



XVIème Journée scientifique du - PARIS 17 janvier 2003

Modèles animaux de l'ostéoporose : leur valeur dans l'évaluation thérapeutique

*Jean-Philippe BONJOUR, Patrick AMMANN René RIZZOLI
Division des Maladies Osseuses
(Centre Collaborateur de l'OMS pour l'Ostéoporose)
Département de Médecine Interne
Hôpitaux Universitaires, Genève, Suisse*

L'importance croissante de l'ostéoporose en tant que problème majeur de santé publique rend de plus en plus nécessaire l'établissement d'un consensus sur les principes et méthodes d'évaluation concernant l'efficacité et l'innocuité des moyens préventifs et curatifs d'intervention, qu'ils soient de nature pharmacologique ou non pharmacologique. De nombreux groupes scientifiques et organismes de réglementation pharmaceutique ont publié des directives et des mises au point sur les critères à appliquer aux études et aux évaluations des nouveaux traitements (1-6). Très récemment une démarche tout à fait similaire a été suivie afin d'établir les principes et méthodes d'évaluation d'agents nutritionnels pouvant influencer le métabolisme osseux (7). Ainsi, à l'avenir, les allégations sur l'efficacité de produits nutritionnels dans l'ostéoporose devront également être soutenues par des données scientifiques aussi robustes que celles requises pour les agents médicamenteux. La définition conceptuelle, acceptée par l'OMS, considère l'ostéoporose comme une "Maladie caractérisée par une faible masse osseuse et la détérioration micro-architecturale du tissu osseux, entraînant une fragilité osseuse accrue et, par suite, une augmentation du risque fracturaire." (8). Il résulte de cette définition que l'efficacité clinique de nouveaux agents thérapeutiques va pouvoir être mesurée par leur effet sur la masse minérale osseuse, mais la démonstration définitive sera la réduction du risque de fracture. De telles études impliquent le recrutement de très nombreux patients étant donné que la fracture dépend aussi d'autres facteurs, et qu'elle peut être relativement rare comme celle du col du fémur, particulièrement dans le contexte des essais cliniques.

Ainsi, le recours à des modèles animaux est indispensable dans le développement de nouvelles thérapeutiques. Pour l'OMS (6), comme d'ailleurs pour la "Food and Drug Administration"(FDA) (1), l'évaluation préclinique est un élément essentiel de la mise au point des interventions pharmacologiques contre l'ostéoporose. Le document publié par l'OMS (6) précise que les objectifs généraux de l'évaluation préclinique se divisent en deux catégories : ceux qui s'appliquent à la description générale, au métabolisme, à la pharmacodynamie, à l'innocuité, et à la toxicité de tout agent nouveau; et ceux qui s'appliquent spécifiquement au métabolisme osseux. Selon les recommandations de l'OMS (6), les études précliniques traitant spécifiquement de l'ostéoporose ont pour buts:

- De définir la relation qui unit l'impact d'une intervention sur la masse osseuse et la résistance osseuse. En particulier, les études doivent déterminer si l'utilisation d'un agent capable de restaurer ou de préserver la masse osseuse est associée à la néoformation de tissu osseux ayant une architecture normale - et plus particulièrement à un accroissement correspondant de la résistance osseuse.
 - D'élucider le mécanisme d'action d'un agent pharmacologique et donc de justifier son usage chez l'homme.
 - De démontrer les effets d'une exposition prolongée sur la qualité du tissu squelettique.
 - D'examiner les effets de l'intervention sur la consolidation des fractures.
- Les résultats de l'évaluation préclinique permettent de déterminer si l'on doit tester le nouvel agent chez l'humain et, alors, de définir la population et les critères de jugement à appliquer aux phases I, II, et III de l'évaluation clinique (6).

On dispose actuellement de plusieurs modèles animaux reproduisant très fidèlement les caractéristiques de l'ostéoporose comme décrites dans la définition conceptuelle de l'ostéoporose humaine citée plus haut (9-18). Des techniques exactes et reproductibles, comparables à celles utilisées dans l'évaluation clinique, sont disponibles pour tester les effets de nouveaux agents sur des modèles animaux fiables, développés dans différentes espèces animales, allant de la souris aux

primates non humains (9-18). Ces techniques sont notamment : la mesure de la masse et densité minérale osseuse, corticale et trabéculaire; l'évaluation de la micro-architecture avec la mesure du degré de connectivité intertrabéculaire; l'analyse des variables histomorphométriques, statiques et dynamiques, ainsi que des indicateurs biochimiques du remodelage squelettique; et surtout la détermination de la résistance mécanique effectuée dans des conditions expérimentales rigoureuses. Il apparaît de plus en plus clairement que les études précliniques permettent de prédire si les modifications de la masse minérale osseuse observable dans les essais cliniques seront associées à des changements plus ou moins proportionnés de la fragilité osseuse. Une évaluation préclinique adéquate va ainsi pouvoir prédire le succès ou l'échec thérapeutique. Evidemment, dans la mesure où l'échec clinique ne résulte pas d'une posologie insuffisante lors de l'évaluation de phase III ! A titre d'exemples, les études précliniques des bisphosphonates ont permis de prédire leurs effets chez l'humain: mécanisme d'action, augmentation de la densité minérale osseuse et réduction de l'incidence des fractures (9). Elles ont pu aussi démontrer l'efficacité du schéma de traitement, continu ou cyclique, et des voies d'administration orales et intraveineuse. La différence d'efficacité entre l'étidronate d'une part et l'alendronate ou le risédronate d'autre part, était absolument prédictible par les études précliniques chez le rat. Il en va de même d'autres agents antirésorbants tels que le raloxifène (9). Le cas du fluor est particulièrement intéressant (9). En effet, les études précliniques sur le fluor ont été réalisées à posteriori. Elles auraient permis de prédire l'hétérogénéité de la réponse, et surtout la mauvaise relation entre l'augmentation de la masse minérale osseuse et les propriétés mécaniques. En d'autres termes, ces études précliniques si réalisées en temps opportun, auraient permis de douter sérieusement que l'augmentation de la masse minérale osseuse en réponse à la fluorothérapie, même très importante comme observée au niveau de la colonne lombaire, serait associée à une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales. Cette remarquable capacité de prédiction des données fournies par l'utilisation de modèles animaux adéquats a été magistralement confirmée par les résultats récents des essais cliniques sur l'effet anabolique osseux de l'hormone parathyroïdienne (19). Encore plus récemment, les données précliniques sur la résistance mécanique osseuse mesurée chez des rats traités au ranélate de strontium (20,21) permettaient de prédire les résultats favorables de ce composé sur l'incidence des fractures chez les femmes ostéoporotiques (22).

En **résumé** un programme préclinique évaluant l'efficacité de nouveaux agents développés dans un but thérapeutiques contre l'ostéoporose est indispensable. Une évaluation préclinique très bien documentée est donc indiquée avant de passer aux essais cliniques. Cette évaluation conduite sur les modèles animaux les plus fiables doit générer des données sur la pharmacodynamie et sur la tolérance de l'os, en utilisant les méthodes validées d'ostéodensitométrie, d'histomorphométrie et de biomécanique. Il est également important de disposer d'information sur le mécanisme d'action de l'agent étudié. En effet, la connaissance du mécanisme d'action permet de déterminer le choix des critères d'évaluation appliqués dans les essais cliniques. Dans le cas où les résultats obtenus dans les investigations cliniques sur la densité minérale osseuse et la micro-architecture sont similaires à ceux observés dans les modèles animaux appropriés, et que la tolérance et l'efficacité globale sont aussi confirmées, la probabilité est grande que chez l'humain l'effet de l'agent thérapeutique sur la résistance mécanique osseuse sera similaire à celui démontré chez l'animal. Une telle complémentarité entre le programme préclinique et clinique devrait réduire considérablement le nombre de sujets nécessaires pour démontrer l'efficacité d'un traitement et permettre ainsi aux patients de bénéficier plus rapidement des progrès de la recherche sur l'ostéoporose, ce qui au plan de l'éthique médicale serait hautement souhaitable.

Références

1. Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Division of Metabolism and Endocrine Drug Products. Food and Drug Administration. FDA Draft April, (1994).
2. Reginster JY, on behalf of the group for the respect of ethics and excellence in science (GREES) Recommendations for the registration of new chemical entities used in the prevention of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1995;57: 247-250.
3. Ishii J. Summary of the draft Japanese guidelines for the evaluation of agents for treatment osteoporosis. In: Proceedings of the 11th Education Seminar of the Japan Osteoporosis Foundation. Tokyo, Lifescience Publishing, 1995:14-18.
4. Kanis JA, Delmas P, Meunier PJ, Johnston CC, Bonjour JP, Christensen C, Lindsay R, Bone H. The GREES recommendations for the registration of new drugs in the prevention and treatment of osteoporosis. Letter to the Editor, *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 410-411.
5. Note for guidance on postmenopausal osteoporosis. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, January 25, 2001.

Available on internet site: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>.

6. Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis. World Health Organization, Geneva, 1998. Writing group: J.-P. Bonjour, M. Couper, S. Dutta, G. Fracchia, U. Gundert-Remy, J. Idänpään-Heikkilä, M. Ikeda, A. Kalache, J.A. Kanis, N. Khaltaev, L. Lutwak, O. Meirik, P. Meunier, T. Nakamura, J.D. Wark.
7. Prentice A, Bonjour JP, Branca F, Cooper C, Flynn A, Garabedian M, Muller D, Weber P. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: Bone health and osteoporosis, Eur J Nutr, in press.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, WHO Technical Report Series 843, World Health Organization, Geneva 1994.
9. Bonjour, JP., Ammann P, Rizzoli R. Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: A review related to the 1998 WHO guidelines. Osteoporos Int 1999; 9: 379-393.
10. Kimmel DB. Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. San Diego: Academic Press, 2001:671-690.
11. Geddes AD. Animal models of bone disease. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press, 1996:1343-1359.
12. Wronski TJ, Yen CF. The ovariectomized rat as an animal model for postmenopausal bone loss. Cells Mater 1991; Suppl.1:69-74.
13. Frost HM, Jee WSS. On the rat model of human osteopenias and osteoporoses. Bone Min 1992; 18:227-236.
14. Jess WS, Ma Animal models of immobilization osteopenia. Morphologie 1999; 83 25-34.
15. Kalu DN. Animal models of the aging skeleton. In Rosen CJ, Glowacki J, Bilezikian J, eds. The aging skeleton. San Diego: Academic Press, 1999:37-50.
16. Turner RT, Maran A, Lotinun S, Hefferan T, Evans GL, Zhang M, Sibonga JD. Animal models for osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord. 2001; 2:117-127.
17. Jerome CP, Peterson PE. Nonhuman primate models in skeletal research. Bone. 2001; 29:1-6.
18. Rosen CJ, Beamer WC, Donahue LR. Defining the genetics of osteoporosis: using the mouse to understand man, Osteoporos Int. 2001;12:803-810.
19. Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effect of parathyroid hormone. Osteoporos Int 2002; 13:267-277.
20. Ammann, P., R. Rizzoli, P. Deloffre, Y. Tsouderos, J.M. Meyer and J.-P. Bonjour. The increase in vertebral bone mass induced in intact rats by long-term administration of the strontium salt S-12911 is directly correlated with vertebral bone strength. Osteoporos. Int. 6, Suppl.1: 259, 1996.
21. Ammann, P., B. Robin, J.-P. Bonjour, I. Tupinon-Mathieu, J.M. Meyer and R. Rizzoli. Long-term exposure to strontium ranelate dose-dependently increases bone strength in intact female rats. Bone 28, Suppl.: S220, 2001.
22. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Badurski J, Kaufman JM, Spector T et al. Strontium ranelate reduces the vertebral fracture risk in postmenopausal women. Abstract O45 presented during the late breaking news session of the IOF World Congress on Osteoporosis, Lisbon, May 14, 2002.