

LES MÉDICAMENTS A VENIR

Pr Thierry THOMAS

INSERM E0366, Rhumatologie, St-ETIENNE CEDEX2

De nouvelles molécules continuent d'être développées dans le traitement des ostéopathies fragilisantes. Elles reposent sur la meilleure connaissance des processus biologiques qui sous-tendent la physiologie osseuse et ses altérations pathologiques. Ce rationnel plus ciblé que la plupart des traitements actuellement disponibles laisse espérer de ces molécules un rapport bénéfice / tolérance meilleur mais laisse craindre aussi un rapport coût / bénéfice également à la hausse à l'instar des biothérapies dans le domaine des pathologies inflammatoires. Nous présentons 3 de ces molécules qui ont atteint le stade de l'expérimentation humaine. A côté de celles-ci il faut également citer " dans le pipeline " le développement de molécules des mêmes familles que celles actuellement disponibles sur le marché, bisphosphonates, parathormone et SERMs ainsi que l'évaluation des effets osseux de molécules déjà connues pour d'autres propriétés telles que l'isosorbide mononitrate, utilisé comme délivreur d'oxyde nitrique (NO) et ayant récemment montré son intérêt dans un essai de phase I/II conduit chez des femmes ménopausées.

L'histoire la plus fascinante de ces dernières années en recherche osseuse, est certainement la découverte du système RANKL / ostéoprotégérine (OPG) qui a largement bénéficié d'une compétition acharnée entre départements de recherche de compagnies pharmaceutiques. Ceci a non seulement permis de révéler une voie fondamentale dans la régulation de la différenciation et l'activité des ostéoclastes et dans la communication intercellulaire entre ostéoblastes et ostéoclastes mais aussi conduit à la phase III, en mois de 7 ans, une molécule directement dérivée de ces découvertes. Conceptuellement, un ratio RANKL / OPG élevé au sein du tissu osseux entraîne une perte osseuse du fait d'une balance résorption / formation défavorable. Restaurer un meilleur équilibre de cette balance voire l'inverser, doit donc en théorie prévenir ou récupérer cette perte osseuse. Des études in vitro et in vivo ont ainsi montré que le 17 $\beta$ -estradiol inhibait l'expression de RANKL et que l'on était capable de bloquer les effets de RANKL par des protéines OPG ou RANKL soluble recombinantes ou par des anticorps anti-RANKL. L'efficacité et la tolérance de ces molécules ont déjà été démontrées dans de nombreux modèles animaux d'ostéoporose, d'arthrite et de pathologies cancéreuses (myélome, métastases osseuses, hypercalcémie maligne) (1). Deux essais randomisés contrôlés ont donc été conduits évaluant chez l'humain les effets à court terme d'une seule injection d'une protéine de fusion **OPG-Fc**. La première a été conduite chez 52 femmes ménopausées suivies pendant 85 jours après une injection de doses croissantes d'OPG-Fc comparées à un placebo. L'injection OPG-Fc a entraîné une diminution rapide (12 heures) et profonde (jusqu'à 80%) des taux de marqueurs de résorption urinaire et une diminution différée de l'ordre de 3 semaines des marqueurs de formation. De surcroît cette inhibition de la résorption était prolongée dans le temps de l'ordre d'1 mois (2). Dans un autre essai comparant cette fois une injection unique d'OPG à un traitement par pamidronate injectable chez des patients présentant soit un myélome (n=28) soit des métastases osseuses d'un cancer du sein avancé (n=26) avec un suivi de 56 jours, on observait sous OPG une diminution de 74% et 47% des taux urinaires de NTX respectivement chez les patients atteints de myélome et de métastases osseuses, avec des effets comparables à ceux du pamidronate. Aucune donnée clinique (fractures, hypercalcémie, BMD) n'était évaluée mais ces deux essais apportaient la preuve de l'intérêt et de la faisabilité d'un traitement bloquant la voie RANKL. Cependant, on observait chez quelques sujets la survenue d'anticorps anti-OPG, ce qui n'était pas le cas avec l'utilisation d'anticorps anti-RANKL. De plus ceux-ci semblaient supérieurs à l'OPG recombinante car spécifiquement ciblés sur RANKL et non sur d'autres ligands de TNF comme TRAIL. C'est donc finalement cette molécule, nom de code **AMG162**, qui est actuellement en développement. Un premier essai a évalué des doses croissantes d'AMG162 chez 49 femmes ménopausées suivies jusqu'à 9 mois (3). Là encore, il a été observé une diminution rapide (~12h), profonde (jusqu'à 84%) et encore plus prolongée (jusqu'à 6 mois) des taux de NTX urinaires. Les taux de phosphatases alcalines osseuses diminuaient après 1 mois et une réaction hyperparathyroïdienne était notée avec un maximum à 4 jours suivi d'un retour progressif à la normale. Un essai de phase II a donc été réalisé et récemment présenté au dernier congrès de l'ASBMR, évaluant les effets de l'administration trimestrielle ou semestrielle d'AMG162 à doses croissantes versus placebo ou alendronate 70 mg/semaine, chez des femmes ménopausées d'âge moyen 63 $\pm$ 8 ans et une DMO lombaire basse (Tscore < -1.8) (4). A 12 mois, l'AMG162 induisait

un gain rapide et important de la DMO lombaire de 4 à 7% (5% sous alendronate). Le gain à la hanche totale était significativement supérieur à celui sous alendronate pour la dose la plus forte (210 mg/ 6 mois) et un gain osseux cortical était observé sur la plupart des sites lié à une apposition périostée inattendue. Le mode d'administration séquentielle, la bonne tolérance et les résultats initiaux tant trabéculaires que corticaux sont ainsi très encourageants et font donc attendre les résultats de phase III avec impatience.

Le système RANKL/OPG est essentiel à l'activité ostéoclastique. On retrouve notamment sous sa dépendance l'expression et l'activité de protéases responsable de la dégradation de la matrice osseuse. Parmi celles-ci la **cathepsine K** joue un rôle fondamental et constitue donc une autre cible thérapeutique potentielle située plus en aval visant là encore à inhiber la résorption osseuse. Le phénotype des souris déficientes en cathepsine K suggère même que cette inhibition puisse retentir sur la formation osseuse puisqu'il a récemment été montré dans ce modèle que la résorption osseuse réduite était associée de manière inattendue à un taux de formation osseuse accru avec une augmentation de la vitesse de minéralisation et du nombre d'ostéoblastes actifs (5). Des inhibiteurs spécifiques de la cathepsine K pourraient être intéressants non seulement dans le traitement des ostéoporoses mais aussi dans celui de rhumatismes inflammatoires car cette enzyme également capable de cliver le collagène de type II, est produite par les fibroblastes présents dans le pannus synovial rhumatoïde. De nombreuses molécules ont été étudiées depuis une dizaine d'années mais leur utilisation en clinique s'est heurtée à leur manque de spécificité tissulaire, la cathepsine K étant produite non seulement par les ostéoclastes mais aussi dans la glande thyroïde, les ovaires, le colon... Le couplage de ces inhibiteurs à une molécule transporteuse spécifique de la cible choisie était donc nécessaire et il est apparu que les lysosomes représentaient une structure intracellulaire idéale et propre aux ostéoclastes et aux fibroblastes synoviaux. Une nouvelle classe d'inhibiteurs conjugués à des polymères hydrosolubles de faible poids moléculaire a donc été développée, permettant ainsi une internalisation des inhibiteurs de la cathepsine K par le système endocytaire. De plus, cette conjugaison permet de meilleures pharmacocinétique et hydrosolubilité de ces molécules hydrophobiques. Une analyse pharmacologique a permis de déterminer quel site d'attachement permettait le mieux de conserver leurs propriétés inhibitrices (6). Plusieurs inhibiteurs non peptidiques ont également été développés et ont montré sur des modèles animaux et cellulaires à la fois leur spécificité anti-cathepsine K et leur capacité à inhiber la résorption osseuse induite par une carence estrogénique. Enfin, des modifications de structure chimique ont permis grâce à de meilleures solubilité et perméabilité de rendre certains de ces inhibiteurs bio-disponibles par voie orale (7).

Les premiers travaux sur les esters de bisphosphonates ont une dizaine d'années. Ils avaient alors montré des propriétés anti-inflammatoires et anti-arthritiques inhibant la destruction ostéoarticulaire induite par un processus inflammatoire local (8). Plus récemment, l'**Apomine**, membre de cette famille des esters de bisphosphonates, a montré sa capacité non seulement à inhiber les ostéoclastes comme les autres bisphosphonates, mais aussi à exercer une activité antitumorale à travers une action anti-proliférative et pro-apoptotique puissante, et un effets hypocholestérolémiant. Le mécanisme d'action semble lier à une action mimétique du farnésol, un métabolite isoprénoïde de la voie de l'HMG-CoA réductase induisant la dégradation de cette enzyme (9). Sur le plan osseux, l'intérêt de cette molécule est d'autant plus grand que l'Apomine a montré dans le modèle de la souris ovariectomisée une stimulation de l'activité ostéoblastique (10). Des essais de phase I ayant démontré une bonne tolérance chez l'humain, un essai de phase I/II randomisé versus placebo évaluant l'efficacité de la molécule chez des femmes à DMO basse a été débuté.

## Références

1. Hofbauer L, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004 ;292 :490-5.
2. 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 ;16 :348-60.
3. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli A. *J Bone Miner Res* 2004 ;19 :1059-66.
4. McClung MR, Lewiecki EM, Bolognese MA, Woodson G, Moffett A, Peacock M, Miller PD, Lederman S, Chesnut CH, Murphy R, Holloway DL, Bekker PJ. AMG162 increases bone mineral density (BMD) within 1 month in postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2004 ;19 :S20.
5. Pennypacker D, Kimmel B. Bone formation phenotype in cathepsin K null mice. *J Bone Miner Res* 2004 ;19 :S22.
6. Wang D, Li W, Pechar M, Kopeckova P, Brömme D, Kopecek J. Cathepsin K inhibitor-polymer conjugates : potential drugs for the treatment of osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Int J*

*Pharmaceutics* 2004 ;277 :73-9.

7. Barrett DG, Catalano JG, Deaton DN, Long ST, Miller LR, Tavares FX, Wells-Knecht KJ, Wright LL, Zhou HQQ. Orally bioavailable small molecule ketoamine-based inhibitors of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett* 2004 ;14 :2543 :6.

8. Nugent RA, Murphy M, Schlachter ST, Dunn CJ, Smith RJ, Staite ND, Galinet LA, Shields SK, Aspar DG, Richard KA, Rohloff NA. Pyrazoline bisphosphonate esters as novel antiarthritic agents. *J Med Chem* 1993 ;36 :134-9.

9. Flach J, Antoni I, Villemin P, Bentzen CL, Niesor EJ. The mevalonate/isoprenoid pathway inhibitor apomine (SR-45023A) is antiproliferative and induces apoptosis similar to farnesol. *BBRC* 2000 ;270 :240-6.

10. Guyon-Gellin Y, Niesor EJ, Lameloise N, Montjovent MO, van Dijk S, Weitman SM, Bentzen CL. Bone anabolic activity of Apomine<sup>TM</sup> in a mouse model : comparison to risedronate. *J Bone Miner Res* 2003 ;18 :S374.

*mise à jour : 8 février 2005*