



Rhumatologie

Denosumab : le joker du rhumatologue ?

Les molécules agissant sur le remodelage osseux se multiplient. L'idée de les utiliser également sur les érosions osseuses n'est pas nouvelle, mais cette année une molécule nous confirme la justesse de cette approche en démontrant son efficacité à la fois dans l'ostéoporose postménopausique et sur la prévention des destructions articulaires dans la polyarthrite rhumatoïde. Le denosumab, anticorps monoclonal humain neutralisant spécifiquement le RANKL (Receptor activator of nuclear factor-KB ligand), diminue de manière significative le remodelage osseux, le risque fracturaire postménopausique ainsi que les érosions osseuses dans la polyarthrite rhumatoïde. D'utilisation aisée, il agit rapidement, efficacement et durablement. Sa tolérance semble excellente et il ne nous reste plus qu'à attendre sa mise sur le marché.

Rev Med Suisse 2009; 5: 59-62

B. Aubry-Rozier

Dr Bérengère Aubry-Rozier
Service de rhumatologie,
médecine physique et rééducation
et Centre des maladies osseuses
Département de l'appareil locomoteur
CHUV, 1011 Lausanne
berengere.aubry@chuv.ch

Denosumab, the rheumatologist's joker?

The number of molecules acting on bone turn over rapidly increasing. The idea to use them on bones erosions is not new, however this year a new molecule confirms the suitability of such an approach with the demonstration of efficiency in both postmenopausal osteoporosis as well as in the prevention of bone erosions in rheumatoid arthritis. Denosumab, a human monoclonal antibody against RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor-KB ligand), decreases the fracture risk in postmenopausal osteoporosis and prevents new bone erosions in rheumatoid arthritis. Of simple use, it appears to act rapidly, to be efficient with a sustain benefit. The tolerance seems excellent, and now we'll have just to wait for its licensing.

Le remodelage osseux est cette année au centre de plusieurs études cliniques en rhumatologie. Pendant longtemps préoccupation des seuls spécialistes de l'ostéoporose, sa meilleure connaissance permet régulièrement de proposer des traitements innovants et efficaces. La famille la mieux connue et utilisée à ce jour est la famille des bisphosphonates qui agit en inhibant la résorption osseuse. Un nouveau traitement, le denosumab, nous rappelle qu'il s'agit d'un mécanisme clé, commun à de nombreuses pathologies de l'appareil locomoteur en démontrant que, si intervenir sur le remodelage osseux est efficace dans l'ostéoporose, il peut aussi modifier le cours d'une maladie auto-immune comme la polyarthrite rhumatoïde.

MODE D'ACTION DU DENOSUMAB

Dans le cadre du remodelage osseux, l'ostéoblaste active l'ostéoclaste en sécrétant une protéine: le RANK ligand (RANKL). Le RANKL se fixe sur son récepteur membranaire spécifique, RANK, présent sur l'ostéoclaste. Cette liaison récepteur-ligand active une cascade de signaux cellulaires où NFκB (nuclear factor Kappa B) joue un rôle important, et qui aboutit finalement à la différenciation, l'activation et la survie des ostéoclastes. L'ostéoclaste résorbe l'os par l'intermédiaire d'ions acides et d'enzymes contenus dans ses lysosomes (figure 1A).

Le denosumab, auparavant appelé AMG 162, est un anticorps monoclonal purement humain qui neutralise spécifiquement le RANKL, avec une haute affinité et une importante spécificité à la manière de l'ostéoprotégérine (OPG), et l'empêche d'activer RANK et ainsi de stimuler les ostéoclastes (figure 1B).

Le denosumab agit rapidement et profondément sur le remodelage osseux.¹ Dans l'étude de doses de Bekker et coll., une dose unique de denosumab (de 0,01 mg/kg à 3 mg/kg) administrée en sous-cutané freine rapidement (en moins de 24 h) et profondément (-84%) le remodelage osseux. Cet effet est durable puisque persistant plus de six mois.

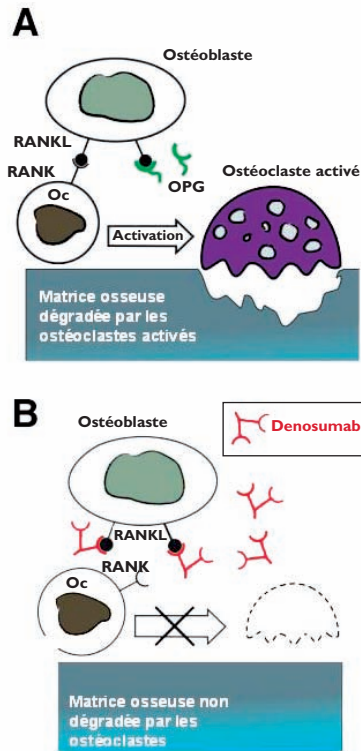


Figure 1. Mode d'action du denosumab

A. Dans la situation normale, l'ostéoclaste (Oc) doit être activé par l'ostéoblaste (fixation RANK – RANK ligand) pour résorber la matrice osseuse.
B. En présence de denosumab, un anticorps monoclonal neutralisant de RANKL, cette activation n'a pas lieu.

L'intérêt d'un tel traitement est évident dans l'ostéoporose, mais aussi dans de nombreuses pathologies rhumatologiques où le remodelage osseux est un mécanisme pathogénique central comme par exemple les affections néoplasiques (myélome, métastases osseuses)^{2,3} mais aussi toutes les arthrites chroniques érosives.

DENOSUMAB ET OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose postménopausique est un énorme problème de santé publique de par le nombre de fractures et les coûts qu'elles engendrent. Nos traitements sont efficaces et bien codifiés, mais le problème d'observance doit être amélioré (observance 25% à un an).⁴ C'est une des motivations des chercheurs et des industriels pour nous proposer de nouvelles molécules rentrant dans l'arsenal thérapeutique.

Nous disposons, à ce jour, d'études démontrant l'efficacité du denosumab sur la densité minérale osseuse (DMO) mais surtout récemment de résultats à trois ans sur les fractures vertébrales et non vertébrales dans l'ostéoporose postménopausique qui ont été présentés au congrès de l'American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR, Montréal, septembre 2008).

Mc Klung⁵ et coll. ont préalablement rapporté l'efficacité sur la DMO du denosumab chez des patientes postménopausées, administré pendant un an par injection sous-cutanée tous les trois ou six mois. Cette étude a été

prolongée à deux ans et les résultats récemment publiés.⁶ Il s'agissait de patientes avec une densitométrie osseuse basse (T score -1,8 à -4 à la colonne lombaire, -1,8 à -3,5 au col fémoral). Le critère de jugement principal était la variation de la DMO à douze et vingt-quatre mois, et la variation des marqueurs du remodelage osseux (C télo-peptides sanguins et urinaires, phosphatases alcalines). L'étude a démontré une augmentation de la DMO au niveau de la colonne lombaire de +3 à +6,7% pour le denosumab à douze mois et de +4,13 à +8,89% à vingt-quatre mois versus une perte de 0,8% sous placebo à douze mois et de 0,6% à vingt-quatre mois. La durée de diminution des marqueurs du remodelage osseux est proportionnelle à la dose de denosumab, et la dose la plus adéquate semble être 30 mg tous les trois mois ou 60 mg tous les six mois. A noter que des anticorps anti-denosumab ont été retrouvés chez deux patientes, mais sans que leurs résultats sur la DMO et les marqueurs du remodelage diffèrent des résultats des autres patientes de leur groupe.

Si les résultats au niveau de la DMO et des marqueurs du remodelage osseux sont encourageants, une démonstration définitive de l'efficacité clinique était attendue. Les résultats de l'étude FREEDOM (Fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months) ont été présentés à l'ASBMR en septembre 2008. Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée et contrôlée contre placebo, dont l'objectif principal est de démontrer l'effet du denosumab sur l'incidence des nouvelles fractures vertébrales. Un des objectifs secondaires concernait les fractures non vertébrales et les fractures de hanche. 7868 femmes âgées de 60 à 90 ans (moyenne 72 ans) ont été recrutées. Le T score moyen était de -2,8 au rachis, -1,9 à la hanche totale, et -2,2 au col fémoral, et 23,8% avaient une fracture vertébrale initiale. Les patientes ont reçu 60 mg de denosumab tous les six mois en sous-cutané ou un placebo pendant trois ans, avec une supplémentation vitamino-calcique.

Sur les trois ans d'étude, le denosumab a diminué de manière significative l'incidence de nouvelles fractures vertébrales de 68% comparativement au placebo (denosumab 2,3% (n=86), versus placebo 7,2% (n=264), $p < 0,0001$). La réduction des fractures vertébrales a été de 61% pendant la première année, de 78% pendant la deuxième année, et de 65% pendant la troisième année ($p < 0,0001$ chaque année). La réduction de l'incidence des fractures vertébrales cliniques était de 69%. Le denosumab a également diminué de manière significative l'incidence des fractures non vertébrales toutes confondues de 20% (denosumab 6,5%, vs placebo 8%, $p = 0,011$), et de 40% l'incidence des fractures de hanche, plus rares (denosumab 0,7%, vs placebo 1,2%, $p = 0,036$). Comme attendu, le denosumab a aussi montré une augmentation significative de la DMO à trois ans au rachis de +9,2% comparativement au placebo ($p < 0,0001$), et de +6% à la hanche totale ($p < 0,0001$). Les marqueurs du remodelage osseux (Crosslaps sériques) étaient eux diminués de 72% sous denosumab.

Finalement, il faut noter que le denosumab a été bien toléré, sans différence significative d'effets secondaires rapportés entre le groupe denosumab et placebo, et qu'aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été rapporté.



En conclusion, chez les femmes ostéoporotiques post-ménopausiques, le denosumab augmente la densité minérale osseuse, diminue la résorption osseuse, ainsi que, de manière significative, l'incidence des fractures vertébrales, et des fractures non vertébrales dont celles de la hanche.

DENOSUMAB ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

On sait que l'augmentation de l'activité ostéoclastique observée lors de la polyarthrite rhumatoïde (PR) contribue à l'atteinte osseuse observée (érosions, ostéoporose focale et systémique). De nombreux auteurs ont démontré que cette augmentation de l'activité ostéoclastique était en partie médiée par l'intermédiaire du RANKL,^{7,8} et que les patients souffrant d'une maladie active ont des taux de RANKL plus élevés que la population saine ou souffrant d'un rhumatisme non actif.⁷

Cohen et coll.⁹ ont évalué, dans une étude de phase II d'une année, l'efficacité du denosumab sur la destruction articulaire de la PR, en comparant l'association denosumab plus méthotrexate au méthotrexate plus placebo. Le critère de jugement principal était une réduction de la progression des érosions évaluée par IRM à six mois, les critères de jugements secondaires étaient plus classiques (critères de réponse clinique ACR et EULAR, évaluation fonctionnelle (HAQ) et score radiologique modifié de Sharp et van der Heijde sur des radiographies standards des mains et des pieds). 218 patients ont été randomisés dans un des trois bras : denosumab 60 mg, denosumab 180 mg ou placebo, en administration semestrielle sous-cutanée. La population choisie souffrait d'une PR depuis au moins 24 semaines, répondant aux critères ACR, ayant une dose stable de 7,5 à 25 mg/semaine de méthotrexate, avec au moins six articulations gonflées. Ils souffraient d'une maladie déjà érosive ou à forte probabilité d'érosion avec la présence d'une érosion ou d'une CRP élevée associée à la présence d'anticorps anti-CCP.

Les critères d'exclusion comprenaient la prise de plus de 15 mg/j de prednisone, une chirurgie de la main, du poignet ou des pieds, l'utilisation d'un agent biologique ou de léflunomide (Arava) dans les huit semaines précédant la randomisation. Une possibilité de traitement biologique était permise après six mois. Une IRM des deux mains et des deux poignets était réalisée à l'inclusion et à six mois, des radiographies standards des mains/poignets et des pieds étaient réalisées à l'inclusion, à six et douze mois (lecture par le score modifié de Sharp/van der Heijde).

A un dosage de 180 mg, le denosumab a significativement diminué la progression des érosions osseuses à six mois évaluée par IRM en comparaison du placebo, avec 64% des patients présentant un score IRM stable ou diminué à six mois contre 39% pour le groupe placebo. La dif-

férence, avec 51% de score stable ou diminué, n'était pas significative pour le groupe 60 mg de denosumab. A noter également, dans le groupe 180 mg de denosumab, une augmentation du score de Sharp modifié plus marquée dans le groupe placebo que dans le groupe traité. Les marqueurs du remodelage osseux diminuaient significativement dans le groupe traité, où on notait une augmentation de la DMO. Par contre, aucun effet n'est noté sur les réponses ACR 20/50/70, sur l'indice fonctionnel HAQ ou sur l'indice d'activité de la maladie DAS 28.

CONCLUSION

Le denosumab, anticorps purement humain ciblant le RANKL, est une nouvelle molécule fort intéressante pour le rhumatologue. Agissant sur l'activité ostéoclastique de façon puissante, son efficacité dans l'ostéoporose a été prouvée par des critères biologiques, densitométriques et surtout cliniques, en diminuant de manière significative l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales dont celles de la hanche, chez les femmes ostéoporotiques postménopausées. Anticorps totalement humanisé, sa tolérance semble être bonne et son mode d'administration aisé, avec une injection sous-cutanée de 30 mg tous les trois mois, de 60 mg ou de 180 mg tous les six mois. Son efficacité sur la prévention des érosions osseuses dans la polyarthrite rhumatoïde a également été démontrée, indépendamment de toute efficacité clinique. Cette observation nous incite à réévaluer nos paradigmes et stratégies de traitement en découplant nos objectifs thérapeutiques. Pourrions-nous associer le denosumab, pris comme anti-érosif, à une stratégie utilisant des traitements de fond conventionnels jusqu'à la réponse symptomatique visée, et ainsi diminuer le recours aux autres agents biologiques ? Le denosumab est donc certainement un ajout intéressant à notre arsenal thérapeutique, toutefois sa place reste à définir dans le cadre d'études comparatives de stratégie. ■

Implications pratiques

- > Le denosumab est un anticorps monoclonal qui agit rapidement, profondément et durablement sur le remodelage osseux
- > Le denosumab diminue de manière significative le risque fracturaire postménopausique, vertébral et non vertébral
- > Le denosumab est simple d'emploi et semble bien toléré
- > Le denosumab diminue la progression des érosions dans la PR en l'absence d'efficacité sur l'activité clinique sur la maladie

Bibliographie

1 Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single dose placebo controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059-66.

2 Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand inhibitor, Denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin*

Cancer Res 2006;12:1221-8.

3 Lipton A, Steger GG. Randomized active-controlled phase II study of Denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases.



J Clin Oncol 2007;25:4431-7.

4 Mc Combs JS, Thiebaud P, Mc Laughlimiley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-87.

5 ** Mc Clung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al, for the AMG 162 bone loss study group. Denosumab on postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.

6 ** Lewiecki EM, Miller PD, Mc Clung MR, et al, for the AMG 162 bone loss study group. Denosumab on

postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2007;22:1832-41.

7 Crotti TN, Smith MD, Weedon H. Receptor activator NFkB expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis, and from normal patients: Semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1047-54.

8 ** Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al, on behalf of the Denosumab rheumatoid arthritis study group. A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind,

placebo controlled phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1299-309.

9 Haynes DR, Crotti TN, Loric M. Osteoprotegerin and RANKL regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology* 2001;40:623-30.

* **à lire**

** **à lire absolument**