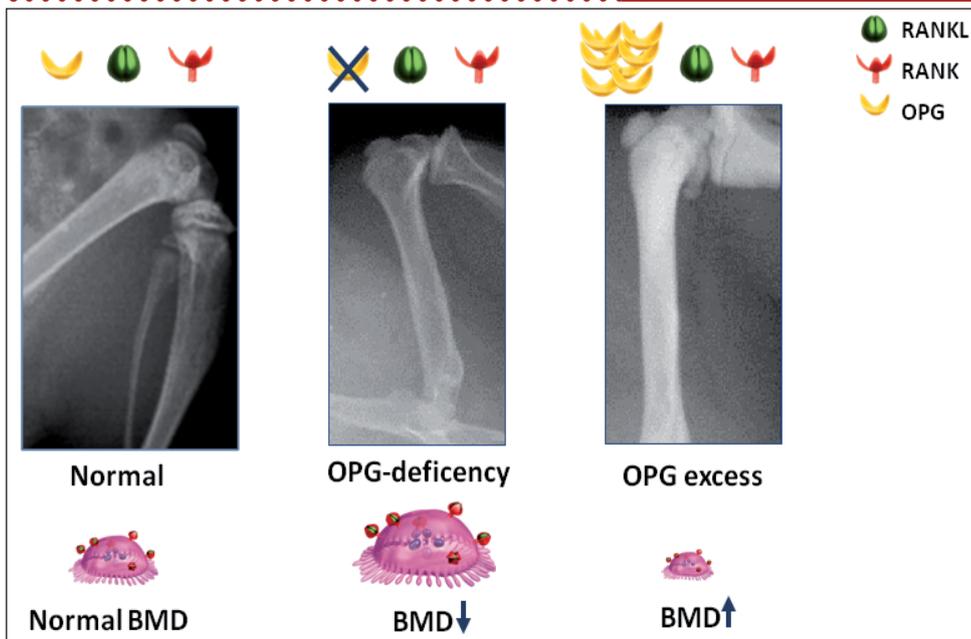


Fig. 2: Rôle de l'OPG pour la régulation du contenu minéral osseux (radiographies d'un fémur de souris, avec l'aimable autorisation d'AMGEN)

Maladies osseuses métaboliques	
Ostéoporose post-ménopausique	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Expression du RANKL par les cellules du stroma et les lymphocytes lors de déficit en œstrogènes ↑ Réponse des ostéoclastes au RANK ↑ Sécrétion d'OPG par les ostéoblastes due à des agonistes du récepteur des œstrogènes
Ostéoporose induite par glucocorticostéroïdes	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de l'expression du RANKL et inhibition de la sécrétion d'OPG par les ostéoblastes in vitro ↓ Taux sérique d'OPG in vivo
Hyperparathyroïdie	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de l'expression du RANKL et inhibition de la sécrétion d'OPG par les ostéoblastes in vitro
Maladie de Paget sporadique	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Expression du RANKL par les cellules du stroma ↑ Réponse des ostéoclastes au RANK
Tumeurs malignes	
Myélome multiple	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Rapport RANKL/OPG dans le microenvironnement osseux Expression du RANKL par les cellules tumorales Séquestration et dégradation lysosomale de l'OPG par les cellules tumorales
Métastases osseuses ostéolytiques	<ul style="list-style-type: none"> Expression du RANKL par les cellules tumorales ↑ Rapport RANKL/OPG induite par les cellules tumorales dans le microenvironnement osseux
Hypercalcémie humorale lors de tumeur maligne	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Rapport RANKL/OPG dans le microenvironnement osseux régulée par le PTH-related peptide Sécrétion de RANKL soluble par les cellules tumorales

l'équilibre entre l'OPG et le RANK-Ligand. Le système RANK/RANKL/OPG est impliqué dans de nombreuses maladies osseuses (tableau).

Résultats cliniques avec l'inhibition du RANKL

Un anticorps monoclonal IgG2-anti-RANKL entièrement humain a été spécialement développé en vue d'applications cliniques. Cet anticorps – le denosumab – se lie spécifiquement avec une forte affinité au RANKL, inhibant l'interaction de celui-ci avec le RANK. Mais contrairement à l'OPG, le denosumab ne s'associe pas aux autres représentants de la famille des facteurs de

nécrose tumorale (TNF), permettant donc une inhibition hautement spécifique de l'activité du RANKL. Sans compter que l'utilisation d'un anticorps à la place de l'OPG pour l'inhibition du RANKL exclut le risque d'immunosensibilisation à l'OPG. Et enfin, la pharmacocinétique du denosumab autorise des intervalles de temps relativement longs entre les administrations.

L'essai de phase I incluant des femmes ménopausées en bonne santé a été conduit, dans le but de déterminer le dosage. Dans une étude multicentrique de phase II à laquelle ont participé 412 femmes ménopausées ayant une densité minérale osseuse

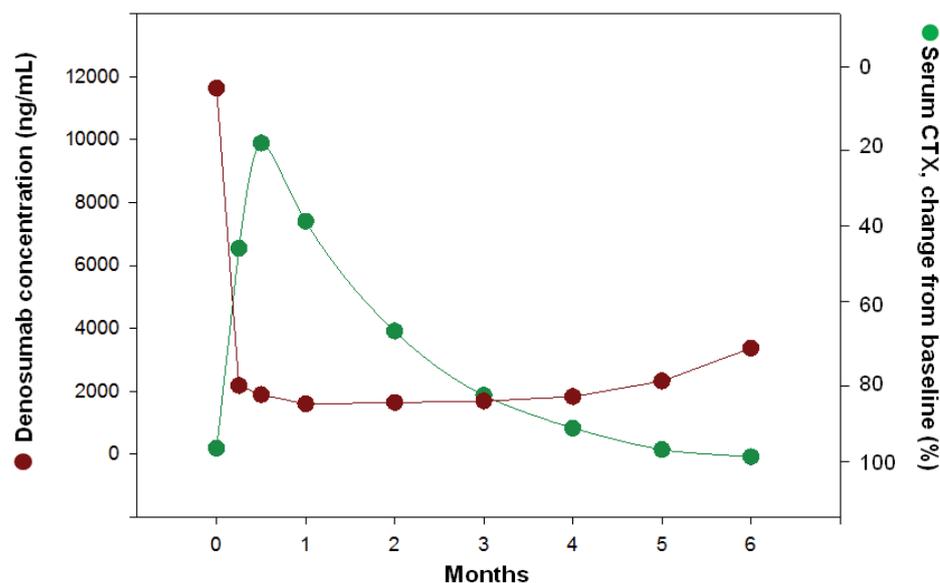


Fig. 3: Hausse rapide de la concentration sérique du denosumab après injection sous-cutanée et la concentration sérique inverse du marqueur de résorption osseuse CTX (télopeptide C-terminal)

réduite, le denosumab a été administré par voie sous-cutanée en différents dosages à intervalles de trois ou six mois. A titre de comparaison, un groupe de patientes a été traité par placebo et un autre traité à l'alendronate 70 mg une fois par semaine de manière ouverte (5): le dosage de 60 mg de denosumab tous les six mois a montré l'effet maximal en termes de densité minérale osseuse de la hanche et du tiers distal du radius. Des doses plus élevées n'ont pas produit une amélioration supplémentaire. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour déceler les différences entre les groupes, l'augmentation de masse minérale osseuse semble avoir été plus élevée avec 60 mg de denosumab tous les six mois qu'avec l'alendronate 70 mg une fois par semaine par voie orale.

La figure 3 compare, en fonction du temps, la hausse rapide de la concentration sérique du denosumab après injection sous-cutanée qui tend vers zéro dans les six mois et la concentration sérique inverse du marqueur de résorption osseuse CTX (télopeptide C-terminal) en baisse rapide et réversible. L'inhibition de la résorption osseuse avec 60 mg de denosumab s'est maintenue au delà de six mois. C'est donc ce dosage qui a été retenu pour les études de phase III.

Fig. 3: Concentrations sériques moyennes de denosumab et concentrations sériques de CTx chez 46 femmes ménopausées à densité minérale osseuse réduite traitées dans le cadre de l'étude de phase II de l'injection sous-cutanée semestrielle de 60 mg de denosumab. Six mois suivant la première dose, la concentration

de denosumab a baissé d'env. 95%. L'effet de denosumab était partiellement réversible comme le suggère la légère augmentation de la concentration de CTX à la fin de la période de six mois.

L'étude pivot sur l'incidence des fractures (phase III) FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Month) est une étude contrôlée par placebo, en double aveugle, randomisée sur 7868 femmes âgées de 60 à 90 ans (6). Toutes les patientes ont reçu 1000 mg de calcium et jusqu'à 800 UI de vitamine D. Pour des raisons éthiques, les critères d'inclusion étaient strictes: ainsi seules 23,8% (denosumab) respectivement 23,4% (placebo) des participantes présentaient une fracture vertébrale prévalente et, avec -1,9 SD, le T-Score moyen à la hanche pour les deux groupes se trouvait dans le domaine ostéopénique. Par rapport aux études sur les fractures avec d'autres substances, par ex. HORIZON (zolétronate) ou FIT1 (alendronate), les patientes de l'étude FREEDOM présentaient donc un risque de fracture de base moins prononcé comme le soulignent également les taux d'incidence de fracture dans les groupes placebo correspondants sur trois ans. Pour les fractures vertébrales, ces derniers sont de 7,2% (FREEDOM), 10,9% (HORIZON) et 15,0% (FIT1).

Après trois ans d'administration de denosumab – par rapport au placebo –, le risque de nouvelles fractures vertébrales s'est réduit de 68%, celui des fractures non vertébrales de 20% et celui des fractures de hanche de 40%. Les réductions relatives du risque étaient toutes statistiquement significatives (fig. 4). Une analyse annuelle des fractures vertébrales a en outre démontré qu'après douze mois, le risque avait baissé de 61% et que cette baisse relative se montrait stable au cours de la deuxième année (78%) et de la troisième année (65%) (6). Tout au long de la période d'étude de trois ans, par rapport au groupe placebo, la densité minérale osseuse a augmenté de façon continue aux vertèbres lombaires (9,2%) et à la hanche (6,0%) (6). Les injections sous-cutanées de denosumab étaient bien supportées, il n'a donc pas été constaté de différences significatives d'effets indésirables préspecifiés. Les rares effets indésirables apparaissant plus souvent avec le denosumab qu'avec le placebo étaient: l'eczéma (3,0% contre 1,7%, $p < 0,001$), les ballonnements (2,2% contre 1,4%, $p = 0,008$) et les infections des tissus mous ou l'érysipèle (0,3% contre $< 0,1%$, $p = 0,002$).

Figure 4: incidences des nouvelles fractures vertébrales, non vertébrales ou de la hanche après 36 mois pour l'étude FREEDOM dans le groupe placebo, respectivement le groupe denosumab. La réduction relative du risque est de 68% (95% CI: 59–74%, $p < 0,001$), celle des

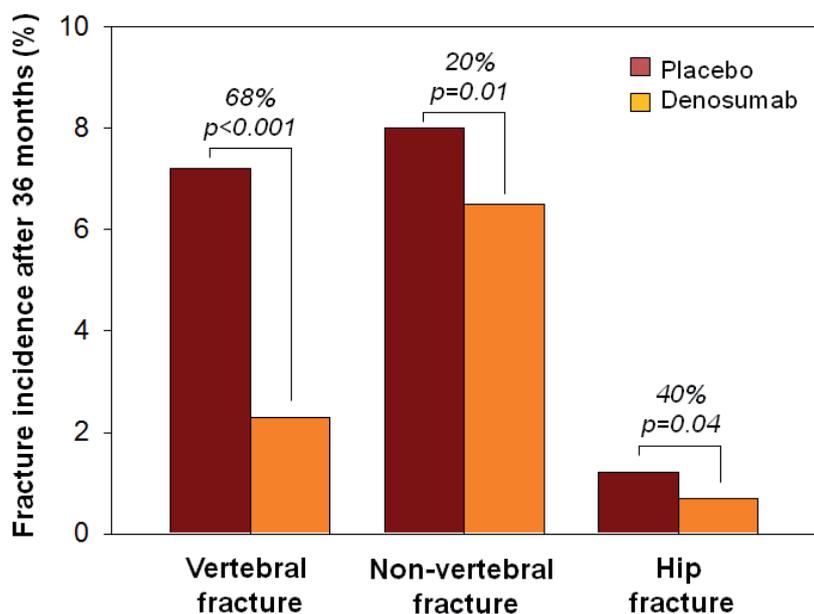


Fig 4: Incidences des nouvelles fractures vertébrales, non vertébrales ou de la hanche après 36 mois dans le groupe placebo, respectivement le groupe denosumab

Denosumab (cont.)

fractures vertébrales décelées par radiologie de 20% (95% CI: 5-33%, p = 0,01) et celle des fractures non vertébrales de 40% (95% CI: 3-63%, p = 0,04).

Afin de comparer le denosumab avec un bisphosphonate, 1189 femmes ménopausées présentant une faible densité osseuse (T-score \leq -2,0 aux vertèbres lombaires ou à la hanche) et pas encore traitées ont participé à l'étude randomisée en double aveugle DECIDE (Determining Efficacy: Comparison of Initiating Denosumab versus Alendronate) (7). La variable primaire de cette étude était la densité minérale osseuse à différents endroits du squelette après douze mois. Le profil d'efficacité et d'innocuité du denosumab comparativement à l'alendronate a également été examiné. Le denosumab a entraîné un accroissement statistiquement significatif plus important de la densité minérale osseuse (p < 0,0001) à tous les endroits du squelette mesurés. Les effets secondaires du denosumab sont comparables à ceux de l'alendronate (7).

En plus de l'efficacité sur l'ostéoporose ménopausique, le denosumab a permis de démontrer une réduction de l'incidence de fractures chez les hommes suivant

une hormonothérapie lors de cancer de la prostate (8) et une augmentation de la densité minérale osseuse chez les femmes atteintes du cancer du sein sous traitement par inhibiteurs de l'aromatase (9).

Le denosumab (Prolia®) a récemment reçu l'approbation européenne de l'EMA pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque de fractures augmenté ou une perte osseuse accompagnée d'un risque de fractures augmenté chez l'homme dans le cadre d'une hormonothérapie lors de cancer de la prostate.

Kurt Lippuner, Berne

Références

- 1) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003, 423(6937):337-42.
- 2) Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998, 12(9):1260-8.
- 3) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997, 89(2):309-19.
- 4) Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 234(1):137-42.
- 5) McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006, 354(8):821-31.
- 6) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009, 361(8):756-65.
- 7) Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009, 24(1):153-61.
- 8) Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009, 361(8):745-55.
- 9) Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26(30):4875-82.

AGENDA

Cours SVGO - IOF de Diagnostic en Ostéoporose et de Certification en Densitométrie Osseuse (www.SVGO.ch)

Vendredi/samedi matin 5. et 6. octobre 2010

Congress Hotel Olten

Zentrum im Winkel - Bahnhofstrasse 5

4601 Olten

ASBMR 2010

15.-19. octobre 2010; Toronto (www.asbmr.org)

ACR 2010

6.-11. novembre 2010, Atlanta (www.rheumatology.org)

SGED/SSED Assemblée annuelle 2010

18.-19. novembre 2010 Inselspital Berne (www.sgedssed.ch)

Post-ASBMR Symposium

Update sur les maladies osseuses métaboliques
25. novembre 2010, Zurich (www.svggo.ch)

IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
www.svggo.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, Zurich
Dr. med. Claus Wimpfheimer, Lucerne