Ostéoporose: Mises à jour 2013 concernant le traitement

2e partie: Les médicaments d'aujourd'hui et de demain

Christian Meier, Marius E. Kraenzlin
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel

Quintessence

- Un traitement médicamenteux est indiqué chez les patients ayant déjà été victimes d'une fracture (avant tout fracture vertébrale ou fracture de la hanche) ou présentant un risque absolu de fracture élevé.
- Les œstrogènes sont principalement utilisés chez les patientes en début de postménopause, avant tout en cas de troubles climatériques; les SERM peuvent être utilisés plus tard dans la postménopause afin de prévenir les fractures vertébrales.
- La durée du traitement avec des agents antirésorptifs dépend du patient ou de son risque individuel de fracture et du produit utilisé.
- Les bisphosphonates sont utilisés pour une durée limitée en raison de leur action résiduelle.
- Contrairement aux bisphosphonates, tous les autres médicaments (œstrogènes, SERM, dénosumab) et les produits en cours de développement (odanacatib, anticorps antisclérostine) agissent uniquement pendant la durée de traitement. En raison de leur action réversible, un traitement continu est nécessaire pour obtenir un effet bénéfique pour le squelette.

Aujourd'hui, le traitement de l'ostéoporose est individualisé à la fois en ce qui concerne la décision d'initier un traitement médicamenteux et le choix du principe pharmacologique. Ainsi, en plus des agents antirésorptifs (œstrogènes, raloxifène, bazédoxifène, bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse, dénosumab), il existe aujourd'hui l'agent anabolique osseux tériparatide (rhPTH1-34). Cet article présente les nouvelles connaissances concernant les options thérapeutiques actuellement disponibles ou en cours de développement.

Christian Meier

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Traitement hormonal substitutif

En début de postménopause, un traitement hormonal substitutif (THS) doit être envisagé à des fins de prévention primaire et secondaire, en particulier en présence de troubles climatériques. Contrairement à la plupart des autres formes de traitement, les œstrogènes entraînent une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales (y compris du col du fémur) même dans une population ne présentant pas d'élévation du risque de base de fracture (prévention primaire) [1, 2]. Le faible risque général suite à la substitution hormonale est particulièrement évident au cours de cette phase: chez les femmes de moins de 60 ans et jusqu'à 10 ans après la ménopause, le traitement n'augmente pas la mortalité globale, mais au contraire, il la diminue même dans cette catégorie d'âge. Une méta-analyse de 23 études conduites avec 39 049 participantes a révélé une diminution de la mortalité globale chez les femmes de moins de 60 ans (rapport de cote de 0,68), alors qu'une augmentation du risque a été constatée chez les femmes de plus de 60 ans (rapport de cote de 1,03) [3]. Il existe donc une «fenêtre d'opportunité», au cours de laquelle le bénéfice du traitement prédomine incontestablement en l'absence de contre-indications [4].

Raloxifène et bazédoxifène

Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM), tels que le raloxifène et le bazédoxifène, sont des substances non stéroïdiennes qui se lient aux récepteurs des œstrogènes. Au niveau de ces récepteurs, les SERM exercent une action agoniste et antagoniste spécifique à l'organe et au tissu concerné. Chez les femmes postménopausées présentant un risque accru de fracture, le raloxifène et le bazédoxifène diminuent l'incidence des fractures vertébrales de 30–50% en fonction des sous-groupes, le raloxifène diminuant le risque de fracture à la fois en cas d'ostéopénie et d'ostéoporose [5–9]. Pour le raloxifène et le bazédoxifène, des données prospectives concernant la diminution du risque de fracture non vertébrale font défaut. Le raloxifène présente l'avantage clinique important de réduire également le risque de cancer du sein invasif ER-positif [6, 7, 10].

Etant donné que les SERM peuvent accentuer les symptômes vasomoteurs, ces substances ne conviennent généralement pas pour une utilisation en début de postménopause. Les SERM peuvent néanmoins être utilisés ultérieurement, après un THS initial, en particulier pour prévenir les fractures vertébrales. Les SERM sont sûrs lorsque le risque légèrement accru de thromboembolies veineuses est pris en compte (comme pour les THS par voie orale) [11].

Les SERM peuvent être administrés chez les femmes postménopausées dont l'âge est compris entre env. 55 ans et 70 ans. En cas de T-score faible (<–1,0 DS) et/ou en présence d'une fracture, le raloxifène et le bazédoxifène sont autorisés en Suisse pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose postménopausique. Grâce à son avantage de réduction du risque de cancer du sein invasif ER-positif, le raloxifène est avant tout

Tableau 1
Efficacité de différents principes actifs utilisés pour traiter l'ostéoporose en termes de réduction du risque de fracture et de baisse de la mortalité postménopausique. Niveaux de preuve indiqués conformément aux critères SIGN.

	Fractures vertébrales	Fractures non vertébrales	Fracture de la hanche	Mortalité
Œstrogène	A	A	A	–
Raloxifène	A	–	–	C
Bazédoxifène	A	B	–	–
Alendronate	A	A	A	B
Risédronate	A	A	A	B
Inbandronate	A	B	–	–
Zolédronate	A	A	A	B
Dénosumab	A	A	A	B
PTH (1-34)	A	B	–	–

indiqué chez les femmes présentant un risque familial accru de cancer du sein, qui nécessitent en parallèle un traitement préventif de l'ostéoporose.

Bisphosphonates

Depuis la mise sur le marché de l'alendronate il y a tout juste 20 ans, les bisphosphonates sont devenus le traitement de premier choix en cas d'ostéoporose imputable à différentes causes (ostéoporose postménopausique et ostéoporose masculine, ainsi qu'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes) et d'autres maladies comme la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne et les métastases squelettiques. Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques des pyrophosphates dont l'action principale réside en une inhibition de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Les aminobisphosphonates actuellement utilisés se caractérisent par une forte affinité pour l'os, par une longue demi-vie terminale osseuse et par une action résiduelle parfois prolongée après l'arrêt du traitement [12].
L'action antirésorptive débute rapidement après l'initiation du traitement par bisphosphonate et elle peut être documentée par une diminution des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse en l'espace de 3 à 6 mois. Cette inhibition initiale de la résorption osseuse permet un comblement rapide de l'espace de remodelage, ce qui se traduit par une augmentation significative de la densité minérale osseuse au cours des 2 à 3 premières années de traitement. Ultérieurement, l'augmentation de la masse osseuse ne s'élève plus qu'à env. 0,8% par an et elle est principalement liée à une minéralisation osseuse secondaire intensifiée.
L'alendronate, le risédronate et le zolédronate se sont révélés efficaces pour la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales, y compris pour la réduction du risque de fracture du col du fémur (tab. 1). Les preuves démontrant que l'ibandronate possède une action protectrice contre les fractures non vertébrales se limitent à des sous-groupes des populations étudiées [13].

Dénosumab

La formation et la résorption osseuses sont liées par différents facteurs systémiques et locaux. Le système RANK/RANKL/OPG y joue un rôle central et il est essentiel pour la différentiation et la fonction des ostéoclastes. Le RANK et l'ostéoprotégérine (OPG) sont des membres de la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). L'OPG est un récepteur soluble qui est capable d'intercepter le RANKL et ainsi de réduire la stimulation des ostéoclastes. A la fois l'OPG et le RANKL sont synthétisés et sécrétés par les ostéoblastes. Le RANKL existe sous forme liée aux cellules et sous forme humorale. L'équilibre entre le RANKL et l'OPG est déterminant pour le bilan osseux. La prédominance pathologique de la résorption osseuse conduit à l'ostéoporose, tandis que la prédominance de la formation osseuse conduit à l'ostéopétrose [14].
L'identification du RANKL et de l'OPG en tant que régulateurs majeurs a conduit au développement d'inhibiteurs de RANKL pour le traitement des patients atteints d'ostéoporose. Le dénosumab, un anticorps monoclonal humain dirigé contre le RANKL, a été développé en formulation sous-cutanée (fig. 1). La dose de 60 mg administrée à des intervalles de 6 mois s'est avérée être optimale pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique [15, 16]. L'étude FREEDOM, une étude randomisée et contrôlée contre placebo conduite avec des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (âge moyen de 72 ans, risque de fracture modéré), a démontré une réduction significative du risque de fracture vertébrale et non vertébrale et de fracture du col du fémur après un traitement de 3 ans par rapport au placebo.
Un puissant effet antirésorptif du dénosumab a également été mis en évidence dans l'étude STAND, dans laquelle des femmes postménopausées auparavant traitées par alendronate sont passées à un traitement par dénosumab [17]. Après un traitement de 12 mois, une augmentation significativement plus importante de la densité osseuse a été constatée au niveau du rachis lombaire, du col du fémur et du radius par rapport aux femmes qui ont continué à être traitées par alendronate. Cette étude a montré que le dénosumab constitue une alternative antirésorptive efficace aux bisphosphonates, à la fois en traitement initial et suite à un traitement préalable par bisphosphonates. Il convient toutefois de souligner que la comparaison repose sur l'analyse de marqueurs de substitution. Il n'existe pas d'études comparatives ayant évalué l'efficacité du traitement en termes de réduction du risque de fracture par rapport aux bisphosphonates.
Des résultats intéressants ont été obtenus dans des études précliniques [18, 19] et cliniques [17, 20–22] récentes, qui indiquent que le dénosumab exerce une action antirésorptive plus prononcée que l'alendronate, en particulier au niveau de l'os cortical. Le recours au dénosumab pourrait tout particulièrement être bénéfique dans une population âgée, dans laquelle l'augmentation de la porosité corticale entraîne essentiellement une perte de masse osseuse au niveau de l'os cortical (par ex. fémur proximal) [23]. On ne sait pas dans quelle me-

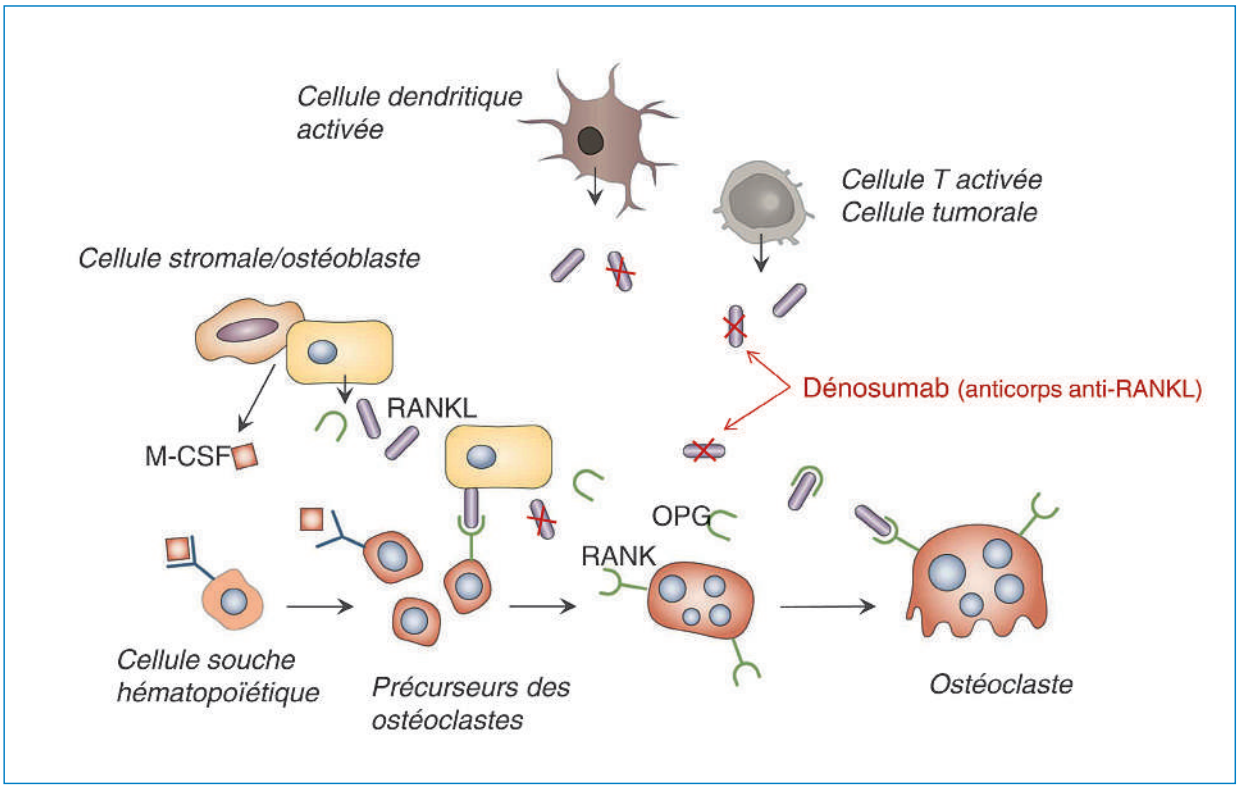

Figure 1
Système RANKL-OPG et action du dénosumab.
Les ostéoblastes et les cellules stromales expriment le facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF), une cytokine qui se lie à son récepteur (c-Fms) au niveau des précurseurs des ostéoclastes. Le M-CSF induit les premiers processus de différenciation qui sont à l'origine des précurseurs des ostéoclastes, il agit également en collaboration avec le RANKL et il favorise la poursuite du développement et l'activité des ostéoclastes. En parallèle, les ostéoblastes peuvent également synthétiser de l'ostéoprotégérine (OPG), qui agit comme un récepteur leurre pour RANKL, empêche la liaison RANK/RANKL et inhibe ainsi l'activité des ostéoclastes. En tant qu'anticorps monoclonal, le dénosumab se lie spécifiquement à RANKL et il interrompt non seulement la différenciation des ostéoclastes mais inhibe également la fonction de résorption osseuse des ostéoclastes matures.

sure cette différence entre le dénosumab et l'alendronate est transposable à d'autres bisphosphonates (par ex. risédronate, zolédronate) ni dans quelle mesure cet effet positif sur les marqueurs de substitution osseux se répercute également sur le risque de fracture, en particulier au niveau du col du fémur. Cet avantage thérapeutique pourra uniquement être confirmé par des études comparatives directes entre le dénosumab et différents bisphosphonates, avec le risque de fracture non vertébrale comme critère primaire d'évaluation.

Contrairement aux bisphosphonates, la connaissance du mécanisme d'action et de la durée d'action du dénosumab revêt une pertinence clinique. Les bisphosphonates se déposent à la surface des os minéralisés et sont captés par des ostéoclastes matures. Ils inhibent la résorption osseuse soit en exerçant un effet toxique direct au niveau des ostéoclastes soit en exerçant une influence sur le métabolisme du mévalonate. Etant donné que les bisphosphonates restent longtemps à la surface des os (en particulier l'alendronate et le zolédronate), ces médicaments se caractérisent par une longue durée d'action, même après l'arrêt du traitement. A l'inverse, le dénosumab agit en tant qu'anticorps circulant sur le RANKL, à la fois à la surface cellulaire des précurseurs des ostéoclastes et à la surface cellulaire des ostéoclastes matures, influençant ainsi l'ensemble de la lignée cellulaire des ostéoclastes par inhibition de la prolifération, de la différenciation et de la fonction des ostéoclastes (fig. 1) [24]. L'élimination du dénosumab s'effectue de manière linéaire via le système réticulo-histiocytaire, indépendamment de l'élimination rénale, et cette molécule peut dès lors être utilisée indépendamment de la fonction rénale [25]. Après administration sous-cutanée, la demi-vie moyenne s'élève à 26 jours, avec des concentrations détectables 6 mois après administration chez près de la moitié des patients [15].

Le début d'action rapide du dénosumab se reflète dans la diminution de l'ordre de 86% du marqueur de résorption osseuse CTX après 1 mois, mais après le déclin de l'action du médicament, l'activité de résorption osseuse reprend en l'espace de 5–6 mois [15, 26]. L'action limitée dans le temps du dénosumab après arrêt du traitement se traduit par un rebond transitoire du remodelage osseux et par une diminution rapide de la densité osseuse [27, 28]. Ce phénomène ne s'observe pas après l'arrêt des bisphosphonates et il atteste du mécanisme d'action différent des deux substances. Il existe uniquement des données limitées concernant la durée pendant laquelle l'effet de diminution des fractures attribuable au dénosumab persiste après l'arrêt du traitement. Une étude récemment publiée a montré que

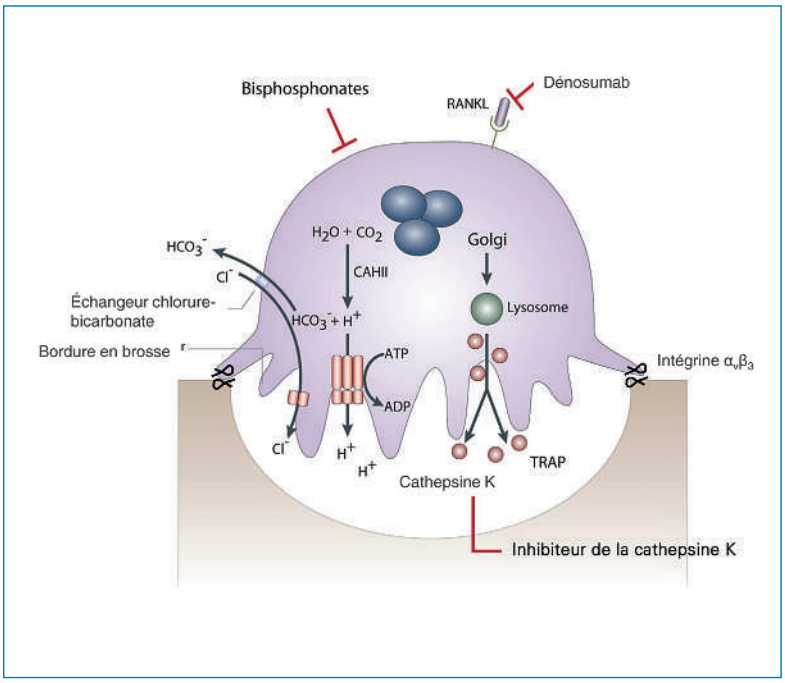

Figure 2
Résorption osseuse par les ostéoclastes.
Les ostéoclastes adhèrent à l'os par le biais de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$. A des fins d'acidification, l'anhydrase carbonique II (CAHII) produit de l'H^+ et de l'HCO^{-3}. L'HCO^{-3} est échangé contre du Cl^-. L'H^+ est sécrété dans la zone de résorption par l'H^+-ATPase et le Cl^- est sécrété dans la zone de résorption par un canal Cl^-. L'HCl dissout la matrice minérale. Les phosphatases et avant tout la cathepsine K détruisent les protéines matricielles. Les inhibiteurs de la cathepsine K (par ex. odanacatib,ONO-5334) ou les antagonistes $\alpha_v\beta_3$ inhibent la résorption osseuse.

sur une période allant jusqu'à 31 mois après la dernière administration de dénosumab, le risque de fracture n'était pas accru par rapport aux patientes ayant reçu un placebo [29].
Ainsi, à l'instar d'autres substances actives comme les œstrogènes ou les SERM, mais à la différence des bisphosphonates, un traitement à long terme continu par dénosumab est nécessaire pour obtenir une action persistante. Chez les femmes postménopausées présentant une faible densité osseuse, des études cliniques ont montré que l'administration de dénosumab à des intervalles de 6 mois entraînait une inhibition de la résorption osseuse persistant durant plusieurs années, ainsi qu'une augmentation de la densité osseuse [30]. Après 5 années de traitement continu par dénosumab, l'augmentation de la densité osseuse s'élevait à 13,7% au niveau du rachis lombaire et à 7% au niveau de la hanche, avec un risque de fracture significativement abaissé durant toute la durée du traitement [31].
Dans l'étude FREEDOM, il n'y avait pas de différence entre le groupe ayant reçu le traitement actif et le groupe placebo en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables, en particulier des infections et des tumeurs malignes [16]. Toutefois, les cas d'eczéma et d'infections des tissus mous ou d'érysipèles étaient plus fréquents sous dénosumab que sous placebo [16, 32]. Durant les études d'extension à long terme, il n'y avait pas d'accumulation des problèmes d'infections, y compris des cellulites, dont l'incidence restait comparable à celle constatée au cours des premières années d'étude [30, 31].

Le dénosumab est commercialisé en Suisse et son indication ne se limite pas à l'ostéoporose postménopausique. En raison de son effet bénéfique en termes de réduction des fractures chez les hommes sous hormonothérapie suppressive, le dénosumab peut également être utilisé chez les hommes avec cancer de la prostate traité. Le dénosumab est également autorisé chez les femmes atteintes de cancer du sein sous traitement adjuvant par inhibiteurs de l'aromatase, lorsqu'il y a un risque accru de fracture.

Nouveaux développements dans le traitement de l'ostéoporose

Au cours de ces dernières années, la recherche préclinique a montré qu'à l'avenir, de nouvelles approches thérapeutiques pourraient être disponibles pour le traitement de l'ostéoporose. Les nouvelles connaissances au sujet de la physiopathologie de l'os, et notamment des fonctions des différentes cellules osseuses, de la communication cellule-cellule et de la transmission du signal intracellulaire, fournissent de nouvelles pistes pour le développement de nouveaux médicaments.

Inhibiteurs de la cathepsine K

La résorption osseuse médiée par les ostéoclastes inclut la déminéralisation du contenu minéral osseux anorganique, suivie d'une destruction de la matrice osseuse organique. Ces processus font intervenir deux mécanismes distincts: la sécrétion acide dans les lacunes de résorption à la surface de l'os, suivie de la résorption de la matrice organique par des protéases, et en particulier la cathepsine K (fig. 2). 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 [33]. Ce phénotype clinique a été confirmé chez des souris déficientes en cathepsine K qui présentaient une digestion matricielle dysfonctionnelle [34, 35].
La cathepsine est une protéase lysosomale appartenant à la famille des protéases à cystéine similaires à la papaïne. Onze types différents ont été décrits, la cathepsine K étant la plus importante en ce qui concerne le remodelage osseux [36]. Contrairement au balicatib et au relacatib, dont le développement a été abandonné en raison d'effets indésirables cutanés (liés à une trop faible spécificité), l'odanacatib et l'ONO-5334, qui sont des inhibiteurs de la cathepsine K plus spécifiques, ont continué à être développés et les premières études cliniques les évaluant ont déjà débuté.
L'odanacatib est un inhibiteur réversible de la cathepsine K. Curieusement, l'utilisation de l'odanacatib n'entraîne pas de diminution du nombre d'ostéoclastes; au contraire, une augmentation des ostéoclastes a été mise en évidence dans des analyses histologiques. De plus, par rapport aux bisphosphonates et au dénosumab, une inhibition moins prononcée des marqueurs de résorption osseuse et une inhibition minime de la formation osseuse ont été constatées sous odanacatib [37]. Etant donné que la cathepsine K est une en-

zyme lysosomale clé des ostéoclastes matures activés, son inhibition supprime la fonction des ostéoclastes, tout en maintenant cependant leur viabilité. 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 de l'odanacatib vont à l'encontre d'autres substances actives antirésorptives qui augmentent l'apoptose des ostéoclastes [38].

L'odanacatib est actuellement l'inhibiteur de la cathepsine K dont le stade de développement est le plus avancé. Différentes doses hebdomadaires (3 à 50 mg par voie orale) ont été administrées dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 mois, avec une période d'extension prévue de 24 mois [39]. Les résultats ont montré une augmentation dose-dépendante de la densité minérale osseuse. La plus grande augmentation a été constatée avec la dose la plus élevée: après 24 mois, l'administration hebdomadaire de 50 mg d'odanacatib a entraîné une augmentation de la masse osseuse de 5,7% au niveau du rachis lombaire, de 4,1% au niveau de la hanche totale, de 4,7% au niveau du col du fémur et de 2,9% au niveau du tiers distal du radius.

Les effets indésirables étaient similaires dans les groupes traités par odanacatib et placebo, sans différences significatives. Plus particulièrement, au cours de la durée de 24 mois de l'étude, il n'y avait pas d'augmentation dose-dépendante des effets indésirables cutanés et pas d'augmentation des infections des voies respiratoires supérieures dans les groupes traités par odanacatib par rapport au groupe placebo.

Les résultats d'une phase d'extension d'un an de l'étude mentionnée (étude destinée à déterminer la dose optimale) ont été récemment publiés [40]. Le traitement par odanacatib sur une durée totale de 3 ans a entraîné, dès le début de l'étude ou à partir de la 2e année d'étude, une augmentation significative de la densité osseuse au niveau de la colonne vertébrale (7,9 ou 2,3%) et de la hanche totale (5,8 ou 2,4%).

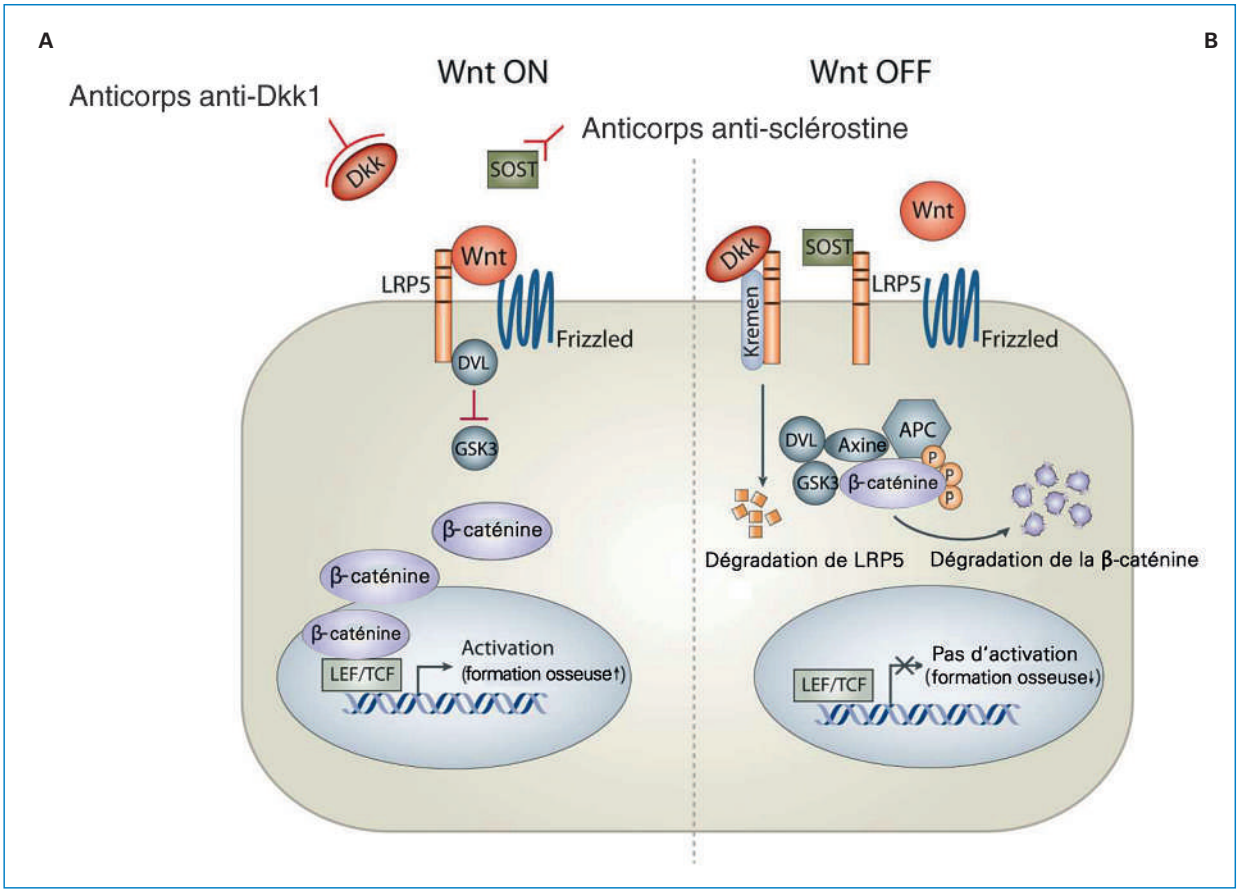

Figure 3
Représentation schématique de la voie de signalisation canonique Wnt.
A Wnt ON: Le ligand Wnt se lie au récepteur Frizzled et à son corécepteur, la low-density-lipoprotein receptor-related protein (LRP5/6). Dishevelled (DVL), une phosphoprotéine cytoplasmique, est activée, ce qui inhibe la phosphorylation de la β-caténine par la *Glycogen synthase kinase-3β (GSK3β)*. Il se produit une accumulation de la β-caténine dans le cytoplasme, la β-caténine est transloquée dans le noyau et se lie au facteur de transcription T-cell-factor (TCF)/lymphoid enhancer-binding factor (LEF-1). Il en résulte une augmentation de l'expression génétique ou une stimulation de l'activité des ostéoblastes.
B Wnt OFF: En l'absence de liaison du ligand Wnt au récepteur Frizzled et au corécepteur LRP5/6, il se forme un complexe multiprotéique (composé d'APC, d'axine, de GSK3β et de CK1) qui favorise la phosphorylation et la dégradation de la β-caténine. En l'absence de translocation de la β-caténine, l'expression génétique reste faible et la formation osseuse n'est pas stimulée. Les régulateurs négatifs comme Dickkopf (DKK-1) et la sclérostine (SOST) empêchent l'interaction entre le ligand Wnt et ses récepteurs. Cet effet inhibiteur de DKK-1 ou de la sclérostine est bloqué par des anticorps spécifiques (anticorps anti-DKK-1, anticorps anti-sclérostine).

Vu que l'odanacatib n'est pas stocké dans l'os, il n'est pas étonnant qu'une grande partie de la densité minérale osseuse qui avait été gagnée au cours des deux premières années ait à nouveau été perdue au cours de l'année ayant suivi l'arrêt du traitement. Ces données s'apparentent aux résultats obtenus avec le THS [41] et avec le dénosumab [27], mais elles s'opposent à l'action résiduelle prolongée des bisphosphonates constatée après arrêt du traitement. Cette diminution rapide de l'action pharmacologique concorde également avec le fait que l'inhibition de la cathepsine K par l'odanacatib est effectivement réversible. 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'odanacatib est actuellement en cours.

Anticorps anti-sclérostine et anti-DKK-1

Les protéines Wnt appartiennent à une famille de glycoprotéines extracellulaires, qui contrôlent des fonctions essentielles dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires [42, 43].

Au cours de ces dernières années, la voie de signalisation canonique Wnt/β-caténine (fig. 3 📷) a été reconnue comme régulateur clé de l'homéostasie osseuse. La voie de signalisation canonique Wnt/β-caténine exerce trois actions principales sur les ostéoblastes: détermination du développement des ostéoblastes à partir de leurs précurseurs, stimulation de la prolifération des ostéoblastes et allongement de la survie des ostéoblastes et des ostéocytes.

Les protéines Wnt activent la transduction du signal par liaison au récepteur LRP5 et au récepteur Frizzled (FZD). Il en résulte une stabilisation de la β-caténine cytoplasmique, qui est transloquée dans le noyau et active différents facteurs de transcription, parmi lesquels le T-cell factor (TCF) et le Lymphoid Enhancer Factor (LEF). A son tour, cela se traduit par une accentuation de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes, par une activation de l'activité des ostéoblastes et par une réduction du taux d'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes, ce qui a pour conséquence finale une augmentation significative de la formation osseuse et de la masse osseuse.

La voie de signalisation canonique Wnt peut être inhibée par interférence avec le complexe de récepteurs LRP5/FZD. Les facteurs DKK-1 et sclérostine exercent une inhibition compétitive de la liaison de Wnt à LRP5/FZD et contrôlent ainsi la différenciation et l'activité des ostéoblastes.

Au cours de ces dernières années, de possibles nouvelles options thérapeutiques dans le traitement de l'ostéoporose en ont découlé (anticorps anti-sclérostine et anti-DKK-1). La sclérostine est sécrétée par les ostéocytes et elle est l'un des régulateurs clés de la formation osseuse. Par inhibition de la sclérostine au moyen d'un anticorps, il a pu être montré qu'il était possible d'accroître considérablement le nombre d'ostéoblastes et, de ce fait, la formation osseuse, ouvrant ainsi la voie à un nouveau principe thérapeutique anabolique osseux.

A l'heure actuelle, la parathormone humaine recombinante (rhPTH) constitue la seule possibilité de stimuler la néoformation osseuse en cas d'ostéoporose sévère [44]. Néanmoins, la rhPTH entraîne non seulement une augmentation de l'activité des ostéoblastes mais également, avec le temps, de celle des ostéoclastes, ce qui se traduit par un remodelage osseux accru, limitant ainsi l'action positive de la molécule [45, 46]. Il serait souhaitable de disposer d'un principe thérapeutique anabolique qui stimule uniquement la formation osseuse et non la résorption osseuse et qui n'entraîne pas d'augmentation du remodelage osseux. Or, l'inhibition de la sclérostine, qui est un antagoniste de Wnt, par un anticorps, constitue justement un principe thérapeutique anabolique osseux très prometteur pour l'avenir.

La sclérostine est l'un des rares modulateurs qui soit sélectif pour l'os et qui soit presque exclusivement formé par les ostéocytes [42, 47]. La sclérostine a été caractérisée dans le cadre de deux maladies osseuses sclérosantes rares, à savoir la sclérostéose et la maladie de Van Buchem [48]. Les deux maladies se caractérisent par un déficit en sclérostine, qui est à l'origine d'une hyperostose et d'une ostéosclérose progressive généralisée. Les premières études conduites avec des hommes et des femmes postménopausées ont montré qu'une seule injection d'un anticorps anti-sclérostine entraînait une augmentation dose-dépendante des marqueurs de formation osseuse, une diminution du marqueur de résorption osseuse C-télopeptide sérique et une augmentation de la densité minérale osseuse [49]. Dans une étude destinée à déterminer la dose optimale chez des femmes post-ménopausées, une augmentation considérable de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale et du fémur proximal a été constatée sur une période de 12 mois. Dans l'ensemble, les résultats permettent de conclure que le traitement par anticorps anti-sclérostine se caractérise par une vaste fenêtre anabolique. Des études cliniques de phase III sont actuellement en cours.

Une autre approche potentielle pour le traitement des maladies osseuses métaboliques réside dans l'inhibition de Dickkopf (DKK-1). DKK-1 est fortement exprimé dans l'os, mais de manière non sélective [42, 47]. Chez les femmes postménopausées, des taux sériques de DKK-1 plus élevés que chez les sujets contrôles ont été mis en évidence. Dans des modèles animaux, une réduction de DKK-1 a entraîné une augmentation des os trabéculaires et corticaux [50]. Des études chez l'être humain sont actuellement en cours.

Correspondance:
PD Dr Christian Meier
Klinik für Endokrinologie
Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
christian.meier[at]unibas.ch

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.