

Université de Lille 2  
Année Universitaire 2013/2014

Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille 2

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 28 Janvier 2014**

**Par M<sup>elle</sup> KAPLON Hélène**

---

**Rationnel de la conception de la première  
biothérapie dans le traitement de l'ostéoporose :  
le dénosumab**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Cazin Jean-Louis, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie Lille 2

**Assesseur(s) :** Carnoy Christophe, Maître de Conférences Immunologie, Faculté de Pharmacie Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** Orcel Philippe, PU-PH Rhumatologue Chef de service CHU Paris Lariboisière et Cortet Bernard, PU-PH Rhumatologue Chef de service CHRU Lille



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Patrick PELAYO  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Monique CAPRON  
Professeur Salem KACET  
Madame Stéphanie DAMAREY  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

**Liste des Professeurs des Universités :**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie Analytique

Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

---

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

---

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique

M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu Monsieur Carnoy, pour avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que pour son enthousiasme, sa générosité, sa disponibilité. Je le remercie de m'avoir proposé de reprendre Acthéra qui « vit » depuis maintenant trois ans et qui ne cesse de s'étoffer.

*Vous avez réussi à me passionner pour l'immunologie et aujourd'hui je suis une grande « fan » des anticorps monoclonaux, une pro-Mab pourrait-on dire ! Grâce à vous aujourd'hui, je me destine à travailler dans les biothérapies et j'espère faire partie de ces chercheurs qui découvrent, optimisent ces thérapies innovantes. Merci pour le temps que vous m'avez consacré malgré votre emploi du temps très chargé. Vous m'avez permis d'intégrer l'Institut Pasteur lors d'un stage volontaire, quelques semaines, afin de rencontrer les membres de votre équipe et d'initier le projet Acthéra. De simples mots ne suffiront pas pour vous remercier, le mieux serait de pouvoir vous « dédicacer » un anticorps monoclonal !! Merci pour vos précieux conseils et votre écoute !! Peut-être qu'un jour Acthéra deviendra un pseudo VIDAL des Mabs !*

Mes remerciements vont également aux professeurs Philippe Orcel, PU-PH Rhumatologue à Paris à l'hôpital Lariboisière et Bernard Cortet, PU-PH Rhumatologue au CHRU de Lille. *Vous m'avez fait l'honneur de corriger cette thèse et de faire partie de mon jury aujourd'hui. Je vous témoigne ma plus profonde gratitude, et vous remercie pour votre sympathie lors de nos échanges.*

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Cazin, pour m'avoir fait découvrir le monde de l'oncologie, aussi bien en cours qu'en stage, également pour sa sympathie, son intérêt pour mon avenir professionnel ainsi que pour son écoute lors de la soirée des talents 2013.

*Vos compliments ainsi que ceux de votre mère m'ont profondément touchée. Mon inscription à cette soirée, comme un coup de folie, m'a permis de m'exprimer et de faire vivre ma partition. Votre présence a été rassurante, et m'a permis de représenter au mieux la pharmacie. Vous me faites l'honneur d'accepter de présider cette thèse aujourd'hui. Je vous en remercie profondément.*

Je remercie les professeurs de la filière industrie, et tout particulièrement Monsieur Tartar pour m'avoir permis de faire la soirée de l'innovation, événement que j'avais découvert en 2<sup>ème</sup> année et que je rêvais de vivre lorsque je serais en 5<sup>ème</sup> année ! Je vous remercie pour votre soutien et votre encadrement depuis le Master 1. Je vous remercie de m'avoir donné

l'occasion d'aller au RICT (congrès de chimie thérapeutique) à Nice, pour assister à d'intéressantes conférences mais où j'ai rencontré des chercheurs exceptionnels ! Je voudrais également exprimer ma plus profonde reconnaissance à Mme Deprez, qui m'a permis, malgré de nombreux obstacles, d'intégrer le Master 1 recherche. Merci d'avoir cru en mon potentiel.

*Vous m'avez « obligée » depuis quelques années à me surpasser, à décortiquer les sujets et vous m'avez donné goût aux anticorps. Merci pour la 5<sup>ème</sup> année industrie, année difficile mais tellement enrichissante. Je ne regrette en rien mes quelques nuits blanches et mes nombreuses soirées à fouiller « Pubmed ». :D*

J'exprime ma plus profonde reconnaissance à mes parents, qui ont subi et subissent encore aujourd'hui mes monologues à propos des anticorps monoclonaux. Je les remercie de croire en moi, de m'avoir soutenue lors de ces 6 années.

*Votre écoute, et votre soutien m'ont permis d'avancer en confiance. Je suis désolée de vous avoir « saoulés » chaque week-end, chaque repas, avec mes anticorps car comme vous le savez, je ne connais pas de plus beau métier que celui de pharmacien chercheur. Merci de m'avoir supportée lors des périodes de révisions, d'examens, de soutenances.*

Je remercie Mesdames Mellin, docteurs en pharmacie pour leur accueil lors des stages en officine, également Mr. Patrick Fumery, docteur en médecine pour ses encouragements et son intérêt pour mes études.

*Merci de m'avoir prescrit tout au long de ces années du magnésium sans lequel je n'aurais jamais pu réviser d'arrache-pied !*



# LISTE DES ABREVIATIONS

5 ASA : 5 amino acide salicylique  
5 FU : 5-Fluorouracile  
6 MP : 6 mercaptopurine  
AcM : Anticorps monoclonal  
ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps  
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
AJI : Arthrite juvénile idiopathique  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANCA : Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
AntiH : Antihistaminique  
ASMR : amélioration du service médical rendu  
ATP : Adénosine triphosphate  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
AZA : Azathioprine  
B2 : Béta2 bronchodilatateurs  
BHE : Barrière hémato-encéphalique  
BMP : Protéine morphogénétique osseuse  
BMU : Unité de base multicellulaire  
BPS: Bisphosphonate  
BSAP: *Bone specific alkaline phosphatase*  
C3 : Protéine C3 du complément  
C5 : Protéine C5 du complément  
CAM : Complexe d'attaque membranaire  
CAPS : *Cryopyrin associated periodic syndromes*  
CaSR : Récepteur sensible au calcium  
CAT : *Computerized axial tomography*  
CBAF1: *Core-binding factor subunit alpha-1*  
CDC : Cytotoxicité dépendante du complément  
CDR : *Complementarity determining regions*  
CFU-M : *Colony forming unit* – monocytaire  
CGRP-1 : *Calcitonin-gene-related peptide 1*  
CHMP : Comité des médicaments à usage humain  
CI : Contre-indication  
CINCA : Syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire  
CMH : Complexe d'histocompatibilité majeur  
CPA : Cellule présentatrice d'antigènes  
CSF-1 : *Colony stimulating factor 1*  
CSH : Cellules souches hématopoïétiques  
CTX : Télopeptide C terminal du collagène de type I  
DAG : Diacylglycérol  
DAMPs : *Damage associated molecular pattern*  
DCI : Dénomination commune internationale  
DMARDs : *Disease-modifying antirheumatic drugs*  
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge  
DMO : Densité minérale osseuse  
DRESS : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*  
ECP: *Eosinophil cationic protein*  
EGF: *Epidermal growth factor*  
EGFR : Récepteur de l'EGF

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*  
 EMA : *European Medicines Agency*  
 EpCAM : *Epithelial cell adhesion molecule*  
 ErbB2 /HER2 : *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*  
 ERE : Élément de réponse aux oestrogènes  
 Fab : Fragment se liant à l'antigène  
 FcR : Fc récepteur  
 Fc : Fragment cristallisable  
 FCAS : Syndrome familial auto-inflammatoire  
 Fc $\gamma$ RIII : Récepteur du fragment constant de type III de l'IgG  
 FDA : *Food and Drug Administration*  
 FOLFOX : Protocole de chimiothérapie comprenant acide folinique, fluorouracile, oxaliplatine  
 FRAX : *Fracture Risk Assessment*  
 GlucoC : Glucocorticoïdes  
 HAS : Haute autorité de santé  
 HAT: Hypoxanthine, aminoptérine et thymidine  
 HGPRT: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase  
 HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne  
 ICAM1 : *Intercellular Adhesion Molecule 1, CD54*  
 Ig : Immunoglobuline  
 IGF: *Insulin like growth factor*  
 IL: Interleukine  
 IM : Intramusculaire  
 IMC : Indice de masse corporelle  
 ImmunoS : Immunosuppresseurs  
 IV : Intraveineux  
 KRAS : *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*  
 LcB : Lymphocytes B  
 Lc : Lymphocytes  
 LEMP : Leuco-encéphalopathie multifocale progressive  
 LFA1: *Leucocyte function associated antigen 1*  
 LFA3 : *Leucocyte function associated antigen 3*  
 LNH : Lymphome non hodgkinien  
 LcT: Lymphocytes T  
 MAPK : *Mitogen activated protein kinase*  
 MBP : *Major basic protein*  
 MCP : Membrane cofacteur protéine  
 MOMA 2 : Marqueur de macrophage-monocyte  
 MTX : Méthotrexate  
 MWS : Syndrome de Muckle Wells  
 NFATc1: *Nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1*  
 NF- $\kappa$ B: *Nuclear factor kappa beta*  
 NIH : *National Institutes of Health*  
 NK : *Natural killer*  
 NOF : *National Osteoporosis Foundation*  
 NLR : *Nod like receptor*  
 NLRP3 : *Cryopyrin*  
 NTX : Télopeptide N-terminal  
 OBVR : Oedème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne  
 OMD : Oedème maculaire diabétique  
 OMS : Organisme Mondial de la Santé  
 OPG : Ostéoprotégérine  
 OVCR : Oedème maculaire II° à une occlusion de la branche de la veine centrale de la rétine

PAF : *Platelet activating factor*  
PAMPS : *Pathogen-associated molecular patterns*  
PEG : Polyéthylène glycol  
PGE2 : Prostaglandine E de type 2  
PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase  
PICP : Propeptide C-terminal du procollagène de type I  
PINP : Propeptide N-terminal du procollagène de type I  
PLC : Phospholipase de type C  
PLQ : Plaquettes  
PNN : Polynucléaire neutrophile  
PR : Polyarthrite rhumatoïde  
PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance  
PSA : *Prostate Specific Antigen*  
PSMA : Glycoprotéine membranaire spécifique de la prostate  
PUT : Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations  
PTH : Parathormone  
QCT : Tomodensitométrie quantitative  
RANK : *Receptor activator of nuclear factor kappa B*  
RANK-L : *Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand*  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
RHD : Règles hygiéno-diététiques  
RRE : *Raloxifene response element*  
RUNX2 : *Runt-related transcription factor 2*  
SA : Spondylarthrite ankylosante  
SC : Sous-cutané  
SERM : Modulateur sélectif du récepteur d'œstrogène  
SHU : Syndrome hémolytique et urémique  
SNC : Système nerveux central  
SPECT : *Single-photon emission computed tomography*  
SRE : *Skeletal related events*  
TACE : *TNF-converting enzyme*  
TCR : Récepteur des LcT  
TGF $\beta$  : *Transforming growth factor beta*  
THS : Traitement hormonal de substitution  
TK : Thymidine Kinase  
TNF : *Tumor necrosis factor*  
TRAF-6 : *TNF receptor-associated factor*  
TRAIL : *Tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand*  
TRAP : *Tartrate resistant acid phosphatase*  
USQ : Echographie quantitative  
VEGF : *Vascular endothelial growth factor*  
VEGFR : *Vascular endothelial growth factor receptor*  
VO : Voie orale

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
TABLE DES MATIERES .....	12
INTRODUCTION.....	16
Partie I : Physiopathologie de l'ostéoporose & agents thérapeutiques utilisés .....	17
A- Mécanismes de fonctionnement du tissu osseux et physiopathologie.....	17
I- Définition de l'ostéoporose selon NIH 2001 .....	17
II- Composition du tissu osseux.....	18
1. La matrice osseuse.....	18
1.1. La phase minérale .....	18
1.2. La phase organique.....	18
2. Les cellules osseuses.....	19
2.1. Les ostéoblastes.....	19
2.2. Les ostéoclastes.....	21
2.3. Les ostéocytes.....	22
2.4. Les cellules bordantes .....	22
III- Description de la physiologie de l'os .....	22
1. Le modelage osseux.....	23
2. Le remodelage osseux et les différents acteurs cellulaires .....	23
2.1. La phase d'activation : le recrutement de pré-ostéoclastes.....	24
2.1.1. Adhésion des ostéoclastes à la matrice minéralisée.....	24
2.1.2. L'action des facteurs ostéo-résorbants .....	25
2.2. La phase de résorption .....	25
2.3. La phase d'inversion.....	26
2.4. La phase de formation .....	26
2.5. La phase de terminaison.....	27
3. Les facteurs contrôlant le remodelage osseux .....	27
3.1. Les facteurs hormonaux .....	27
3.1.1. La parathormone : PTH.....	27
3.1.2. La vitamine D .....	28
3.1.3. Les peptides appartenant à la famille de la calcitonine .....	30
3.1.4. Les œstrogènes .....	30
3.1.5. Les glucocorticoïdes.....	31

3.2.	Les facteurs locaux.....	31
3.2.1.	Le système OPG / RANK / RANK-L .....	31
3.2.1.1.	RANK / RANK-L.....	31
3.2.1.2.	L'ostéoprotégérine (OPG).....	32
3.2.1.3.	Le ratio RANK-L/OPG .....	32
3.2.2.	Les facteurs de croissance.....	33
3.2.3.	Les prostaglandines (PG), cyclo-oxygénases (COX), et cytokines pro-inflammatoires .....	34
IV-	Physiopathologie .....	34
B-	Prise en charge de l'ostéoporose.....	36
I-	Diagnostic de l'ostéoporose .....	36
1.	Techniques de mesure de la DMO.....	38
1.1.	L'utilisation de rayonnements ionisants.....	38
1.1.1.	L'ostéodensitométrie biphotonique.....	38
1.1.2.	Tomodensitométrie quantitative (QCT).....	39
1.2.	L'utilisation de rayonnements non ionisants.....	40
1.2.1.	L'échographie quantitative (USQ).....	40
1.2.2.	Les marqueurs osseux .....	40
1.2.3.	Les principaux marqueurs de la formation osseuse (ne sont pas utilisés en clinique) .....	41
1.2.3.1.	La phosphatase alcaline .....	41
1.2.3.2.	L'ostéocalcine .....	41
1.2.3.3.	Les propeptides du collagène de type I.....	41
1.2.4.	Les principaux marqueurs de la résorption osseuse.....	42
1.2.4.1.	Les télépeptides.....	42
1.2.4.2.	TRAP ( <i>tartrate resistente acide phosphatase</i> ).....	42
1.2.4.3.	La pyridinoline (Pyr) et la deoxypyridinoline (D-Pyr).....	43
2.	Une autre technique : l'algorithme mathématique .....	44
I-	Prévention de l'ostéoporose .....	45
1.	Règles hygiéno-diététiques.....	45
1.1.	Le calcium et la vitamine D .....	46
1.2.	L'exercice physique .....	46
1.3.	Autres facteurs .....	47
2.	La prévention médicamenteuse .....	47
III-	Traitements actuels .....	48
1.	Le ranélate de strontium (Protelos ®) .....	48

1.1.	Indications et conditions d'utilisation .....	48
1.2.	Mécanismes d'action .....	48
1.3.	Effets indésirables .....	50
2.	Les bisphosphonates .....	51
2.1.	Indications et conditions d'utilisation .....	51
2.2.	Mécanismes d'action .....	51
2.3.	Effets indésirables .....	53
3.	Le Raloxifène.....	53
3.1.	Indications et conditions d'utilisation .....	53
3.2.	Mécanismes d'action .....	54
3.3.	Effets indésirables .....	56
4.	Le tériparatide.....	57
4.1.	Indications et conditions d'utilisation .....	57
4.2.	Mécanismes d'action .....	57
4.3.	Effets indésirables .....	58
5.	Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) .....	58
5.1.	Indications et conditions d'utilisation .....	58
5.1.1.	Les œstrogènes .....	58
5.1.2.	Les associations oestroprogestatives .....	58
5.2.	Mécanismes d'action .....	59
5.3.	Effets indésirables .....	59
Partie II: dénosumab, la première biothérapie dans le traitement de l'ostéoporose .....		60
A-	Rappel sur les anticorps .....	60
I-	Définition .....	60
II-	Structure .....	60
B-	Rationnel de développement du dénosumab .....	62
I-	Les premières preuves de l'implication de l'OPG dans le métabolisme osseux .....	62
1.	La découverte de l'OPG.....	62
2.	Système OPG / RANK / RANK-L .....	62
II-	L'implication de l'OPG dans la physiopathologie de l'ostéoporose .....	63
1.	Preuves de l'implication dans des études précliniques.....	63
2.	Preuves de l'implication dans les études cliniques.....	64
C-	La conception du dénosumab .....	67
I-	Cible thérapeutique et mécanisme d'action .....	67

1.	Choix de la cible : OPG ou RANK-L ?	67
2.	Mécanisme d'action de l'anticorps monoclonal	68
II-	Isotype choisi pour développer le dénosumab	69
III-	Intérêt de générer le dénosumab « humain »	70
1.	Les différentes générations d'anticorps	70
2.	Obtention du dénosumab par la technologie Xenomouse	71
2.1.	Réarrangement génomique au cours de la différenciation B et diversité des immunoglobulines	71
2.1.1.	Réarrangement et synthèse de la chaîne lourde H	72
2.1.2.	Réarrangement et synthèse de la chaîne légère	73
2.1.3.	Principe approfondi de la génération de souris Xenomouse	74
D-	Le dénosumab : usage clinique et place dans la stratégie thérapeutique	75
I-	Efficacité préclinique et clinique du dénosumab	75
1.	Etude préclinique chez des singes	75
2.	Etude clinique pivot	75
2.1.	L'essai FREEDOM chez les femmes ménopausées	75
2.2.	L'essai ADAMO pour la perte osseuse chez les hommes souffrant d'ostéoporose à risque élevé de fracture	77
II-	Place du dénosumab dans la stratégie thérapeutique française	80
1.	Recommandations en cas de fracture	81
1.1.	Les fractures sévères (hors vertébrales)	81
1.2.	Les fractures vertébrales	81
1.3.	Autres fractures non sévères	81
2.	Recommandations en l'absence de fracture	81
III-	Profil de sécurité du dénosumab	82
1.	Effets indésirables rencontrés lors des études	82
2.	Implication de RANK, RANK-L et OPG dans l'immunité	83
3.	La surveillance post-marketing du Prolia ®	84
E-	Les perspectives de recherche dans l'ostéoporose	85
I-	Les agents anti-résorption	85
II-	Les thérapies anaboliques	85
	CONCLUSION	88
	BIBLIOGRAPHIE	89
	ANNEXE	96

# INTRODUCTION

Cette thèse se focalise sur l'étude du dénosumab, de la conception à la mise sur le marché de cette biothérapie utilisée dans l'ostéoporose, laquelle est une maladie complexe caractérisée par une masse osseuse abaissée, avec des défauts structuraux conduisant à une fragilité des os et un risque accru de fracture. Cette pathologie est considérée comme un problème de santé publique en raison de la morbi-mortalité associée aux fractures ostéoporotiques. Le dénosumab (Prolia®) est un anticorps monoclonal ostéoprotégérine (OPG) mimétique. L'OPG, également appelée facteur d'inhibition de l'ostéoclastogénèse, est un « récepteur leurre » de RANK-L. RANK-L est une protéine fortement exprimée par les ostéoblastes, qui interagit avec RANK situé sur la membrane cellulaire des ostéoclastes. Cette interaction stimule la formation, l'activité et la survie des ostéoclastes ce qui entraînera une résorption osseuse accrue. Le Prolia®, en se liant à RANK-L, agit et empêche son interaction avec RANK, ce qui inhibe la formation, l'activité et la survie des ostéoclastes et réduit ainsi la résorption osseuse. L'objectif est de rappeler la physiopathologie de cette maladie et également de comprendre l'arrivée du dénosumab dans cette indication. Après avoir présenté les différents agents pharmacologiques couramment utilisés, nous replacerons l'anticorps monoclonal dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose. L'étude se terminera par la présentation des molécules en développement et les perspectives de traitement de cette maladie.

L'annexe liste, sous forme de fiches récapitulatives, l'ensemble des anticorps monoclonaux thérapeutiques approuvés par l'Agence Européenne du Médicament. Ce guide Acthéra, fruit de 4 années de travail, écrit en collaboration avec Monsieur Carnoy, est destiné aux étudiants de la faculté de pharmacie de Lille, ainsi qu'aux pharmaciens d'officine en formation continue.



# **Partie I : Physiopathologie de l'ostéoporose & agents thérapeutiques utilisés**

## **A- Mécanismes de fonctionnement du tissu osseux et physiopathologie**

### **I. Définition de l'ostéoporose selon NIH 2001**

« L'ostéoporose est définie comme une maladie générale du squelette caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture. La résistance osseuse est la résultante à la fois de la densité et de la qualité osseuse. » Cette définition, plus actuelle, introduit la notion de qualité osseuse, qui n'est pas retrouvée dans la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les fractures associées à l'ostéoporose sont une cause majeure de morbidité, d'invalidité, de mortalité et d'augmentation de coûts. Le taux de mortalité est augmenté de 20% dans l'année qui suit une fracture de la hanche. De plus, parmi 50% des femmes qui souffriront d'une fracture de la hanche, 20% d'entre elles auront besoin de soins à long terme. C'est pourquoi, il est essentiel de prévenir l'ostéoporose. Selon les données de l'OMS, 75 millions de personnes sont touchées en Europe, aux Etats-Unis, et au Japon. En 2006, plus de 200 millions d'individus dans le monde souffraient de cette maladie. En 2050, l'incidence mondiale de fractures de la hanche devrait augmenter de 240% chez les femmes et de 310% chez les hommes. L'estimation du nombre de fractures de la hanche dans le monde passera de 1,66 million en 1990 à 6,26 millions en 2050 [1]. Actuellement aux États-Unis, l'ostéoporose concerne 55% de la population âgée de 50 ans et plus [2].

L'ostéoporose est un problème de santé publique majeur dans lequel il existe de nombreux agents pharmacologiques mais malgré ces progrès thérapeutiques, cette pathologie reste sous-diagnostiquée et sa prise en charge dans la pratique clinique est décevante.

## **II. Composition du tissu osseux**

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé composé d'une matrice osseuse rigide calcifiée contenant des fibres de collagène, ainsi que des cellules osseuses.

### **1. La matrice osseuse**

La matrice osseuse est synthétisée par les ostéoblastes. Elle est formée de deux phases.

#### **1.1. La phase minérale**

La phase minérale est composée de cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium cristallisé et carbonate de calcium). Ces cristaux d'hydroxyapatite sont, selon Filmon R [3], responsables de la rigidité et de la résistance des os aux contraintes mécaniques. En quantité moindre, on trouve également du magnésium, du sodium, du potassium, du manganèse et du fluor. Cette phase représente 65% de la masse osseuse [4].

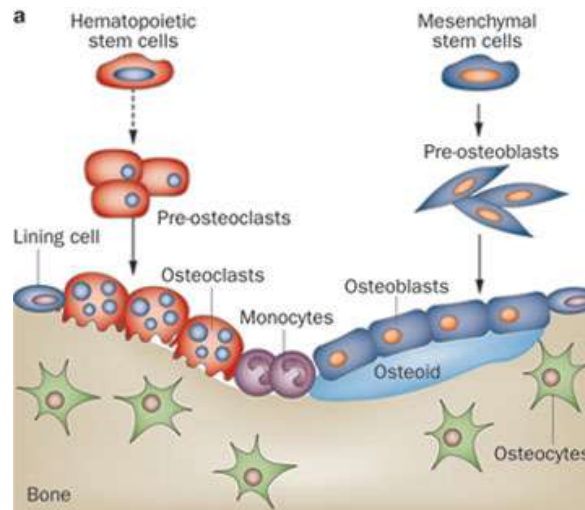
#### **1.2. La phase organique**

La matrice organique représente un tiers de la masse osseuse et est formée essentiellement par des protéines, en particulier le collagène (90%).

La phase organique comprend des microfibrilles de collagène de type I, des protéoglycanes, ainsi que de l'ostéocalcine et de la thrombospondine. Les microfibrilles de collagène, très riches en proline et hydroxyproline, vont s'associer à des protéines non collagéniques, sécrétées par les ostéoblastes telles que l'ostéocalcine dont la concentration dans le sang est un indice de la formation osseuse, ainsi qu'à des protéines plasmatiques (albumine) ou des facteurs de croissance (*Insulin growth factor* IGF, *Transforming growth factor beta* TGF $\beta$ ). La thrombospondine interviendra dans l'adhésion de l'ostéoclaste à la matrice lors de la phase de résorption [4]. Le collagène de type I aura pour rôle d'assurer l'élasticité et la résistance de l'os.

## 2. Les cellules osseuses

Les cellules osseuses proviennent de la moelle qui produit des cellules souches hématopoïétiques à l'origine des ostéoclastes et des cellules mésenchymateuses qui aboutiront à la formation d'ostéoblastes par divers facteurs.



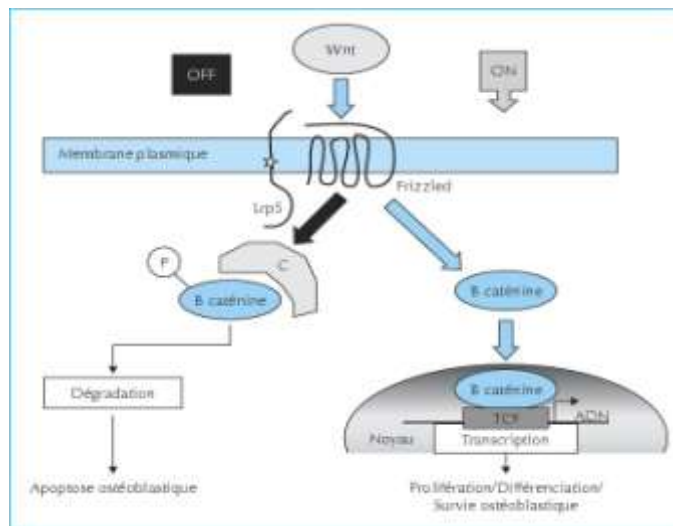
**Figure 1 : Origine des cellules osseuses [5]**

### 2.1. Les ostéoblastes

Les ostéoblastes se développent à partir des cellules souches mésenchymateuses pluripotentes qui ont le potentiel de se différencier en adipocytes, en myocytes, en chondrocytes, ou en ostéoblastes [6]. Cette différenciation se fait sous l'ordre de nombreux facteurs de transcription parmi lesquels on retrouve le facteur de transcription principal Cbfa1 / RUNX2 [7]. D'après des expériences [8], sans RUNX2 les souris manquent totalement de tissu minéralisé en raison de l'arrêt de la maturation des ostéoblastes.

Une voie de signalisation Wnt récemment découverte a révélé être un facteur crucial pour l'ostéoblastogenèse. En effet, les ligands Wnt sont une grande famille de protéines qui participent à un éventail de processus biologiques cellulaires tels que l'embryogenèse, l'organogenèse et la formation de tumeurs. Ces protéines se lient à des complexes constitués de récepteurs *Frizzled* (Fz) couplés à la protéine G et d'autres co-récepteurs tels que le LRP (*LDL receptor-related protein*). Cette interaction déclenche au moins trois cascades différentes de signalisations intracellulaires conduisant à la production nucléaire de facteurs de transcription qui régulent divers événements cellulaires. Il existe deux types de voies Wnt, la voie canonique et la voie non canonique (indépendante de la  $\beta$ -caténine). Au cours de la

dernière décennie, la signalisation canonique Wnt a démontré qu'elle jouait un rôle important dans le contrôle de l'ostéoblastogenèse et la formation osseuse [9]. Cette voie est initiée par l'interaction d'un ligand Wnt avec le récepteur de surface cellulaire *Frizzled* et le co-récepteur LRP5 présent sur les ostéoblastes. La stimulation aboutit à la translocation de la  $\beta$ -catéline dans le noyau qui va alors interagir avec les facteurs LEF/TCF pour activer la transcription de gènes cibles tels que RUNX2. Cette voie de signalisation permet ainsi la différenciation, la prolifération et la survie ostéoblastique [10]. L'importance de la voie Wnt dans l'homéostasie osseuse est bien démontrée dans les mutations humaines. Les patients ayant une perte de fonction par mutation de LRP5 [11] ont une faible densité minérale osseuse et une fragilité du squelette. En revanche, les patients présentant des mutations (gain de fonction de LRP5) ont une masse osseuse élevée [12].



**Figure 2 : voie de signalisation Wnt / LRP5 [10]**

Ces cellules ont trois missions principales :

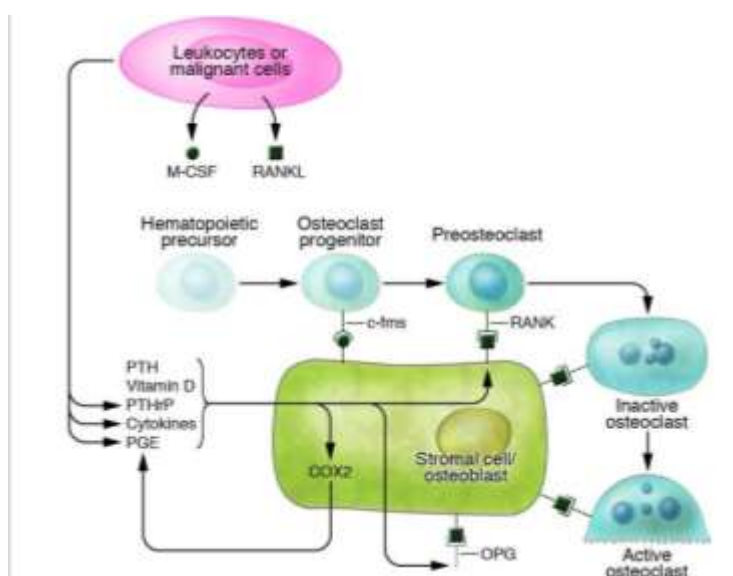
- elles sont chargées de synthétiser le tissu ostéoïde (matrice non minéralisée) et d'en contrôler la minéralisation pour former la matrice osseuse.
- les ostéoblastes contrôlent la dégradation de la matrice osseuse par synthèse de collagénases.
- les ostéoblastes sécrètent de nombreuses protéines régulatrices telles que l'OPG (ostéoprotégérine), RANK-L (récepteur activateur du NF- $\kappa$ B ligand), M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*).

## 2.2. Les ostéoclastes

Les ostéoclastes matures sont des cellules myéloïdes différenciées multi-nucléées provenant d'une fusion de pré-ostéoclastes mono-nucléés. Une cascade de facteurs de transcription est nécessaire pour finalement diriger les cellules myéloïdes vers un destin d'ostéoclastes : l'expression du facteur de transcription NFATc1 et de PU1 tôt au cours de la différenciation des cellules myéloïdes, est essentielle pour le développement des ostéoclastes matures. Le facteur de transcription c-Fos est également essentiel pour l'ostéoclastogénèse, car des souris déficientes en c-Fos sont ostéopétriques.

Des cytokines essentielles et nécessaires à la différenciation des monocytes en ostéoclastes ont été identifiées : RANK-L et M-CSF et l'OPG. Cette différenciation s'effectue dans la moelle osseuse. En effet, l'action de M-CSF a été démontrée lorsqu'une mutation naturelle de M-CSF a bloqué la différenciation des ostéoclastes provoquant une ostéopétrose chez la souris. De même, des souris transgéniques pour RANK-L soluble présentent un tableau clinique d'ostéoporose [13].

RANK-L et M-CSF sont produits principalement par les ostéoblastes. M-CSF se lie à son récepteur c-FMS, exprimé sur les progéniteurs des ostéoclastes, et RANK-L se lie à son récepteur RANK présent sur les pré-ostéoclastes afin de promouvoir l'ostéoclastogénèse. L'ostéoprotégérine, également produite par les ostéoblastes, agit comme un récepteur leurre pour RANK-L et régule négativement la différenciation des ostéoclastes [14].



**Figure 3 : différenciation ostéoclastique [15]**

Lors de la phase de résorption osseuse, l'ostéoclaste est caractérisé par sa bipolarité morphologique et fonctionnelle [13]. Son pôle apical est une bordure en brosse qui s'attachera à la matrice osseuse. Le pôle basolatéral contient de nombreux récepteurs, canaux ioniques nécessaires à son bon fonctionnement.

### **2.3. Les ostéocytes**

Les ostéocytes représentent 95% de toutes les cellules osseuses. Il s'agit d'anciens ostéoblastes qui se trouvent à l'intérieur de l'os dans un système de cavités (lacunes et canalicules). Les corps cellulaires des ostéocytes sont alors présents dans les lacunes de l'os minéralisé et les dendrites cytoplasmiques dans les canalicules. Ce système garantit la nutrition et la communication des ostéocytes via des jonctions gap. Grâce à ce vaste réseau, les ostéocytes détectent les variations de l'homéostasie osseuse et réagissent en envoyant des signaux aux ostéoblastes et / ou ostéoclastes [16]. Les ostéocytes perçoivent également des changements des taux de facteurs systémiques, car lors d'un excès de glucocorticoïdes ou lors du retrait des oestrogènes, il y a augmentation de l'apoptose des ostéocytes [17] [18] [19].

### **2.4. Les cellules bordantes**

Ce sont des ostéoblastes au repos aplatis et allongés qui revêtent une couche de matrice osseuse minéralisée. Les cellules bordantes sont quiescentes mais peuvent redevenir à tout moment des ostéoblastes actifs [20].

## **III. Description de la physiologie de l'os**

Le squelette humain est composé de plus de 200 os. L'os est un tissu dynamique qui subit une croissance longitudinale et radiale au cours de sa vie, ainsi que des périodes de modelage et remodelage osseux. C'est également un tissu métabolique qui assure le maintien de l'homéostasie calcique. Le modelage ou « *modeling* » au cours de la vie lui permet de s'adapter à l'évolution des forces biomécaniques. L'autre processus appelé remodelage ou « *remodeling* » remplace les micro-dommages par un nouvel os plus résistant mécaniquement pour aider à préserver la solidité des os. Le remodelage osseux comporte schématiquement : une phase d'activation, une phase de résorption assurée par les ostéoclastes, une phase d'inversion suivie d'une phase de formation assurée par les

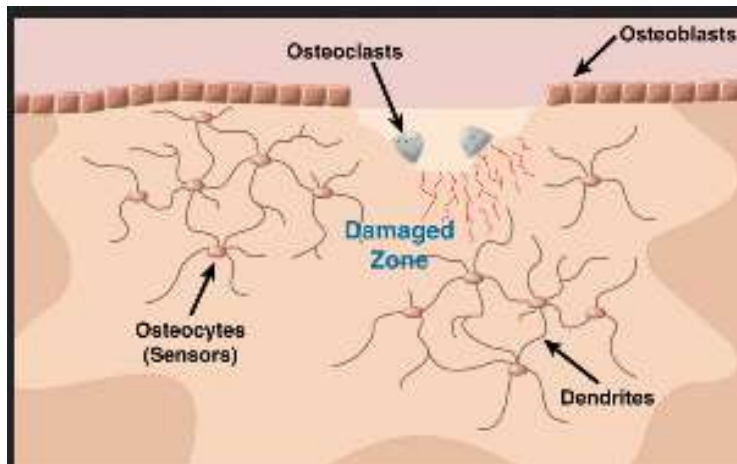
ostéoblastes puis la phase de terminaison. A l'état physiologique, il existe un équilibre entre la phase de résorption et de formation mais, dans certains cas, un déséquilibre apparaît, avec soit une augmentation de la résorption (lors de la ménopause), soit une diminution de la formation (corticothérapie) aboutissant à une perte osseuse.

## **1. Le modelage osseux**

Le modelage correspond à un changement de forme globale des tissus osseux en réponse à des facteurs physiologiques ou mécaniques. Chez les adultes, le modelage osseux est beaucoup moins fréquent que le remodelage osseux [21].

## **2. Le remodelage osseux et les différents acteurs cellulaires**

Le remodelage osseux consiste en un renouvellement du tissu osseux et un maintien de l'homéostasie minérale : en effet, lors du remodelage, les parties endommagées de l'os sont remplacées par des parties contenant une matrice protéique néo-synthétisée. Cet événement nécessite des activités synchronisées de plusieurs participants cellulaires de sorte que la résorption et la formation osseuses se déroulent de manière séquentielle au même emplacement anatomique pour préserver la masse osseuse. Le remodelage osseux est effectué par des ostéoclastes et des ostéoblastes au niveau de structures anatomiques temporaires appelées « unités de base multicellulaires » ou BMU. Une BMU active se compose d'ostéoclastes qui couvrent la surface de l'os. Les ostéoblastes occupent la partie arrière de la BMU, sécrètent et déposent de la matrice osseuse non minéralisée, aussi appelée dépôt ostéoïde et dirige sa formation et sa minéralisation. Cette minéralisation est possible grâce à un transport actif ou passif de calcium et de phosphate provenant du milieu extracellulaire dans l'ostéoblaste. Ce transport se fait grâce à des pompes calcium, et des pompes phosphates dépendantes du calcium, présentes sur la membrane de l'ostéoblaste [22].



**Figure 4 : schéma d'une BMU [23]**

## 2.1. La phase d'activation : le recrutement de pré-ostéoclastes

La phase d'activation requiert un signal d'initiation du remodelage, par exemple des signaux hormonaux (les œstrogènes et la parathormone), mécaniques ou des signaux provenant des ostéocytes. Les signaux des ostéocytes appelés facteurs ostéo-résorbants sont responsables de l'initiation du remodelage. Ces signaux proviendraient des contraintes mécaniques exercées sur le squelette au cours de l'activité quotidienne. Ces facteurs vont agir directement sur les cellules bordantes et les ostéoblastes.

### 2.1.1. Adhésion des ostéoclastes à la matrice minéralisée

Les cellules bordantes qui recouvrent la surface osseuse pour empêcher les ostéoclastes d'adhérer à la matrice extracellulaire vont se rétracter sous l'action de ces facteurs permettant ainsi l'accès des ostéoclastes à la matrice extracellulaire minéralisée.



### 2.1.2. L'action des facteurs ostéo-résorbants

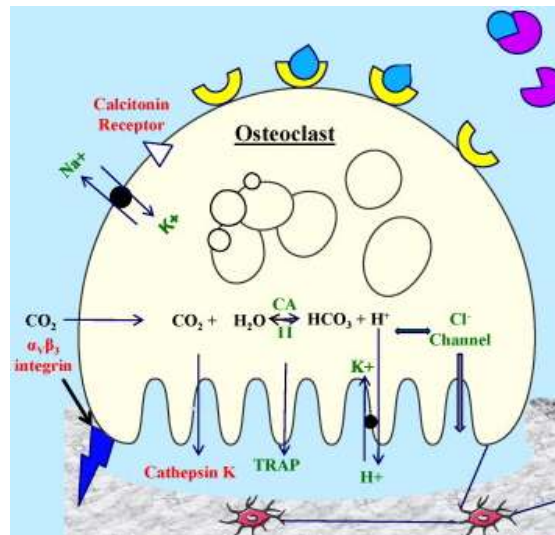
Les ostéoblastes vont exprimer des cytokines favorisant l'ostéoclastogenèse telles que CSF-1, RANK-L. Les ostéoblastes vont interagir via le système RANK-L /RANK : en effet RANK-L synthétisé par les ostéoblastes va se lier à RANK, récepteur présent sur les précurseurs ostéoclastiques ce qui aboutit à l'expression de protéines telles que Atp6v0d2 (ATPase) , DAP12, et DC-STAMP (*Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein*) [24] qui permettent la fusion des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures multi-nucléés. La cytokine CSF-1, sécrétée par les ostéoblastes, favorise la prolifération des pré-ostéoclastes et l'expression de RANK par ces précurseurs.

La parathormone (PTH), autre facteur ostéo-résorbant, va agir dans l'os en se liant à son récepteur présent sur les ostéoblastes, pour induire la transcription de facteurs permettant le recrutement de pré-ostéoclastes et leur différenciation en ostéoclastes actifs. Leur quantité est régulée par la synthèse de l'ostéoprotégérine (OPG) par les ostéoblastes.

### 2.2. La phase de résorption

Des métallo-protéases sécrétées par les ostéoblastes lors de la phase d'activation vont dégrader le tissu ostéoïde qui tapisse la surface de l'os exposant ainsi des sites d'adhésion dans l'os minéralisé, nécessaires à la fixation des ostéoclastes. Ceux-ci s'ancrent alors sur ces sites dédiés, en exprimant des intégrines  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_2\beta_1$  et créent un microenvironnement isolé sous la cellule dit "zone scellée." Il apparaît que l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  (récepteur de la vitronectine) serait l'intégrine déterminante pour l'adhérence et l'activation des ostéoclastes [13]. En effet, ces intégrines interagissent avec des séquences spécifiques d'acides aminés c'est-à-dire le motif RGD qui est une séquence consensus composée de Arg-Gly-Asp présents dans des protéines comme le collagène I de la matrice osseuse [13] [25].

La zone scellée permet de former des lacunes de Howship entre la membrane de l'ostéoclaste et la surface de la matrice extracellulaire osseuse. Le domaine apical de la membrane plasmique de l'ostéoclaste est une bordure en brosse au niveau de laquelle se trouve une pompe à protons qui sécrète des ions H<sup>+</sup>, ce qui conduit à l'acidification et la dissolution de la phase minérale de la matrice extracellulaire produisant ces lacunes. C'est également au niveau de la bordure en brosse que les lysosomes de la cellule déversent une collection d'enzymes (phosphatase acide, cathepsine K, collagénases) pour dégrader les constituants organiques de la matrice osseuse [26].



**Figure 5 : Fonctionnement moléculaire d'un ostéoclaste [26]**

### 2.3. La phase d'inversion

La phase de résorption permet de digérer l'hydroxyapatite de calcium et le collagène. Les fibres de collagène sont majoritairement digérées par des cathepsines ou des collagénases [25]. Cependant, les lacunes Howship restent couvertes de matrice de collagène non digéré déminéralisée. Une lignée de cellules mononucléaires indéterminée supprime ces restes de collagène. Au départ, il a été admis que ces *reversal* cellules étaient des phagocytes monocytaires, mais d'après les recherches, au vu de l'évaluation morphologique, cette lignée proviendrait de la lignée ostéoblastique. Ces *reversal* cellules ont des marqueurs phénotypiques caractéristiques tels que l'expression de la phosphatase alcaline, et une absence du marqueur des macrophages-monocytes nommé MOMA-2. Ces cellules, probablement responsables du nettoyage des débris, sont appelées ostéomacs [27].

### 2.4. La phase de formation

Les ostéoblastes présents à proximité de la matrice érodée vont se diviser et sécréter les composants de la phase organique (le collagène de type I, les protéines non collagéniques, les protéines plasmatiques et les facteurs de croissance) formant ainsi le tissu ostéoïde non minéralisé qui va combler les lacunes de Howship. De l'hydroxyapatite est incorporé à ce tissu ostéoïde afin de le minéraliser. Cette minéralisation est également influencée par un facteur synthétisé par les ostéocytes : DMP1 (*dentine matrix protéine 1*) [28]. DMP1 est une phosphoprotéine non collagénique, qui, in vitro, agit comme l'hydroxyapatite c'est-à-dire que

cette protéine a une forte capacité à lier des ions calcium. Il a été démontré que les souris déficientes en DMP1 possèdent une matrice hypominéralisée provoquant l'ostéomalacie.

## **2.5. La phase de terminaison**

Les signaux terminant le processus de remodelage sont encore inconnus. Suite à la minéralisation, les ostéoblastes deviendront soit, des cellules bordantes, soit des ostéocytes ou mourront par apoptose. La surface du tissu osseux se stabilisera jusqu'à la prochaine vague de remodelage.

## **3. Les facteurs contrôlant le remodelage osseux**

### **3.1. Les facteurs hormonaux**

#### **3.1.1. La parathormone : PTH**

La PTH, également appelée parathormone est une hormone calciotrope sécrétée par les glandes parathyroïdes.

La PTH joue un rôle central dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphate. Un faible taux de calcium sérique est détecté par les glandes parathyroïdes ce qui augmente la synthèse de PTH. Ainsi l'augmentation de la PTH sérique va réguler l'homéostasie du calcium, cruciale pour le maintien de nombreux processus enzymatiques, de la stabilité, de la perméabilité des membranes cellulaires et de la minéralisation de l'os nouvellement formé.

Dans le rein, la PTH agit sur deux sites : dans le tubule proximal rénal, la PTH inhibe la réabsorption du phosphate et stimule la réabsorption du calcium. Dans l'os, la PTH cible les cellules de la lignée ostéoblastique, en se liant à son récepteur présent sur ces ostéoblastes, afin de stimuler indirectement l'ostéoclastogénèse. Les chercheurs ne savent pas encore si la principale cible de la PTH dans l'os est l'ostéoblaste différencié ou le précurseur des ostéoblastes [29].

Percy H. Carter et al. [29] a constaté qu'après un nombre impressionnant d'études, les effets de la PTH sur les cellules de la lignée ostéoblastique sont encore controversés, depuis que certaines études ont montré que l'élévation du taux de PTH peut stimuler ou inhiber la prolifération des cellules de la lignée ostéoblastique, et qu'elle peut exercer une différenciation ou dé-différencier les cellules en fonction des conditions expérimentales. Les effets de la PTH sont donc soit anabolisants, ou cataboliques sur le squelette en fonction de la durée d'élévation du taux de PTH. Lorsque cette augmentation de PTH est permanente, la résorption osseuse est favorisée, comme on peut l'observer chez des patients atteints

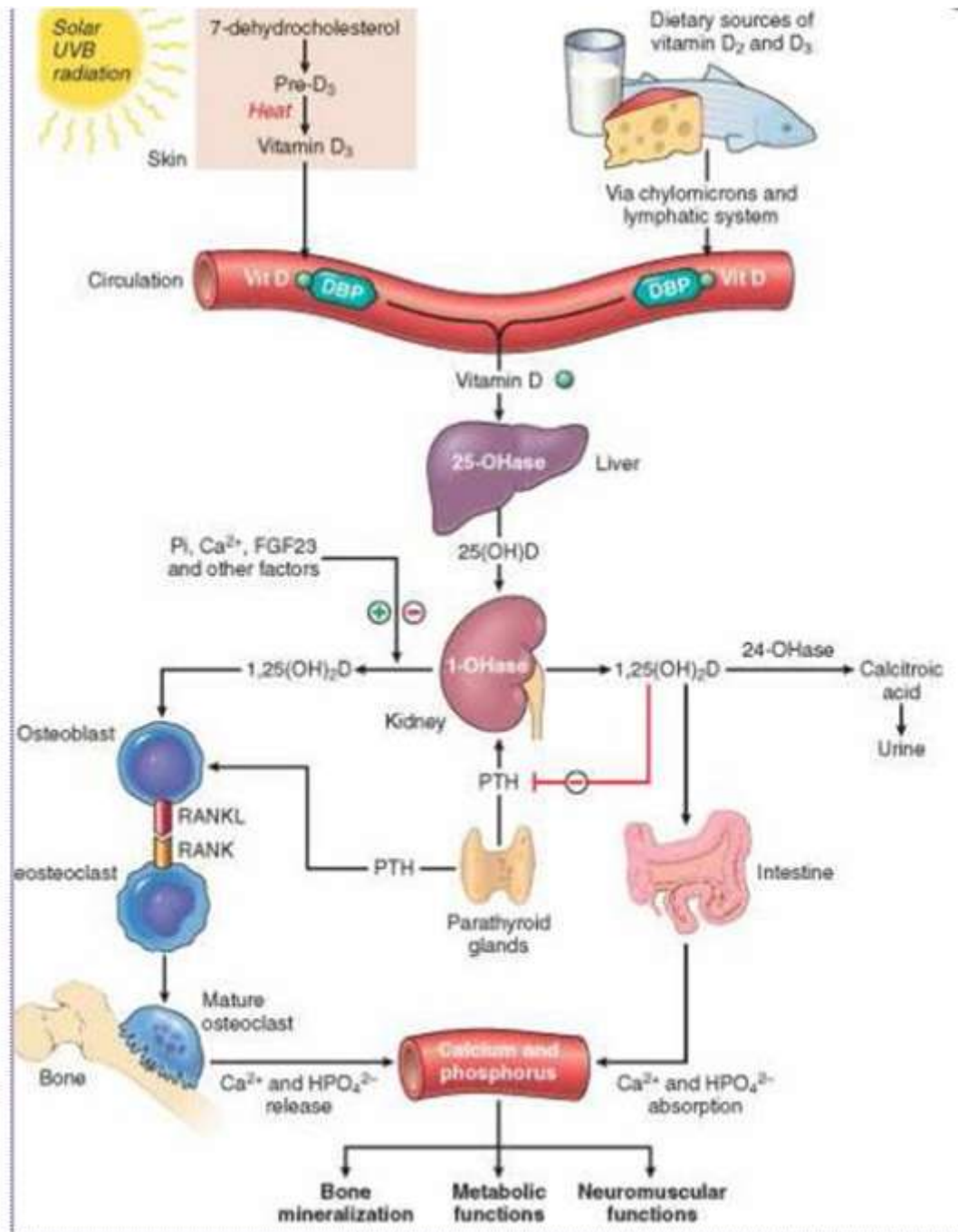
d'hyperparathyroïdie primaire. Si l'augmentation est transitoire, la PTH exerce plutôt une activité anabolique en limitant la résorption [30]. Bien que cet effet anabolisant obtenu par administration intermittente de la PTH constitue la base de l'utilisation de la PTH (1-34) en tant qu'agent de traitement de l'ostéoporose [29]. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas totalement compris. L'effet anabolique de la PTH serait médié en grande partie par la voie Wnt. En effet, des études récentes ont observé un changement dans certains des composants moléculaires de la voie Wnt canonique, y compris la  $\beta$ -caténine, la protéine de faible densité lipoprotéine-récepteur related 5 (LRP5), LRP6, en réponse au traitement PTH chez les rats et les souris [31]. De plus, le traitement par la PTH a induit l'expression de Wnts 4, 5a, 5b et 10b et a également augmenté l'expression du niveau de  $\beta$ -caténine dans le noyau, élément central de la voie canonique Wnt [32], c'est pourquoi on peut en conclure qu'une partie des effets médiés par la PTH se fait par la voie canonique Wnt [33].

### 3.1.2. La vitamine D

Deux principales formes existent pour la vitamine D : la vitamine D3 (cholécalférol) et la vitamine D2 (ergocalciférol). La vitamine D3 est formée dans la peau, après une exposition aux rayons ultraviolets B, à partir du 7-déhydrocholestérol qui se trouve dans la membrane des cellules. Les vitamines D2 et D3 sont également disponibles à partir de sources animales, comme l'huile de foie de morue, le saumon. D'après Stechschulte SA et al, [34] une minorité d'aliments contient naturellement de la vitamine D, et même ceux enrichis en vitamine D sont souvent insuffisants pour satisfaire aux apports journaliers recommandés pour les enfants ou les adultes, à moins que de grandes quantités soient consommées. De plus, une carence en vitamine D entraîne une diminution de la minéralisation de la matrice osseuse, ce qui provoque le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose et le risque accru de fracture.

Après ingestion ou après synthèse dans la peau, la vitamine va subir deux hydroxylations pour devenir biologiquement active. Elle sera premièrement métabolisée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D 25(OH) D, qui est la principale forme circulante de la vitamine D. Ensuite, la 25 hydroxyvitamine D sera hydroxylée une deuxième fois par la  $1\alpha$  -hydroxylase dans le rein pour donner la forme biologiquement active, la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Cette forme active appelée calcitriol est alors capable d'interagir avec les récepteurs de la vitamine D dans l'intestin et les os pour augmenter l'absorption intestinale du calcium et mobiliser l'activité des ostéoclastes. En effet, la forme active de la vitamine (1,25(OH)<sub>2</sub>D) favorise l'expression de RANK-L, présent sur les ostéoblastes, ce qui recrute et régule la

maturation et la fonction des ostéoclastes, et favorise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore dans l'intestin [35].



**Figure 6 : Implication de la vitamine D dans le métabolisme osseux [35]**

D'après Holick et al, [36] quand la prise alimentaire de calcium ne suffit pas, la vitamine D contribue à maintenir l'homéostasie du calcium en interagissant avec le récepteur de la vitamine D (VDR) dans les ostéoblastes pour induire l'expression de RANK-L. RANK-L se lie à RANK ce qui induit la maturation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures. Ces

cellules matures libèrent de l'acide chlorhydrique et des collagénases pour dissoudre l'os et libérer ses réserves de calcium et de phosphore dans la circulation. Ainsi, la fonction physiologique de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie des niveaux de calcium et de phosphore sériques.

### **3.1.3. Les peptides appartenant à la famille de la calcitonine**

La calcitonine est une hormone de 32 acides aminés, hypocalcémiant et hypophosphatémiant qui est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde. D'après Carter PH et al, [29] la calcitonine inhibe l'activité sécrétoire des ostéoclastes, en particulier l'enzyme TRAP (*tartrate resistente acide phosphatase*) ainsi que leur activité de résorption osseuse. De plus, Granholm [37] indique que la calcitonine inhibe la résorption et la formation des ostéoclastes matures. Les mêmes effets sont retrouvés avec la CGRP (*calcitonin gene related peptide*) et l'amyline. Les effets de la calcitonine sont médiés par le récepteur de la calcitonine (CTR) qui est un récepteur couplé aux protéines G à 7 domaines transmembranaires. Le CTR est exprimé sur les ostéoclastes matures, mais aussi sur les cellules épithéliales rénales et sur les cellules du système nerveux central.

D'après les expériences de Granholm [38] la calcitonine inhibe la formation des ostéoclastes. Cet effet n'est pas associé à une augmentation de l'apoptose de ces cellules, ni à la diminution de la transcription de gènes essentiels à la différenciation, à la fusion ou à la fonction des ostéoclastes. La calcitonine n'affecte pas l'expression de RANK-L, M-CSF, cytokines essentielles pour l'ostéoclastogénèse. Finalement, les mécanismes par lesquels la calcitonine inhibe l'ostéoclastogénèse doivent être étudiés, pour trouver une nouvelle cible thérapeutique d'inhibition de la résorption osseuse. De plus, le rôle physiologique de la calcitonine reste controversé avec les résultats de Hoff et al [39]. Ces résultats montrent que les souris déficientes, pour le gène codant pour la calcitonine, présentent une augmentation de la masse osseuse en raison d'une formation osseuse accrue. En revanche d'après les expériences de Dacquin et al, [40] l'inactivation du gène codant pour l'amyline provoque une diminution de la masse osseuse via une augmentation de la résorption osseuse.

### **3.1.4. Les œstrogènes**

Les œstrogènes inhibent l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes. La perte des œstrogènes à la ménopause ou par l'ovariectomie est associée à une augmentation de la sécrétion de l'IL-1, IL-6 et TNF (cytokines ostéoclastogéniques). Des niveaux élevés de ces

facteurs se traduisent par une augmentation de l'ostéoclastogenèse. De plus, les œstrogènes induisent la sécrétion de cytokines ostéoblastiques (TGF et OPG) qui inhibent l'ostéoclastogenèse [41].

### **3.1.5. Les glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes sont connus pour induire l'ostéoporose, en raison essentiellement d'une diminution de la formation osseuse. Les ostéoblastes semblent être la principale cible de l'action des glucocorticoïdes dans l'os. En effet, ces agents réduisent le nombre d'ostéoblastes, altèrent leur fonction et favorisent leur apoptose. Ils diminuent l'absorption intestinale de calcium et augmentent son excrétion ce qui provoque une diminution de la minéralisation osseuse.

## **3.2. Les facteurs locaux**

### **3.2.1. Le système OPG / RANK / RANK-L**

#### **3.2.1.1. RANK / RANK-L**

RANK est un récepteur présent à la surface des ostéoclastes qui est également exprimé dans la glande mammaire [42] et certaines cellules cancéreuses du sein et de la prostate. Un rôle potentiel de RANK dans la prolifération des cellules tumorales est à l'étude et, si son rôle est prouvé, RANK pourrait être une future cible pour la thérapie antitumorale.

Dans l'os, RANK peut se lier à RANK-L présent sur les ostéoblastes. La liaison de RANK-L à RANK stimule l'ostéoclastogenèse en favorisant la différenciation des précurseurs ostéoclastiques et leur survie [43].

La liaison de RANK à RANK-L favorise le recrutement dans les précurseurs ostéoclastiques de TRAF-6 [44], ce qui active le NF- $\kappa$ b et le c-Fos. Cette activation mène à la transcription de NFATc1 qui est le facteur de transcription essentiel à l'ostéoclastogenèse. Ainsi dans le noyau, NFATc1 coopère avec d'autres facteurs de transcription tels qu'AP-1, MITF, PU1 pour transcrire des gènes spécifiques aux ostéoclastes. Les cytokines IL-1, IL-6 et TNF favorisent à la différenciation des ostéoclastes par augmentation de la synthèse de RANK-L, M-CSF. L'induction de l'expression de TRAP, de la cathepsine K par RANK-L participent également au phénomène de résorption [45].

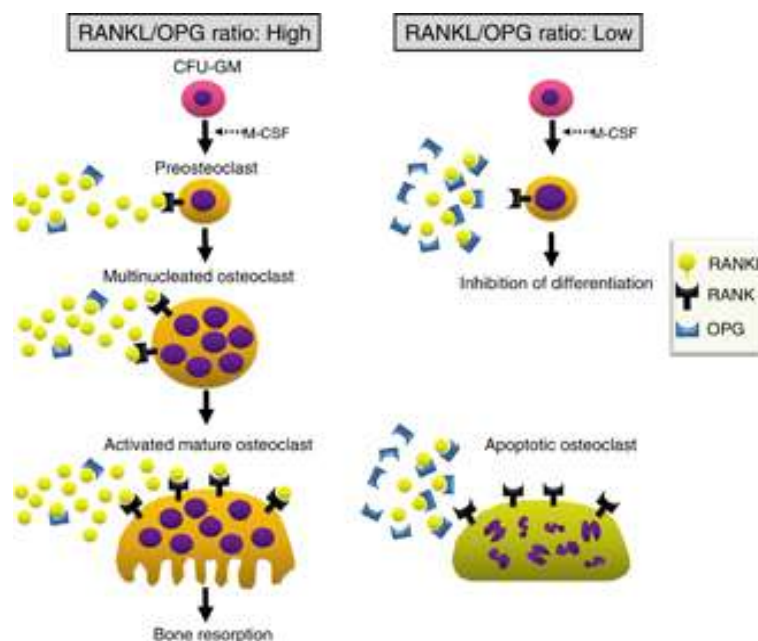
La plupart des facteurs ostéotropes, comme la 1,25-dihydroxivitamine D3 ou l'hormone parathyroïdienne, augmentent l'expression de RANK-L, ce qui en fait un stimulateur clé de la résorption osseuse.

### 3.2.1.2. L'ostéoprotégérine (OPG)

L'ostéoprotégérine est exprimée dans de nombreux tissus en dehors des ostéoblastes, y compris le cœur, le rein, le foie, la rate et la moelle osseuse. Les effets cataboliques de RANK-L sont contrecarrés par l'OPG, un membre de la famille des récepteurs du TNF qui lie RANK-L et empêche ainsi l'activation de son récepteur RANK. Finalement, l'OPG régule le phénomène de résorption exercé par les ostéoclastes, car la liaison à RANK-L empêche celui-ci de se fixer à RANK : l'ensemble bloque ainsi la différenciation des ostéoclastes.

### 3.2.1.3. Le ratio RANK-L/OPG

Lorsque le ratio RANK-L / OPG est positif [46], RANK-L devient disponible pour se lier à RANK exprimé sur les pré-ostéoclastes favorisant l'activation de la formation d'ostéoclastes donc la résorption osseuse. D'autre part, quand ce ratio s'inverse, OPG diminue l'ostéoclastogénèse. L'inhibition de RANK-L par OPG favorise l'apoptose des ostéoclastes matures multi-nucléés.



**Figure 7 :** Conséquence de la variation du ratio OPG / RANK-L sur les cellules osseuses [46]



L'expression de RANK-L est commandée par de nombreuses cytokines et les hormones : parmi ces facteurs, certains sont pro-résorptifs tels que la vitamine D3, l'hormone parathyroïdienne (PTH), la prostaglandine E2 (PGE2), l'interleukine-1 et -6, le TNF, la prolactine, et les corticostéroïdes. D'autres comme les oestrogènes, la calcitonine, le TGF $\beta$ , le calcium induisent l'expression d'OPG qui va neutraliser RANK-L et de ce fait inhiber la résorption osseuse [47].

### **3.2.2. Les facteurs de croissance**

L'IGF, le TGF $\beta$  (*Transforming growth factors beta*) et les BMP (*bone morphogenic protein* appartenant à la superfamille du TGF $\beta$  [48]) sont produits par les ostéoblastes. Ces facteurs jouent un rôle dans la régulation locale de la formation osseuse.

TGF $\beta$  est un inhibiteur de la formation et de l'activité des ostéoclastes. D'après des expériences menées sur des cultures d'organes de rat, le TGF $\beta$  a un effet similaire à l'hydroxyurée, un inhibiteur de la réplication des progéniteurs d'ostéoclastes.

IGF-1 et 2 [49] sont des facteurs de croissance qui exercent des effets importants sur la prolifération, la différenciation et l'apoptose des ostéoblastes. En effet, IGF-1 est un facteur anabolique majeur pour le développement du squelette. C'est pourquoi des mutations du gène codant pour IGF-1 entraînent un retard de croissance [50]. De même, les souris dépourvues d'IGF-1 fonctionnel présentent une carence grave dans la formation des os et un déficit de 60% de la densité minérale osseuse maximale.

Les BMP (BMP-2, -4, -6, 7) appartiennent à la famille du TGF $\beta$  et sont produites par les ostéoblastes. Elles jouent un rôle crucial dans le contrôle de la formation osseuse. En effet, les BMP augmentent l'expression du facteur RUNX2 / Cbfa1 dans les précurseurs ostéoblastiques. De plus, il a été montré que la protéine BMP-4 a augmenté l'expression de la phosphatase alcaline et du collagène dans des cultures primaires ostéoblastiques de rats [51].

### **3.2.3. Les prostaglandines (PG), cyclo-oxygénases (COX), et cytokines pro-inflammatoires**

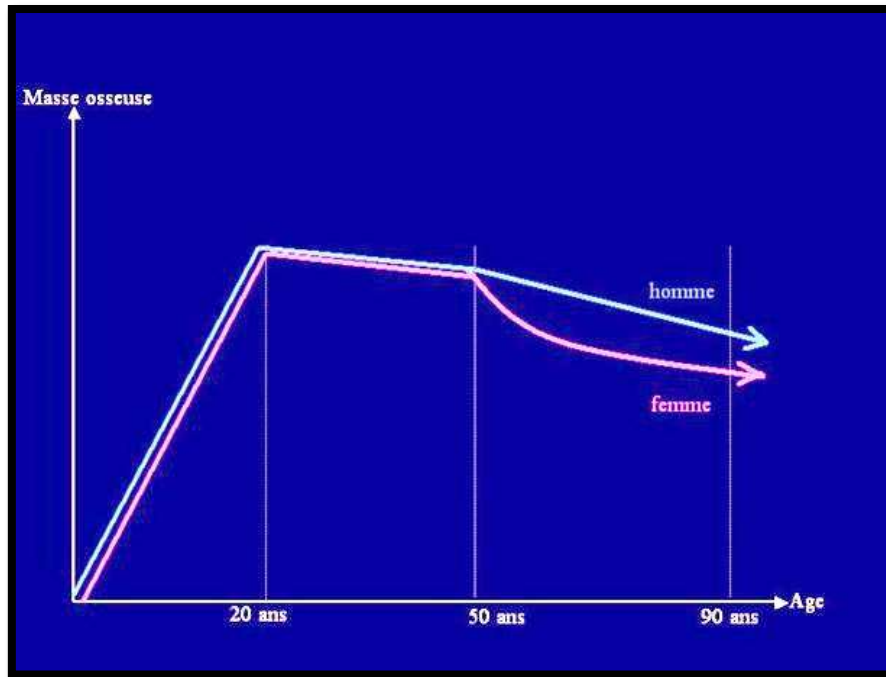
Les prostaglandines et les cyclo-oxygénases jouent un rôle clé dans le remodelage du tissu osseux.

Liu X a démontré que COX-2, PGE (2), et IL-6 stimulent la croissance des ostéoblastes et la différenciation des ostéoclastes. L'IL-6 augmente la sécrétion de PGE (2) et de la COX-2. La prostaglandine (PG) E2 favorise à la fois la résorption osseuse et la formation osseuse. Finalement l'action de la PGE2 peut être similaire à celle de la PTH.

Il est apparu que certaines cytokines telles que l'IL-1 $\alpha$ , TNF et d'IL-17 présentent des propriétés ostéoclastogéniques. Des niveaux accrus d'IL-1, TNF et d'IL-6 après la ménopause ont été associés au développement de l'ostéoporose. Le blocage du TNF et d'IL-1 a réduit la résorption osseuse chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose [52]. De plus, l'interleukine IL-6 a également été signalée pour induire la différenciation des ostéoclastes [53].

## **IV. Physiopathologie**

La masse osseuse augmente progressivement jusqu'à 20 ans pour atteindre un pic, où la masse osseuse est maximale [54]. Après une phase en plateau où le capital osseux reste intact, la perte de masse osseuse commence. Cette perte résulte d'un déséquilibre de la phase de résorption et de formation de l'os. Elle provoque une fragilité des os, et peut amener à l'ostéoporose. D'après le rapport de la HAS de 2006 [55], la masse osseuse se maintient en général à son maximum environ 20 ans chez l'homme, puis diminue de 0,5 % par an. Chez la femme, la décroissance de la masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et s'accélère avec une perte de 3 à 5% pendant 2-3 ans puis se poursuit au rythme de 1 à 2 % par an durant 5 à 10 ans.



**Figure 8 : Graphique de la décroissance osseuse au cours du temps [54]**

Cette perte osseuse post-ménopausique est due à la stimulation de la différenciation ostéoclastique par augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6), ce qui provoque un déséquilibre entre la phase de résorption et la phase de formation.

D'après H Blain [56], un tiers des fractures ostéoporotiques surviennent chez les hommes. L'hypogonadisme fait partie des facteurs de risque de l'ostéoporose masculine. La sécrétion androgénique testiculaire liée au vieillissement chez l'homme est progressive ce qui explique un plus faible taux de risque de fracture ostéoporotique.

D'autres facteurs tels que l'âge, le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), l'inactivité physique, une carence vitamino-calcique, le tabagisme, l'alcoolisme, un faible poids et un faible indice de masse corporelle (IMC), des pathologies ou des traitements médicamenteux tels que les corticoïdes sont des facteurs de risque de l'ostéoporose.

## **B- Prise en charge de l'ostéoporose**

### **I- Diagnostic de l'ostéoporose**

En l'absence de fracture par fragilité osseuse, la densité minérale osseuse (DMO) est l'outil clinique utilisé pour diagnostiquer l'ostéoporose, selon la définition de l'OMS. À mesure que diminue la DMO, le risque de fracture augmente. La mesure de la DMO passe par l'absorptiométrie à rayons X dont les résultats sont exprimés en T-score ce qui correspond à une comparaison entre la densité minérale osseuse du patient à la DMO d'un adulte jeune, de même sexe. Ceci permet de mesurer la quantité de calcium par unité de surface ( $\text{g} / \text{cm}^2$ ) ou par unité de volume ( $\text{g} / \text{cm}^3$ ) dans l'os. Ainsi, selon l'OMS, on trouve trois catégories diagnostiques élaborées à partir d'une population caucasienne ménopausée :

- **normale** : DMO supérieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » (T-score  $> -1$ ) ;
- **ostéopénie** : DMO comprise entre la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » et la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » ( $-2,5 < \text{T-score} \leq -1$ ) ;
- **ostéoporose** : DMO inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » (T score  $\leq -2,5$ ).

#### **Figure 9 : Classification de l'OMS pour le diagnostic de l'ostéoporose selon la DMO**

Lorsqu'un patient présente un tableau clinique d'ostéoporose, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), [55] la démarche diagnostique consiste en une anamnèse puis un examen clinique des facteurs de risques de l'ostéoporose. Lorsque l'examen clinique est évocateur d'ostéoporose, les cliniciens doivent dans un premier temps rechercher la *root cause* (maladie, tumeur ou traumatisme) qui serait à l'origine d'une ostéoporose secondaire. Devant tout signe d'ostéoporose, un bilan biologique comprenant l'électrophorèse des protéines, une mesure de la vitesse de sédimentation, une mesure de la calcémie, de la phosphorémie, de la créatininémie, ainsi que la calciurie des 24h, la phosphurie, la créatininurie et le dosage de la TSH, peut être proposé. Ces examens permettront d'éliminer les diagnostics différentiels tels que le myélome, l'hyperparathyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'ostéomalacie, l'hypercorticisme et les tubulopathies rénales. Une scintigraphie et un scanner peuvent être également réalisés.

Par la suite, si l'on se trouve devant une indication reconnue de mesure de la DMO (voir tableau ci-joint), l'ostéodensitométrie est réalisée. Ces indications sont regroupées en 2 catégories : celles valables indépendamment de l'âge et du sexe dans la population générale et celles spécifiques à la femme ménopausée.

- 1) **Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :**
  - a) **en cas de signes d'ostéoporose :**
    - découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
    - antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).
  - b) **en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :**
    - lors d'une corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
    - antécédent documenté de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogénèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).
- 2) **Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous THM à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :**
  - a) antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
  - b) indice de masse corporelle  $< 19 \text{ kg/m}^2$  ;
  - c) ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
  - d) antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone.

**Figure 10: Indications de l'ostéodensitométrie [55]**

Abréviation : THM : traitement hormonal de la ménopause

La Haute Autorité de Santé définit deux types d'ostéoporose : l'ostéoporose liée à l'âge et l'ostéoporose secondaire à une pathologie ou induite par certains médicaments (corticoïdes par exemple).

L'ostéoporose liée à l'âge est la plus fréquente, car la masse osseuse diminue avec l'âge. Les femmes sont les plus touchées par ce type d'ostéoporose, en raison de la ménopause. En effet, lorsque la femme devient ménopausée, les oestrogènes qui diminuent la résorption osseuse n'agissent plus, ce qui accélère la perte osseuse. Les hommes sont également touchés mais d'après des études sur la densité minérale osseuse (DMO), l'ostéoporose touche 8 à 18 % des femmes de plus de 50 ans et 5 à 6 % des hommes de la même tranche d'âge. L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente avec l'âge dans les deux sexes. L'autre type d'ostéoporose est l'ostéoporose secondaire induite par une pathologie telle que l'hyperparathyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'hypogonadisme, l'hypercorticisme ou induite par la prise de médicaments notamment la corticothérapie prolongée systémique.

## **1. Techniques de mesure de la DMO**

Les nombreuses techniques pour mesurer la densité minérale osseuse ont été réparties en 2 grandes catégories : celles qui utilisent les rayonnements ionisants et celles qui n'en usent pas.

### **1.1. L'utilisation de rayonnements ionisants**

#### **1.1.1. L'ostéodensitométrie biphotonique**

La méthode standard de la mesure de la DMO se fait par ostéodensitométrie biphotonique également appelée DXA ou *dual X-ray absorptiometry*. La DXA est une technique qui consiste à envoyer une faible quantité de rayons X avec 2 pics d'énergies distincts à travers les os du patient. Le premier pic d'énergie est principalement absorbé par les tissus mous et l'autre par les os. Ainsi la DMO est calculée à partir de la différence d'absorption entre l'os et les tissus mous. Ensuite, il faut effectuer un calcul de la densité numérique de l'os à partir de l'image et la comparer à la moyenne de celle des adultes jeunes sains.

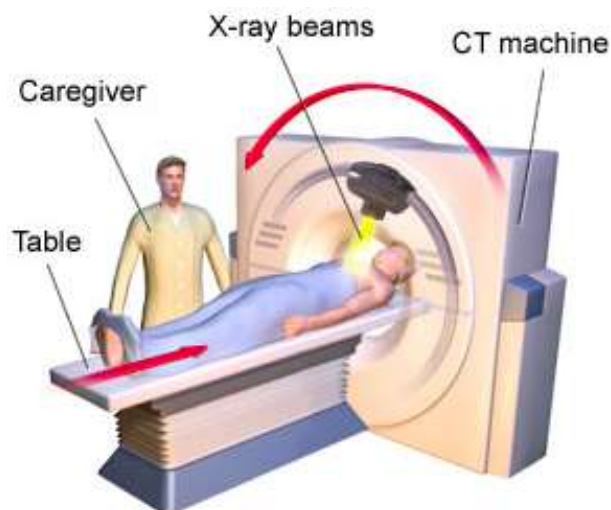
La mesure de la DMO par DXA prend environ 10 à 30 minutes, mais aujourd'hui il existe de petits appareils DXA qui mesurent la DMO au niveau du talon ou l'avant-bras en 15 secondes [57]. La dose de rayonnement reçue par le patient lors de cet examen est équivalente à 1/10 de la dose reçue lors d'une radiographie du thorax.



**Figure 11 : Mesure de la DMO par DXA**

**1.1.2. Tomodensitométrie quantitative (QCT)**

La tomodensitométrie quantitative (QCT) est un examen rapide non invasif de la densité minérale osseuse (DMO), qui utilise la technologie CAT « *Computerized Axial Tomography* » (figure 12). La QCT détecte une faible masse osseuse et surveille les effets du traitement de la masse osseuse chez les patients. Le site le plus communément mesuré en QCT est la colonne lombaire. La tomodensitométrie quantitative est la seule technique qui permet de distinguer l'os trabéculaire de l'os cortical. L'os trabéculaire est le compartiment de l'os le plus actif métaboliquement, c'est pourquoi, c'est à ce niveau que la perte osseuse débute. La tomodensitométrie quantitative est plus irradiante que l'absorptiométrie [58].



**Figure 12 : Mesure de la DMO par la technologie CAT**

## 1.2. L'utilisation de rayonnements non ionisants

### 1.2.1. L'échographie quantitative (USQ)

Cette technique non invasive ne comporte aucune exposition aux rayonnements ionisants, et est moins chère et portable. Cette technique n'est plus utilisée en pratique.

### 1.2.2. Les marqueurs osseux

Le remodelage osseux se traduit par la concentration dans le sérum et l'urine d'un certain nombre de marqueurs osseux (figure 13). Ces marqueurs sont soumis à d'importantes variations. En effet, d'après P Qvist et al [59], la résorption osseuse est maximale entre 5 et 8h du matin, et est minimale en fin d'après-midi.

Formation osseuse	Résorption osseuse
<b>Non collagéniques</b>	
<b>Sérum</b>	
Ostéocalcine (Oc)	Phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP)
Phosphatase alcaline totale (tAP) Phosphatase alcaline osseuse (bAP)	
<b>Collagéniques</b>	
<b>Sérum</b>	
Propeptide C-terminal du procollagène de type I (PICP) Propeptide N-terminal du procollagène de type I (PINP)	Télopeptide N-terminal (NTx) Télopeptide C-terminal (CTX)
<b>Urine</b>	
	Désoxypyridinoline totale (tDpd) Désoxypyridinoline libre (fDpd) Pyridinoline libre (fPyd) Télopeptide N-terminal (NTx) Télopeptide C-terminal isomérisé ( $\beta$ CTX) ou non isomérisé ( $\alpha$ CTX)

**Figure 13 : Tableau des principaux marqueurs osseux [60]**



D'après les mesures en chromatographie en phase liquide à haute performance de P Qvist, il existe des variations diurnes de pyridinoline et deoxypyridinoline, marqueurs de la résorption osseuse. Ces variations seraient indépendantes de l'âge, du statut ménopausique, de la densité osseuse, de l'activité physique et d'un traitement par la calcitonine. La formation osseuse est également soumise à ces variations mais dans une moindre mesure.

### **1.2.3. Les principaux marqueurs de la formation osseuse (ne sont pas utilisés en clinique)**

#### **1.2.3.1. La phosphatase alcaline**

Il existe plusieurs isoformes de la phosphatase alcaline provenant de nombreux tissus, notamment le foie et les os, mais la majorité (50%) de la phosphatase alcaline provient de l'os. Sa demi-vie de 1-2 jours la rend moins sensible à la variation circadienne que d'autres marqueurs avec une demi-vie plus courte. D'après P. Garnero [61], le dosage de cette enzyme manque de sensibilité de par son manque de spécificité osseuse. De plus, il existe une réaction croisée avec l'enzyme d'origine hépatique lorsque le patient souffre d'une maladie du foie.

#### **1.2.3.2. L'ostéocalcine**

C'est une hormone protéique synthétisée par les ostéoblastes [62]. Une partie est déposée dans la matrice de l'os pour former la partie non collagénique du tissu ostéoïde et l'autre partie peut être libérée en partie dans la circulation où elle peut être dosée par des méthodes immunologiques, c'est pourquoi la concentration sérique de l'ostéocalcine est un bon marqueur de la formation osseuse.

#### **1.2.3.3. Les propeptides du collagène de type I**

Le protocollagène est dégradé dans le milieu extracellulaire, par des protéases spécifiques pour libérer le collagène, et deux propeptides C et N terminaux de type I (PICP et PINP). Les anticorps anti-PINP sont utilisés pour détecter le propeptide N-terminal du procollagène de type I par ELISA [62]. Cependant, il existe une faible corrélation entre le PICP et la formation osseuse. D'après Hassager [63], la ménopause provoque une augmentation du taux de PICP accessoire, mais il a été établi que cette augmentation n'est pas corrélée à la perte

osseuse mesurée par ostéodensitométrie. Le propeptide C-terminal de procollagène de type 1 demeure moins sensible et moins spécifique que le PINP. Le PINP semble être un marqueur plus sensible des taux de formation osseuse.

#### **1.2.4. Les principaux marqueurs de la résorption osseuse**

Selon les recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, les CTX sériques restent les seuls marqueurs de résorption osseuse dosés en pratique, lorsque la patiente prend un traitement inhibant la résorption osseuse par voie orale (raloxifène, bisphosphonates, THM). Ce dosage s'effectue au bout du 6<sup>ème</sup> mois de traitement. Les autres marqueurs ne sont plus utilisés en raison d'une mauvaise reproductibilité des dosages. De plus l'examen sur les urines est difficile.

##### **1.2.4.1. Les télopeptides**

La résorption osseuse peut être quantifiée par l'excrétion urinaire et sérique de télopeptides issus du collagène de type I. Ces télopeptides N ou C terminaux sont excrétés par la cathepsine K dans les fluides corporels lorsque le tissu osseux se décompose pendant le remodelage osseux, et sont utiles pour montrer les changements aigus de la résorption osseuse. L'excrétion de NTX ne nécessite aucun métabolisme par le foie, ni aucune production par le rein. Les N-télopeptides (NTX) et C-télopeptides (CTX), sont mesurés par des tests ELISA [64]. Aujourd'hui la CTX sérique est la plus communément dosée. En effet, dans l'actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique [65], lors de la prise d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse par voie orale, il est possible de doser la CTX sérique au 6<sup>ème</sup> mois de traitement.

##### **1.2.4.2. TRAP (tartrate résistante acide phosphatase)**

TRAP est une enzyme exprimée par les ostéoclastes, les macrophages, les cellules dendritiques. Cette enzyme a un rôle dans de nombreux processus biologiques, y compris le développement du squelette, la minéralisation de l'os.

Deux isoformes de TRAP circulent dans le sang humain, TRAP 5a provient des macrophages et des cellules dendritiques, alors que TRAP 5b provient des ostéoclastes. A l'origine, les numéros 5a et 5b ont été utilisés par Lam et ses collègues pour décrire deux formes de TRAP avec une mobilité électrophorétique différente dans des gels d'acrylamide.

Une carence en TRAP conduit à une diminution de la résorption au cours de l'ossification endochondrale ce qui provoque une ostéopétrose chez les souris adultes [66].

Il a été suggéré que la TRAP sérique peut être un marqueur utile de la résorption osseuse. Plusieurs dosages enzymatiques mesurant l'activité sérique de TRAP ont été publiés, mais ils ne sont pas spécifiques parce que le sérum contient d'autres enzymes TRAP différentes dérivées de globules rouges et de plaquettes. Ces problèmes peuvent être résolus par l'utilisation d'anticorps anti TRAP lors de dosages immunologiques d'anticorps spécifiques pour TRAP. Plusieurs tests immunologiques mesurant la TRAP sérique totale ont été publiés plus tôt, mais aucune preuve convaincante de l'utilisation de TRAP sérum comme un marqueur de résorption n'a été obtenue. L'équipe de Jussi M. Halleen [66] a développé un nouveau test immunologique spécifique pour la TRAP 5b en utilisant un anticorps monoclonal comme anticorps de capture. Cet anticorps nommé O1A ne se lie pas à la TRAP dérivée des plaquettes et des globules rouges. Cette équipe a montré que TRAP 5b est un marqueur sensible et spécifique pour la surveillance d'un traitement inhibiteur de la résorption. Cette équipe a voulu suivre la quantité de TRAP 5b sérique chez des femmes ménopausées prenant un traitement inhibiteur de la résorption. L'activité de TRAP 5b sérique a diminué de façon significative après 6 mois de traitement hormonal substitutif (THM) chez les femmes ménopausées par rapport à l'activité de cette même enzyme chez les femmes recevant le placebo. De plus, aucune différence de la quantité sérique totale de TRAP n'a été observée dans le groupe THM et le groupe placebo. Ces résultats montrent que la TRAP 5b sérique est donc un marqueur sensible et spécifique de la résorption. Cependant, en raison d'un dosage difficile à mener et d'une mauvaise reproductibilité, la mesure de TRAP ne se fait pas dans la pratique clinique courante.

#### **1.2.4.3. La pyridinoline (Pyr) et la deoxypyridinoline (D-Pyr)**

Ce sont des molécules de pontage qui stabilisent les chaînes de collagène au sein de la matrice extracellulaire. Au cours de la résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes, ces molécules de pontage sont libérées dans la circulation. Pyr et D-Pyr sont présentes dans le tendon et l'aorte mais sont absentes de la peau, une source très importante de collagène de type I. Comme le tissu osseux est la plus importante source de matrice collagénique et que son remodelage est élevé par rapport à d'autres tissus conjonctifs comme le cartilage, la plus grande partie de Pyr et D-Pyr dans les liquides biologiques provient probablement de la dégradation de l'os. La concentration urinaire totale de D-Pyr sur 24 heures reflète directement la quantité de tissus osseux qui est dégradée dans une journée. Dans les

urines, Pyr et D-Pyr sont présentes à la fois sous forme libre (environ 40 %) et associées à des peptides (60 %)[67].

## 2. Une autre technique : l'algorithme mathématique

Une technique moderne appelée FRAX® est un algorithme mathématique qui calcule la probabilité d'avoir une fracture de la hanche ou une fracture majeure ostéoporotique (fracture clinique de la colonne vertébrale, avant-bras, hanche ou de l'épaule) dans un délai de 10 ans.

**Calculation Tool**

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **France** Name/ID:  [About the risk factors](#)

**Questionnaire:**

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth  
Age:  Date of birth: Y:  M:  D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture  No  Yes

6. Parent fractured hip  No  Yes

7. Current smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 or more units per day  No  Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
Select DXA:

**Figure 14 : Plateforme FRAX [68]**

Cet outil a été développé par l'OMS pour évaluer le risque de fracture des patients. Les sujets à risque sont identifiés à la fois par la mesure de la DMO et l'évaluation des facteurs de risques cliniques associés aux risques de fractures. L'outil FRAX® est utile à la prise de décision thérapeutique dans les nouvelles recommandations. En effet, après une fracture de la hanche, l'acide zolédronique est à privilégier en première intention. Dans les autres cas,

avec ou sans fractures sévères, les valeurs de la densité minérale osseuse et du FRAX® sont importantes pour l'indication thérapeutique. D'après les recommandations, si le T-score est  $>$  à -3, l'indication d'un traitement est basée sur le calcul du FRAX® et sur le seuil d'intervention qui dépend de l'âge [65]. Quand l'indication de traiter est évidente, l'utilisation du FRAX® est inutile.

L'utilisation du FRAX® demande, dans un premier temps, de choisir le pays puis répondre à un questionnaire. L'ordinateur calcule directement le risque en pourcentage. Cet outil est destiné aux patients entre 40 et 90 ans. Le risque de fracture est calculé à partir de l'âge, l'indice de masse corporelle et des facteurs de risque comprenant : une fracture fragilisante antérieure, les antécédents familiaux de fracture de la hanche, le tabagisme actuel, l'utilisation à long terme de glucocorticoïdes par voie orale, la polyarthrite rhumatoïde, d'autres causes d'ostéoporose secondaire et la consommation d'alcool. La DMO du col fémoral peut éventuellement être saisie afin d'améliorer la prédiction du risque de fracture [69]. La probabilité de fracture est calculée en prenant en compte à la fois le risque de fracture et le risque de décès.

Cependant FRAX®, comme tout outil, possède des limites. Par exemple, l'équipe de Kanis JA, qui s'est intéressée à l'interprétation et à l'utilisation de FRAX® dans la pratique clinique, a constaté que deux fractures antérieures comportent un risque beaucoup plus élevé qu'une fracture unique antérieure et ce risque n'est pas calculé par FRAX®. Comme il n'est pas possible d'accueillir tous ces scénarios avec l'algorithme FRAX®, ces limitations doivent tempérer le jugement clinique.

## **I- Prévention de l'ostéoporose**

La prévention de l'ostéoporose devrait débuter au cours des années pré-pubères et doit être poursuivie tout au long de la vie. La prévention se fait surtout sous forme non médicamenteuse.

### **1. Règles hygiéno-diététiques**

Plusieurs rapports ont montré que la consommation adéquate de nutriments, le calcium en particulier, lors de la période pré-pubère et des premières années post-pubères, contribue à accroître la masse osseuse au maximum. Ainsi, en début de vie, cette consommation peut probablement optimiser le pic de masse osseuse, et un apport adéquat de ces deux

nutriments devrait se poursuivre jusqu'à la fin de vie pour aider à maintenir la masse osseuse. Celle-ci peut être mieux maintenue plus tard dans la vie par une consommation adéquate de plusieurs nutriments avec des rôles spécifiques dans le métabolisme du calcium et des os, une activité physique régulière, et la pratique d'un mode de vie sain [70].

### **1.1. Le calcium et la vitamine D**

Le calcium est le nutriment le plus important pour garantir une masse osseuse optimale, également pour prévenir et traiter l'ostéoporose [71]. Le NIH a constaté que la plupart de la population ne répond pas aux recommandations. Peuvent être mis en cause la faible consommation de fruits et légumes, une restriction de la consommation des produits laitiers et une forte consommation de soda dont la teneur en calcium est très limitée. D'autres facteurs, tels que l'apport élevé en protéines, en sodium, et en caféine, peuvent diminuer la masse minérale osseuse par augmentation de l'excrétion urinaire de calcium. Ainsi 800 mg/J de calcium sont recommandés pour les enfants de 3 à 8 ans. Cette dose est augmentée pour les enfants de 9 à 17 ans (1300 mg/J). Les apports quotidiens optimaux doivent être de 1200 mg chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans [72].

La vitamine D est essentielle pour l'absorption optimale du calcium. L'apport recommandé pour les adultes est d'environ 600 UI par jour. De plus, une carence en vitamine D est souvent plus fréquente dans la population qu'une carence d'apport calcique.

### **1.2. L'exercice physique**

D'après le rapport de la HAS [55], l'activité physique est bénéfique sur la DMO. Chez l'enfant et l'adolescent, l'exercice physique a un rôle prépondérant dans l'établissement du pic de masse osseuse. En plus de son rôle dans la prévention des chutes, l'exercice joue un rôle crucial dans le remodelage osseux. Les résultats d'études animales suggèrent que l'effet ostéogénique induit par l'exercice est spécifique au site et dépend du type d'exercice et de la charge appliquée aux os [73]. Chez la femme ménopausée, l'exercice ralentit la diminution de la masse osseuse. Une étude, évaluant les effets de la marche sur la DMO chez femmes en péri-ménopause et postménopause, a montré que marcher n'a pas eu d'effets significatifs sur la DMO au niveau du rachis lombaire mais des effets significatifs et positifs sur la DMO

du col du fémur dans cette population ont été visibles après 6 mois [74]. Chez le sujet âgé, le sport permet de limiter la perte osseuse et de diminuer le risque de chute et de fracture.

### **1.3. Autres facteurs**

Le tabagisme et l'alcoolisme sont corrélés à une diminution de la DMO c'est pourquoi il est raisonnable de limiter le tabac et l'alcool. Cependant, une étude examinant la relation entre la consommation d'alcool et la DMO chez les femmes âgées, a montré que la consommation modérée d'alcool (> 28,6 g / semaine) chez ces femmes a augmenté la DMO de la colonne vertébrale de 10%, du corps entier (6%) que chez les non-buveuses. Un effet maximum a été constaté avec un apport d'alcool > 28,6 à ≤ 57,2 g / semaine qui a permis d'augmenter la DMO de 16 % et 12%, dans la colonne vertébrale et le corps entier, respectivement. Cette étude suggère que la consommation d'alcool permettrait de diminuer la résorption osseuse, d'où l'augmentation de la DMO. Cette diminution de la résorption osseuse pourrait être expliquée par la diminution des concentrations de l'hormone parathyroïdienne sériques chez les femmes ayant consommé de l'alcool [75]. Cet effet reste à confirmer.

Un faible poids et un faible indice de masse corporelle (IMC) sont aussi corrélés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique.

## **2. La prévention médicamenteuse**

La prévention de l'ostéoporose peut également s'effectuer via des médicaments. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) peut limiter la perte osseuse mais les recommandations actuelles de l'HAS [55] préconisent d'utiliser ces THM à la dose minimale efficace pour la plus courte durée possible avec une évaluation régulière du rapport bénéfice risque. Les bisphosphonates et le raloxifène peuvent également prévenir de l'ostéoporose. Parmi les bisphosphonates, seuls trois ont l'AMM dans la prévention de l'ostéoporose. Il s'agit de l'alendronate 5 mg, l'ibandronate 2,5 mg et le risédronate 5 mg. Ces médicaments ne sont pas couramment utilisés dans la prévention de l'ostéoporose. Seul le traitement hormonal de substitution est utilisé en pratique clinique car la prévention de l'ostéoporose reste majoritairement non médicamenteuse.

### **III- Traitements actuels**

Dans la dernière décennie, plusieurs composés efficaces ont été mis au point pour le traitement de l'ostéoporose. Aujourd'hui les fractures vertébrales et non vertébrales sont diminuées de 30-65% par l'administration d'agents anti-cataboliques (comme le raloxifène, l'alendronate et le risédronate) ou des agents anabolisants (tels que des fragments d'hormone parathyroïdienne).

#### **1. Le ranélate de strontium (Protelos ®)**

##### **1.1. Indications et conditions d'utilisation**

Le ranélate de strontium est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, ainsi que pour l'ostéoporose masculine chez les patients adultes à risque élevé de fracture.

Le ranélate de strontium, traitement ostéoformateur et inhibiteur des ostéoclastes, est destiné à être utilisé de façon chronique. Protelos® doit être administré à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du ranélate de strontium par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Par ailleurs, étant donné sa lente absorption, il doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins 2 heures après le dîner. Si les apports vitamino-calciques sont insuffisants, les patients peuvent également être supplémentés en calcium et vitamine D [76].

##### **1.2. Mécanismes d'action**

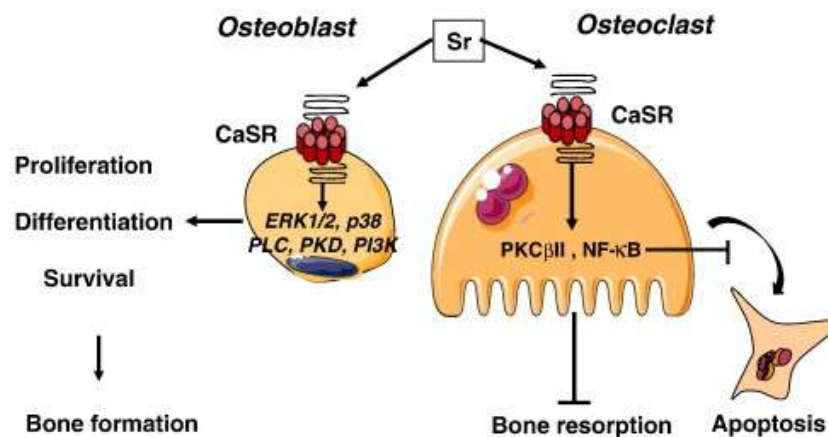
Le ranélate de strontium est un sel divalent composé de deux molécules de strontium et une molécule d'acide ranélique. In vitro, le ranélate de strontium agit sur les ostéoblastes et les ostéoclastes [77]. De même, in vivo, le ranélate de strontium stimule la formation osseuse et diminue la résorption osseuse.

En effet, d'après l'étude de P.Delannoy [77], le ranélate de strontium a eu des effets différents sur les souris mâles et femelles. Alors que le Protelos ® favorise la formation osseuse dans les deux sexes, l'effet est distinct pour la résorption. Le ranélate de strontium a diminué le phénomène de résorption osseuse chez les femelles, mais pas de façon



significative chez les mâles. Il apparaît que l'incorporation de ce médicament dans l'os est liée au sexe, ce qui expliquerait cette différence d'absorption du ranélate dans l'os.

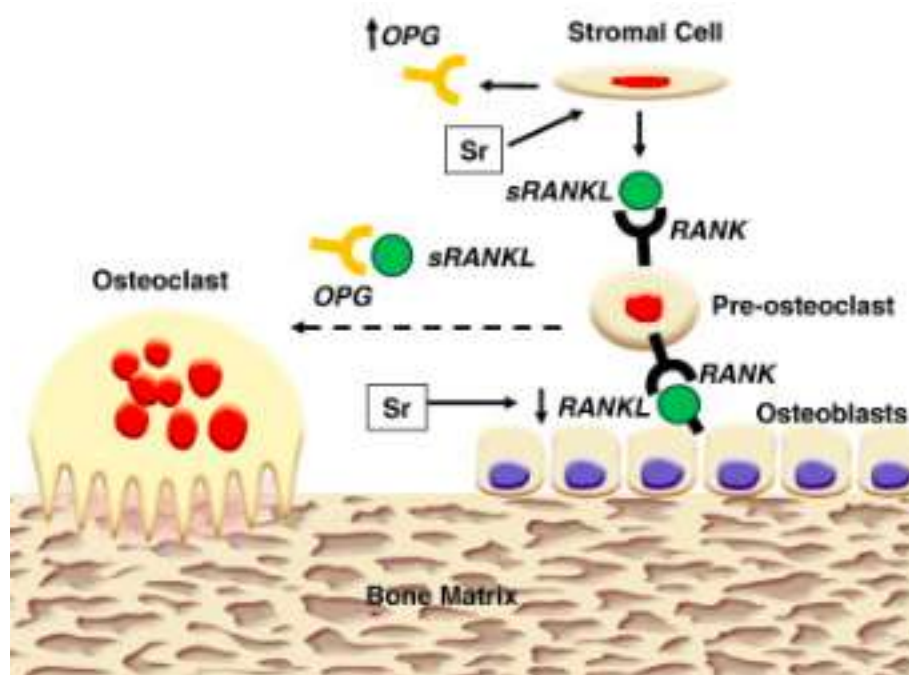
Le ranélate de strontium agirait sur 2 cibles : d'un côté, le récepteur sensible au calcium (CaSR) et de l'autre, la voie OPG / RANK / RANK-L. Le CaSR est un récepteur couplé aux protéines G qui est exprimé dans de nombreux tissus, y compris les ostéoblastes et les ostéoclastes.



**Figure 15 : Mécanisme d'action du ranélate de strontium [78]**

D'après des études chez le rat, le strontium est un agoniste du CaSR ce qui augmente la prolifération des ostéoblastes et la formation osseuse [79] (figure 15). En effet, lors de la stimulation par le calcium extracellulaire, la signalisation via le CaSR active la phospholipase C (PLC), qui est responsable de la translocation de NF-κB dans le noyau des ostéoclastes matures. Lors de la stimulation par le strontium extracellulaire dont la structure est similaire au calcium, CaSR active également la PLC qui sera responsable de l'activation de la DAG / PKC, une voie de signalisation, qui, à son tour, favorise la translocation de NF-κB dans le noyau. Cette translocation aboutira à l'apoptose des ostéoclastes matures.

L'autre cible du ranélate de strontium est le système OPG / RANK / RANK-L. D'après des expériences menées in vitro, le strontium a amélioré la différenciation des ostéoblastes avec également une régulation négative de l'expression de RANK-L (qui induit la différenciation des ostéoclastes matures et leur survie) et une expression accrue de l'OPG (inhibant RANK-L).



**Figure 16 :** Actions pharmacologiques du strontium sur la différenciation ostéoclastique

Rizzoli R [80] suggère qu'après 24h d'incubation, le ranélate de strontium augmente l'expression d'OPG tout en régulant négativement l'expression de RANK-L dans les cellules ostéoblastiques humaines primaires ; l'effet combiné conduit à une diminution de l'ostéoclastogenèse (figure 16).

### 1.3. Effets indésirables

Le ranélate de strontium est un médicament autorisé dans tous les pays de l'Union Européenne et commercialisé en France depuis janvier 2006. Cependant depuis 2007, ce médicament est surveillé en France, notamment en raison des risques d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS). L'hypersensibilité connue à une substance du médicament est également un autre effet indésirable potentiel de Protelos®.

En 2011, la France a demandé une réévaluation du rapport bénéfice / risque par l'EMA qui a conclu que celui-ci était positif pour son indication. Depuis, d'autres effets indésirables cardiovasculaires ont été décelés, par exemple l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les patients prenant du Protelos®. C'est pourquoi le comité pour l'évaluation

des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), recommande d'utiliser ce médicament chez les patients atteints d'ostéoporose sévère avec ajout d'une contre-indication en cas de pathologie cardiovasculaire et avec un renforcement des précautions d'emploi en cas de facteurs de risque cardiovasculaire présent. L'ANSM recommande ainsi l'utilisation du Protelos® aux patients sévèrement touchés par l'ostéoporose, qui n'ont pas de facteur de risque cardiovasculaire.

## **2. Les bisphosphonates**

### **2.1. Indications et conditions d'utilisation**

D'après le Vidal Recos 2013 [76], les bisphosphonates sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et certains sont indiqués à la fois dans l'ostéoporose post-ménopausique et masculine. Les patients doivent prendre ces médicaments à jeun avec un grand verre d'eau du robinet, immédiatement au lever, debout ou assis, une demi-heure avant la première prise d'aliment, de boisson ou d'autres médicaments afin de diminuer le risque de réactions indésirables locales et d'irritation œsophagienne. Les autres boissons (y compris les eaux minérales contenant du bicarbonate), les aliments et d'autres médicaments peuvent diminuer l'absorption des bisphosphonates. Les comprimés doivent être avalés sans croquer. Ils ne doivent ni être mastiqués ni sucés en raison du risque d'ulcération oro-œsophagienne. Il n'y a pas de recommandation d'utilisation préférentielle d'un bisphosphonate en particulier.

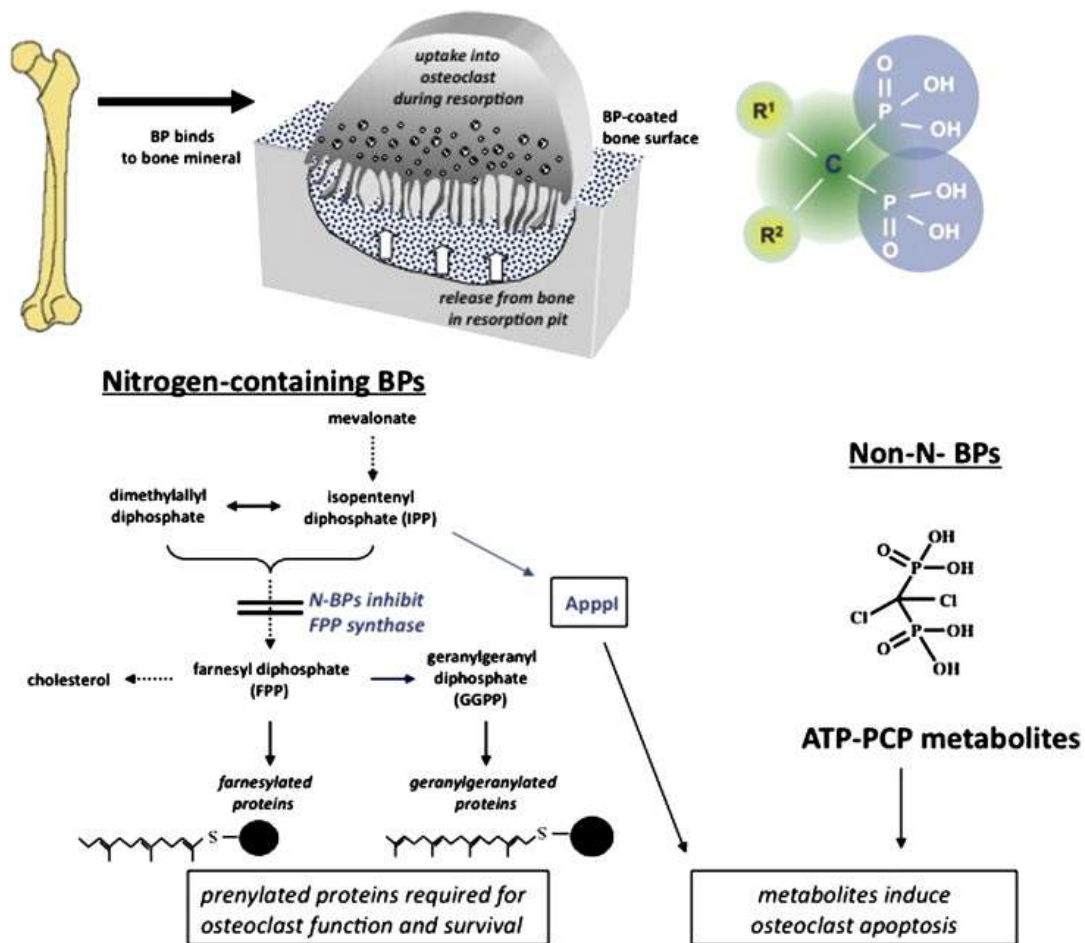
### **2.2. Mécanismes d'action**

Les bisphosphonates sont des analogues de pyrophosphate dans lequel le pont oxygène a été remplacé par un atome de carbone avec des chaînes (P-C-P). Ils peuvent être classés en 2 catégories : ceux présentant une structure azotée tels que le risédronate (Actonel®), l'ibandronate (Bonviva®), l'alendronate (Fosamax®) ou l'acide zolédronique (Aclasta®) et les bisphosphonates non azotés : étidronate (Didronel®), clodronate (Clastoban®, Lytos®) et tiludronate (Skelid®) [81].

Le groupe bisphosphonates (BPS), comme le pyrophosphate, se lie fortement à la matière minérale osseuse (aux cristaux d'hydroxyapatite) et empêche la croissance de ces cristaux. La présence d'un groupe hydroxyle à la position de R1 augmente l'affinité pour le calcium car les bisphosphonates ont la capacité de chélater des ions calcium. L'effet d'inhibition de la

résorption n'est pas seulement dû à l'absorption des bisphosphonates à la matrice osseuse mais aussi à l'action de ces agents thérapeutiques sur les cellules osseuses.

Le groupement PCP est résistant à l'hydrolyse enzymatique, ce qui explique pourquoi les bisphosphonates ne sont pas métabolisés dans l'organisme et sont excrétés de manière inchangée par le rein. Ils réduisent la résorption osseuse ostéoclastique par l'inhibition du recrutement des ostéoclastes à la surface de l'os, par l'inhibition de l'activité de ces cellules sur la surface de l'os et par diminution de leur durée de vie. Finalement, les bisphosphonates sont des agents anti-résorption.



**Figure 17 : Mécanismes d'action des bisphosphonates [81]**

Les BPS non azotés se substituent aux groupements phosphates de l'ATP pour former un analogue de l'ATP toxique. Ces métabolites contiennent alors le fragment PCP et sont non hydrolysables. Les ostéoclastes absorbent les bisphosphonates dans des vacuoles intracellulaires. Les bisphosphonates perturbent aussi le cytosquelette des ostéoclastes,

c'est pourquoi leur accumulation dans ces ostéoclastes semble provoquer l'inhibition de leur fonction et l'apoptose ostéoclastique car ces métabolites sont cytotoxiques. Ces bisphosphonates agiraient donc comme des précurseurs qui ont besoin d'être convertis en métabolites actifs cytotoxiques après internalisation par les ostéoclastes.

Les BPS azotés inhibent les enzymes, clés de la voie de biosynthèse du mévalonate / cholestérol, tels que le farnésyl pyrophosphate synthase (FPPS). Ils vont donc interférer avec géranylgéranylation et avec la biosynthèse des composés isoprénoïdes (notamment le farnésol et le géranylgéranol) qui sont nécessaires pour la prénylation post-traductionnelle de petites guanosines triphosphates. Ces GTPases sont des messagers essentiels pour la fonction des ostéoclastes (morphologie, arrangement du cytosquelette). C'est pourquoi le blocage de la prénylation des GTPases va entraîner l'inactivation des ostéoclastes, et la perte de géranylgéranylation conduira à l'apoptose des ostéoclastes.

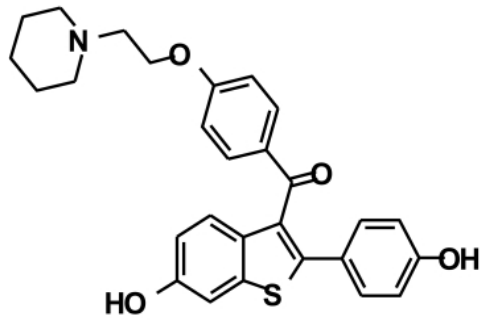
### **2.3. Effets indésirables**

Les bisphosphonates peuvent entraîner une irritation locale de la muqueuse au niveau de la sphère digestive haute. Des réactions œsophagiennes (présentant parfois un caractère de gravité imposant l'hospitalisation) telles que des œsophagites, des ulcérations et des érosions œsophagiennes, rarement suivies d'une sténose de l'œsophage, ont été signalées chez des patientes recevant ces médicaments. Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à l'extraction d'une dent et / ou à une infection locale (y compris l'ostéomyélite) a été rapportée chez des patientes atteintes d'un cancer recevant des traitements incluant des bisphosphonates principalement par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patientes recevaient également une chimiothérapie et des corticoïdes. L'ostéonécrose de la mâchoire a également été observée chez des patientes présentant une ostéoporose et recevant des bisphosphonates par voie orale mais de manière beaucoup plus rare.

## **3. Le Raloxifène**

### **3.1. Indications et conditions d'utilisation**

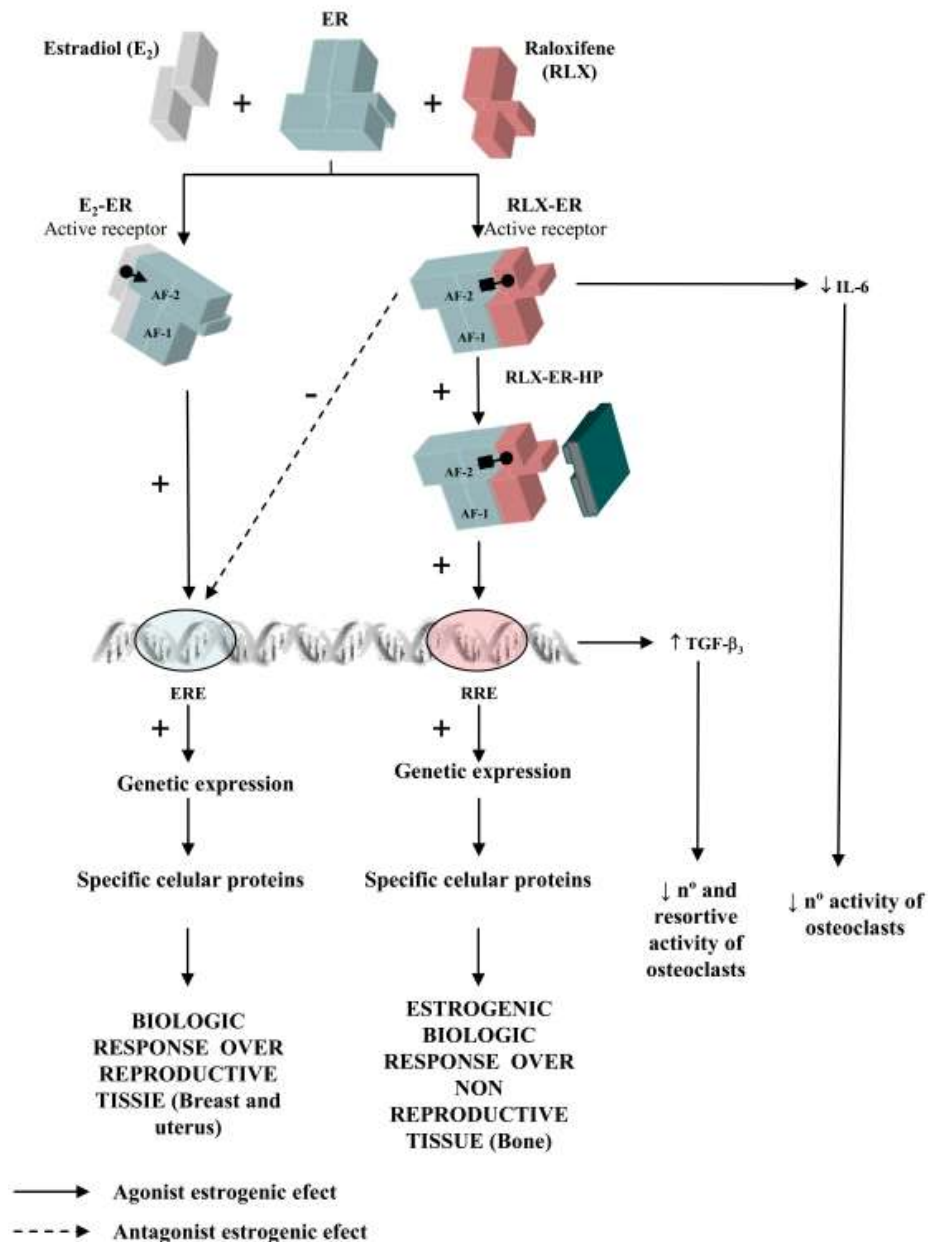
Le raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées [76]. Il peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas.



**Figure 18 : Structure chimique du raloxifène**

### **3.2. Mécanismes d'action**

Le raloxifène est le premier modulateur de récepteur d'oestrogène sélectif (SERM) utilisé pour le traitement de l'ostéoporose. Ce médicament reproduit les effets bénéfiques des oestrogènes sur le système squelettique, sans les effets négatifs des oestrogènes sur le sein et l'endomètre [82].



**Figure 19 : mécanisme d'action du raloxifène [83]**

L'œstradiol (E<sub>2</sub>) doit passer la membrane des cellules pour se lier à son récepteur nucléaire (ER). ER est composé de deux sous domaines : AF1 qui correspond au site d'interaction du récepteur avec la séquence d'ADN et AF2, le site de liaison du ligand. Il faut savoir qu'ER possède deux domaines différents pour la liaison du ligand : l'un permet la liaison d'E<sub>2</sub>, l'autre la liaison des SERM. Selon le ligand, la conformation spatiale du complexe ER-ligand est différente. Ainsi lorsque E<sub>2</sub>-ER sont liés, la conformation spatiale du complexe lui permet de se dimériser et interagir avec ERE (éléments de réponse aux estrogènes) sur l'ADN.

L'œstradiol et le raloxifène se lient au même domaine de liaison sur ER mais l'affinité du raloxifène pour le récepteur, son mécanisme de liaison et les modifications structurales du récepteur qu'il entraîne, sont différents de ceux de l'œstradiol [83]. Les mécanismes, par lesquels les SERM exercent leurs actions agonistes et antagonistes en fonction du tissu, sont encore mal connus. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées. Les différences entre les ligands peuvent produire des changements subtils de conformation du récepteur, modulant ainsi les effets obtenus. Lors de la liaison de l'œstradiol à ER, l'hélice 12 du domaine de liaison du récepteur au ligand recouvre la cavité de liaison alors que la liaison du raloxifène à ER laisse la chaîne latérale de la molécule « déborder » du site de liaison, ce qui amène à un repliement différent de l'hélice 12 par rapport à la liaison avec E2. La chaîne latérale du raloxifène serait responsable de l'effet anti-œstrogénique de la molécule.

Comme le montre la figure 19, dans le sein et l'utérus, le raloxifène exerce des effets antagonistes des œstrogènes. Dans l'os, la liaison du raloxifène à ER amène le complexe à se lier à RRE (*raloxifene response element*) et provoque des effets agonistes. Ainsi en mimant les effets des œstrogènes au niveau de l'os, le raloxifène ralentit la perte osseuse par son action anti-ostéoclastique.

Le raloxifène exerce également un rôle sur 2 facteurs : la présence de raloxifène diminue la production d'IL-6 ce qui diminue l'activité de résorption des ostéoclastes mais augmente la production de TGF $\beta$  aboutissant à une baisse du nombre d'ostéoclastes ainsi qu'une diminution de leur activité.

### **3.3. Effets indésirables**

La prise de raloxifène [76] est associée à un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Des études conduites chez des femmes ménopausées, contre placebo ont démontré que le raloxifène n'a augmenté ni l'incidence des infarctus du myocarde, ni la mortalité globale, mais a généré une hausse de la mortalité par accident vasculaire cérébral (AVC). Autre fait, le raloxifène, étant principalement métabolisé par le foie, ne doit pas être prescrit lors d'une insuffisance hépatique connue. La prise de raloxifène a également été associée à des bouffées de chaleur, des crampes des membres inférieurs et des œdèmes périphériques. Il est conseillé d'interrompre le traitement en cas d'immobilisation prolongée du patient.



## **4. Le téraparatide**

### **4.1. Indications et conditions d'utilisation**

Le téraparatide est la première thérapie clairement anabolisante qui stimule la formation osseuse. Il s'agit du peptide 34 de l'hormone parathyroïdienne (hPTH 1-34). Le téraparatide est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique et dans l'ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. Une autre indication est mentionnée dans le Vidal 2013, le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. La durée totale maximale de traitement avec Forsteo® doit être de 24 mois car des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de téraparatide.

### **4.2. Mécanismes d'action**

Le médicament Forsteo® rhPTH (1-34) représente la séquence active de la parathormone humaine endogène de 84 acides aminés. Le téraparatide agit de la même façon que la PTH, c'est-à-dire qu'il augmente l'absorption intestinale de calcium ainsi que sa réabsorption tubulaire, et favorise l'élimination du phosphate par le rein.

La formation osseuse est stimulée car l'injection de cet analogue de la PTH mime une exposition intermittente à la parathormone donc le téraparatide possède une activité anabolique en limitant la résorption.

Dans une étude prospective, en double aveugle contre placebo, chez 1637 femmes ménopausées ayant des fractures vertébrales antérieures, le traitement quotidien par téraparatide (de 20 à 40 µg), pendant une durée médiane de 19 mois, a réduit considérablement l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. La DMO a augmenté de 9% et 12% au niveau de la colonne vertébrale, de 3% et 6% au col fémoral, et de 2% et 4% pour l'ensemble du squelette après l'administration du téraparatide 20 µg ou 40 µg, respectivement après 21 mois d'observation [84].

### **4.3. Effets indésirables**

L'injection de Forsteo® peut augmenter légèrement la calcémie de patients normocalcémiques, c'est pourquoi la prise de ce médicament est contre-indiquée chez des patients ayant des problèmes d'hypercalcémies. Les maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget) ainsi que les tumeurs osseuses malignes ou les métastases osseuses sont des contre-indications formelles pour ces patients.

## **5. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM)**

### **5.1. Indications et conditions d'utilisation**

Le traitement hormonal substitutif par les œstrogènes ou par une association oestroprogestative est indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible.

#### **5.1.1. Les œstrogènes**

L'œstradiol est utilisé dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. La prise de ce principe actif est quotidienne.

#### **5.1.2. Les associations oestroprogestatives**

Pour les femmes qui n'ont pas eu d'hystérectomie, un traitement hormonal contenant un progestatif permet de protéger la muqueuse utérine. Par exemple, le Climène®, comprenant le valérate d'œstrogène ainsi que l'acétate de cyprotérone (progestatif), possède les mêmes indications que précédemment. Son schéma thérapeutique est bien défini : il faut prendre un comprimé par jour sans interruption pendant 21 jours dans l'ordre suivant c'est-à-dire un comprimé blanc (valérate d'œstradiol) du 1<sup>er</sup> au 11<sup>ème</sup> jour, puis un comprimé rose (valérate d'œstradiol + acétate de cyprotérone) du 12<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour. Après un arrêt de 7 jours, un nouveau cycle de traitement commence.

## **5.2. Mécanismes d'action**

Les œstrogènes possèdent une activité anti-ostéoclastique. Des études observationnelles ont montré qu'ils diminuent le risque de fracture de la hanche de 30% et de 50% le risque de fracture de la colonne vertébrale [84].

## **5.3. Effets indésirables**

D'après une étude publiée de « *The Women's Health Initiative* » [85], les risques à long terme du traitement hormonal substitutif seraient supérieurs au bénéfice. Dans une cohorte de femmes ménopausées, l'utilisation combinée d'œstrogène et d'acétate de médroxyprogestérone a été associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) de 30%. Chez des femmes hystérectomisées recevant des œstrogènes seuls, a aussi été constatée une augmentation significative des AVC, mais pas des maladies coronariennes ce qui suggère un effet délétère de l'acétate de médroxyprogestérone [70].

De nombreux effets indésirables ont été répertoriés avec la prise de ce THM notamment des céphalées, des douleurs mammaires, des dysménorrhées, des ménorragies, des métrorragies, des leucorrhées, des hyperplasies endométriales ainsi qu'une rétention hydrique avec des œdèmes périphériques.

## **Conclusion**

Les agents thérapeutiques utilisés pour le traitement de l'ostéoporose sont assez nombreux. De plus, beaucoup de génériques sont présents sur le marché mais tous ces médicaments possèdent des limites d'utilisation. En effet, les traitements à base d'œstrogène sont efficaces mais généralement mal tolérés car il y a un risque d'augmentation du cancer de l'endomètre avec les associations oestro-progestatives. Le traitement par les bisphosphonates peut conduire à des problèmes d'intolérance gastrique et oesophagienne. Leur prise est contraignante.

Au vu de ces inconvénients, et face à l'augmentation croissante du nombre de patients atteints par l'ostéoporose, il est nécessaire de trouver d'autres agents thérapeutiques.

# **Partie II: dénosumab, la première biothérapie dans le traitement de l'ostéoporose**

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG2, développé par Amgen. Dans cette thèse, nous nous intéresserons principalement à l'indication « ostéoporose » dans laquelle le dénosumab (Prolia®) possède une AMM, mais cet anticorps thérapeutique est également indiqué dans le traitement de la perte osseuse associée hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate (Prolia®), dans la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses sous son nom Xgeva®, chez les patients à risque élevé de fracture recevant des thérapies anti-androgéniques (Xgeva®) ou recevant des traitements inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein (Xgeva®). Xgeva® a été récemment approuvé dans les tumeurs à cellules géantes de l'os non résecables chez les adultes et les adolescents.

## **A- Rappel sur les anticorps**

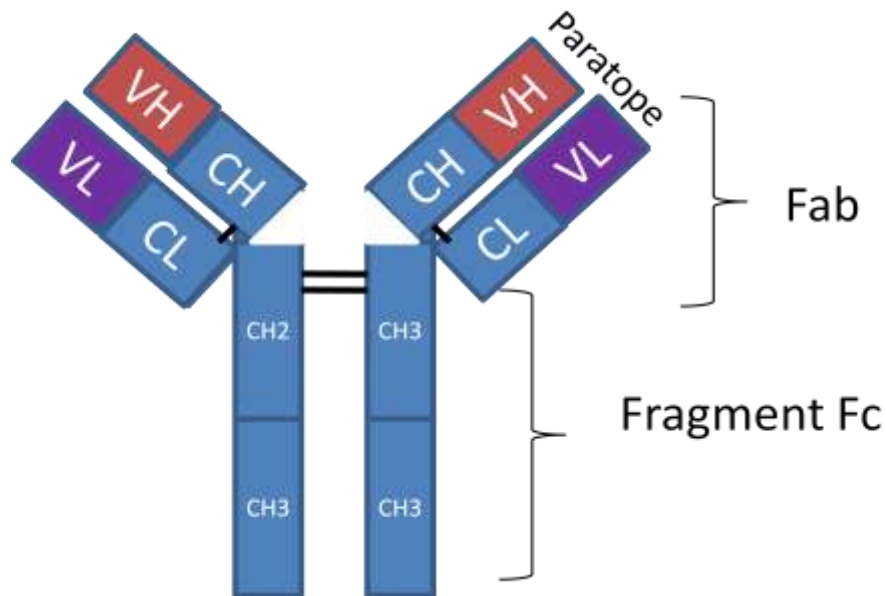
### **I- Définition**

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines qui ont la particularité d'être produites en réponse à un antigène (non soi). Elles sont sécrétées par les plasmocytes lors de la réponse immunitaire adaptative humorale. Les anticorps sont capables de se lier spécifiquement à un antigène, formant alors ce qu'on appelle un complexe immun. Les anticorps ont deux propriétés : ils lient spécifiquement un antigène donné et participent à une ou plusieurs fonctions effectrices telles que l'activation du complément, l'opsonisation.

### **II- Structure**

Une immunoglobuline (150 kDa) est composée de 2 chaînes peptidiques légères (L) et de 2 chaînes lourdes (H) (Figure 20). Les chaînes L sont de type  $\kappa$  ou  $\lambda$ . Les chaînes H existent

sous forme de 5 sous-types  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  et  $\gamma$ . La nature du sous-type de chaîne lourde détermine le type d'immunoglobuline (IgG :  $\gamma$ , IgA :  $\alpha$ , IgM :  $\mu$ , IgD :  $\delta$ , IgE :  $\epsilon$ ).



**Figure 20 : Structure d'une immunoglobuline**

Les immunoglobulines sont composées de domaines structuraux de 110 acides aminés que l'on peut retrouver dans d'autres molécules telles que les récepteurs aux immunoglobulines, les marqueurs CD4, CD8 ou encore les molécules présentatrices d'antigènes (CMH de classe 1 et 2). Chaque chaîne est composée d'un domaine constant (C) et d'un domaine variable (V). La partie variable est constituée de régions hypervariables (CDR = *complementarity determining regions*) qui participent à la structure du paratope (qui interagit avec l'épitope). Une molécule d'immunoglobuline possède ainsi 2 paratopes identiques, d'où la possibilité de lier 2 structures antigéniques identiques. La partie constante n'interagit pas avec l'antigène mais permet d'activer le complément et est reconnue par le récepteur des fragments constants (FcR) des cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules *natural killer* (NK). Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par des ponts disulfures (S-S) interchaînes. Ces ponts peuvent être présents au sein d'une même chaîne et on parlera ainsi de ponts intra-chaînes.

Lors d'une protéolyse ménagée par la papaïne, une coupure entre les domaines CH1 et CH2 permet d'obtenir le fragment cristallisable (Fc) et deux fragments Fab correspondant aux domaines (CH1/VH) et (CL/VL).

## **B- Rationnel de développement du dénosumab**

### **I- Les premières preuves de l'implication de l'OPG dans le métabolisme osseux**

La découverte du système OPG / RANK / RANK-L a permis le développement du dénosumab. Chaque acteur de ce système et le mode de fonctionnement de cette trilogie sera décrit pour mieux comprendre la conception de cet anticorps monoclonal dans le traitement de l'ostéoporose.

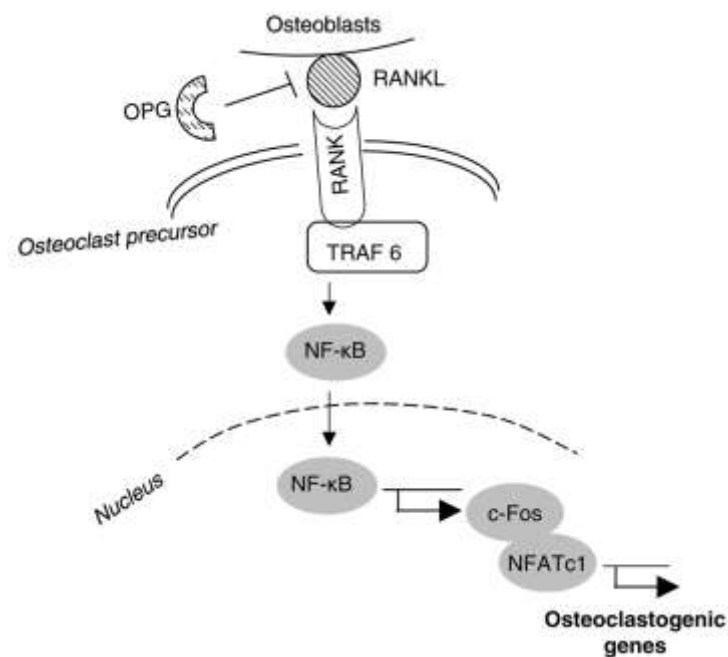
#### **1. La découverte de l'OPG**

La différenciation des ostéoclastes en précurseurs nécessite l'expression de RANK-L. D'après de nombreuses études, l'expression de RANK-L est augmentée par les ostéoblastes conduisant à l'activation des ostéoclastes, et à la libération au sein de ces ostéoblastes de facteurs stimulant la formation osseuse. En effet, depuis 1981, Rodan et Martin [86] avaient proposé une nouvelle hypothèse : les cellules ostéoblastiques jouent un rôle central dans la régulation de la formation des ostéoclastes et la résorption osseuse mais le facteur, exprimé par les cellules ostéoblastiques ou autre, restait indéterminé. En utilisant des approches différentes, quatre groupes de chercheurs travaillant indépendamment, ont découvert ce facteur. Boyle et ses collègues d'Amgen [87] [88], découvrent ainsi de manière inattendue l'OPG également appelée ostéoprotégérine, ou « *bone protector* » parce qu'il est apparu que l'OPG a pour but de protéger le squelette de la résorption osseuse excessive effectuée par les ostéoclastes. Plus tard, le ligand de l'OPG a également été découvert. Ce ligand s'est avéré être identique à un membre de la famille des ligands du TNF, qui avaient été identifiés dans l'année précédente : RANK-L.

#### **2. Système OPG / RANK / RANK-L**

Le système OPG / RANK / RANK-L est l'une des plus importantes découvertes de la biologie osseuse dans la dernière décennie [89]. Ce système est essentiel pour la santé du squelette, et sa rupture entraîne ou provoque de nombreuses maladies osseuses. Dans des conditions physiologiques, RANK-L, produit par les ostéoblastes en se liant à RANK présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques, recrute l'adaptateur TRAF-6, conduisant à

l'activation du NF- $\kappa$ B et à sa translocation dans le noyau. Plusieurs adaptateurs TRAF (2-5-6) lient RANK au niveau de domaines cytoplasmiques, mais TRAF-6 semble être essentiel dans le processus d'ostéoclastogenèse car des souris KO (*knock out*) du gène codant pour TRAF-6 développent de l'ostéopétrose. NF- $\kappa$ B augmente l'expression de c-Fos et celui-ci interagit avec NFATc1 pour déclencher la transcription de gènes ostéoclastogéniques. L'OPG protège le squelette de la résorption osseuse excessive en se liant à RANK-L et l'empêche de se lier à son récepteur, RANK. Ainsi, le rapport RANK-L / OPG est déterminant pour la masse osseuse et l'intégrité du squelette.



**Figure 21** : Conditions physiologiques de l'ostéoclastogenèse [89]

## **II- L'implication de l'OPG dans la physiopathologie de l'ostéoporose**

### **1. Preuves de l'implication dans des études précliniques**

L'ostéoprotégérine est un élément soluble appartenant à la famille du TNF récepteur. Chez les rongeurs, elle s'est révélée être un inhibiteur puissant de la différenciation des ostéoclastes.

Dans une expérience sur des souris transgéniques, la surexpression de l'ostéoprotégérine a été associée au développement de l'ostéopétrose et à la diminution de la différenciation des ostéoclastes. L'administration d'OPG à des souris normales a abouti à une augmentation significative de la DMO et à une diminution du nombre d'ostéoclastes.

Les expériences de Bucay [90], permettent d'affirmer que l'absence d'ostéoprotégérine (KO sur des souris transgéniques) conduit à une ostéoporose sévère. L'administration d'OPG à des souris ovariectomisées a permis de limiter l'activité ostéoclastique et de retrouver une densité minérale osseuse correcte.

## **2. Preuves de l'implication dans les études cliniques**

En 2001, dans une étude publiée dans le « *Journal of Bone, and Mineral Research* », Bekker [91] évalue l'effet d'une dose unique d'ostéoprotégérine chez les femmes post-ménopausées à l'aide du dosage de marqueurs osseux tels que le N-télopeptide (NTX) urinaire et la deoxypyridinoline.

Cet essai randomisé, en double aveugle et contre placebo, permet, par une augmentation des doses d'ostéoprotégérine recombinante, d'étudier la tolérance et la sécurité de l'OPG. A chaque palier de doses (4 paliers : 0,1-0,3-1 et 3 mg/kg), les patients ont été randomisés pour recevoir, soit l'OPG, soit le placebo. L'OPG utilisée est une OPG fusionnée au fragment cristallisable (Fc) d'une immunoglobuline de type I. Les sujets inclus ont été des femmes ménopausées de 40 à 70 ans.

Pour évaluer l'effet de l'administration d'OPG sur le métabolisme osseux, des marqueurs osseux ont été dosés : le N-télopeptide urinaire, la créatinine, la deoxypyridinoline urinaire, les phosphatases alcalines spécifiques de l'os, l'ostéocalcine sérique, la PTH, l'albumine et le phosphore sériques, la calciurie et la phosphaturie. Ces dosages ont été réalisés avant l'administration d'OPG puis suivis périodiquement.

La figure 22 montre les caractéristiques des cinq groupes de l'étude selon la dose d'OPG reçue et leurs caractéristiques de base. Pour comparer les groupes de traitement, les variations des marqueurs du remodelage osseux ont été exprimées en pourcentage par rapport à la valeur de référence.



TABLE 1. DEMOGRAPHICS AND BASELINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION, MEAN (SEM)

	OPG groups				
	Placebo (n = 12)	0.1 mg/kg (n = 10)	0.3 mg/kg (n = 10)	1.0 mg/kg (n = 10)	3.0 mg/kg (n = 10)
Age (years)	57.0 (2.5)	56.8 (1.8)	60.6 (2.2)	57.2 (3.0)	57.7 (2.2)
Years post menopause <sup>a</sup>	8.4 (2.6)*	10.2 (3.3) <sup>†</sup>	11.2 (2.9) <sup>‡</sup>	9.5 (3.5)*	10.6 (2.8)
Height (m)	1.64 (0.02)	1.63 (0.01)	1.61 (0.02)*	1.65 (0.01)	1.61 (0.02)
Weight (kg)	73.3 (3.4)	71.8 (3.6)	71.5 (5.2)	70.0 (2.7)	70.1 (5.0)
Urinary NTX/creatinine (nmol BCE/mmol)	51.1 (4.5)	36.4 (4.3)	54.3 (10.3)	35.7 (3.3)	50.4 (6.8)
Serum BSAP (μg/liter)	15.4 (1.5)	12.5 (1.3)	10.9 (1.1)	12.7 (0.4)	15.4 (1.0)
Serum iPTH (pg/ml)	36.8 (4.0)	34.1 (4.4)	40.4 (3.4)	42.7 (2.8)	43.3 (3.6)
Serum albumin-adjusted calcium (mg/dl)	9.1 (0.10)	9.0 (0.09)	9.2 (0.12)	8.8 (0.06)	8.8 (0.06)
Urine calcium/creatinine (mg/g) <sup>§</sup>	142.3 (35.9)	115.2 (16.5)	138.2 (18.8)	85.1 (18.2)	126.0 (25.5)

Reference ranges: N-telopeptide/creatinine, 12–180 nmol BCE/mmol; bone-specific alkaline phosphatase, 6.4–24.4 μg/liter; iPTH, 10–65 pg/ml; serum albumin-adjusted calcium, 8.5–10.5 mg/dl; urine calcium/creatinine, 20–280 mg/g.

SI conversion factors: serum albumin-adjusted calcium, 1 mg/dl = 4 mmol/l; serum iPTH, 1 pg/ml = 0.106 pmol/l; urine calcium/creatinine, 1 mg/g = 0.0028 mmol/mmol.

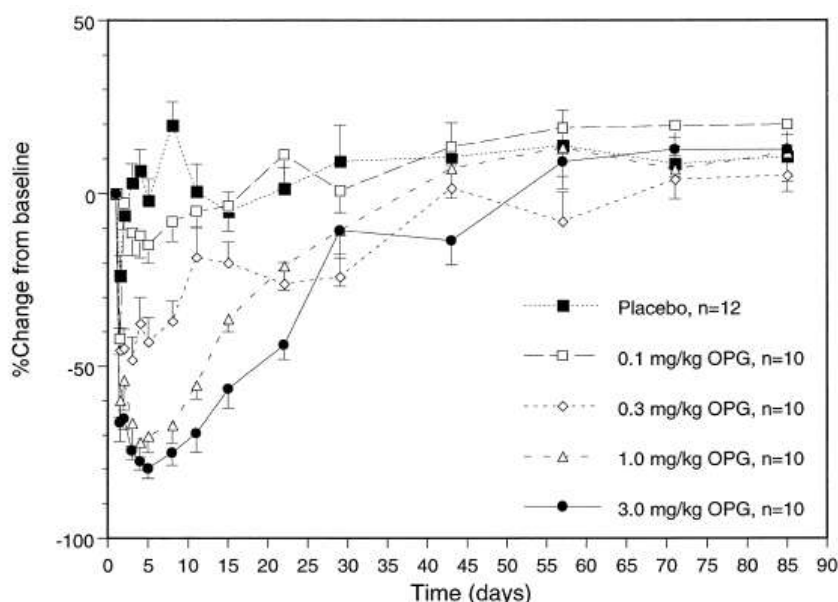
BCE, bone collagen equivalent.

<sup>a</sup> Excludes subjects with hysterectomy and an unknown date of menopause.

\* n = 9; <sup>†</sup>n = 7; <sup>‡</sup>n = 8; <sup>§</sup>p < 0.05, ANOVA.

**Figure 22: Caractéristiques de base de la population étudiée**

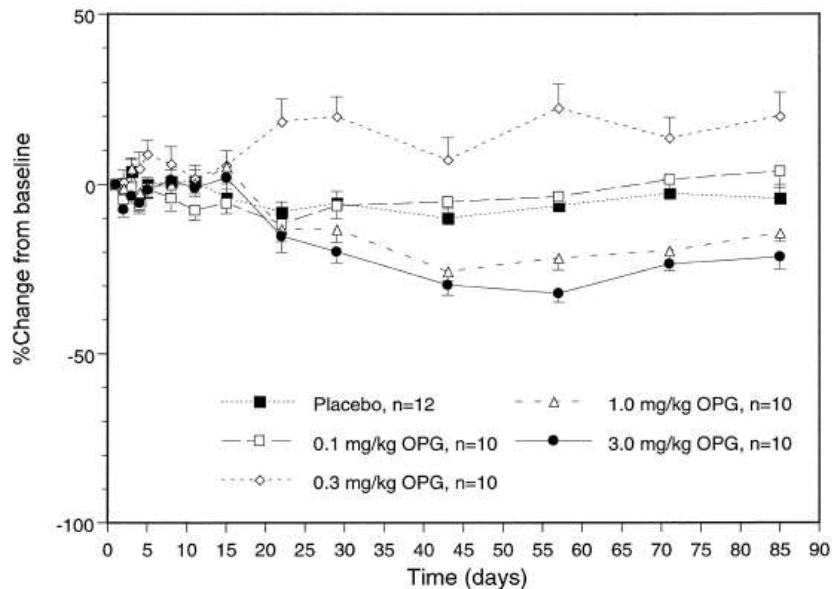
Le NTX, aussi appelé N-télopeptide urinaire, est un marqueur de la résorption osseuse chez l'homme, dont la formation est assurée par les ostéoclastes. Des taux importants de NTX sont généralement corrélés à de fortes résorptions osseuses provoquant une perte osseuse à l'origine de l'ostéopénie et de l'ostéoporose.



**Figure 23 : Variations du NTX urinaire en fonction des doses d'OPG**

D'après cette étude, les niveaux de NTX ont diminué 12 heures après l'administration d'OPG. Pour 3 mg/kg, une diminution de 80% a été observée 4 jours après l'injection. Les

niveaux de phosphatase alcaline spécifique (BSAP), marqueur de la formation osseuse, n'ont pas changé 3 semaines après l'administration de l'OPG. Par la suite, une légère baisse, atteignant environ 30% à 6 semaines, a été constatée dans le groupe recevant la dose de 3 mg/kg.



**Figure 24 : variations du BSAP par rapport aux valeurs de référence après administration d'OPG**

La diminution rapide de la ligne de base du NTX et retardée pour le BSAP, indique que l'OPG agit principalement sur les ostéoclastes pour diminuer la résorption osseuse. De plus, les injections d'OPG ont été bien tolérées. Au final, pour la première fois, les chercheurs savent qu'une seule injection en sous-cutanée d'OPG réduit le remodelage osseux pendant une période prolongée : l'OPG peut donc être efficace dans les maladies caractérisées par une résorption osseuse accrue telle que l'ostéoporose.

Au vu de sa bonne tolérance et son efficacité, l'OPG pourrait avoir une application thérapeutique anti-résorptive avec un mécanisme d'action distinct de celui des bisphosphonates, la calcitonine, ou d'oestrogènes et ses analogues.

## **C- La conception du dénosumab**

### **I- Cible thérapeutique et mécanisme d'action**

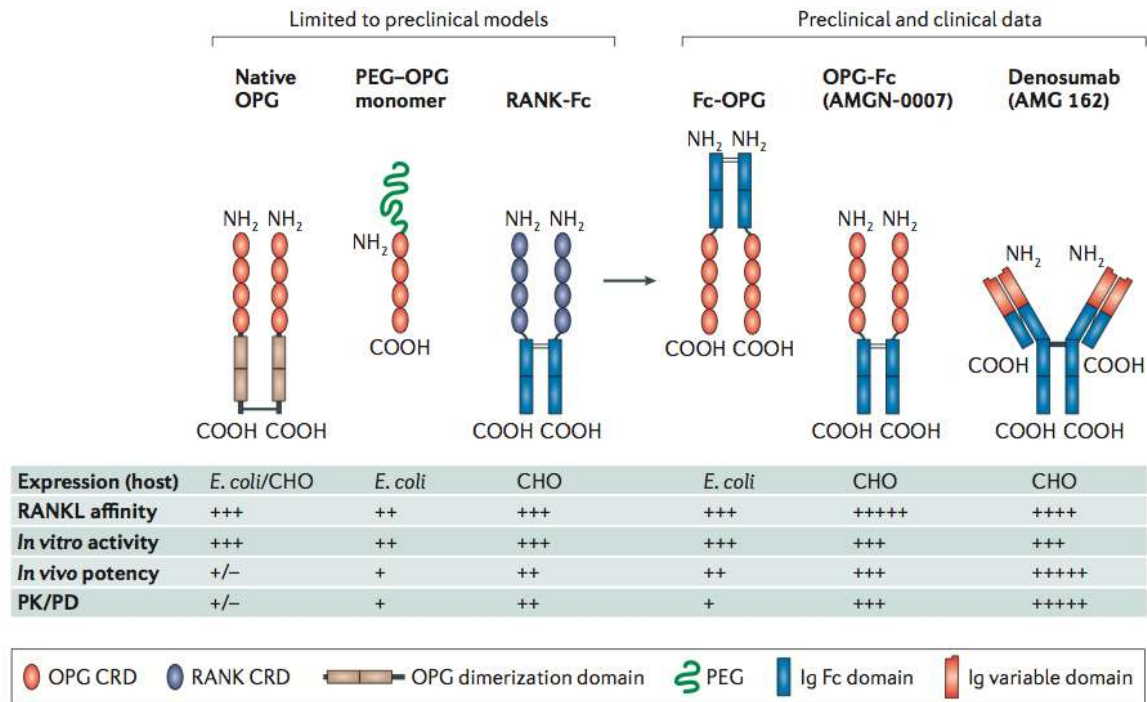
#### **1. Choix de la cible : OPG ou RANK-L ?**

Au vu des résultats in vitro, l'OPG naturelle est un régulateur efficace de la différenciation des ostéoclastes. Les premiers essais avec l'OPG native ont montré une bonne neutralisation de RANK-L mais cette molécule présente une mauvaise pharmacocinétique et pharmacodynamique sûrement en raison de son extrémité C-terminale qui contient un site de liaison à l'héparine affectant la demi-vie de la protéine.

Par la suite, une série de dérivés de l'OPG native sans région C-terminale a été produite. Une centaine de molécules ont été réalisées et criblées. Une OPG pégylée a également été testée pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques. Une autre stratégie a été mise en place : le domaine de liaison du RANK au RANK-L humain a été fusionné à la partie Fc d'une immunoglobuline. RANK-Fc s'est révélé être plus puissant que l'OPG native et le monomère PEG-OPG. Cependant, après une administration répétée de RANK-Fc humaine, des auto-anticorps contre RANK ont été détectés ainsi qu'une hypercalcémie. Le développement RANK-Fc a donc été interrompu.

En 1998, une Fc-OPG recombinante provenant de *Escherichia Coli* a été administrée à l'homme, et les résultats de la dose unique, décrits dans l'étude de phase I de Bekker, ont indiqué que Fc-OPG a bien été tolérée ce qui permet de conclure que le blocage de RANK-L pourrait avoir des effets significatifs sur le remodelage osseux chez l'homme. Finalement, l'inhibition de RANK-L peut être une stratégie thérapeutique intéressante pour l'ostéoporose et pour d'autres pathologies dans lesquelles on trouve un déséquilibre du remodelage osseux. Une autre protéine de fusion OPG-Fc ou AMGN-0007 produite dans les cellules mammaliennes s'est avérée beaucoup plus efficace que la Fc-OPG. Cependant, il y aurait un risque de production d'anticorps anti-OPG recombinante ce qui risquerait de neutraliser l'activité de l'OPG. Les anticorps anti-OPG recombinante pourraient interagir de manière croisée avec l'OPG endogène, ce qui neutraliserait son activité. C'est pourquoi, une thérapie à base d'OPG paraît moins sûre et moins efficace qu'une inhibition de RANK-L. De plus, il est connu que l'ostéoprotégérine n'est pas spécifique de RANK-L et peut se lier à TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) exprimé et produit par les lymphocytes T, les monocytes, les cellules NK. Lorsque l'OPG se lie à TRAIL, il y a inhibition de l'apoptose induite par TRAIL. Cette interaction faisait craindre une altération de la surveillance

immunitaire anti-infectieuse et anti-tumorale jouée par TRAIL. En effet, il a été démontré que le blocage de l'activité *in vivo* de TRAIL promeut le développement des tumeurs [92].

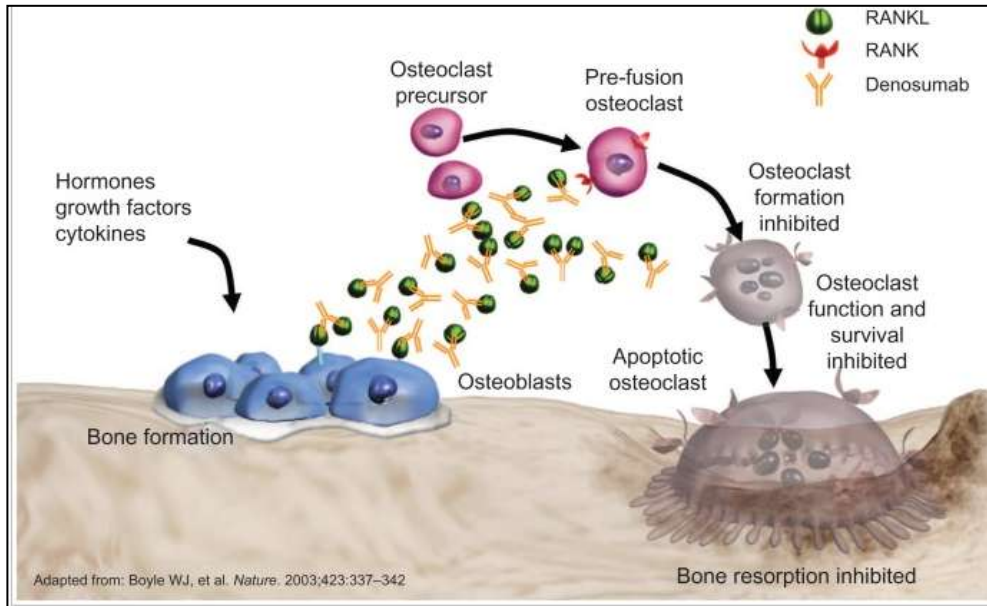


**figure 25 : Développement des inhibiteurs de RANK-L [87]**

Le dénosumab (connu à l'époque comme AMG-162 représenté à droite sur la figure 25) est une IgG2κ humaine qui a démontré une activité neutralisante *in vitro*. Cet anticorps a une affinité légèrement plus faible pour RANK-L humain que pour l'OPG recombinante. Cette différence d'affinité a été compensée par la demi-vie significativement plus longue du dénosumab. Ainsi, AMG-162 s'est avéré être l'inhibiteur de RANK-L le plus actif chez les primates et les humains, et a été sélectionné comme composé principal pour le développement clinique prolongé. L'injection d'AMG-162, futur dénosumab, en sous-cutanée, dans une étude de phase 1, a diminué de 81% le marqueur NTX urinaire chez les femmes ménopausées pendant 6 mois.

## 2. Mécanisme d'action de l'anticorps monoclonal

Le dénosumab est un nouvel agent, un anticorps monoclonal entièrement humain, qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes en se liant à RANK-L. En empêchant la liaison de RANK-L au récepteur RANK des ostéoclastes, la résorption osseuse est diminuée.



**Figure 26: Mécanisme d'action du dénosumab [47]**

## **II- Isotype choisi pour développer le dénosumab**

Le dénosumab a été développé pour neutraliser RANK-L sans induire l'activation du complément et la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

La production de la première génération du dénosumab a fourni une IgG1 humaine (AMG-161). Comme une IgG1 peut provoquer une cytotoxicité dépendante du complément ainsi qu'une cytotoxicité dépendante des anticorps, le risque de toxicité d'AMG-161 sur les cellules produisant RANK est envisageable [94]. L'isotype également connu pour exercer de l'ADCC et de la CDC est l'IgG3.

**Table 1. Key features of the four IgG isotypes**

	<b>IgG1</b>	<b>IgG2</b>	<b>IgG3</b>	<b>IgG4</b>
Functional form <i>in vivo</i>	Monomeric bivalent	Dimeric tetravalent <sup>e</sup>	Monomeric bivalent	Half-Ig monovalent
Biological role in host response	Protein antigens	Carbohydrate antigens	Protein antigens	Response to chronic stimulation, anti-inflammatory
Percentage of all IgG in humans <sup>b</sup>	60%	25%	10%	5%
Half-life (range in days) <sup>c</sup>	36.3 ± 9.2 (17.6–56.2)	37.1 ± 13.9 (22.9–62.5)	28.6 ± 10.4 (13.0–50.2)	15.6 ± 4.5 (7.1–24.7)
Allotypes <sup>e</sup>	4	1	13	0
FcRn <sup>e</sup>	+	+	+	+
Hinge length (number of amino acids)	15	12	62	12
Potential (actual) inter-heavy chain disulfide bonds in hinge region	2 (2)	4 (4?)	11 (11)	2 (2)
Effector functions				
C1 <sup>e</sup>	++	–	+++	–
FcγRI <sup>e</sup>	+++	–	+++	++
FcγRII <sup>e</sup>	+	±	+	?
FcγRIIIa/b <sup>e</sup>	+	–	+	±

<sup>a</sup>Homodimers of IgG2 are tetravalent for a given antigen, but heterodimers are also expected.

**Figure 27 : les fonctions effectrices des différents isotypes d'anticorps [95]**

Cependant, l'IgG3 n'a pas été utilisée pour le développement d'anticorps thérapeutiques probablement en raison d'une demi-vie un peu plus courte, d'une sensibilité de la région charnière à la protéolyse et d'un vaste polymorphisme allotypique [95].

Ainsi la classe IgG2 a été sélectionnée pour le développement du dénosumab car la neutralisation des antigènes doit être forte et la fonction effectrice limitée [96]. AMG-162 possède une très forte affinité pour RANK-L humain mais ne reconnaît pas le RANK-L murin, c'est pourquoi les données d'études précliniques ont été obtenues chez des singes cynomolgus.

### **III- Intérêt de générer le dénosumab « humain »**

#### **1. Les différentes générations d'anticorps**

Les anticorps monoclonaux, aujourd'hui, représentent une classe de médicaments en pleine expansion. Les premiers anticorps ont une origine murine, car l'utilisation des souris est pratique, et les souris reconnaissent bien les antigènes humains comme du non soi.

Cependant, les anticorps monoclonaux murins ont été vite délaissés au profit d'anticorps humanisés ou humains [97]. En effet, le temps de demi-vie des anticorps murins est faible

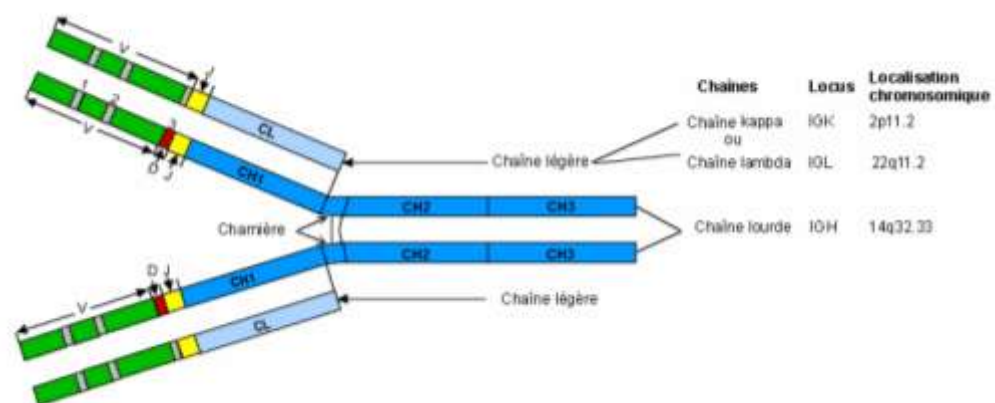
dans l'organisme humain. Les anticorps humains dirigés contre l'anticorps murin (*HAMA* : *human antibody against murine antibody*) thérapeutique augmente d'un point de vue pharmacocinétique la clairance de l'anticorps murin et donc aboutit à la perte de son efficacité. Ces HAMA sont responsables de réactions allergiques graves. De plus, la fixation de la partie Fc murine au FcR humain n'induit pas de réponse immunologique optimale.

Ainsi au vu de ces inconvénients, des techniques se sont développées afin de diminuer l'immunogénicité des anticorps thérapeutiques. Des anticorps chimériques, puis des anticorps humanisés, sont apparus. Leur immunogénicité a bien été diminuée mais des réponses anticorps humains contre ces agents sont quand même retrouvées. D'autres stratégies ont été élaborées pour produire des anticorps totalement humains.

## 2. Obtention du dénosumab par la technologie Xenomouse

### 2.1. Réarrangement génomique au cours de la différenciation B et diversité des immunoglobulines

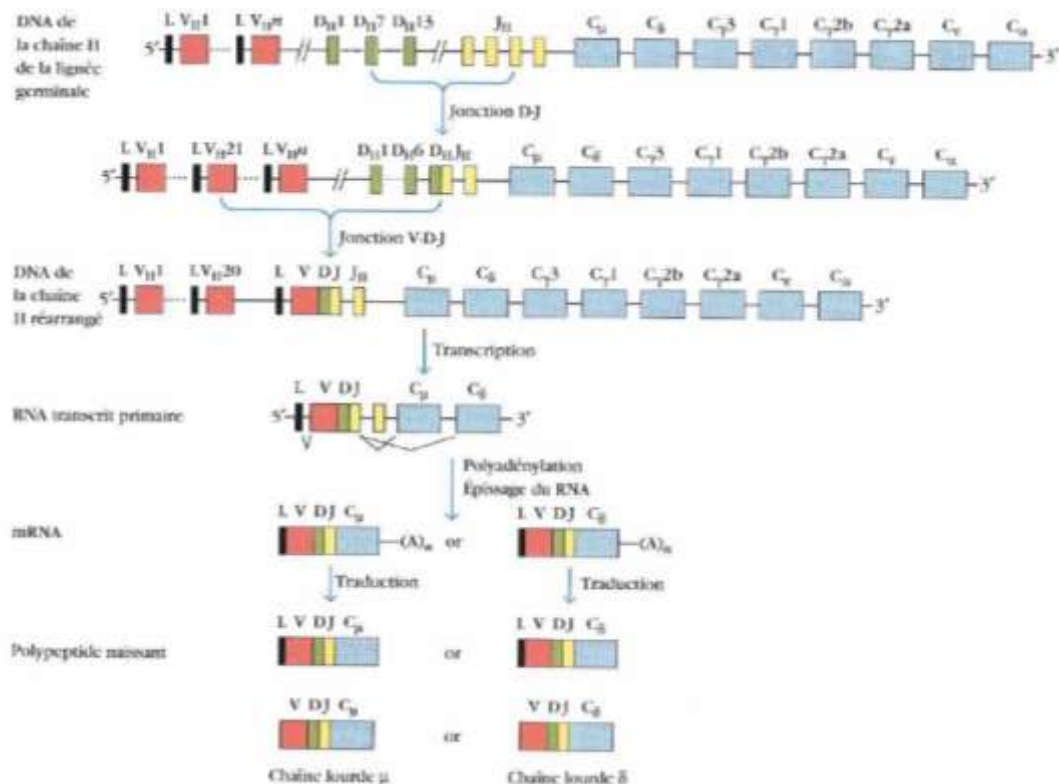
Les lymphocytes B (LcB) dérivent de cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules possèdent des récepteurs appelés BCR. Les LcB pourront lors d'une réponse immunitaire sécréter des immunoglobulines. Comme le montre la figure 28, la région variable des anticorps est codée par 3 types de segments de gènes pour la chaîne latérale lourde et par 2 types pour la chaîne légère. Ce phénomène de réarrangement a lieu dans la moelle osseuse. Les segments de gènes V (variable), J (jonction), et D (diversité) sont présents dans les loci des chaînes lourdes et légères de l'immunoglobuline.



**Figure 28** : schéma général d'une IgG et présentation des loci des chaînes légères et lourdes

Les loci des chaînes légères (IgK et IgL) ainsi que le locus des chaînes lourdes vont être cruciaux pour la technique Xenomouse.

### 2.1.1. Réarrangement et synthèse de la chaîne lourde H



**Figure 29 : synthèse de la chaîne lourde [98]**

Le locus des chaînes lourdes se situe sur le chromosome 14. Pour le domaine variable de la chaîne lourde, il y a 3 segments de gènes V, D et J ainsi que 9 gènes C pour le domaine constant. Parmi les 9 gènes C, on trouve :

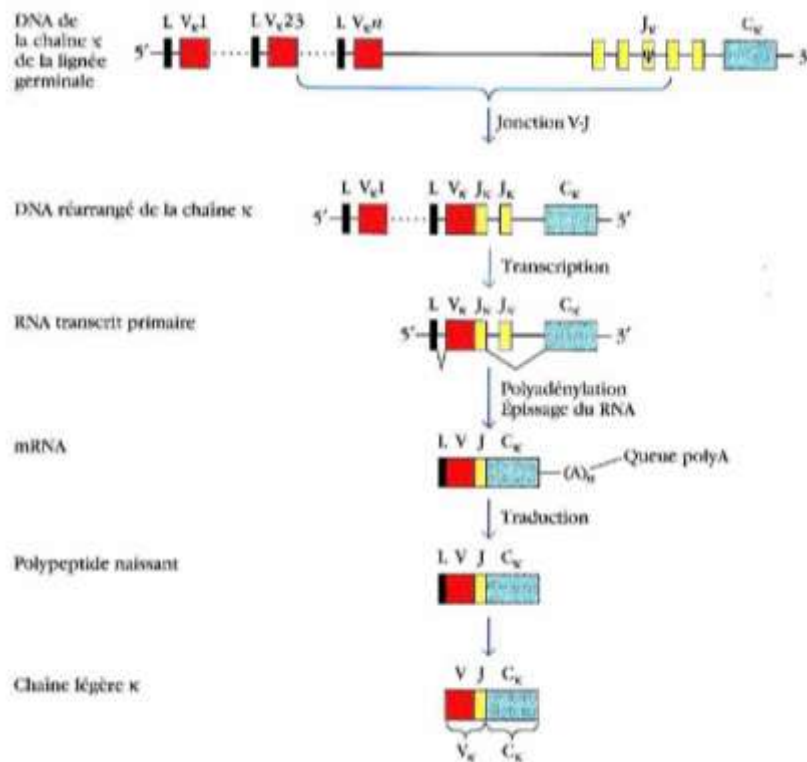
- C ( $\mu$ ), code pour la région C des IgM
- C ( $\delta$ ) pour IgD
- 4 C ( $\gamma$ ) des segments de gènes pour les quatre types d'IgG
- C ( $\epsilon$ ) pour les IgE
- C ( $\alpha$ ) code pour les deux types d'IgA

Le réarrangement de la chaîne lourde débute par une première recombinaison entre un segment D et un segment J du locus de la chaîne lourde. Ensuite, la jonction D-J se réarrange avec un segment V pour former une jonction V-D-J. Les séquences d'ADN non



utilisées sont alors excisées par épissage et, après transcription, un ARN messager est obtenu. Il sera traduit pour donner naissance à la chaîne lourde H.

### 2.1.2. Réarrangement et synthèse de la chaîne légère

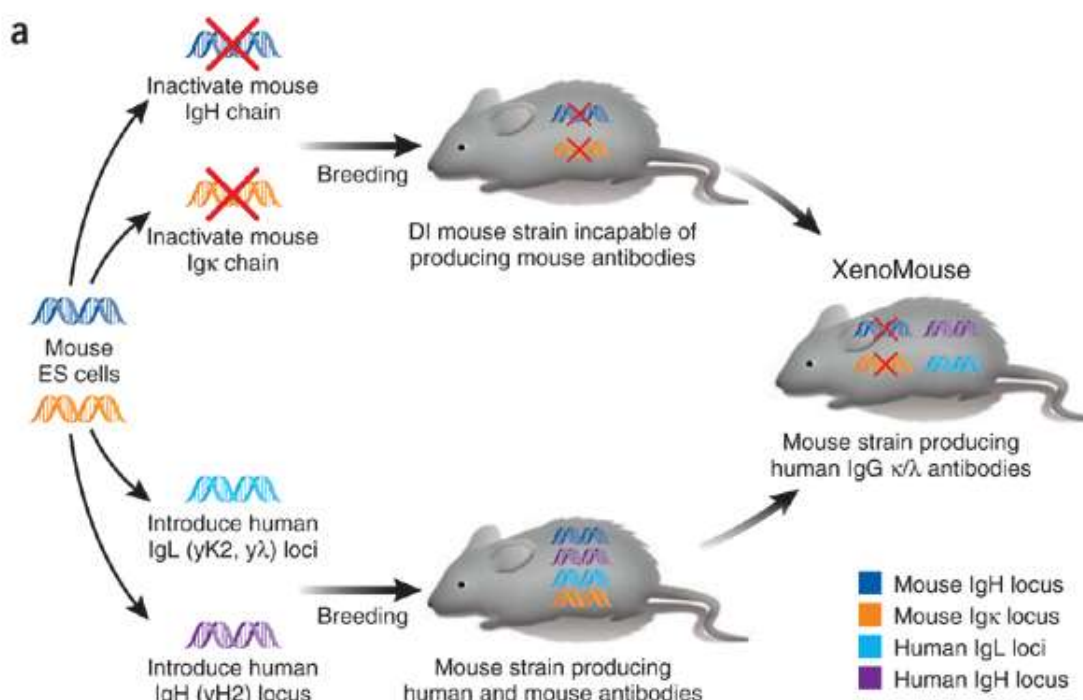


**Figure 30 : synthèse des chaînes légères [98]**

Les loci des chaînes légères se situent sur le chromosome 2 et 22. Environ 35  $V_{\kappa}$  et 5  $J_{\kappa}$  composent le locus  $Ig_{\kappa}$  humain. La partie variable de la chaîne légère est codée par V- $J_{\kappa}$  et la partie constante par un segment  $C_{\kappa}$ .

Le réarrangement est quasiment identique mais les chaînes légères ne possèdent pas de segment D. Le schéma, ci-dessus, décrit les étapes de la synthèse de la chaîne légère  $\kappa$ . Pour obtenir la chaîne légère  $\kappa$ , une première recombinaison entre un segment V et un segment J est nécessaire, puis l'ADN réarrangé avec  $C_{\kappa}$  va être transcrit puis traduit pour former la chaîne légère  $\kappa$ .

### 2.1.3. Principe approfondi de la génération de souris Xenomouse



**Figure 31 : Principe de production d'un anticorps humain par la technologie Xenomouse® [99]**

La première partie de l'expérience consiste à inactiver les loci des chaînes légères (Igκ) et des chaînes lourdes (IgH) [100]. L'inactivation du locus IgH se fait par délétion de la région J<sub>H</sub>. Une souris de phénotype mJ<sub>H</sub> -/+ est obtenue dans laquelle la machinerie de recombinaison de la chaîne lourde est complètement inhibée. La seconde étape est une délétion de la région C<sub>κ</sub> (mC<sub>κ</sub> -/+) ce qui inactive le locus d'Igκ. Par des croisements successifs des générations, des souris mJ<sub>H</sub> -/- et mC<sub>κ</sub> -/- sont obtenues [97]. Ce phénotype est idéal car ces souris ne peuvent plus produire d'anticorps murin avec leur machinerie de recombinaison.

La seconde partie de l'expérience consiste à introduire les loci des immunoglobulines humaines (IgH et IgL) dans le génome d'une autre souris *wild type* à l'aide de chromosomes artificiels de levure (YAC).

Après de multiples procréations des deux souris, la souris «Xenomouse » est obtenue. Cet animal transgénique ne produit que des immunoglobulines humaines IgG1, IgG2, IgG4. Après immunisation avec l'antigène RANK-L humain, ses lymphocytes B sont isolés et fusionnés avec des cellules de myélome pour générer des hybridomes. Une fois les hybridomes d'intérêt sélectionnés, l'obtention d'anticorps monoclonaux humains de cette souris « Xenomouse » d'intérêt est possible.

## **D- Le dénosumab : usage clinique et place dans la stratégie thérapeutique**

### **I- Efficacité préclinique et clinique du dénosumab**

#### **1. Etude préclinique chez des singes**

Dans une étude de 16 mois [101], chez les singes cynomolgus ovariectomisées, prenant du dénosumab à 25 ou 50 mg/kg en sous-cutanée, une fois par mois, une résorption osseuse et une augmentation de la densité minérale osseuse ont été observées.

Le dénosumab était immunogène avec des anticorps anti-dénosumab détectés chez les animaux dans toutes les études. En revanche, dans les études cliniques, aucun anticorps neutralisant pour le dénosumab n'a été détecté.

#### **2. Etude clinique pivot**

##### **2.1. L'essai FREEDOM chez les femmes ménopausées**

L'efficacité et la tolérance du dénosumab chez les femmes ménopausées ont été testées dans l'étude clinique de phase 3 pivot [102] FREEDOM « *Fracture Reduction Evaluation of dénosumab in Osteoporosis Every 6 Months* », d'une durée de 3 ans, randomisée en double aveugle et contre placebo.

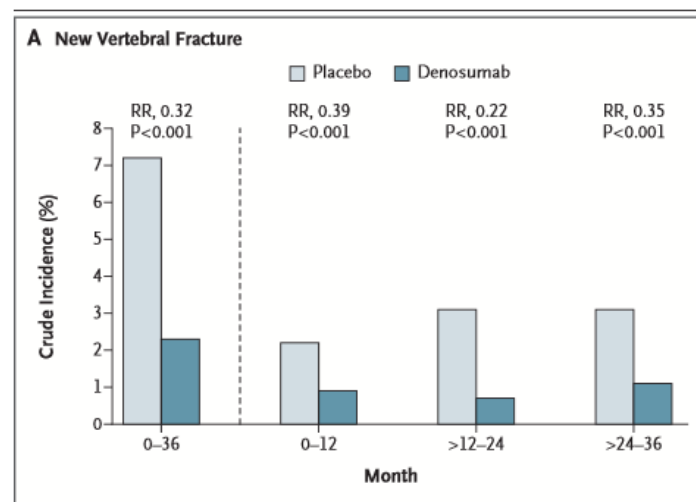
Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir des injections sous-cutanées de 60 mg soit de dénosumab ou, soit du placebo tous les 6 mois pendant 36 mois. Les femmes entre 60 et 90 ans avec un T-score de densité minérale osseuse inférieure à -2,5 au rachis lombaire ou à la hanche totale étaient admissibles pour l'inclusion. Par contre, celles qui avaient pris des bisphosphonates oraux depuis plus de 3 ans ou qui possèdent des facteurs influençant le métabolisme osseux ont été exclues de FREEDOM. De même, celles qui ont pris des bisphosphonates par voie intraveineuse ou du strontium pour l'ostéoporose au cours des 5 dernières années ou des analogues de la PTH ou une thérapie hormonale substitutive, ou du raloxifène, ou de la calcitonine ou du calcitriol dans les 6 semaines précédant l'inclusion ont été exclues.

Table 2. Effect of Denosumab on the Risk of Fracture at 36 Months.*					
Outcome	Denosumab no. (%)	Placebo no. (%)	Difference in Rates (95% CI)	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
Primary end point					
New vertebral fracture	86 (2.3)	264 (7.2)	4.8 (3.9 to 5.8)	0.32 (0.26 to 0.41)	<0.001
Secondary end points					
Nonvertebral fracture‡	238 (6.5)	293 (8.0)	1.5 (0.3 to 2.7)	0.80 (0.67 to 0.95)	0.01
Hip fracture	26 (0.7)	43 (1.2)	0.3 (-0.1 to 0.7)	0.60 (0.37 to 0.97)	0.04
Other fracture end points					
New clinical vertebral fracture	29 (0.8)	92 (2.6)	1.7 (1.1 to 2.3)	0.31 (0.20 to 0.47)	<0.001
Multiple (≥2) new vertebral fractures	23 (0.6)	59 (1.6)	1.0 (0.5 to 1.5)	0.39 (0.24 to 0.63)	<0.001

**Figure 32 : Comparaison du dénosumab par rapport au placebo sur les critères d'efficacité**

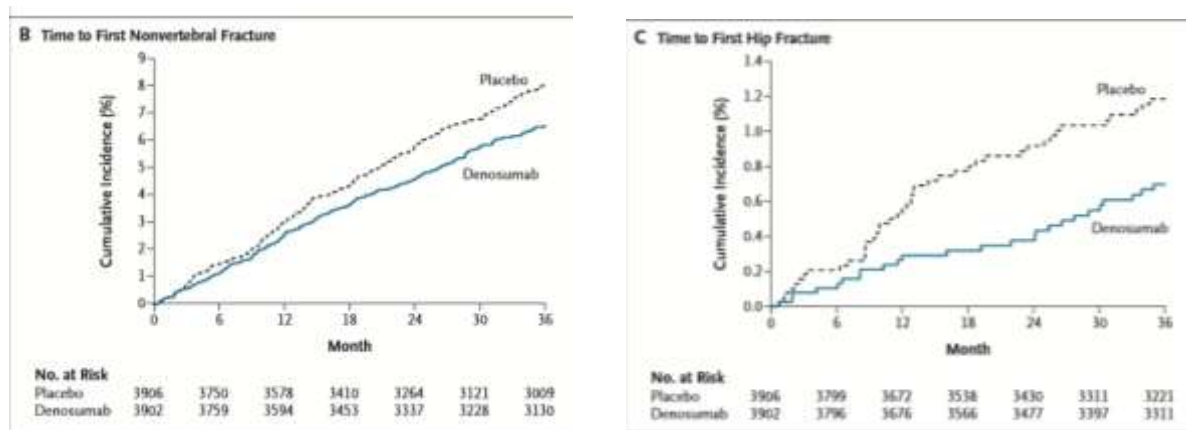
L'objectif de la présente étude était de démontrer la supériorité du dénosumab sur le placebo. La figure 32 permet de visualiser l'ensemble des critères définis. Le principal critère d'efficacité était l'incidence de nouvelles fractures vertébrales après 3 ans de traitement. Les critères secondaires comprenaient le délai avant la survenue de la 1<sup>ère</sup> fracture non vertébrale et le délai avant la survenue de la 1<sup>ère</sup> fracture de hanche.

Le critère primaire était l'incidence de nouvelles fractures vertébrales à 36 mois (à gauche sur la figure 33), qui est indiqué pour chaque année d'étude (à droite). Les risques relatifs notés RR montrent, pour chaque année, une réduction de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales dans le groupe dénosumab.



### **Figure 33 : Résultats du critère primaire**

L'incidence à 36 mois de nouvelles fractures vertébrales radiographiques était de 2,3% (86 sur 3702 sujets) dans le groupe dénosumab et de 7,2% (264 sur 3691 sujets) dans le groupe placebo, soit une réduction de 68% du risque relatif (P <0,001). La réduction du risque était similaire au cours de chaque année de l'essai.



**Figure 34: Kaplan Meier des critères secondaires de l'étude FREEDOM**

D'après les Kaplan Meier présentés dans la figure 34, le dénosumab a réduit le risque de fracture non vertébrale, avec une incidence cumulative de 6,5% dans le groupe dénosumab, comparativement à 8,0% dans le groupe placebo soit une réduction relative de 20% à 36 mois. Le dénosumab a également diminué le risque de fracture de la hanche, avec une incidence cumulative de 0,7% dans le groupe dénosumab, contre 1,2% dans le groupe placebo, soit une réduction de la relative de 40% du risque de fracture de la hanche.

### **2.2. L'essai ADAMO pour la perte osseuse chez les hommes souffrant d'ostéoporose à risque élevé de fracture**

Le dénosumab, un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie à RANK ligand, a permis de réduire sensiblement la résorption osseuse, d'augmenter la densité minérale osseuse (DMO), et de diminuer le risque de fracture chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose. [102]

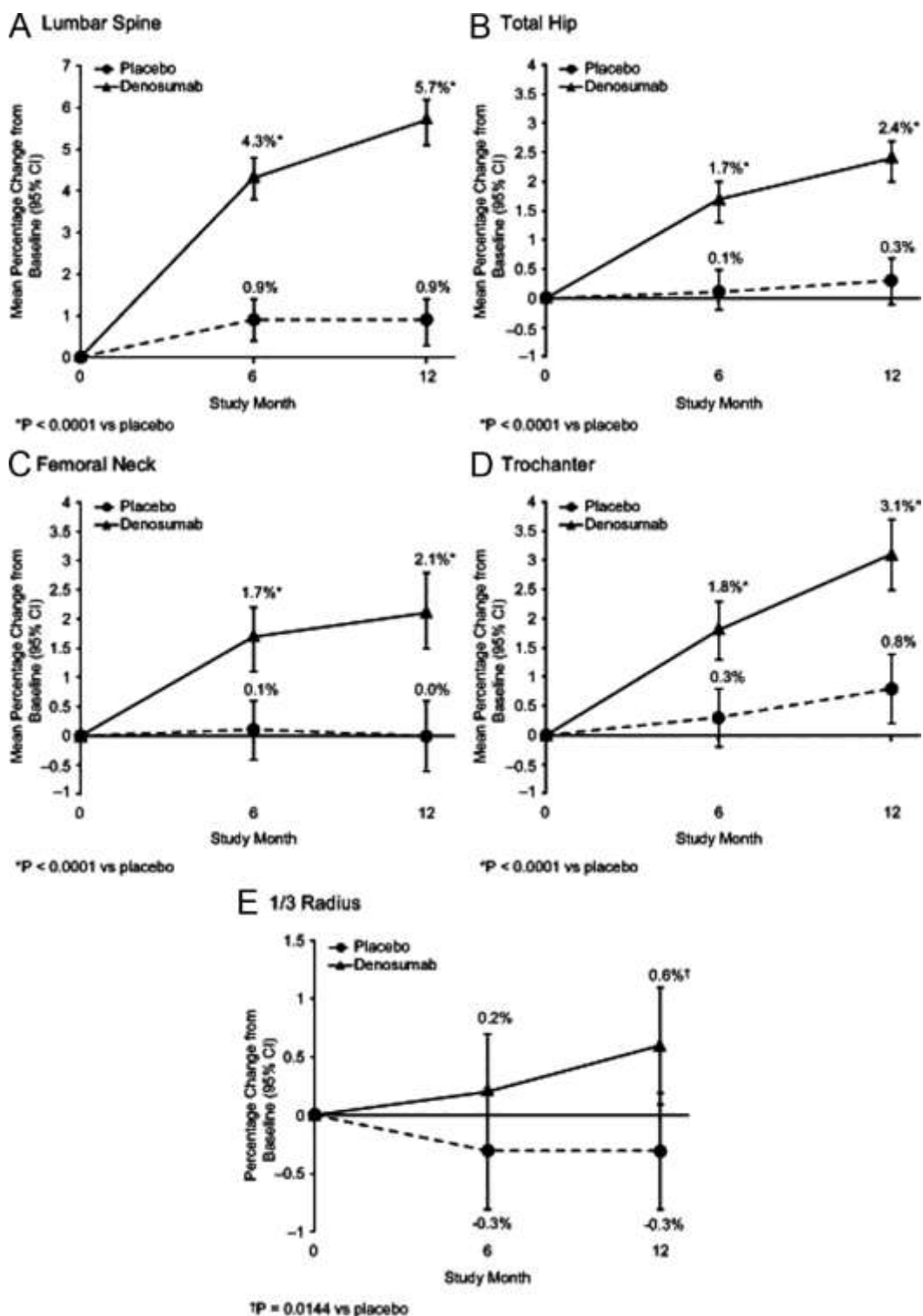
De plus, les hommes recevant une thérapie anti-androgénique pour le cancer de la prostate qui ont été traités par le dénosumab, ont constaté une augmentation de la DMO et une plus faible incidence de nouvelles fractures vertébrales. Les résultats d'une étude randomisée

contre placebo, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité du dénosumab chez les hommes avec une faible DMO après 1 an de traitement, sont présentés.

La FDA a autorisé la mise sur le marché, en septembre 2012 du Prolia® dans le traitement de la perte osseuse chez les hommes souffrant d'ostéoporose à risque élevé de fracture. Cette autorisation est basée sur les résultats de l'essai ADAMO [103]. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo permet de comparer l'efficacité et l'innocuité du dénosumab (60 mg tous les six mois) par rapport au placebo chez les hommes ostéoporotiques. Cette étude de phase 3 a impliqué 242 hommes ayant une faible densité minérale osseuse (DMO). En effet, les hommes étaient âgés de 30 et 85 ans avec une DMO basse ( $T\text{-score} \leq -2.0$  et  $-3.5 \geq$  au niveau du rachis lombaire ou au col fémoral) ou ont subi une fracture ostéoporotique majeure avant l'étude et avaient un  $T\text{-score} \leq -1.0$  et  $\geq -3.5$ . Tous les patients ont reçu du calcium et une supplémentation en vitamine D tout au long de l'étude.

La DMO a été mesurée par DXA à différents endroits : rachis lombaire, hanche, col du fémur, trochanter et au niveau du radius et à différents temps : au départ puis à 12 mois. Le risque majeur de fracture ostéoporotique à 10 ans a été évalué en utilisant l'algorithme FRAX. Des échantillons de sérum ont été régulièrement prélevés afin de doser la CTX sérique.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le changement en pourcentage par rapport au départ de la DMO du rachis lombaire (*lumbar Spine*, figure 35 A.) à 12 mois. Les critères d'évaluation secondaire, dont les résultats sont présentés après, comprenaient le changement en pourcentage de la DMO au niveau de la hanche (*total hip B.*) et du col fémoral (*femoral neck C.*), du trochanter (*trochanter D.*) et du radius (*1/3 radius E.*) par rapport à la première année.



**Figure 35 : Variation en pourcentage de la DMO au fil du temps dans cinq sites de mesure (A-E) pour les groupes placebo et dénosumab [103]**

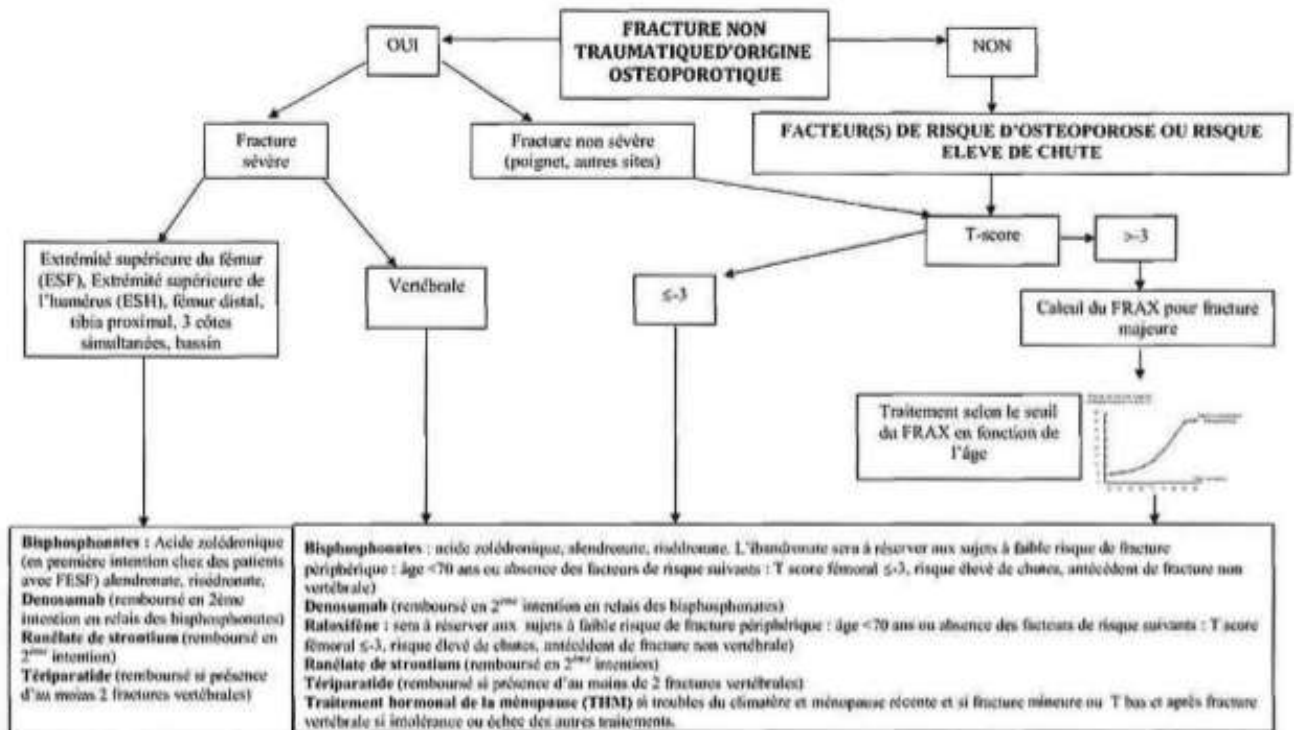
Après 12 mois, le dénosumab a entraîné l'augmentation de la DMO de 5,7% au rachis lombaire, de 2,4% à la hanche totale, 2,1% au col du fémur, 3,1% pour le trochanter et de 0,6% au niveau du radius. La DMO était significativement plus élevée que dans le groupe placebo.

Dans le groupe dénosumab, la concentration du CTX sérique par rapport à la baseline a diminué de 81% tandis que cette diminution n'était que de 7% dans le groupe placebo.

Pour conclure, un an de thérapie dénosumab chez les hommes ayant une faible DMO a été bien toléré et a entraîné une réduction de la résorption osseuse et une augmentation significative de la DMO sur tous les sites squelettiques évalués.

## II- Place du dénosumab dans la stratégie thérapeutique française

Les médicaments couramment utilisés dans l'ostéoporose ont été décrits dans la Partie I. En 2006, l'AFFSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) publie des recommandations de bonne pratique : « Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique ». Depuis, de nouveaux traitements et de nouvelles technologies ont amené le GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses) et la SFR (société française de rhumatologie) à actualiser les recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique [72].



**Figure 36 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausiques, actualisation 2012**



Dans ces stratégies, on peut distinguer schématiquement 2 axes, les recommandations en cas de fracture et les recommandations en l'absence de fracture.

## **1. Recommandations en cas de fracture**

Il faut distinguer les fractures sévères et les fractures non sévères.

### **1.1. Les fractures sévères (hors vertébrales)**

Dans ce cas, il est possible d'utiliser : l'acide zolédronique, l'alendronate, le dénosumab, le risédronate et le tériparatide. A noter que s'il s'agit d'une fracture du fémur, l'acide zolédronique est à utiliser en première intention.

### **1.2. Les fractures vertébrales**

L'arsenal thérapeutique, lors de ces fractures est assez similaire à celui utilisé lors de fractures sévères mais il est possible, d'utiliser deux médicaments en complément : le raloxifène peut-être utilisé dans ces circonstances ainsi que le traitement hormonal de substitution.

### **1.3. Autres fractures non sévères**

Une mesure du T-score par ostéodensitométrie est recommandée dans ce cas, afin de connaître l'utilité de calculer la probabilité du risque à dix ans de fracture du col du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que le risque de fracture vertébrale. En effet, si :

- Le T score est inférieur ou égal à -3, l'arsenal thérapeutique est identique à celui utilisé lors des fractures vertébrales.
- Le T-score est supérieur à -3, l'indication d'un traitement est basée sur le calcul du FRAX®. Il n'y a pas de seuil d'intervention validé en France donc d'après les recommandations, il est conseillé de choisir la valeur de FRAX® qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture. Ce seuil est donc variable avec l'âge (5% à 50 ans, 35% à 90 ans pour le risque de fracture à 10 ans).

## **2. Recommandations en l'absence de fracture**

Les femmes ménopausées, même en l'absence de fracture, doivent être examinées afin de rechercher d'éventuels facteurs de risque d'ostéoporose. Si des facteurs de risque d'ostéoporose ou de risque élevé de chute existent, une ostéodensitométrie est

recommandée. Il faudra alors distinguer les femmes dont le T-score est inférieur à -3 et celles dont le T-score supérieur à -3 nécessitera le calcul du FRAX®.

Dans tous les cas, le choix du médicament dépend de plusieurs facteurs : le rapport bénéfice / risque attendu en fonction des antécédents de la patiente, les règles de prescription et de remboursement. La durée du traitement sera également sous la dépendance de multiples facteurs tels que l'âge de la patiente, l'évolution de son ostéoporose sous traitement, la tolérance générale au traitement et la rémanence d'effet du traitement après son arrêt.

**Conclusion :** D'après l'avis de la Commission de Transparence [104], le Prolia ® a démontré, au cours des essais cliniques, une supériorité de son efficacité par rapport au placebo pour la prévention des fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. Le Prolia ® a également démontré son efficacité sur la densité minérale osseuse par rapport à un comparateur actif (l'alendronate) mais selon cette Commission, l'ASMR (amélioration du service médical rendu) de Prolia est mineure. Le remboursement de Prolia a été très récemment officialisé (01-10-2013) et est désormais remboursable au taux de 65 % dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture, en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonate, après au moins 3 mois de traitement par bisphosphonate, ou en cas d'intolérance aux bisphosphonates.

### **III- Profil de sécurité du dénosumab**

#### **1. Effets indésirables rencontrés lors des études**

Dans l'évaluation de l'efficacité du Prolia® dans l'ostéoporose, des effets indésirables les plus fréquemment constatés sont des douleurs articulaires, des douleurs musculo-squelettiques, des œdèmes, de la toux et des vertiges.

Dans l'étude FREEDOM [102], il n'y a pas eu de différences significatives sur l'incidence des effets indésirables entre le groupe recevant le placebo et celui prenant le dénosumab. Quatre cas d'infections ont été rapportés dans le groupe dénosumab contre trois dans le groupe placebo. Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été signalé. Les réactions locales, après l'injection du médicament, ont été observées chez 33 sujets (0,8%) dans le groupe dénosumab et 26 sujets (0,7%) dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de développement d'anticorps neutralisants dirigés contre le dénosumab chez les patients enrôlés. Les cas de cellulite infectieuse détectés lors de l'étude ont été plus nombreux dans le groupe dénosumab par rapport au placebo, mais il n'y avait aucune différence significative

dans l'incidence globale des effets indésirables avec 47 patients (1,2%) dans le groupe dénosumab et 36 sujets (0,9%) dans le groupe placebo.

Un autre effet indésirable grave a été détecté dans 3 essais qui ont mené à l'approbation du dénosumab dans le cadre des métastases osseuses [105]. Dans ce contexte, la fréquence d'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire a été plus importante dans le groupe sous dénosumab (1,8%) que dans le groupe traité par l'acide zolédronique (1,3%). Cependant, la majorité des patients présentaient un facteur de risque connu (une extraction de dent, une mauvaise hygiène buccale, l'utilisation d'un appareil dentaire, ou la prise d'une chimiothérapie ou traitement anti-angiogénique auparavant). Au cours de l'étude l'ostéonécrose de la mâchoire a été résolue dans 35% des patients traités par dénosumab et 27% des patients traités par l'acide zolédronique. Ces données suggèrent que le risque d'ostéonécrose avec le dénosumab est le même que l'acide zolédronique et que certaines mesures préventives doivent être prises avant et pendant le traitement.

Une inquiétude autour du dénosumab a été établie après un accroissement des infections au cours d'études cliniques [106]. Le dénosumab pourrait accroître le risque d'infections graves ou de réactions immunitaires, en raison du fait que RANK-L soit aussi exprimé dans d'autres cellules. Cette inquiétude est actuellement controversée en raison de plusieurs points. D'abord, dans l'essai clinique FREEDOM, il n'y a pas eu de différence significative de l'incidence globale des cancers ou d'évènements indésirables graves ou d'infections. Deuxièmement, dans les résultats à 3 ans de l'étude d'extension FREEDOM soit 6 ans d'exposition totale au dénosumab, l'incidence du taux de malignité et d'infections est restée faible et n'a pas augmenté au fil du temps.

## **2. Implication de RANK, RANK-L et OPG dans l'immunité**

Ferrari [106] s'est intéressé à ce problème en recherchant le rôle de la voie OPG / RANK / RANK-L dans l'immunité. En effet, RANK-L, RANK et OPG ne sont pas seulement exprimés par les cellules osseuses, mais aussi par les lymphocytes T, les lymphocytes B, les cellules dendritiques, et les macrophages. L'absence de RANK-L ou RANK au cours de l'embryogenèse chez la souris transgénique entraîne des défauts des ganglions lymphatiques, mais des mutations dans les gènes codant pour RANK-L / RANK n'ont pas eu de conséquences sur ces ganglions. Ainsi, il apparaît que des mutations dans le gène TNFSF11 (RANK-L) ne causent pas de déficiences immunitaires sévères et ces mutations n'entraîneraient pas un risque accru d'infection, de cancer ou de trouble immunitaire [107].

Néanmoins, des mutations dans le gène TNFRSF11A (RANK) peuvent provoquer une hypogammaglobulinémie chez certains patients avec un risque potentiellement accru d'infection [108]. Un des mécanismes évoqués par Treml et al [109] serait, qu'en réponse à RANK-L, les ostéoclastes ne pourraient pas produire des niveaux élevés d'APRIL, un ligand induisant la prolifération des lymphocytes B.

Finalement, les modèles murins soulignent le rôle important de cette voie dans l'organogénèse et la maturation du système immunitaire chez les rongeurs. Chez l'homme, une anomalie de la voie OPG / RANK / RANK-L conduit à des effets limités (hypogammaglobulinémie) avec risque potentiel d'infection. Cette triade est en étroite relation avec le système immunitaire. C'est pourquoi des études plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre l'effet du dénosumab sur l'immunité.

### **3. La surveillance post-marketing du Prolia®**

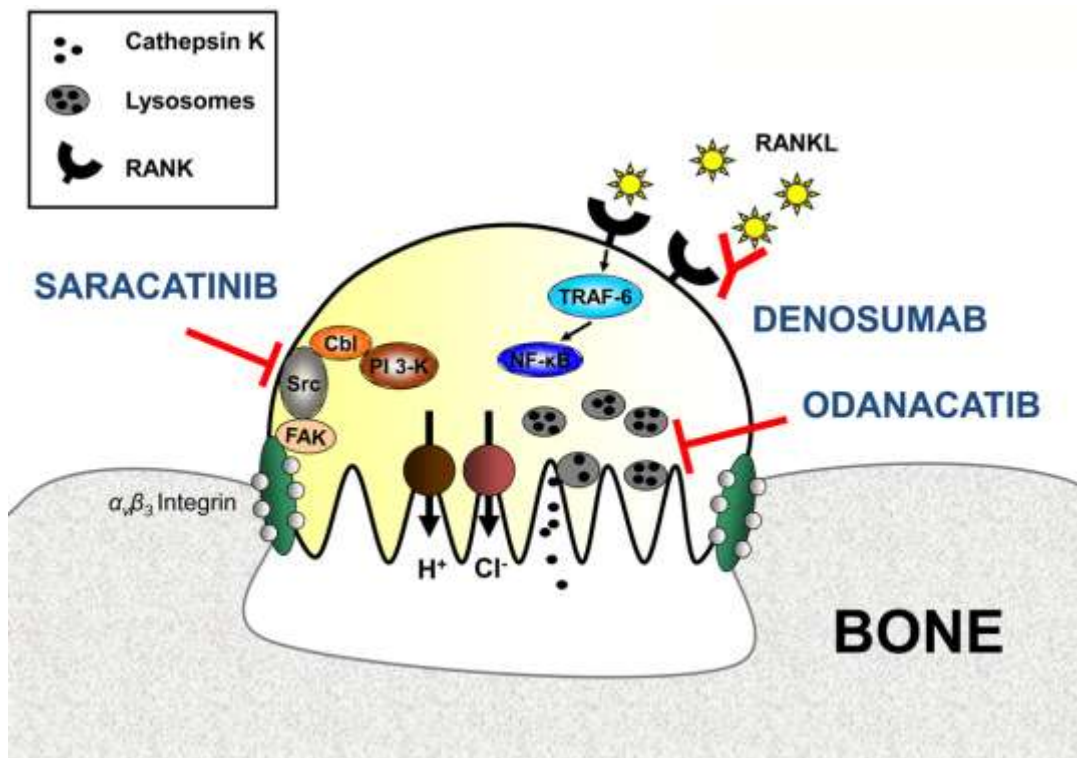
Un programme de surveillance américain est actuellement en cours pour évaluer l'innocuité à long terme de Prolia® pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. La FDA a demandé à Amgen de créer ce programme. Celui-ci permet de mieux percevoir les événements indésirables qui surviennent lors de l'utilisation des produits commercialisés en dehors des essais cliniques. Ce n'est pas un REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) mais il s'agit d'un engagement de la part d'Amgen à partager et collecter des informations sur la sécurité du Prolia® avec la FDA. L'inscription des prescripteurs à ce programme est volontaire [110]. Il existe également un REMS qui a été mis en place afin d'informer les patients et les professionnels de santé du risque d'hypocalcémie, d'ostéonécrose de la mâchoire, ainsi que du risque de fracture fémorale atypique.

En Europe, un plan de gestion de risque (PGR) [104] surveille les effets indésirables tels que les hypocalcémies, les ostéonécroses de la mâchoire (ONM), les infections de la peau entraînant une hospitalisation, les complications de fractures, les infections, les réactions d'hypersensibilité et les cas de cataractes chez les hommes ayant un cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, ainsi que les événements cardiovasculaires, les cancers, l'immunogénicité et les fractures atypiques.

## E- Les perspectives de recherche dans l'ostéoporose

### I- Les agents anti-résorption

L'odanacatib est un inhibiteur de la cathepsine K en investigation clinique. En effet, suite à la découverte de l'implication de la cathepsine K lors de la phase de résorption osseuse, l'utilisation d'inhibiteur de cathepsine K peut être une nouvelle approche thérapeutique (figure 37). Alors qu'une étude de phase 3 est en cours avec plus de 16 000 femmes ménopausées afin d'évaluer l'efficacité anti-fracturaire de odanacatib, un autre inhibiteur de la cathepsine K nommé ONO-5334 est actuellement étudié dans un essai de phase 2 chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéopénie ou d'ostéoporose [111].

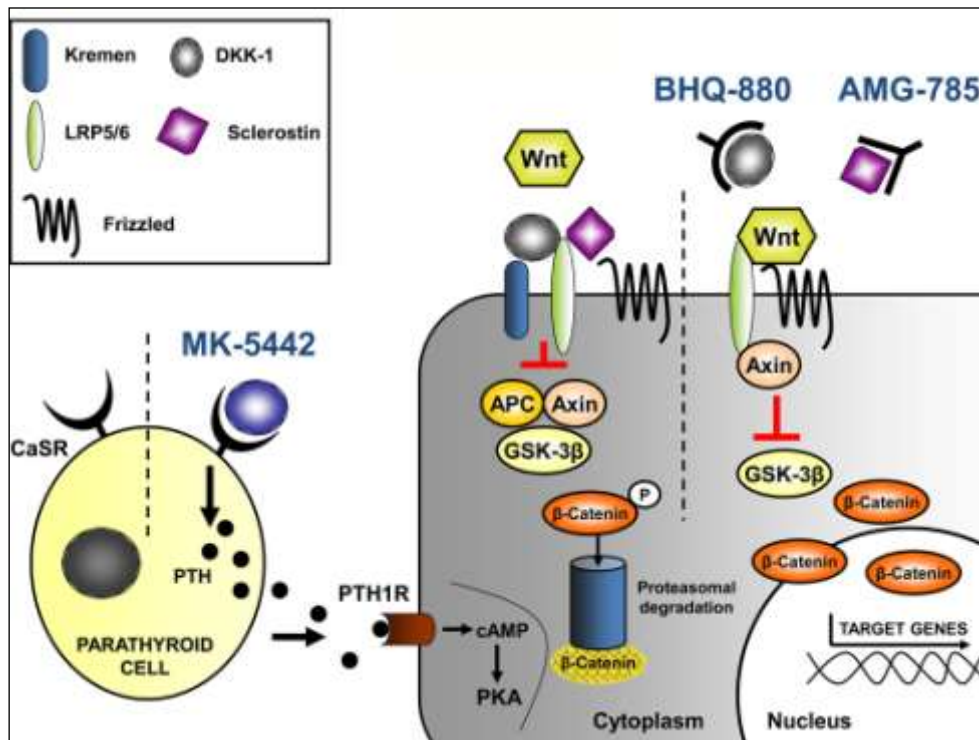


**Figure 37 :** cibles thérapeutiques potentielles liées à la physiologie des ostéoclastes [111]

### II- Les thérapies anaboliques

Les agents calcilytiques représentent une nouvelle classe d'agents de formation osseuse. Ils agissent comme des antagonistes du CaSR [112]. Ils imitent une hypocalcémie, conduisant

à une sécrétion intermittente de PTH. Les calcilytiques sont administrés par voie orale et évitent le recours aux injections, par opposition à la PTH. Cependant, plusieurs essais avec ces agents thérapeutiques ont été abandonnés en raison d'un manque d'efficacité. Actuellement, les nouveaux calcilytiques avec un profil pharmacologique amélioré sont évalués. Le composé le plus avancé de cette classe est MK-5442 testé pour l'ostéoporose post-ménopausique.



**Figure 38 : Les cibles thérapeutiques potentielles liées à la physiologie des ostéoblastes**

Des inhibiteurs de la voie de signalisation Wnt tels que BHQ-880 et AMG-785 sont également en développement (figure 38).

La sclérostine est actuellement étudiée comme potentiel agent du traitement de l'ostéoporose. En effet, la sclérostose est une maladie rare due à une déficience en sclérostine. Cette protéine produite par les ostéocytes inhibe la formation osseuse. En bloquant l'action de la sclérostine la formation osseuse serait améliorée. En préclinique, l'injection d'un anticorps anti-sclérostine (romosozumab) à des rats ovariectomisés et des singes cynomolgus a augmenté la masse osseuse [101] [113]. Lors de l'essai de phase I, randomisé en double aveugle, contre placebo, à dose unique, 72 sujets sains ont reçu AMG-

785 (Romosozumab) ou un placebo en sous-cutanée (0,1, 0,3 , 1, 3 , 5 ou 10 mg / kg) ou en intraveineuse (1 ou 5 mg / kg). Les résultats de phase 1 ont montré que l'anticorps a été bien toléré. De plus, une augmentation statistiquement significative de la densité minérale osseuse allant jusqu'à 5,3% à la colonne lombaire et de 2,8% à la hanche par rapport au placebo, a été observée [114]. AMG-785 est actuellement en phase 2 clinique pour étudier l'innocuité, l'efficacité de cet anticorps monoclonal chez les femmes ménopausées avec une faible densité minérale osseuse. Le Blosozumab, autre anticorps monoclonal, est actuellement étudié. Deux études cliniques ont été menées pour évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamique (PD) de doses uniques et multiples par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée de Blosozumab chez les femmes ménopausées. Lors de ces études de phase 1 randomisées, le Blosozumab a été bien toléré après administration unique ou multiple allant jusqu'à 750 mg. De plus, cet anticorps a montré des effets anabolisants sur l'os, c'est pourquoi il est concevable de penser que le Blosozumab peut devenir une thérapie anabolisante potentielle.

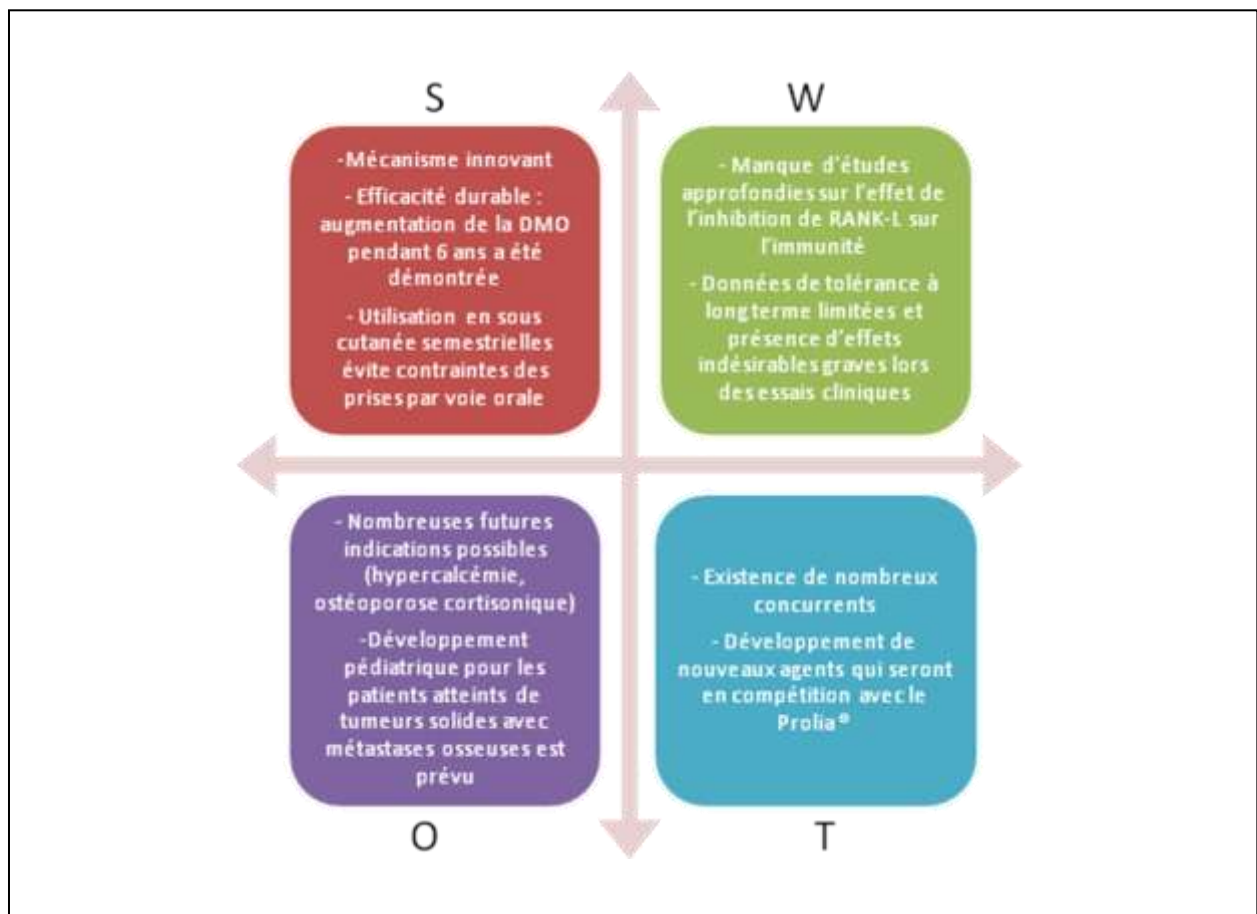
D'autres agents en développement tels que l'anticorps BHQ-880 (Dickkopf-1), et le sarcatinib n'ont pas été décrits dans cette thèse, car ils ne sont pas développés pour l'indication « ostéoporose ».

# CONCLUSION

L'ostéoporose est une pathologie qui touche 25% des femmes de plus de 65 ans et 50 % des femmes de plus de 80 ans. La fréquence élevée de cette pathologie ainsi que ses lourdes conséquences font d'elle un « fardeau de santé publique ».

Après la découverte du système OPG / RANK / RANK-L dans les années 90, l'anticorps monoclonal anti-RANK-L a été développé comme nouvel agent thérapeutique. Ainsi le dénosumab constitue la première biothérapie utilisée pour le traitement de l'ostéoporose.

Cette thèse se termine par un SWOT du dénosumab dans son utilisation pour le traitement de l'ostéoporose. Celui-ci permet de visualiser les différents aspects qui ont été développés dans cette thèse.





# BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Cooper, G. Campion, and L. J. Melton 3rd, "Hip fractures in the elderly: a world-wide projection," *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 2, no. 6, pp. 285–289, Nov. 1992.
- [2] J.-Y. Reginster and N. Burlet, "Osteoporosis: a still increasing prevalence," *Bone*, vol. 38, no. 2 Suppl 1, pp. S4–9, Feb. 2006.
- [3] R. Filmon, "La minéralisation du tissu osseux, *Implantodontie*, 42, 25-34, 2001."
- [4] I. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil, M. A. Alobera-Gracia, M. del-Canto-Pingarrón, and L. Blanco-Jerez, "Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue," *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 11, no. 1, pp. E47–51, Jan. 2006.
- [5] J. B. Lian, G. S. Stein, A. J. van Wijnen, J. L. Stein, M. Q. Hassan, T. Gaur, and Y. Zhang, "MicroRNA control of bone formation and homeostasis," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 8, no. 4, pp. 212–227, Apr. 2012.
- [6] I. Couret, <http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbti/www/acomen/revue/2004/pdf2/COURET.pdf>.
- [7] T. Kobayashi and H. Kronenberg, "Minireview: transcriptional regulation in development of bone," *Endocrinology*, vol. 146, no. 3, pp. 1012–1017, Mar. 2005.
- [8] T. Komori, "Regulation of osteoblast differentiation by Runx2," *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 658, pp. 43–49, 2010.
- [9] M. P. Yavropoulou and J. G. Yovos, "The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation," *Horm. Athens Greece*, vol. 6, no. 4, pp. 279–294, Dec. 2007.
- [10] M.-H. Lafage-Proust, "[http://www.jle.com/e-docs/00/04/0A/67/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/0A/67/vers_alt/VersionPDF.pdf)".
- [11] Y. Gong, R. B. Slee, N. Fukai, G. Rawadi, S. Roman-Roman, A. M. Reginato, H. Wang, T. Cundy, F. H. Glorieux, D. Lev, M. Zacharin, K. Oexle, J. Marcelino, W. Suwairi, S. Heeger, G. Sabatakos, S. Apte, W. N. Adkins, J. Allgrove, M. Arslan-Kirchner, J. A. Batch, P. Beighton, G. C. Black, R. G. Boles, L. M. Boon, C. Borrone, H. G. Brunner, G. F. Carle, B. Dallapiccola, A. De Paepe, B. Floege, M. L. Halfhide, B. Hall, R. C. Hennekam, T. Hirose, A. Jans, H. Jüppner, C. A. Kim, K. Keppeler-Noreuil, A. Kohlschuetter, D. LaCombe, M. Lambert, E. Lemyre, T. Letteboer, L. Peltonen, R. S. Ramesar, M. Romanengo, H. Somer, E. Steichen-Gersdorf, B. Steinmann, B. Sullivan, A. Superti-Furga, W. Swoboda, M. J. van den Boogaard, W. Van Hul, M. Vikkula, M. Votruba, B. Zabel, T. Garcia, R. Baron, B. R. Olsen, M. L. Warman, and Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group, "LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development," *Cell*, vol. 107, no. 4, pp. 513–523, Nov. 2001.
- [12] L. M. Boyden, J. Mao, J. Belsky, L. Mitzner, A. Farhi, M. A. Mitnick, D. Wu, K. Insogna, and R. P. Lifton, "High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 20, pp. 1513–1521, May 2002.
- [13] R. Baron, [http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/1864/2001\\_12\\_1260.pdf](http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/1864/2001_12_1260.pdf).
- [14] K. Tawara, J. T. Oxford, and C. L. Jorcyk, "Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies," *Cancer Manag. Res.*, vol. 3, pp. 177–189, 2011.
- [15] L. G. Raisz, "Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects," *J. Clin. Invest.*, vol. 115, no. 12, pp. 3318–3325, Dec. 2005.
- [16] S. Tatsumi, K. Ishii, N. Amizuka, M. Li, T. Kobayashi, K. Kohno, M. Ito, S. Takeshita, and K. Ikeda, "Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction," *Cell Metab.*, vol. 5, no. 6, pp. 464–475, Jun. 2007.
- [17] R. S. Weinstein, R. L. Jilka, A. M. Parfitt, and S. C. Manolagas, "Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone," *J. Clin. Invest.*, vol. 102, no. 2, pp. 274–282, Jul. 1998.

- [18]G. Y. Rochefort, S. Pallu, and C. L. Benhamou, "Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue," *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 21, no. 9, pp. 1457–1469, Sep. 2010.
- [19]G. Marotti, "The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition," *Ital. J. Anat. Embryol. Arch. Ital. Anat. Ed Embriologia*, vol. 101, no. 4, pp. 25–79, Dec. 1996.
- [20]S. Hung Nguyen, *Manuel d'anatomie et de physiologie* .
- [21]B. Clarke, "Normal bone anatomy and physiology," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 3 Suppl 3, pp. S131–139, Nov. 2008.
- [22]P. Marie, "<http://ipubli-inserm.inist.fr/handle/10608/1863?show=full>".
- [23]D. Nicolella, <http://www.swri.org/3pubs/ttoday/fall98/bone.html> .
- [24]N. A. Sims and J. H. Gooi, "Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption," *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 19, no. 5, pp. 444–451, Oct. 2008.
- [25]D. J. Hadjidakis and I. I. Androulakis, "Bone remodeling," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1092, pp. 385–396, Dec. 2006.
- [26]J. C. Gallagher and A. J. Sai, "Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis," *Maturitas*, vol. 65, no. 4, pp. 301–307, Apr. 2010.
- [27]L. J. Raggatt and N. C. Partridge, "Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling," *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 33, pp. 25103–25108, Aug. 2010.
- [28]Y. Ling, H. F. Rios, E. R. Myers, Y. Lu, J. Q. Feng, and A. L. Boskey, "DMP1 depletion decreases bone mineralization in vivo: an FTIR imaging analysis," *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 20, no. 12, pp. 2169–2177, Dec. 2005.
- [29]P. H. Carter and E. Schipani, "The roles of parathyroid hormone and calcitonin in bone remodeling: prospects for novel therapeutics," *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, vol. 6, no. 1, pp. 59–76, Mar. 2006.
- [30]C. H. Kim, E. Takai, H. Zhou, D. von Stechow, R. Müller, D. W. Dempster, and X. E. Guo, "Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment," *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 18, no. 12, pp. 2116–2125, Dec. 2003.
- [31]G. Romero, W. B. Sneddon, Y. Yang, D. Wheeler, H. C. Blair, and P. A. Friedman, "Parathyroid hormone receptor directly interacts with dishevelled to regulate beta-Catenin signaling and osteoclastogenesis," *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 19, pp. 14756–14763, May 2010.
- [32]S. Kakar, T. A. Einhorn, S. Vora, L. J. Miara, G. Hon, N. A. Wigner, D. Toben, K. A. Jacobsen, M. O. Al-Sebaei, M. Song, P. C. Trackman, E. F. Morgan, L. C. Gerstenfeld, and G. L. Barnes, "Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures," *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 22, no. 12, pp. 1903–1912, Dec. 2007.
- [33]N. H. Kulkarni, D. L. Halladay, R. R. Miles, L. M. Gilbert, C. A. Frolik, R. J. S. Galvin, T. J. Martin, M. T. Gillespie, and J. E. Onyia, "Effects of parathyroid hormone on Wnt signaling pathway in bone," *J. Cell. Biochem.*, vol. 95, no. 6, pp. 1178–1190, Aug. 2005.
- [34]S. A. Stechschulte, R. S. Kirsner, and D. G. Federman, "Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation," *Am. J. Med.*, vol. 122, no. 9, pp. 793–802, Sep. 2009.
- [35]D. A. Searing and D. Y. M. Leung, "Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases," *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, vol. 30, no. 3, pp. 397–409, Aug. 2010.
- [36]M. Holick, "Resurrection of vitamin D deficiency and rickets," vol. 8, no. 116, pp. 2062–2072, Aug. 2006.
- [37]S. Granholm, P. Henning, and U. H. Lerner, "Comparisons between the effects of calcitonin receptor-stimulating peptide and intermedin and other peptides in the calcitonin family on bone resorption and osteoclastogenesis," *J. Cell. Biochem.*, vol. 112, no. 11, pp. 3300–3312, Nov. 2011.
- [38]S. Granholm, P. Lundberg, and U. H. Lerner, "Calcitonin inhibits osteoclast formation in mouse haematopoietic cells independently of transcriptional regulation by receptor

- activator of NF- $\kappa$ B and c-Fms,” *J. Endocrinol.*, vol. 195, no. 3, pp. 415–427, Dec. 2007.
- [39] A. O. Hoff, P. Catala-Lehnen, P. M. Thomas, M. Priemel, J. M. Rueger, I. Nasonkin, A. Bradley, M. R. Hughes, N. Ordonez, G. J. Cote, M. Amling, and R. F. Gagel, “Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene,” *J. Clin. Invest.*, vol. 110, no. 12, pp. 1849–1857, Dec. 2002.
- [40] R. Dacquin, R. A. Davey, C. Laplace, R. Levasseur, H. A. Morris, S. R. Goldring, S. Gebre-Medhin, D. L. Galson, J. D. Zajac, and G. Karsenty, “Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo,” *J. Cell Biol.*, vol. 164, no. 4, pp. 509–514, Feb. 2004.
- [41] T. Kameda, H. Mano, T. Yuasa, Y. Mori, K. Miyazawa, M. Shiokawa, Y. Nakamaru, E. Hiroi, K. Hiura, A. Kameda, N. N. Yang, Y. Hakeda, and M. Kumegawa, “Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts,” *J. Exp. Med.*, vol. 186, no. 4, pp. 489–495, Aug. 1997.
- [42] N.-S. Kim, H.-J. Kim, B.-K. Koo, M.-C. Kwon, Y.-W. Kim, Y. Cho, Y. Yokota, J. M. Penninger, and Y.-Y. Kong, “Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2,” *Mol. Cell. Biol.*, vol. 26, no. 3, pp. 1002–1013, Feb. 2006.
- [43] M. Pérez-Sayáns, J. M. Somoza-Martín, F. Barros-Angueira, J. M. G. Rey, and A. García-García, “RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis,” *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 109, no. 5, pp. 679–686, May 2010.
- [44] L. Danks and H. Takayanagi, “Immunology and bone,” *J. Biochem. (Tokyo)*, vol. 154, no. 1, pp. 29–39, Jul. 2013.
- [45] B. F. Boyce and L. Xing, “Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling,” *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 473, no. 2, pp. 139–146, May 2008.
- [46] M. Kajijiya, G. Giro, M. A. Taubman, X. Han, M. P. A. Mayer, and T. Kawai, “Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease,” *J. Oral Microbiol.*, vol. 2, 2010.
- [47] W. J. Boyle, W. S. Simonet, and D. L. Lacey, “Osteoclast differentiation and activation,” *Nature*, vol. 423, no. 6937, pp. 337–342, May 2003.
- [48] J.-M. Sautier, “[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/740/1996\\_3\\_364.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/740/1996_3_364.pdf?sequence=1)”.
- [49] S. Mohan, C. Richman, R. Guo, Y. Aamar, L. R. Donahue, J. Wergedal, and D. J. Baylink, “Insulin-like growth factor regulates peak bone mineral density in mice by both growth hormone-dependent and -independent mechanisms,” *Endocrinology*, vol. 144, no. 3, pp. 929–936, Mar. 2003.
- [50] C. G. T. Tahimic, Y. Wang, and D. D. Bikle, “Anabolic effects of IGF-1 signaling on the skeleton,” *Front. Endocrinol.*, vol. 4, p. 6, 2013.
- [51] J.-M. Sautier, “Les protéine /sciences, 1996.
- [52] J. Zupan, R. Komadina, and J. Marc, “The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues,” *J. Biomed. Sci.*, vol. 19, p. 28, 2012.
- [53] X.-H. Liu, A. Kirschenbaum, S. Yao, and A. C. Levine, “Cross-talk between the interleukin-6 and prostaglandin E(2) signaling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) ligand/RANK system,” *Endocrinology*, vol. 146, no. 4, pp. 1991–1998, Apr. 2005.
- [54] “[http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/B3\\_masse\\_osseuse.asp](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/B3_masse_osseuse.asp)”.
- [55] “[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)”.
- [56] H. Blain, “L’ostéoporose masculine: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, prévention et traitement, *La Revue de Médecine Interne*, 2004, Volume 25, Supplement 5, Pages S552-S559.”

- [57] Health Quality Ontario, "Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An Evidence-Based Analysis," *Ont. Health Technol. Assess. Ser.*, vol. 6, no. 20, pp. 1–180, 2006.
- [58] A. Chantraine, *Rééducation neurologique*: Guide pratique de rééducation des affections neurologiques.
- [59] P. Qvist, S. Christgau, B. J. Pedersen, A. Schlemmer, and C. Christiansen, "Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting," *Bone*, vol. 31, no. 1, pp. 57–61, Jul. 2002.
- [60] C. Cormier, "Marqueurs du remodelage osseux: données récentes sur leur intérêt et leurs limites dans l'exploration des ostéoporoses Médecine thérapeutique. Volume 7, Numéro 2, 108-13, Février 2001, Revue: exploration de l'ostéoporose."
- [61] P. Garnero, "Marqueurs biochimiques du remodelage osseux pour l'évaluation de l'ostéoporose."
- [62] "marqueurs biochimiques du remodelage osseux."
- [63] C. Hassager, G. Fabbri-Mabelli, and C. Christiansen, "The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen," *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 3, no. 1, pp. 50–52, Jan. 1993.
- [64] F. R. Singer and D. R. Eyre, "Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice," *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 75, no. 10, pp. 739–750, Oct. 2008.
- [65] K. Briot and B. Cortet, "Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique."
- [66] J. M. Halleen, S. L. Alatalo, H. Suominen, S. Cheng, A. J. Janckila, and H. K. Väänänen, "Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption," *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 15, no. 7, pp. 1337–1345, Jul. 2000.
- [67] K. Briot, "<http://www.lab-cerba.com/pdf/0426F.pdf>."
- [68] "<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>."
- [69] J. A. Kanis, D. Hans, C. Cooper, S. Baim, J. P. Bilezikian, N. Binkley, J. A. Cauley, J. E. Compston, B. Dawson-Hughes, G. El-Hajj Fuleihan, H. Johansson, W. D. Leslie, E. M. Lewiecki, M. Luckey, A. Oden, S. E. Papapoulos, C. Poiana, R. Rizzoli, D. A. Wahl, E. V. McCloskey, and Task Force of the FRAX Initiative, "Interpretation and use of FRAX in clinical practice," *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 22, no. 9, pp. 2395–2411, Sep. 2011.
- [70] J. J. Anderson, P. Rondano, and A. Holmes, "Roles of diet and physical activity in the prevention of osteoporosis," *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, vol. 103, pp. 65–74, 1996.
- [71] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, "Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 285, no. 6, pp. 785–795, Feb. 2001.
- [72] "Actualisation des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique."
- [73] E. A. Marques, F. Wanderley, L. Machado, F. Sousa, J. L. Viana, D. Moreira-Gonçalves, P. Moreira, J. Mota, and J. Carvalho, "Effects of resistance and aerobic exercise on physical function, bone mineral density, OPG and RANKL in older women," *Exp. Gerontol.*, vol. 46, no. 7, pp. 524–532, Jul. 2011.
- [74] D. Ma, L. Wu, and Z. He, "Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis," *Menopause N. Y. N.*, vol. 20, no. 11, pp. 1216–1226, Nov. 2013.
- [75] P. B. Rapuri, J. C. Gallagher, K. E. Balhorn, and K. L. Ryschon, "Alcohol intake and bone metabolism in elderly women," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 72, no. 5, pp. 1206–1213, Nov. 2000.
- [76] Vidal 2013.

- [77]P. Delannoy, D. Bazot, and P. J. Marie, "Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice," *Metabolism.*, vol. 51, no. 7, pp. 906–911, Jul. 2002.
- [78]Z. Saidak and P. J. Marie, "Strontium signaling: molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis," *Pharmacol. Ther.*, vol. 136, no. 2, pp. 216–226, Nov. 2012.
- [79]A. S. Hurtel-Lemaire, R. Mentaverri, A. Caudrillier, F. Cournarie, A. Wattel, S. Kamel, E. F. Terwilliger, E. M. Brown, and M. Brazier, "The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways," *J. Biol. Chem.*, vol. 284, no. 1, pp. 575–584, Jan. 2009.
- [80]R. Rizzoli, B. Dawson-Hughes, J.-M. Kaufman, P. Fardellone, M. L. Brandi, B. Vellas, J. Collette, and J. Reginster, "Correction of vitamin D insufficiency with combined strontium ranelate and vitamin D3 in osteoporotic patients," *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.*, Dec. 2013.
- [81]R. G. G. Russell, "Bisphosphonates: mode of action and pharmacology," *Pediatrics*, vol. 119 Suppl 2, pp. S150–162, Mar. 2007.
- [82]A. Bachelot, "Traitement substitutif de la ménopause."
- [83]J. R. C. Rey, E. V. Cervino, M. L. Rentero, E. C. Crespo, A. O. Alvaro, and M. Casillas, "Raloxifene: mechanism of action, effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice," *Open Orthop. J.*, vol. 3, pp. 14–21, 2009.
- [84]P. D. Delmas, "Treatment of postmenopausal osteoporosis," *Lancet*, vol. 359, no. 9322, pp. 2018–2026, Jun. 2002.
- [85]S. Wassertheil-Smoller, S. L. Hendrix, M. Limacher, G. Heiss, C. Kooperberg, A. Baird, T. Kotchen, J. D. Curb, H. Black, J. E. Rossouw, A. Aragaki, M. Safford, E. Stein, S. Laowattana, W. J. Mysiw, and WHI Investigators, "Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 289, no. 20, pp. 2673–2684, May 2003.
- [86]G. A. Rodan and T. J. Martin, "Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption--a hypothesis," *Calcif. Tissue Int.*, vol. 33, no. 4, pp. 349–351, 1981.
- [87]D. L. Lacey, W. J. Boyle, W. S. Simonet, P. J. Kostenuik, W. C. Dougall, J. K. Sullivan, J. San Martin, and R. Dansey, "Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 11, no. 5, pp. 401–419, May 2012.
- [88]W. S. Simonet, D. L. Lacey, C. R. Dunstan, M. Kelley, M. S. Chang, R. Lüthy, H. Q. Nguyen, S. Wooden, L. Bennett, T. Boone, G. Shimamoto, M. DeRose, R. Elliott, A. Colombero, H. L. Tan, G. Trail, J. Sullivan, E. Davy, N. Bucay, L. Renshaw-Gegg, T. M. Hughes, D. Hill, W. Pattison, P. Campbell, S. Sander, G. Van, J. Tarpley, P. Derby, R. Lee, and W. J. Boyle, "Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density," *Cell*, vol. 89, no. 2, pp. 309–319, Apr. 1997.
- [89]B. F. Boyce and L. Xing, "Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 9 Suppl 1, p. S1, 2007.
- [90]N. Bucay, I. Sarosi, C. R. Dunstan, S. Morony, J. Tarpley, C. Capparelli, S. Scully, H. L. Tan, W. Xu, D. L. Lacey, W. J. Boyle, and W. S. Simonet, "osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification," *Genes Dev.*, vol. 12, no. 9, pp. 1260–1268, May 1998.
- [91]P. J. Bekker, D. Holloway, A. Nakanishi, M. Arrighi, P. T. Leese, and C. R. Dunstan, "The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women," *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 16, no. 2, pp. 348–360, Feb. 2001.
- [92]E. Cretney, K. Takeda, H. Yagita, M. Glaccum, J. J. Peschon, and M. J. Smyth, "Increased susceptibility to tumor initiation and metastasis in TNF-related apoptosis-inducing ligand-deficient mice," *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 168, no. 3, pp. 1356–1361, Feb. 2002.
- [93]P. J. Bekker, D. L. Holloway, A. S. Rasmussen, R. Murphy, S. W. Martin, P. T. Leese, G. B. Holmes, C. R. Dunstan, and A. M. DePaoli, "A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women," *J.*

- Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 19, no. 7, pp. 1059–1066, Jul. 2004.
- [94] E. M. Schwarz and C. T. Ritchlin, “Clinical development of anti-RANKL therapy,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 9 Suppl 1, p. S7, 2007.
- [95] J. G. Salfeld, “Isotype selection in antibody engineering,” *Nat. Biotechnol.*, vol. 25, no. 12, pp. 1369–1372, Dec. 2007.
- [96] I. R. Correia, “Stability of IgG isotypes in serum,” *mAbs*, vol. 2, no. 3, pp. 221–232, Jun. 2010.
- [97] L. L. Green, “Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies,” *J. Immunol. Methods*, vol. 231, no. 1–2, pp. 11–23, Dec. 1999.
- [98] *Le cours de Janis Kuby*.
- [99] A. Jakobovits, R. G. Amado, X. Yang, L. Roskos, and G. Schwab, “From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice,” *Nat. Biotechnol.*, vol. 25, no. 10, pp. 1134–1143, Oct. 2007.
- [100] A. Jakobovits, G. J. Vergara, J. L. Kennedy, J. F. Hales, R. P. McGuinness, D. E. Casentini-Borocz, D. G. Brenner, and G. R. Otten, “Analysis of homozygous mutant chimeric mice: deletion of the immunoglobulin heavy-chain joining region blocks B-cell development and antibody production,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 90, no. 6, pp. 2551–2555, Mar. 1993.
- [101] M. S. Ominsky, B. Stouch, J. Schroeder, I. Pyrah, M. Stolina, S. Y. Smith, and P. J. Kostenuik, “Denosumab, a fully human RANKL antibody, reduced bone turnover markers and increased trabecular and cortical bone mass, density, and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys,” *Bone*, vol. 49, no. 2, pp. 162–173, Aug. 2011.
- [102] S. R. Cummings, J. San Martin, M. R. McClung, E. S. Siris, R. Eastell, I. R. Reid, P. Delmas, H. B. Zoog, M. Austin, A. Wang, S. Kutilek, S. Adami, J. Zanchetta, C. Libanati, S. Siddhanti, C. Christiansen, and FREEDOM Trial, “Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 8, pp. 756–765, Aug. 2009.
- [103] E. Orwoll, C. S. Teglbjærg, B. L. Langdahl, R. Chapurlat, E. Czerwinski, D. L. Kendler, J.-Y. Reginster, A. Kivitz, E. M. Lewiecki, P. D. Miller, M. A. Bolognese, M. R. McClung, H. G. Bone, Ö. Ljunggren, B. Abrahamsen, U. Gruntmanis, Y.-C. Yang, R. B. Wagman, S. Siddhanti, A. Grauer, J. W. Hall, and S. Boonen, “A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 9, pp. 3161–3169, Sep. 2012.
- [104] “[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/prolia\\_14122011\\_avis\\_ct10890.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/prolia_14122011_avis_ct10890.pdf).”
- [105] A. Lipton, K. Fizazi, A. T. Stopeck, D. H. Henry, J. E. Brown, D. A. Yardley, G. E. Richardson, S. Siena, P. Maroto, M. Clemens, B. Bilynsky, V. Charu, P. Beuzeboc, M. Rader, M. Viniegra, F. Saad, C. Ke, A. Braun, and S. Jun, “Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials,” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 48, no. 16, pp. 3082–3092, Nov. 2012.
- [106] S. Ferrari-Lacraz and S. Ferrari, “Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity?,” *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 22, no. 2, pp. 435–446, Feb. 2011.
- [107] C. Sobacchi, A. Frattini, M. M. Guerrini, M. Abinun, A. Pangrazio, L. Susani, R. Bredius, G. Mancini, A. Cant, N. Bishop, P. Grabowski, A. Del Fattore, C. Messina, G. Errigo, F. P. Coxon, D. I. Scott, A. Teti, M. J. Rogers, P. Vezzoni, A. Villa, and M. H. Helfrich, “Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL,” *Nat. Genet.*, vol. 39, no. 8, pp. 960–962, Aug. 2007.
- [108] M. M. Guerrini, C. Sobacchi, B. Cassani, M. Abinun, S. S. Kilic, A. Pangrazio, D. Moratto, E. Mazzolari, J. Clayton-Smith, P. Orchard, F. P. Coxon, M. H. Helfrich, J. C. Crockett, D. Mellis, A. Vellodi, I. Tezcan, L. D. Notarangelo, M. J. Rogers, P. Vezzoni, A. Villa, and A. Frattini, “Human osteoclast-poor osteopetrosis with

- hypogammaglobulinemia due to TNFRSF11A (RANK) mutations,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 83, no. 1, pp. 64–76, Jul. 2008.
- [109] J. F. Trembl, Y. Hao, J. E. Stadanlick, and M. P. Cancro, “The BLyS family: toward a molecular understanding of B cell homeostasis,” *Cell Biochem. Biophys.*, vol. 53, no. 1, pp. 1–16, 2009.
- [110] “<https://www.proliasafety.com/help/>.”
- [111] T. D. Rachner, S. Khosla, and L. C. Hofbauer, “Osteoporosis: now and the future,” *Lancet*, vol. 377, no. 9773, pp. 1276–1287, Apr. 2011.
- [112] G. Balan, J. Bauman, S. Bhattacharya, M. Castrodad, D. R. Healy, M. Herr, P. Humphries, S. Jennings, A. S. Kalgutkar, B. Kapinos, V. Khot, K. Lazarra, M. Li, Y. Li, C. Neagu, R. Oliver, D. W. Piotrowski, D. Price, H. Qi, H. A. Simmons, J. Southers, L. Wei, Y. Zhang, and V. M. Paralkar, “The discovery of novel calcium sensing receptor negative allosteric modulators,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 12, pp. 3328–3332, Jun. 2009.
- [113] X. Li, M. S. Ominsky, K. S. Warmington, S. Morony, J. Gong, J. Cao, Y. Gao, V. Shalhoub, B. Tipton, R. Haldankar, Q. Chen, A. Winters, T. Boone, Z. Geng, Q.-T. Niu, H. Z. Ke, P. J. Kostenuik, W. S. Simonet, D. L. Lacey, and C. Paszty, “Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis,” *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 24, no. 4, pp. 578–588, Apr. 2009.
- [114] D. Padhi, G. Jang, B. Stouch, L. Fang, and E. Posvar, “Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody,” *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 26, no. 1, pp. 19–26, Jan. 2011.

# ANNEXE





# AcI'héra

## *Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique*

### **Hélène KAPLON**

Etudiante en 6<sup>ème</sup> année Pharmacie  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

### **Christophe CARNOY**

Maître de conférences  
Service d'Immunologie  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Version 09-2013

# AVANT PROPOS

---

L'idée de ce guide est née de discussions avec les étudiants de la faculté mais surtout lors d'enseignements post-universitaires avec des professionnels qui exprimaient leurs difficultés à appréhender les nouvelles molécules que représentent les anticorps à usage thérapeutique. Le but de ce projet est d'offrir aux personnes intéressées par ces nouvelles approches biothérapeutiques un document de référence qui nous l'espérons, leur sera utile pour leur pratique professionnelle permettra de s'y retrouver dans les différentes molécules maintenant disponibles.

Ont contribué à ce document :

- Hélène Kaplon ([helene.kaplon@gmail.com](mailto:helene.kaplon@gmail.com)), étudiante en 6<sup>ème</sup> année de Pharmacie
- Jérôme Silvain, pharmacien, qui a initié le projet lors d'une thèse de doctorat d'état en Pharmacie
- Christophe Carnoy ([christophe.carnoy@univ-lille2.fr](mailto:christophe.carnoy@univ-lille2.fr)), maître de Conférences en immunologie
- Le service d'immunologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Les sources d'information utilisées dans le document :

- Le site de l'IMGT (<http://www.imgt.org/mAb-DB/index>) correspond à la meilleure source d'information disponible à ce jour sur les anticorps monoclonaux.
- Le vidal (<http://www.evidal.fr>)
- Les sites de l'HAS, l'EMA ainsi que Pubmed

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

5 ASA = 5 amino acide salicylique  
5 FU= 5-Fluorouracile  
6 MP = 6 mercaptopurine  
AcM = Anticorps monoclonal  
ADCC= Cytotoxicité dépendant des anticorps  
AINS = Anti inflammatoire non stéroïdiens  
AJI = Arthrite juvénile idiopathique  
AMM = Autorisation de mise sur le marché  
ANCA = Anticorps antineutrophiles cytoplasmatiques  
antiH = Anti-histaminiques  
ATU = Autorisation temporaire d'utilisation  
AZA = Azathioprine  
B2 = Béta2 bronchodilatateurs  
BHE = Barrière hémato-encéphalique  
C3 = Protéine C3 du complément  
C5 = Protéine C5 du complément  
CAPS = cryopyrin associated periodic syndrome  
CDC = Cytotoxicité dépendante du complément  
CFU-M= *Colony forming unit* – monocytaire  
CI = Contre-indication  
CINCA = Syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire  
CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité  
CPA = Cellule présentatrice d'antigènes  
CSH = Cellules souches hématopoïétiques  
DAMPs= *Damage associated molecular pattern molecules*  
DCI = Dénomination commune internationale  
DMARDs = *Disease-modifying antirheumatic drugs*  
DMLA = Dégénérescence maculaire liée à l'âge  
EGF = *Epidermal growth factor receptor*  
EGFR= Récepteur de l'EGF  
EMA = *European Medicines Agency*  
EpCAM = *Epithelial cell adhesion molecule*  
ErbB2 /HER2 = *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*  
Fab =Fragment se liant à l'antigène  
Fc = Fragment cristallisable  
FCAS = Syndrome familial auto-inflammatoire  
FcγRIII = Récepteur du fragment constant de type III de l'IgG  
FDA = *Food and Drug Administration*  
FOLFOX = Protocole comprenant acide folinique (leucovorin), fluorouracile, oxaliplatine  
Glucoc = Glucocorticoïdes  
HPN = hémoglobininurie paroxystique nocturne  
ICAM1 = Intercellular Adhesion Molecule 1, CD54  
Ig = Immunoglobuline  
IM = Intramusculaire

IV = Intraveineux  
KRAS = *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*  
LcB = Lymphocytes B  
Lc = Lymphocytes  
LEMP = Leuco encéphalopathie multifocale progressive  
LFA1= *Leucocyte function associated antigen 1*  
LFA3 = *Leucocyte function associated antigen 3*  
LNH = Lymphome non hodgkinien  
LcT = Lymphocytes T  
MAPK= *Mitogen activated protein kinase*  
MCP = Membrane cofacteur protéine  
MTX = Méthotrexate  
MWS= Syndrome de Muckle Wells  
NF $\kappa$ B= *Nuclear factor-kappa B*  
NK = *natural killer*  
NLR= *Nod like receptor*  
NLRP3 = *Cryopyrin*  
OBVR = Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne  
OMD = Oedème maculaire diabétique  
OPG = Ostéoprotégérine  
OVCR = Oedème maculaire secondaire à une occlusion de la branche de la veine centrale de la rétine  
PAMPS = *Pathogen-associated molecular patterns*  
PEG = Polyéthylène glycol  
PI3K = Phosphatidylinositol 3-kinase  
PLQ = Plaquettes  
PNN= Polynucléaire neutrophile  
PR = Polyarthrite rhumatoïde  
PSA = *Prostate specific antigen*  
PSMA = Glycoprotéine membranaire spécifique de la prostate  
PUT = Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations  
RANK = *Receptor activator of nuclear factor kappa B*  
RANK-L = Ligand de RANK  
RCP = Réunion de concertation pluridisciplinaire  
RHD = Règles hygiéno-diététiques  
SA=Spondylarthrite ankylosante  
SC = Sous-cutané  
SHU= Syndrome hémolytique et urémique  
SNC = Système nerveux central  
SPECT = *Single-photon emission computed tomography*  
TACE = *TNF- converting enzyme*  
TCR = Récepteur des LcT  
TNF = *Tumor necrosis factor*  
VEGF = *Vascular endothelial growth factor*  
VEGFR = *Vascular endothelial growth factor receptor*  
VO = Voie orale

# TABLE DES MATIERES

---

GENERALITES .....	103
LISTE PAR PATHOLOGIE .....	108
LISTE PAR ISOTYPE .....	115
LISTE PAR CIBLE THERAPEUTIQUE .....	116
CARACTERISTIQUES DES ANTICORPS MONOCLONAUX THERAPEUTIQUES .....	122
Abciximab .....	123
Adalimumab .....	124
Basiliximab .....	125
Bevacizumab .....	126
Brentuximab vedotin .....	127
Canakinumab .....	128
Catumaxomab .....	129
Certolizumab pegol .....	130
Dénosumab .....	131
Eculizumab .....	132
Golimumab .....	133
Ibritumomab .....	134
Infliximab .....	135
Ipilimumab .....	136
Natalizumab .....	137
Ofatumumab .....	138
Omalizumab .....	139
Panitumumab .....	140
Pertuzumab .....	141
Ranibizumab .....	142
Rituximab .....	143
Tocilizumab .....	144
Trastuzumab .....	145
Ustekinumab .....	146
CARACTERISTIQUES DES RECEPTEURS SOLUBLES THERAPEUTIQUES .....	147
Abatacept .....	148
Anakinra .....	149
Belatacept .....	150

Etanercept.....151  
INDEX.....152

# GENERALITES

## Les différents types d'anticorps

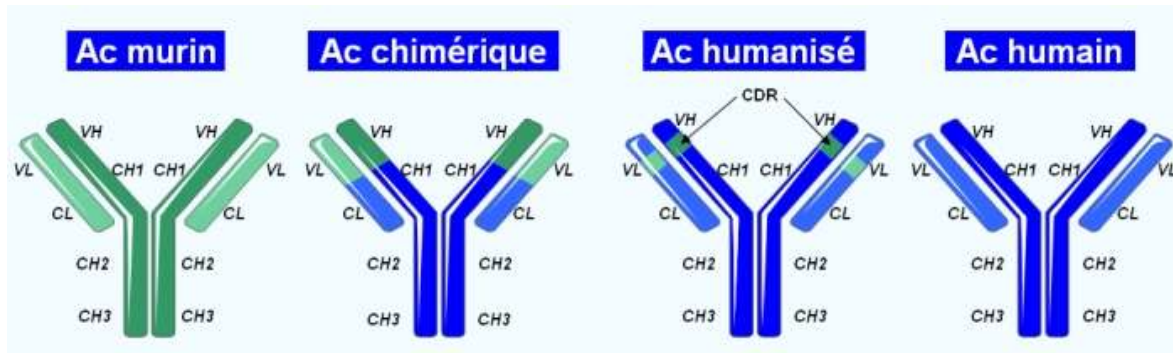


Figure 1 : Les différentes générations d'anticorps monoclonaux

Source : [http://www.masterbiologie.fr/M1\\_web/therap\\_cib/pix/Ac.jpg](http://www.masterbiologie.fr/M1_web/therap_cib/pix/Ac.jpg)

- **Les anticorps murins (suffixe -omab)** sont des anticorps produits chez la souris. Le principal défaut de ces anticorps est la production d'anticorps humains anti-souris (HAMA) lorsqu'ils sont utilisés comme agent thérapeutique chez l'homme. Aujourd'hui leur utilisation est limitée.
- **Les anticorps chimériques (suffixe -ximab)** sont humains à 60%. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sont greffées sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.
- **Les anticorps humanisés (suffixe -zumab)** sont humains à 90%. Des parties hypervariables (CDR) d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine. L'anticorps humanisé est mieux toléré par l'organisme humain car ressemble plus « au soi ». Son efficacité est renforcée car sa demi-vie est plus longue dans l'organisme.
- **Les anticorps humains (suffixe -umab)** sont humains à 100%. Ils ont l'avantage de limiter l'immunogénicité et diminuer le risque de synthèse d'anticorps humains anti-souris retrouvés lorsque des anticorps chimériques et humanisés sont utilisés.

## Fonctions des anticorps

Les anticorps interviennent dans 5 fonctions différentes

- **La neutralisation** : les anticorps permettent de neutraliser les agents du « non soi » tels que les bactéries, les virus, les toxiques. Les IgG permettent une neutralisation systémique alors que les IgA agissent au niveau muqueux. Cette interaction non covalente se fait au travers de liaisons de faible énergie (Van der Waals, liaison hydrogène). Cette neutralisation permet de bloquer les fonctions biologiques de l'antigène puis de faciliter son élimination par des mécanismes effecteurs.
- **L'opsonisation** : Suite à la formation du complexe immun, le fragment Fc des anticorps est reconnu par des récepteurs spécifiques de la région Fc et présents sur les cellules phagocytaires.

- **L'activation du complément :** l'anticorps doit d'abord se fixer sur l'antigène pour découvrir une partie de son fragment Fc, afin de permettre la fixation de la molécule C1q du complément qui activera la voie classique pour détruire les agents du « non soi ». Le système du complément est un ensemble d'une vingtaine de protéines plasmatiques. Ce système agit par une cascade d'activation pour former, au final le complexe d'attaque membranaire (CAM) qui permettra au complément d'avoir une action cytolytique sur la cellule cible.
- **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :** l'anticorps se fixe sur l'antigène, puis via le Fc de l'anticorps, il existe une interaction avec le Fc $\gamma$ RIII des cellules effectrices telles que les polynucléaires neutrophiles, les natural killer (NK), les macrophages ce qui provoque la libération de granzymes (sérine-protéases inductrice d'apoptose), de perforines (formant des « trous » dans la membrane de la cellule cible) et ainsi la lyse de la cellule.
- **L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles par les IgE :** Les IgE présentent la propriété d'être reconnue par les récepteurs de haute affinité (Fc $\epsilon$ RI) présents sur les mastocytes et les basophiles. La fixation de l'antigène (allergène) sur l'IgE provoque très rapidement une dégranulation des cellules effectrices libérant des médiateurs préformés, néoformés. Parmi ces médiateurs on retrouve ceux de l'inflammation tels que la lysoPAF, MBP, ECP et l'histamine qui participe à la formation d'œdème, de prurit et d'inflammation.

### **La fabrication des anticorps monoclonaux**

Les premiers anticorps monoclonaux développés étaient entièrement murins. Ils ont été produits par la technique des hybridomes, qui consiste à immortaliser un lymphocyte B en le fusionnant avec une cellule de myélome murin. Cette technique a été mise au point par Georges Köhler et César Milstein et leur a valu le prix Nobel en 1984 (Figure 2).



Figure 2 : César Milstein (à gauche) et Georges Köhler (à droite)  
Source : <https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images>

### **Obtention des anticorps monoclonaux murins par la technique de Köhler et Milstein**

Cette technique a tout d'abord été utilisée dans l'obtention des anticorps monoclonaux murins. Il s'agit, dans un premier temps, d'immuniser des souris avec un antigène d'intérêt. L'obtention d'une réponse immunitaire sera généralement renforcée à l'aide d'un adjuvant ou d'une protéine carrier si l'antigène est peu immunogène (haptène). Ensuite, les lymphocytes B sont isolés à partir de la rate de l'animal immunisé. Ces lymphocytes B possèdent les enzymes nécessaires à la synthèse de nucléotides : la thymidine kinase (TK) et l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT). Ces cellules produisant des anticorps vont être fusionnées à des cellules de myélome immortelles à l'aide du polyéthylène glycol. Les premières fusions ont été réalisées avec le virus Sendai mais il



s'agit d'un virus toxique pour les animaux. Les cellules de myélome ont la particularité d'être déficientes en TK et HGPRT.

Il existe deux voies d'obtention des nucléotides : la voie « de novo » ainsi que la voie de « sauvetage » utilisant la thymidine kinase et l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase. Lorsque la voie de « novo » est bloquée par l'aminoptérine, la voie de « sauvetage » prend le relai pour la synthèse des nucléotides.

Dans le cas de la technique des hybridomes, les lymphocytes B et les cellules de myélome ont été mis dans un milieu de culture HAT (hypoxanthine, aminoptérine et thymidine). Les lymphocytes B qui n'auront pas fusionné, ne pourront plus faire de synthèse de nucléotides en raison du blocage de la voie de « novo » par l'aminoptérine, mais pourront toujours utiliser la « voie de sauvetage ». Au bout de quelques divisions cellulaires, ces cellules mourront. La mort est également la finalité des cellules de myélome qui n'auront aucune voie pour produire de l'ADN. Les seules cellules qui seront capables de se développer dans le milieu sélectif HAT, seront les lymphocytes B qui ont fusionné avec les cellules de myélome c'est-à-dire les hybridomes.

Une fois les hybridomes sélectionnés, une dilution limite va permettre d'obtenir un hybridome par puits. Ainsi il sera possible dans chaque puits de connaître la spécificité des anticorps produits par l'hybridome en réalisant un ELISA.

Les hybridomes d'intérêt seront ainsi sélectionnés pour être mis en culture. Les anticorps murins produits par ceux-ci seront récupérés dans le surnageant puis purifiés.

### **Obtention des anticorps monoclonaux chimériques**

A partir des hybridomes réalisés chez la souris, l'ARN de l'hybridome produisant des anticorps d'intérêt sera extrait et rétro-transcrit afin d'obtenir l'ADN des régions variables de la chaîne légère et de la chaîne lourde. Ces régions variables vont être amplifiées par PCR (*polymerase chain reaction*) et clonées dans des vecteurs d'expression qui contiennent les parties constantes d'une Ig humaine. Ces constructions chimériques seront transfectées dans des cellules appelées CHO (*chinese hamster ovarian*). On obtient ainsi des anticorps chimériques.

### **Obtention des anticorps monoclonaux humanisés par CDR grafting (3d)**

Comme pour l'obtention des AcM chimériques, l'ADN des régions variables de la chaîne légère et de la chaîne lourde est obtenu à partir de l'ARN de l'hybridome d'intérêt. De plus, il faut identifier les résidus des régions FR (*frameworks*) qui séparent les régions CDR impliquées dans la reconnaissance de l'antigène afin de choisir des FR humaines identiques, avec des longueurs de CDR identiques. Les frameworks ou charpentes sont des régions de l'immunoglobuline très conservées, retrouvées au niveau des parties variables. L'objectif est de maintenir la structure des CDR murins dans des FR humains. Cette technique appelée *CDR grafting* est assez complexe. En effet, le transfert de CDR murines sur des structures conservées humaines, provoque souvent une perte de liaison à l'antigène car certains acides aminés des FR murines sont impliqués dans la conformation des CDR murins ou dans la liaison à l'antigène. Les CDR de chaînes légères et lourdes ont été clonées entre les

régions FR humaines puis cette néo-séquence a été clonée dans des vecteurs de clonage contenant la partie constante d'une IgG humaine. L'anticorps monoclonal humanisé peut être ainsi obtenu.

### **Obtention des anticorps monoclonaux humains**

Trois techniques décrites peuvent permettre l'obtention des anticorps monoclonaux humains.

#### **La première est appelée technique des phage display (a)**

Il s'agit de produire à partir des régions variables de la chaîne légère et lourde une structure appelée scFv (*single chain fragment variable*). Il s'agit d'un domaine VH couplé à un domaine VL par une liaison polypeptidique d'environ 8 acides aminés. Cette technique consiste à exprimer un fragment scFv à la surface d'un bactériophage.

Des scFv de spécificités diverses vont être clonés dans des vecteurs phage avec le gène de la protéine pIII du phage. Après infection de E.Coli avec ces vecteurs, il y a production de phage dans le périplasme des bactéries, où sont formés les ponts disulfures nécessaires au bon *fold*ing des scFv. Les phages ainsi obtenus expriment à leur surface le scFv.

Il faut dès lors, sélectionner les phages à l'aide d'un test ELISA utilisant l'antigène d'intérêt pour fixer les phages contenant le scFv complémentaire. Lors de ce processus appelé *biopanning*, l'ensemble des phages qui ne lient pas l'antigène est éliminé par l'étape du lavage. Ensuite, une élution permet de récupérer ces phages liés. Plusieurs cycles sont à effectuer pour obtenir des phages de très bonne affinité pour l'antigène.

L'ADNc des phages contenant le scFv qui réagit avec l'antigène est ensuite purifié et cloné dans un vecteur contenant la partie constante d'une IgG humaine. Ce vecteur est alors utilisé pour transfecter des cellules mammaliennes CHO, et produire des anticorps monoclonaux humains.

#### **Une autre technique utilisée nécessite des souris transgéniques (b)**

Des souris vont être modifiées par transgénèse pour être incapables de produire des anticorps murins mais pouvant générer des anticorps humains. Dans ces souris Xenomouse®, les gènes codant pour les immunoglobulines de souris ont été remplacés par les gènes d'immunoglobulines humaines.

Dans un premier temps, à partir des cellules embryonnaires de souris, il y a inactivation des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines, ce qui empêche la souris de produire des anticorps murins. Dans un second temps, il faut insérer les gènes humains codant pour l'anticorps humain dans d'autres cellules embryonnaires de souris. La souris pourra ainsi produire à la fois des anticorps humains et murins. Le croisement de ces 2 souris fournit la souris transgénique Xenomouse qui ne pourra produire que des anticorps humains. L'immunisation de ces souris transgéniques suivie de la production d'hybridomes permet d'obtenir des anticorps totalement humains de forte affinité pour l'antigène.

### L'immortalisation de lymphocytes B par l'EBV (c)

La dernière technique nécessite des donneurs volontaires infectés par un virus ou une bactérie. Ces donneurs ont donc développé des anticorps contre le pathogène responsable de son infection. Les lymphocytes B du donneur sont prélevés puis purifiés. Parmi l'ensemble des lymphocytes B, seules les cellules B mémoires (CD22+, IgM-, IgD-, IgA-) sont isolées. Ces cellules sont immortalisées par le virus Epstein Barr car leur durée de vie est assez courte. Les B immortalisées sont clonées par dilution limite et sélectionnées en fonction de leur spécificité. Ainsi on peut récupérer un anticorps monoclonal totalement humain à l'aide de cette technique.

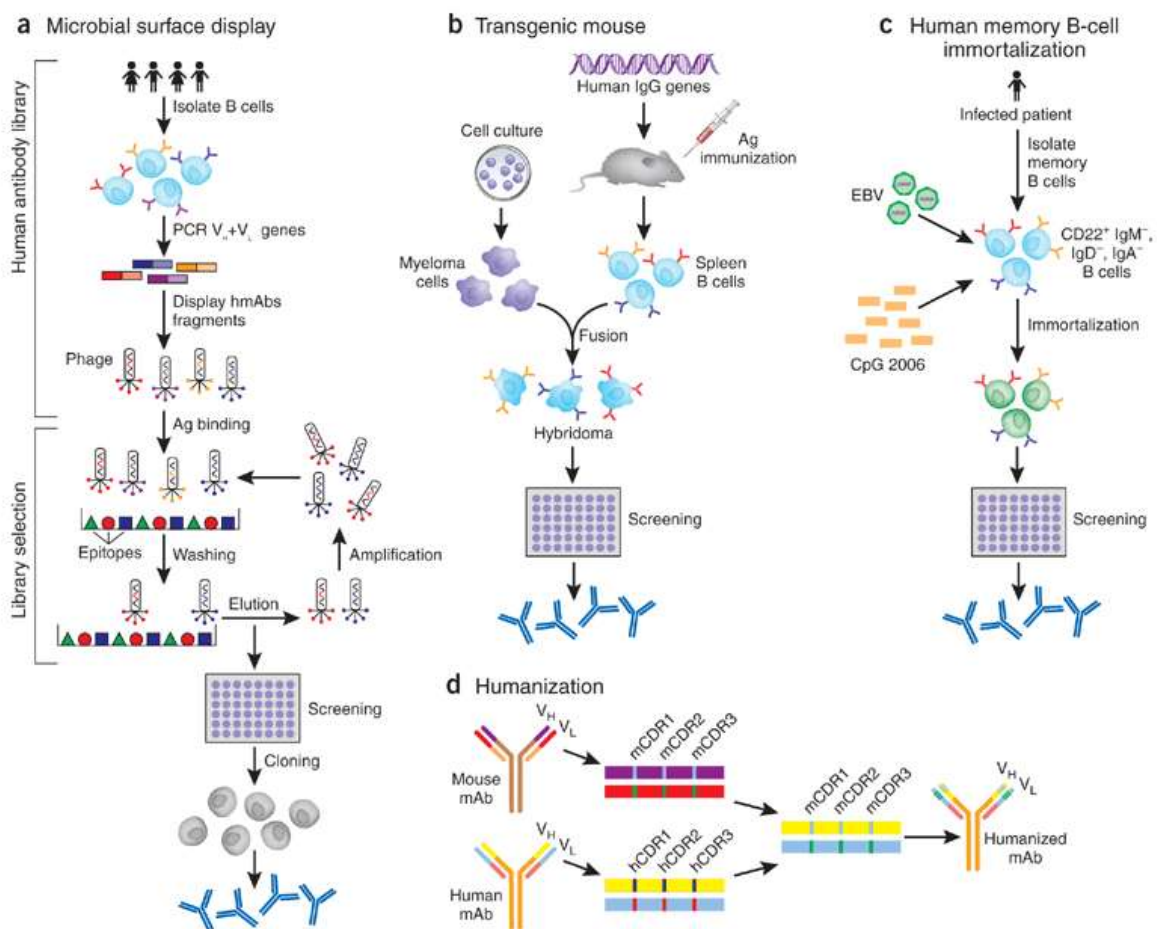


Figure 3 : différentes voies d'obtention d'anticorps monoclonaux

Source : Wayne A Marasco & Jianhua Sui, *Nature Biotechnology* **25**, 1421 - 1434 (2007)

# LISTE PAR PATHOLOGIE

---

## Traitements anti-inflammatoires

### Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie auto-immune inflammatoire qui touche un nombre restreint de la population. Elle se caractérise par une inflammation chronique de la synoviale et entraîne une érosion progressive des os ce qui provoque un handicap et altère la qualité de vie des patients. C'est une maladie qui évolue par poussées. Le traitement vise à contrôler la douleur et l'inflammation, pour ralentir et arrêter la progression de la destruction articulaire.

Adalimumab (Humira®, Truxeda®)

Infliximab (Remicade®)

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Rituximab (Mabthera®)

Etanercept (Enbrel®)

Tocilizumab (Roactemra®)

Golimumab (Simponi®)

### Psoriasis de l'adulte

Le psoriasis de l'adulte est une maladie chronique inflammatoire récurrente qui touche la peau, le cuir chevelu et les articulations. Le psoriasis se manifeste par l'apparition de plaques squameuses. Son étiologie n'est pas encore totalement élucidée mais le psoriasis serait la conséquence d'une surproduction de cytokines pro-inflammatoires. La sévérité du psoriasis en plaques est le plus souvent classée en fonction du pourcentage de la surface corporelle atteinte :

- le psoriasis léger est défini comme affectant moins de 5% de la superficie de la surface du corps
- le psoriasis modéré influe sur 5% à 10%
- le psoriasis sévère est défini comme l'atteinte de plus de 10 % de la superficie de la surface du corps

Les traitements ne sont pas clairement définis.

Adalimumab (Humira®, Truxeda®)

Infliximab (Remicade®)

Etanercept (Enbrel®)

Ustekinumab (Stelara®)

### Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante est une pathologie rhumatismale inflammatoire douloureuse, qui atteint principalement la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques du bassin.

C'est une pathologie qui débute vers l'âge de 26 ans, et qui touche à ratio égal les hommes et les femmes. Les premiers signes de la maladie se caractérisent par des douleurs rachidiennes qui surviennent la nuit, l'existence d'une sensation de raideur au réveil, ou une enthésite (inflammation de l'enthèse). Des locations extra-articulaires peuvent survenir au cours d'une spondylarthrite : les atteintes cutanées (apparition d'un psoriasis), oculaires (uvéites), intestinales (diarrhées) sont fréquentes. Le traitement médicamenteux de 1<sup>ère</sup> intention se compose des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Des traitements de fond, tels que le methotrexate et la sulfasalazine ainsi que les anti-TNF sont utilisés lorsque les AINS ne sont pas suffisamment efficaces. Un traitement non médicamenteux, est tout aussi important, avec la possibilité de recevoir des infiltrations de corticoïdes. De la rééducation est recommandée.

Adalimumab (Humira®, Truxeda®)

Golimumab (Simponi®)

Etanercept (Enbrel®)

Infliximab (Remicade®)

### Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui touche l'intestin de la bouche à l'anus. C'est une maladie qui évolue par poussées. Parmi les principaux symptômes on retrouve des douleurs abdominales, avec de la diarrhée avec ou sans saignement. Très fréquemment viennent s'ajouter une fatigue et une perte de poids. Le traitement vise à contrôler l'inflammation, le maintien de la rémission et la prévention des complications.

Adalimumab (Humira®, Truxeda®)

Infliximab (Remicade®)

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Natalizumab (Tysabri®)

### Rhumatisme psoriasique

L'arthrite psoriasique est une arthrite inflammatoire chronique associée au psoriasis des maladies de la peau. Dans la plupart des cas, le psoriasis précède l'apparition de l'arthrite psoriasique. Dans tous les cas, les symptômes comprennent une douleur et une raideur dans l'articulation touchée et l'enflure.

Adalimumab (Humira®, Truxeda®)

Golimumab (Simponi®)

Etanercept (Enbrel®)

Infliximab (Remicade®)

### Arthrite juvénile idiopathique

L'arthrite juvénile idiopathique est une forme d'arthrite qui touche les enfants de moins de 16 ans. Elle doit durer au moins 6 semaines. Trois sous-types existent dans cette pathologie : la forme pauci- articulaire où moins de 5 articulations sont touchées, la forme poly-articulaire qui affectent 5 articules ou plus, et la forme systémique qui correspond à de l'arthrite avec de la fièvre et des éruptions cutanées. L'objectif des traitements est de diminuer la douleur et l'enflure.

Adalimumab (Humira®, Truxeda®)

Tocilizumab (Roactemra®)

Etanercept (Enbrel®)

### Recto-colite hémorragique

C'est est une maladie intestinale inflammatoire chronique qui se caractérise par une ulcération de la muqueuse, des saignements rectaux, des diarrhées et des douleurs abdominales, et est limitée aux zones du côlon et du rectum, contrairement à la maladie de Crohn. Les symptômes les plus communs de la rectocolite hémorragique sont des douleurs abdominales et une diarrhée sanglante. Le traitement vise à réduire et à maintenir la rémission des symptômes et l'inflammation et la prévention des complications.

Infliximab (Remicade®)

### Sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central qui est à l'origine de la première cause de handicap non traumatique. Cette maladie évolue généralement par poussées, avec récupération d'une partie du déficit neurologique. L'âge moyen de survenue est de 30 ans. Cette pathologie touche 2 fois plus les femmes que les hommes. Chez 85% des patients, la sclérose en plaques commence par une dysfonction neurologique réversible et épisodique, ce qui évoque la forme rémittente-récurrente. Chez 75% de ces patients, la maladie progresse au fil du temps pour se stabiliser avec un handicap irréversible ce qui traduit la forme progressive de la pathologie. Environ 5% des patients déclenchent une sclérose en plaques fulminante, avec apparition rapide d'un handicap sévère. Enfin 10 % des patients diagnostiqués pour une sclérose en plaque, n'évoluent pas. Il s'agit alors d'une sclérose en plaques bénigne

Natalizumab (Tysabri®)

## CAPS

Les CAPS ou « *Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome* » est un terme qui regroupe trois pathologies :

- Le syndrome auto-inflammatoire familial au froid
- Le syndrome de Mückle-Wells
- Le syndrome CINCA : maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal

Ce sont des maladies inflammatoires liées à des mutations dans le gène codant pour la cryopyrine (CIAS1 ou NLRP3) qui active l'inflammasome responsable de la production d'IL-1 $\alpha$  et d'IL-18. Ces pathologies sont caractérisées d'après la HAS, par l'association chez plusieurs membres d'une même famille, de signes cutanés, articulaires, neurosensoriels et neurologiques dans un contexte biologique d'inflammation majeure.

Canakinumab (Ilaris®)

## **Traitements anti-cancéreux**

### **Cancer**

D'après le National Cancer Institute<sup>1</sup>, le terme cancer est utilisé pour les maladies dans lesquelles les cellules anormales se divisent sans contrôle et sont capables d'envahir les tissus sains. Les cellules cancéreuses peuvent se propager par le sang et le système. Il existe plus de 100 types différents de cancer. La plupart sont nommés pour l'organe ou le type cellulaire dans lesquels ils commencent, ainsi, un cancer qui commence dans les mélanocytes de la peau est appelé mélanome.

### Cancer colorectal

Panitumumab (Vectibix®)

Bevacizumab (Avastin®)

### Cancer du poumon

Bevacizumab (Avastin®)

### Cancer du sein

Bevacizumab (Avastin®)

Trastuzumab (Herceptin®)

---

<sup>1</sup> <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>

## Cancer du rein

Bevacizumab (Avastin®)

## Carcinome EpCAM

Catumaxomab (Removab®)

## Mélanome

Ipilimumab (Yervoy®)

## Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie du sang qui est caractérisée par l'accumulation progressive de lymphocytes dans le sang périphérique, la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes. La LLC est une maladie indolente qui n'évolue pas rapidement. Elle représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers. Les patients sont généralement diagnostiqués vers 70 ans. Elle est généralement caractérisée par une fatigue.

Ofatumumab (Arzerra®)

Rituximab (Mabthera®)

## Lymphome non hodgkinien

Le lymphome non hodgkinien est un terme général regroupant les lymphomes indolents et les lymphomes qui s'expriment cliniquement. Le lymphome est une maladie caractérisée par une production excessive de cellules lymphoïdes malignes B ou T. L'étiologie de la pathologie n'est pas connue. L'objectif du traitement est d'améliorer le pronostic des lymphomes agressifs. Les symptômes, non caractéristiques, comprennent de la fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement et sont accompagnés d'une adénopathie et d'une hépato-splénomégalie.

Rituximab (Mabthera®)

## **Traitements de greffe**

La greffe est une transplantation sans anastomose vasculaire d'une partie d'un tissu chez un individu. Si le donneur et le receveur sont deux personnes génétiquement distinctes, on utilise le terme de greffe allogénique. Les rejets de greffe aigus proviennent d'une réaction du système immunitaire contre le greffon. Ce phénomène de rejet peut survenir d'une à plusieurs mois après la transplantation.

Basiliximab (Simulect®)

Belatacept (Nulojix®)



## **Hématologie**

### Hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une maladie chronique clonale rare des cellules souches hématopoïétiques due à l'anomalie du gène codant pour la phosphatidyl inositol glycanse classe A. Cette pathologie, évoluant par poussées, est caractérisée par une anémie hémolytique, une aplasie médullaire et généralement des thromboses. L'hémoglobinurie cause la plupart du temps un ictère qui peut dans certains cas, se terminer par une insuffisance rénale.

Eculizumab (Soliris®)

## **Allergie**

### Asthme

L'asthme est une maladie respiratoire obstructive chronique qui implique l'inflammation des voies respiratoires. L'inflammation chronique est associée à une hyperréactivité bronchique qui conduit à des épisodes récurrents de respiration sifflante, d'essoufflement, d'oppression thoracique et de toux. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que 300 millions de personnes dans le monde souffrent actuellement d'asthme. Par ailleurs, l'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants, conduisant à environ 250.000 décès par an.

Omalizumab (Xolair®)

## **Ophtalmologie**

### La dégénérescence maculaire liée à l'âge

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est une pathologie qui touche les cellules de la macula (zone centrale de la rétine). La macula est une zone importante de l'œil, car elle permet de lire, d'écrire, de visualiser les détails et les couleurs. La DMLA est la première cause de malvoyance et de cécité chez les patients âgés de plus de 50 ans. Selon le classement de l'Inserm, il existe trois types de DMLA : La forme sèche ou atrophique, touchant 1/3 des patients, marquée par une altération progressive des cellules de la macula. La forme humide, dite néo-vasculaire ou exsudative, qui touche 2/3 des patients, liée à une multiplication de vaisseaux anormaux sous la rétine et d'un épaissement de la macula et enfin les maculopathies liées à l'âge, souvent asymptomatiques. Elles sont caractérisées par la présence de précurseurs.

Bevacizumab (Avastin®)

Ranibizumab (Lucentis®)

## **Rhumatologie**

### Ostéoporose

Le remodelage osseux de l'adulte est un équilibre délicat entre la formation osseuse et la résorption. De multiples facteurs, y compris la présence d'hormones, les facteurs de croissance et les cytokines influencent régulent cette homéostasie. L'ostéoporose est une maladie caractérisée par diminution de la masse osseuse, détérioration de la microarchitecture du squelette et la solidité des os avec facultés affaiblies qui résulte de l'augmentation de la résorption osseuse par rapport à la formation osseuse.

Dénosumab (Prolia®)

# LISTE PAR ISOTYPE

---

Le choix de l'isotype est important à considérer lorsque l'on veut utiliser l'AcM en thérapeutique. Les propriétés structurales des différents isotypes vont avoir un impact sur les propriétés effectrices de l'anticorps. Ainsi, l'IgG1 sera utilisée lorsque l'ADCC et la CDC seront recherchées tandis que l'IgG2 sera préférée lorsque l'on voudra privilégier la neutralisation. D'autres isotypes d'IgG existent (IgG3 et IgG4) mais ils ne sont pas retrouvés dans les molécules utilisées en thérapeutique, excepté pour le natalizumab (IgG4).

## ***IgG1***

Adalimumab (Humira®, Truxeda®)	Ipilimumab (Yervoy®)
Basiliximab (Simulect®)	Ofatumumab (Arzerra®)
Bevacizumab (Avastin®)	Omalizumab (Xolair®)
Brentuximab Vedotin (Adcetris®)	Pertuzumab (Perjeta®)
Canakinumab (Ilaris®)	Rituximab (Mabthera®)
<sup>128</sup> Golimumab (Simponi®)	Tocilizumab (Roactemra®)
Ibritumomab (Zevalin®)	Trastuzumab (Herceptin®)
Infliximab (Remicade®)	Ustekinumab (Stelara®)

## ***IgG2***

Dénosumab (Prolia®)	Panitumumab (Vectibix®)
Catumaxomab (Removab®)	

## ***IgG4***

Natalizumab (Tysabri®)

## ***IgG2/4***

Eculizumab (Soliris®)

# LISTE PAR CIBLE THERAPEUTIQUE

---

## Tumor Necrosis Factor/ TNFR

Le *tumor necrosis factor* (TNF) une cytokine pro-inflammatoire multifonctionnelle principalement sécrétée par les macrophages sous forme trimérique. Elle est impliquée dans la régulation d'un large éventail de processus biologiques incluant la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose, le métabolisme des lipides et la coagulation. Le TNF possède 2 récepteurs, le TNFR1 (p55, CD120a) et le TNFR2 (p75, CD120b).

**Pour en savoir plus sur la cible** : Tracey, D et al., Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review, 2008, *Pharmacology & therapeutics* ; 117 :244-279

Adalimumab (Humira®), Truxeda®)

Golimumab (Simponi®)

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Infliximab (Remicade®)

Etanercept (Enbrel®)

## Interleukine

IL-1 $\beta$

L'IL-1, l'IL-18 et l'IL-33 appartiennent à la même famille de cytokine pro-inflammatoire. L'IL-1 $\beta$  est produite sous forme de précurseur par les monocytes, macrophages et neutrophiles puis se trouve sous sa forme active après protéolyse par la caspase 1 dans la cadre de l'inflammasome. Cette cytokine est un médiateur important de la réponse inflammatoire, et est impliquée dans de nombreuses activités cellulaires, y compris la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Arend W.Pet al., IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines, 2008, *Immunol Rev* ; 223 :20-38.

Canakinumab (Ilaris®)

Anakinra (Kineret®)

## IL-2R

L'interleukine-2 (IL-2) est une cytokine produite par les cellules T, qui régule la croissance et la différenciation des LcT et LcB. Le récepteur de l'IL-2 (IL-2R) est constitué de 3 sous-unités : la chaîne  $\alpha$  (CD25), la chaîne  $\beta$  (CD122) et la chaîne  $\gamma$  (CD132) commune aux récepteurs à l'IL-4, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 et l'IL-21. Seule la chaîne  $\alpha$  est spécifique de l'IL-2. Le basiliximab cible le CD25 et bloque ainsi la fixation de l'IL-2 à son récepteur. Le daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>) qui reconnaît également de CD25 n'est plus commercialisé depuis 2009.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Liao, W et al., Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy, 2013, *Immunity*; 38:13-25.

### Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>)

## IL-6R

IL-6 est une cytokine pléiotrope qui permet la différenciation des cellules B, la stimulation de la thrombopoïèse et la régulation de la résorption osseuse et qui joue un rôle dans l'inflammation. Ainsi les taux élevés d'IL-6 sont observés dans des maladies inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde. Le récepteur de l'IL-6 (IL6-R), est un récepteur de basse affinité dépourvu d'activité de transduction. Lorsque l'IL-6R a fixé l'IL-6 une homodimérisation de la gp130 est induite et la transduction du signal peut avoir lieu. Il existe aussi une forme soluble de l'IL-6R qui est ciblée par le tocilizumab comme la forme membranaire.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Mihara M et al., IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions, 2012, *Clin Sci*; 122 :143-159.

### Tocilizumab (Roactemra<sup>®</sup>)

## IL-12 & IL-23

L'IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques qui appartiennent à la famille de l'IL-12 qui regroupe également l'IL-27 et l'IL-35. L'IL-12 et IL-23 partagent la sous unité p40 qui est la cible de l'ustékinumab. Elles ont aussi en commun la sous unité IL12R $\beta$ 1 de leur récepteur. La fixation de ces cytokines sur leur récepteur induit une signalisation dépendante de STAT4 pour l'IL12 et de STAT3 et 4 pour l'IL-23. L'IL-12 et l'IL-23 sont des cytokines proinflammatoires produites par les cellules dendritiques, les macrophages en réponse à des pathogènes. L'IL-12 induit la production d'IFN $\gamma$  par les LcT Th1 tandis que l'IL-23 joue un rôle clé dans le développement des LcT de type Th17.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Vignali et al., IL-12 family cytokines: immunological playmakers, 2012, *Nat Immunol*; 13:722-728.

### Ustekinumab (Stelara<sup>®</sup>)

## Facteur de croissance

### VEGF

Le VEGF est une glycoprotéine homodimérique qui agit spécifiquement sur les cellules endothéliales. Il s'agit du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Parmi ses fonctions principales, on retrouve un rôle dans l'angiogénèse, la vasculogénèse. Lors du processus tumoral, non seulement la plupart des cellules cancéreuses sur-expriment le VEGF et les cellules endothéliales des vaisseaux adjacents sur-expriment les récepteurs VEGFR1 et VEGFR2, cibles du VEGF. Ainsi, le VEGF stimule la néo-vascularisation des tumeurs, permettant à celles-ci de satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments. C'est pourquoi, le VEGF peut être une cible intéressante dans l'inhibition du développement des tumeurs.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Shinkaruk S et al., Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy, 2003, *Curr Med Chem Anticancer Agents* ; 3:95-117

Bevacizumab (Avastin®)

Ranibizumab (Lucentis®)

### HER-2, ErbB-2

HER2 est un membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR). C'est une protéine qui ne possède pas de ligand connu. Cependant, HER2 peut facilement, de par sa conformation « ouverte » se dimériser avec d'autres HER formant, soit des homo-dimères (HER2-HER2), soit des hétéro-dimères (HER2/HER1-3-4). Cette dimérisation active des voies de signalisation en aval impliquant la partie tyrosine kinase de HER2. Une cellule normale possède 2 copies de HER2, mais environ 18-20% des cancers du sein ont une amplification et/ou surexpression de ce gène. Cette amplification et/ou surexpression est associée à une prolifération plus rapide et une survie globale plus faible.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Perez EA et al., HER2 testing: Current status and future directions, 2013, *Cancer Treat Rev* ; S0305-7372(13)00190-4

Trastuzumab (Herceptin®)

Pertuzumab (Perjeta®)

### ErbB-1

HER1, aussi appelé ErbB1 et EGFR appartient à la famille des Récepteurs de Tyrosine kinase. L'EGFR est le 1<sup>er</sup> récepteur à avoir été identifié et cloné. Il est codé par un proto-oncogène ERbB1. EGFR est une protéine de surface cellulaire qui se lie au facteur de croissance épidermique (EGF). Cette interaction provoque la dimérisation du récepteur et l'autophosphorylation des tyrosines de EGFR conduisant à une prolifération cellulaire.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Sarup J et al., Human epidermal growth factor receptor (HER-1:HER-3) Fc-mediated heterodimer has broad antiproliferative activity in vitro and in human tumor xenografts, 2008, *Mol Cancer Ther* ; 7:3223-36

Panitumumab (Vectibix®)

## CD (cluster de différenciation)

### CD20

La molécule CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire de 35/37 kDa exprimée à la surface des cellules B depuis un stade précoce de leur maturation et jusqu'au stade plasmocyte. L'antigène CD20 est présent à la surface d'environ 90 % des lymphomes des cellules B, ainsi qu'à la surface d'autres tumeurs lymphoïdes issues des cellules B. Le ligand physiologique et exacte fonction biologique du CD20 est actuellement inconnu. Le CD20 agirait comme un canal calcique et régulerait les premières étapes de l'activation des lymphocytes B.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Peter Boross, Jeanette H W Leusen, 2012, *Am J Cancer Res* ; 2:676–690

Ibritumomab (Zevalin®)

Rituximab (Mabthera®)

### CD3/ EpCAM

Le CD3 est exprimé sur les lymphocytes T matures au sein du récepteur du lymphocyte T. C'est un complexe protéique formé par 4 chaînes ( $\delta, \epsilon, \zeta, \gamma$ ). Le CD3 s'associe aux 2 chaînes du TCR (Récepteur des LcT) TCR $\alpha$  et TCR $\beta$  pour former le complexe TCR-CD3. Les antigènes sont reconnus par le TCR et la transduction du signal du TCR se fait par CD3.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Feito MJ et al., The TCR/CD3 complex: molecular interactions in a changing structure, 2002, *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* ; 50:263-72

*Epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM), aussi appelé 17A-1 est un antigène exprimé sur la plupart des cellules épithéliales normales et des carcinomes gastro-intestinaux. Il est codé par le gène EpCAM. Les cellules du tissu nerveux, musculaire et les cellules mésothéliales n'expriment pas EpCAM. EpCAM est donc un marqueur approprié pour faire la distinction entre le mésothéliome et les cellules cancéreuses.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Schnell U et al., EpCAM: structure and function in health and disease, 2013, *Biochim Biophys Acta* ; 1828:1989-2001

Catumaxomab (Removab®)

### CD80/86

Ce sont des molécules de co-stimulation qui interviennent lors de l'activation des LcT. Cette activation comprend 3 signaux : la reconnaissance de l'antigène, l'interaction du CD28 (présent à la surface d'un lymphocyte) avec ses ligands (CD80/CD86 exprimé sur les cellules présentatrices d'antigènes) et le signal cytokinique. Tout ceci permet aux lymphocytes de s'activer complètement et de proliférer. Si cette costimulation manque à l'appel, les Lymphocytes T qui reconnaissent l'antigène sont en anergie et ne peuvent pas s'activer.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Slavik JM et al., CD28/CTLA-4 and CD80/CD86 families: signaling and function, 1999, *Immunol Res* ; 19:1-24

Belatacept (Nulojix®)

## Autres

### VCAM

VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) est le ligand des intégrines  $\alpha 4\beta 1$  (=VLA-4) exprimé sur les LcT. Lors de l'inflammation, VCAM est régulée positivement sur les cellules endothéliales. VCAM est une protéine transmembranaire des cellules endothéliales vasculaires permettant l'adhérence des leucocytes sanguins par interaction entre VCAM et VLA-4 (intégrine des leucocytes). Limiter l'interaction VCAM/VLA-4 permet de diminuer le phénomène de diapédèse au niveau des sites d'inflammation chronique du SNC.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Yusuf-Makagiansar H et al., Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases, 2002, *Med Res Rev* ; 22:146-67

### Natalizumab (Tysabri®)

### IgE

Les immunoglobulines de type E (IgE) sont impliquées dans la réponse anti-Helminthes et dans l'hypersensibilité de type 1. Les taux sériques d'IgE sont très faibles (0,1 - 0,4  $\mu\text{g/ml}$ ), même chez les personnes gravement allergiques et la demi-vie dans le sérum est courte (2-3 jours). En revanche, les IgE sont essentiellement retrouvées à la surface des mastocytes et des basophiles fixées sur le récepteur  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$  de haute affinité. Lorsqu'un allergène se fixe sur les IgE et forment un pontage entre les immunoglobulines, une dégranulation des cellules se produit libérant ainsi de nombreux médiateurs de l'inflammation.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Oliver T. Burton et al., Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases, 2011, *Immunol Rev* ; 242 :128-143

### Omalizumab (Xolair®)

### C5

Cette protéine est la cinquième composante du complément qui joue un rôle important dans les processus inflammatoires. Cette protéine est constituée de chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et de  $\beta$  liées par un pont disulfure.

Un peptide d'activation, C5a, qui est une anaphylatoxine possédant une puissante activité chimiotactique et spasmogène, provient du clivage d'une chaîne polypeptidique  $\alpha$  par une convertase. Le produit macromoléculaire C5b clivé peut former un complexe avec le composant du complément C6, à la base pour la formation du complexe d'attaque membranaire, permettant la lyse des cellules pathogènes.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Ricklin D et al., Complement targeted therapeutics, 2007, *Nat Biotechnol* ; 25 :1265-75

### Eculizumab (Soliris®)



## CTLA-4

CTLA-4 (CD152) est un membre de la superfamille des immunoglobulines présent à la surface des LcT qui se fixe sur les molécules CD80 et CD86 et émet un signal d'inhibition pour les cellules T. Des mutations dans le gène codant CTLA-4 ont été associées au diabète sucré insulino-dépendant, la maladie de Graves, la thyroïdite de Hashimoto, la maladie coeliaque, lupus érythémateux disséminé, de la thyroïde associée à l'orbitopathie, et à d'autres maladies auto-immunes.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Shah KV et al., CTLA-4 is a direct target of Wnt/beta-catenin signaling and is expressed in human melanoma tumors, 2008, *J Invest Dermatol* ; 128:2870-9

## Ipilimumab (Yervoy®)

## RANK-L

RANK-L (OPGL, TRANCE, ODF, TNFSF11) est une cytokine de la superfamille du facteur de nécrose tumorale (TNF), qui est un ligand pour l'ostéoprotégérine (OPG) et fonctionne comme un facteur déterminant pour l'activation et la différenciation des ostéoclastes. RANK-L, ligand de RANK, est une protéine transmembranaire homotrimétrique appartenant à la superfamille des récepteurs du TNF. Lors de l'inflammation des articulations, il est sécrété par les LcT activés et exprimé par les cellules synoviales. RANK-L induit l'activation des ostéoclastes.

**Pour en savoir plus sur la cible** : Leibbrandt A et al., RANK(L) as a key target for controlling bone loss, 2009, *Adv Exp Med Biol* ; 647:130-45

## Denosumab (Prolia®)

# CARACTERISTIQUES DES ANTICORPS MONOCLONAUX THERAPEUTIQUES

---

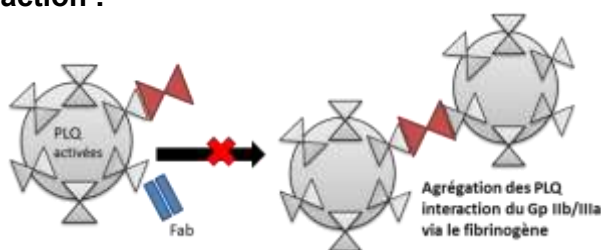
(Liste alphabétique)

# Abciximab



<http://www.boneandspine.com>

- **Nom Commun** : Reopro ®
- **Isotype** : fragment Fab d'un anticorps monoclonal chimérique 7E3
- **AcM chimérique**
- **Cible** : GP IIb/IIIa
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : EMA / FDA 1994
- **Laboratoires** : Centocor B.V / Lilly France
- **Indications** : utilisé en complément de l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique dans les interventions coronariennes percutanées et pour la prévention et dans l'angor instable, réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel
- **Prix indicatif 2012** :
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : La dose de Réopro® recommandée est de 0,25 mg/kg en bolus intraveineux, suivi immédiatement après d'une perfusion intraveineuse continue de 0,125 µg/kg/min (jusqu'à un maximum de 10 µg/min). Pour la stabilisation de l'angor instable, le bolus suivi de la perfusion doit être administré 24 heures avant l'éventuelle intervention et la perfusion doit s'achever 12 heures après l'intervention. Pour la prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée et qui ne sont pas alors sous perfusion de Réopro, le bolus doit être administré 10 à 60 minutes avant l'intervention et suivi d'une perfusion de 12 heures.
- **Mécanisme d'action** :



L'abciximab inhibe l'agrégation plaquettaire en empêchant la liaison du fibrinogène, du facteur Willebrand aux récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes actives. C'est un antagoniste de ces récepteurs. Le but de cet anticorps est de lutter contre la formation de la plaque d'athérome d'abord formée par un amas de plaquettes, qui devient fibrinocruorique pour aboutir à l'occlusion coronaire. Lorsque la plaque d'athérome se fissure, il existe un phénomène de thrombose provoquant IDM, Angor.

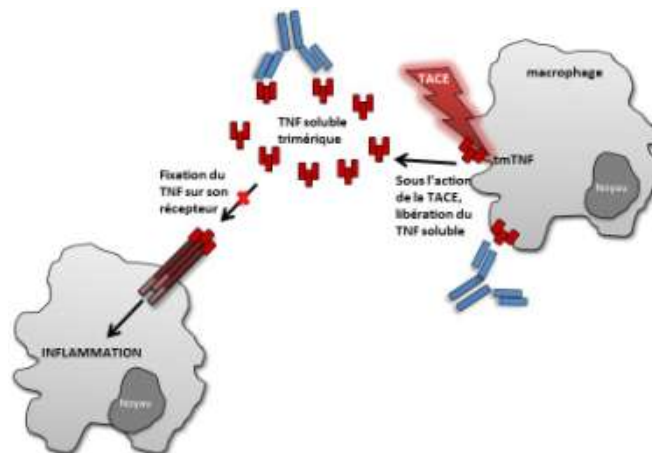
- **Principales références** :
  - Suzuki K et al., Comparative studies of a humanized anti-glycoprotein IIb/IIIa monoclonal antibody, YM337, and abciximab on in vitro antiplatelet effect and binding properties, 2002, *Biol Pharm Bull* ; 25:1006-12
  - Thiele H, et al., Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial, 2012, *Lancet* ; 379:923-31

# Adalimumab



<http://www.medicalook.com/reviews/Humira.jpg>

- **Nom Commun** : Humira®, Trudexa®
- **Isotype** : IgG1k
- **AcM humain**
- **Cible** : TNF (tumor necrosis factor) soluble et membranaire
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : FDA 2002 / EMA 2003 – extension 2008 pour l'arthrite juvénile idiopathique
- **Laboratoires** : Abbott Laboratoire / Cambridge Antibody Technology
- **Indications** : Polyarthrite rhumatoïde, Psoriasis de l'adulte, Spondylarthrite ankylosante Maladie de Crohn, Rhumatisme psoriasique, Arthrite juvénile idiopathique
- **Prix indicatif 2012** : 1025,92€ pour 2 seringues ou stylos de 40 mg chacune
- **Usage** : prescription initiale hospitalière annuelle
- **Posologies** : Pour la polyarthrite, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et l'arthrite juvénile idiopathique 40 mg/2 semaines. Pour le psoriasis 80 mg d'emblée puis 40 mg/2 semaines dès la semaine 1. Pour la maladie de Crohn 80 mg d'emblée puis 40 mg à la semaine 2 et en entretien 40 mg/2 semaines.
- **Mécanisme d'action** :



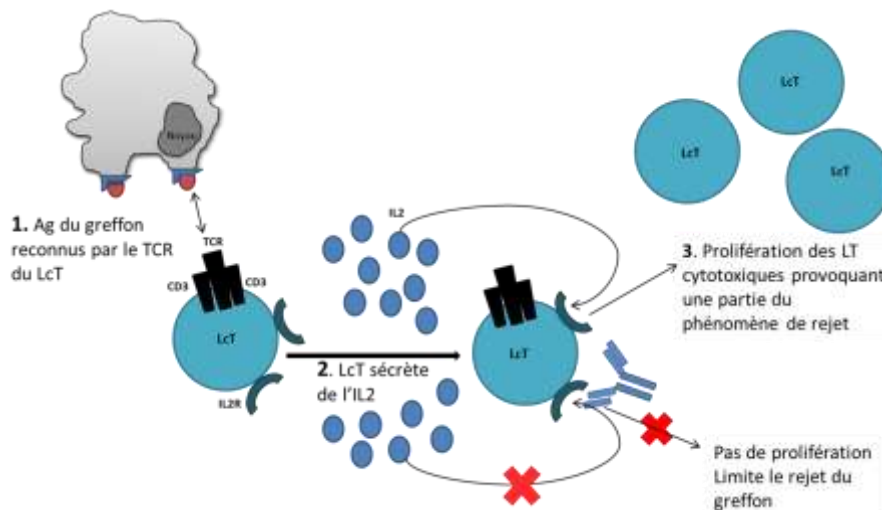
L'adalimumab bloque le TNF trimérique soluble et membranaire, ce qui empêche l'interaction avec les récepteurs p55 (TNFR1) et p75 (TNFR2) situés à la surface cellulaire, qui aurait permis l'activation de la voie NF- $\kappa$ B avec synthèse de cytokines pro-inflammatoires. La cascade inflammatoire est ainsi bloquée : diminution de l'expression de molécules d'adhésion diminuant ainsi le processus de diapédèse, et de recrutements de macrophages, lymphocytes et neutrophiles.

- **Principales références** :
  - Sandborn WJ et al., Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis, 2012 , *Gastroenterology* ; 142:257-65
  - BeukelmanT et al., American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis, 2011, *Arthritis Care Res* ; 63:465-82

# Basiliximab



- **Nom Commun** : Simulect®
- **Isotype** : IgG1k
- **AcM chimérique**
- **Cible**: CD25, sous unité  $\alpha$  du récepteur à l'interleukine 2
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 1998 / EMA 1998
- **Laboratoire** : Novartis pharmaceuticals Corp
- **Indication** : prévention du rejet aigu de greffe après transplantation rénale allogénique
- **Prix indicatif 2012** :
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : pour les adultes, 20 mg administrés dans les 2h qui précèdent la transplantation, puis 20 mg 4 jours après la transplantation
- **Mécanisme d'action** :



Lors de la reconnaissance du greffon par l'hôte une importante production d'IL2 est observée. L'IL2 provoque une prolifération des LT cytotoxiques, et une sécrétion d'IL3, d'IL4 et d'IFN $\gamma$  provoquant une inflammation, causant le rejet. Le basiliximab se fixe sur la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL2 (CD25) et bloque ainsi la fixation de l'IL2 à son récepteur. Le basiliximab est donc utilisé en prévention du rejet aigu. Il inhibe l'activité des récepteurs à IL2 pendant 4 à 6 semaines.

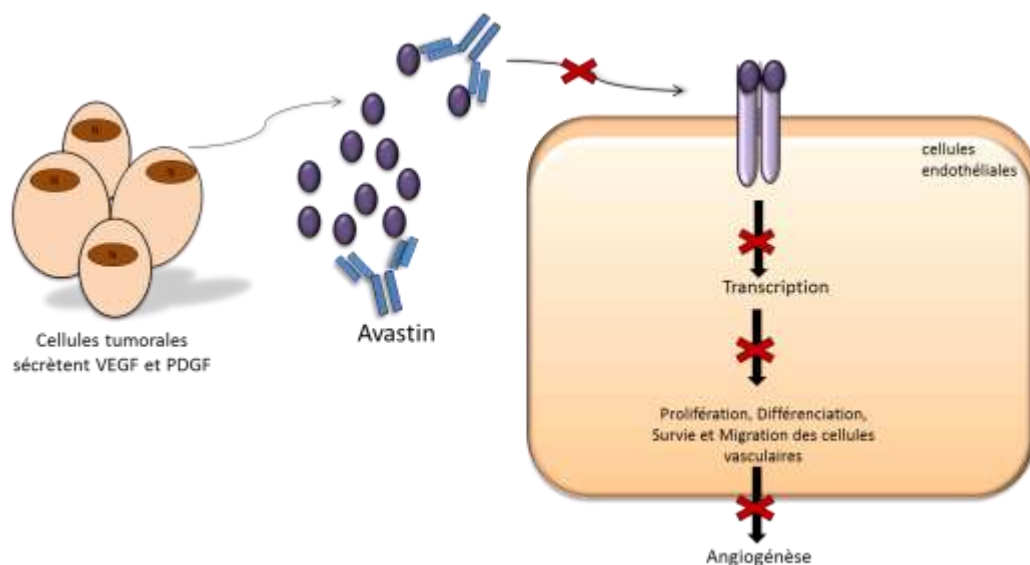
- **Principales références** :
  - Alvarez Castro AM et al., Basiliximab in the treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation, 2012, *Gastroenterol Hepatol* ; 35:649-51
  - Gennarini A et al., Perioperative Minimal Induction Therapy, 2012, *J Transplant* ; 2012:426042

## Bevacizumab



[http://topnews.net.nz/images/Avastin\\_1.jpg](http://topnews.net.nz/images/Avastin_1.jpg)

- **Nom Commun** : Avastin®
- **Isotype** : IgG1
- **AcM humanisé**
- **Cible**: VEGF (vascular endothelial growth factor)
- **Mode d'administration** : IV perfusion de 90 min, pas en bolus
- **Date d'AMM** : FDA : 2004 – extension pour cancer colorectal métastatique et cancer du poumon non squameux 2006 / EMA : 2005
- **Laboratoire** : Genentech / Roche
- **Indications** : cancer colorectal métastatique, cancer du poumon non squameux, cancer du sein métastatique, cancer du rein avancé et/ou métastatique, cancer épithélial de l'ovaire **hors AMM** : DMLA
- **Prix indicatif 2012** : flacon de 16 ml (400 mg): 1178, 47 euros
- **Usage**: réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines
- **Mécanisme d'action** :



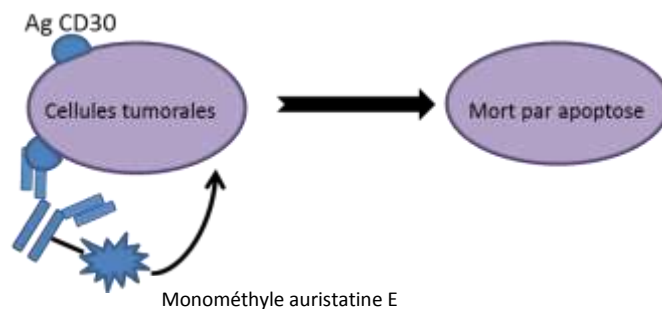
Le bevacizumab se lie sélectivement au VEGF humain et neutralise l'activité biologique par inhibition de la liaison du VEGF à son récepteur, situé à la surface des cellules endothéliales. Cette neutralisation permet de réduire la vascularisation des tumeurs et de diminuer l'angiogenèse.

- **Principales références** :
  - Harry D. Bear et al., Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer, 2012, *N Engl J Med* ; 366: 310–320
  - The CATT Research Group, Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration, 2011, *N Engl J Med* ; 364: 1897–1908

## Brentuximab vedotin



- **Nom Commun** : Adcetris ®
- **Isotype** : IgG1 conjugué à un agent anti néoplasique (monométhyle auristat
- **AcM humanisé**
- **Cible**: CD 30
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : EMA 2012 / FDA 2012
- **Laboratoires** : Takeda
- **Indications** : Lymphome de Hodgkin (LH) CD30 positif, lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), CD30 positif
- **Prix indicatif 2012**:
- **Usage**: réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : 1,8 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines. Le traitement sera poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.
- **Mécanisme d'action** :



Le brentuximab vedotin est un anticorps conjugué à un agent cytotoxique (monométhyle auristatine E) qui induit la mort par apoptose des cellules tumorales exprimant le CD30. Lorsque le brentuximab vedotin se lie à l'antigène CD30 présent à la surface des cellules tumorales, le complexe anticorps conjugué avec CD30 est alors internalisé et acheminé vers les lysosomes. A l'intérieur de la cellule, l'agent antinéoplasique est libéré de l'anticorps par clivage protéolytique et va interférer avec le cycle cellulaire des cellules cancéreuses en désorganisant le réseau des microtubules par liaison à la tubuline.

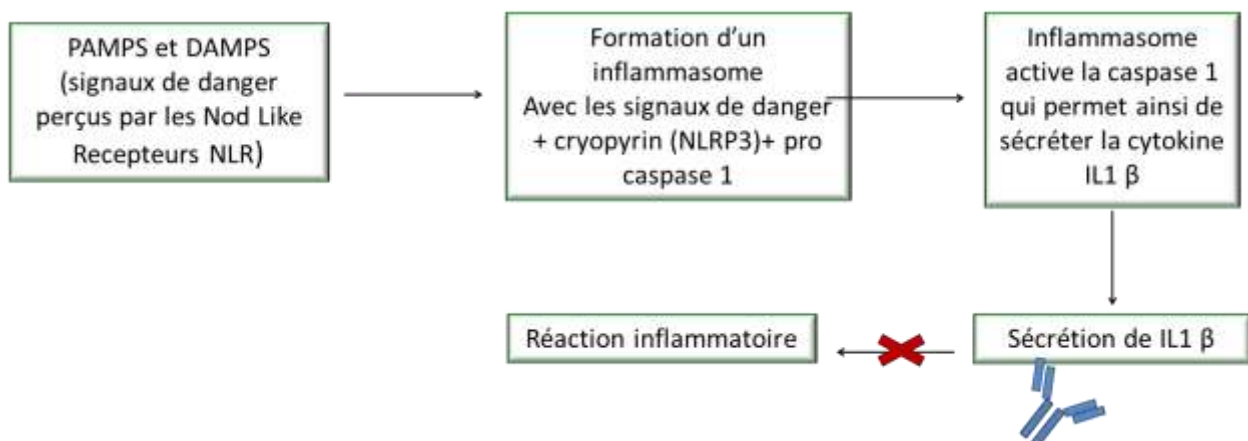
- **Principales références** :
  - Younes A et al., Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas, 2010, *N Engl J Med*; 363:1812-21
  - Minich SS et al., Brentuximab vedotin: a new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma, 2012, *Ann Pharmacother* ; 46:377-83

# Canakinumab



<http://www.medscape.com/features/slideshow/acr2011>

- **Nom Commun** : Ilaris ®
- **Isotype** : IgG1
- **AcM humain**
- **Cible**: IL1 $\beta$  (interleukine 1 $\beta$ )
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : FDA 2009 / EMA 2009
- **Laboratoire** : Novartis Pharmaceuticals Corp
- **Indications** : CAPS (syndrome périodique associé à la cryopyrine) comprenant : le syndrome de Muckle-Wells (MWS), le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID), les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS)
- **Prix indicatif 2012**: 11945,98 euros le flacon de 150 mg
- **Usage** : prescription initiale hospitalière
- **Posologie** : 150 mg chez les patients pesant plus de 40 kg et de 2mg/kg chez les patients pesant entre 15 et 40 kg.
- **Mécanisme d'action** :



Le CAPS est associé à des mutations du gène *CIAS1* codant pour la cryopyrine (inflammasome), qui régule la production d'IL1 $\beta$  via la caspase 1 et intervient dans le contrôle de l'immunité innée. Chez les patients atteints de CAPS, une production continue d'IL1 $\beta$  est observée induisant une situation d'auto-inflammation. Le canakinumab est le premier traitement autorisé pour les malades atteints de CAPS. En liant l'IL1 $\beta$ , il permet de contrer l'amplification de l'inflammation.

- **Principales références** :
  - Kuemmerle-Deschner et al., Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 $\beta$  mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), 2011, *Arthritis Res Ther* ; 13:R34
  - Koné-Paut I et al., Targeting interleukin-1 $\beta$  in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn?, 2012, *Autoimmun Rev* ; 12:77-80

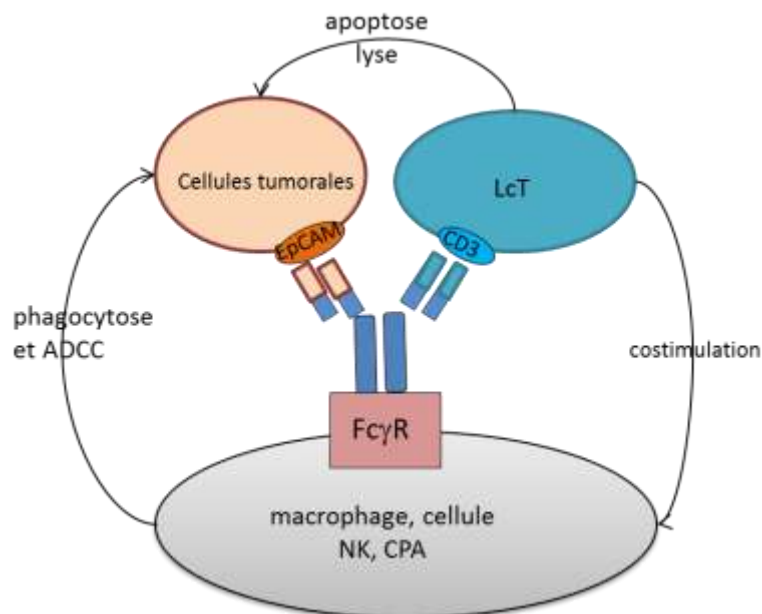


# Catumaxomab



<http://cached.imagescaler>

- **Nom Commun** : Removab ®
- **Isotype** : IgG2
- **AcM hybride rat/souris**
- **Cible**: EpCAM et CD3
- **Mode d'administration** : intrapéritonéale
- **Date d'AMM** : FDA 2009 / EMA 2009
- **Laboratoire** : Fresenius Biotech GmbH
- **Indications** : ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCAM-positifs
- **Prix indicatif 2012** :
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : L'administration du catumaxomab doit être réalisée en quatre perfusions intrapéritonéales : 10 µg au J0, 20 µg J3, 50 µg J7 et 150 µg au J10
- **Mécanisme d'action** :



Le catumaxomab est un anticorps ayant 3 fonctions : il fixe les cellules tumorales d'un côté de son paratope via l'EpCAM, et les LcT de l'autre côté par reconnaissance du CD3, et peut également se fixer sur des cellules immunitaires via le FcγR. Ainsi, il permet à ces 3 types de cellules d'être à proximité les unes des autres, permettant ainsi la mort des cellules tumorales par ADCC, CDC.

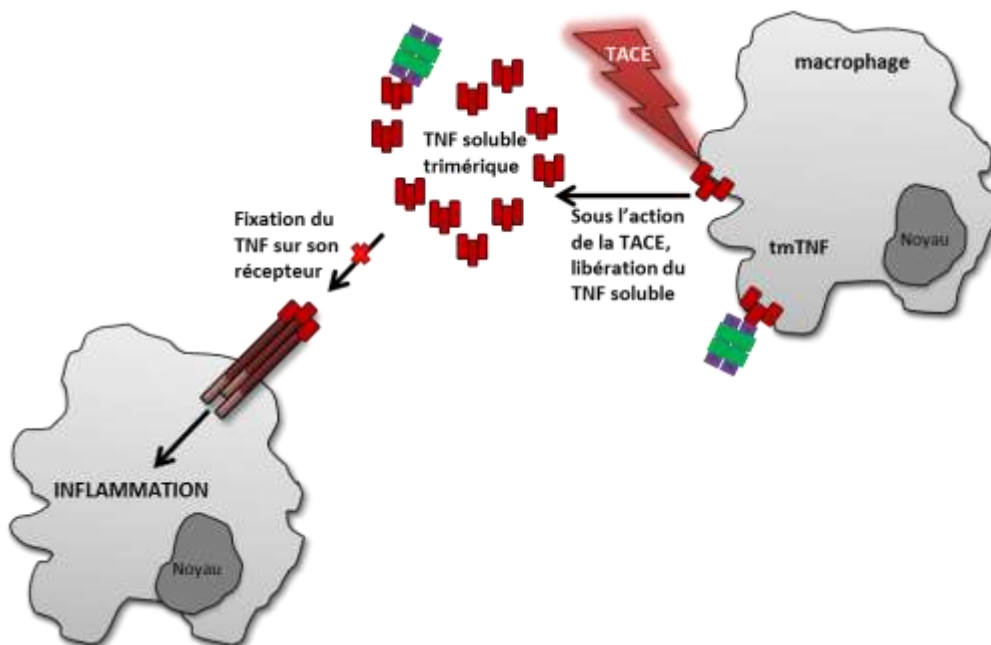
- **Principales références** :
  - Seimetz D et al., Novel monoclonal antibodies for cancer treatment: the trifunctional antibody catumaxomab (removab), 2011, *J Cancer* ; 2:309-16
  - Heiss MM et al., The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial, 2010, *Int J Cancer* ; 127:2209-21

## Certolizumab pegol



[http://www.creakyjoints.org/images/cimzia\\_injector01.jpg](http://www.creakyjoints.org/images/cimzia_injector01.jpg)

- **Nom Commun** : Cimzia ®
- **Type** : fragment (Fab)<sub>2</sub> humanisé couplé au polyéthylène glycol (PEG)
- **Cible**: TNF (tumor necrosis factor) soluble et transmembranaire
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : FDA 2008 / EMA 2009
- **Laboratoires** : Celltech, UCB
- **Indications** : Polyarthrite rhumatoïde active (FDA & EMA), Maladie de Crohn (FDA)
- **Prix indicatif 2012** : 867,97 euros (boîte de 2 seringues de 1 ml soit 200 mg)
- **Usage** : prescription initiale hospitalière annuelle
- **Posologies** : 2 injections de 200 mg aux semaines 0,2,4, suivies d'une dose d'entretien de 200 mg/2 semaines.
- **Mécanisme d'action** :



Le certolizumab est composé de 1 fragment F(ab)<sub>2</sub> chacun lié à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa. Le PEG augmente la  $\frac{1}{2}$  vie du fragment F(ab)<sub>2</sub>. Il fixe et neutralise le TNF soluble et transmembranaire. N'ayant pas de fragment Fc, il ne peut pas activer la CDC ni l'ADCC.

- **Principales références** :
  - Lang L et al., FDA approves Cimzia to treat Crohn's disease, 2008, *Gastroenterology* ; 134:1819
  - Sandborn Wj et al., Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease, 2007, *N Engl J Med* ; 357:228-38



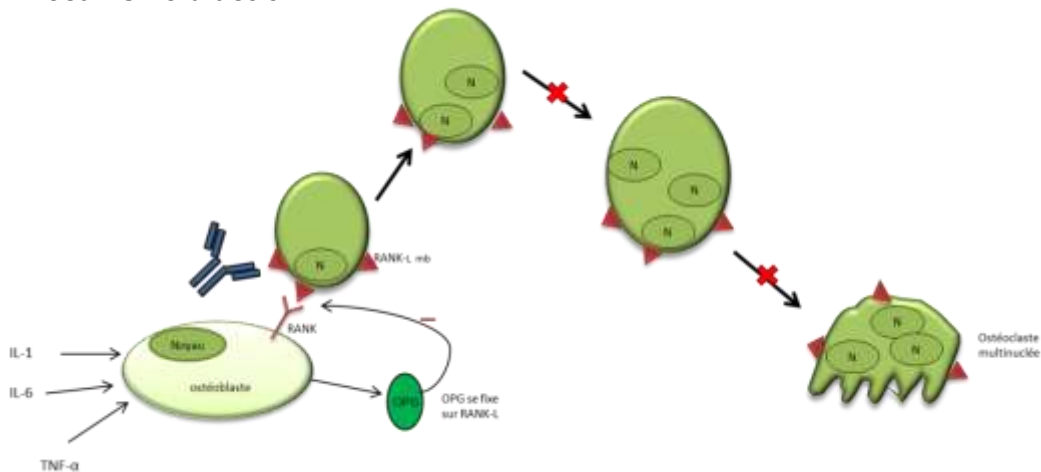
<http://prostaat.be>



[http://www.prolia.ca/local/images/din\\_fr.gif](http://www.prolia.ca/local/images/din_fr.gif)

## Dénosumab

- **Nom Commun** : Prolia® - Xgeva®
- **Isotype** : IgG2a
- **AcM humain ne pas utiliser chez les – de 18 ans**
- **Cible**: RANK-L (R activator of nuclear factor x-B ligand)
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : Prolia® FDA 2011 / EMA 2010 – Xgeva® FDA 2012 / EMA 2011
- **Laboratoires** : Amgen
- **Indications** : Prolia® Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (FDA & EMA), traitement de la perte osseuse chez les patients subissant une ablation hormonale pour cancer de la prostate (EMA) – Xgeva® Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.
- **Prix indicatif 2012**: 351,61 euros pour 120 mg de Xgeva®
- **Usage**: réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : Prolia® 60 mg tous les 6 mois - 120 mg de Xgeva®, administrée une fois toutes les 4 semaines
- **Mécanisme d'action** :



Sous l'action de stimuli, les ostéoblastes produisent une protéine nommée RANK-L ou TRANCE et sécrètent l'ostéoprotégérine (OPG), une protéine inhibitrice de RANK-L. Lorsque RANK-L se lie à son récepteur RANK (récepteur qui appartient à la famille du TNFR) il y a induction de la transformation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures multi-nuclées. Le dénosumab est dit OPG mimétique puisqu'il inhibe la maturation des ostéoclastes en se liant à RANK-L, empêchant son interaction avec RANK, et protégeant ainsi contre la dégradation de l'os par les ostéoclastes. L'ostéoporose est donc réduite lors du traitement par le dénosumab.

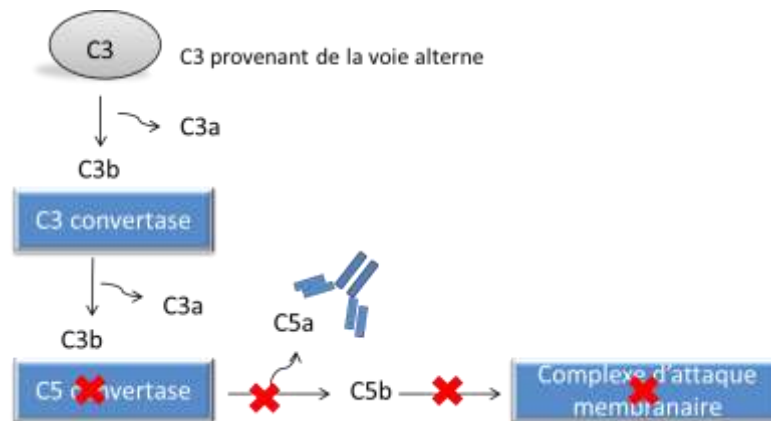
- **Principales références** :
  - Miller P Det al., *Bone*, Effect of dénosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy, 2008; 43:222-9
  - Jilani A et al., *Lancet Oncol*, NICE guidance on dénosumab for prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours, 2012, 13 : 1194-5

# Eculizumab



<http://whatafy.com/storage/2011/11/20080829103719605.gif>

- **Nom Commun** : Soliris ®
- **Isotype** : IgG<sub>2/4</sub> avec CH2 et CH3 humaines d'une IgG4 + CH1 et région charnière humaine d'une IgG2
- **AcM humanisé**
- **Cible**: Molécule du complément C5
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 2007 / EMA 2007
- **Laboratoire** : Alexion Pharmaceuticals Inc
- **Indications** : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne (HPN), Syndrome Hémolytique et Urémique atypique (SHU atypique)
- **Prix indicatif 2012** :
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : pour la HPN 600 mg/semaine pendant 4 semaines puis 900 mg la 5<sup>ème</sup> semaine suivi de 900 mg/2 semaines. Pour le SHU atypique pour les adultes 900 mg/semaines pendant 4 semaines puis 1200 mg la 5<sup>ème</sup> semaine suivi de 1200 mg/2 semaines. Pour les enfants, posologies dépendantes du poids corporel.
- **Mécanisme d'action** :



L'eculizumab est un inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b par la C5 convertase et empêchant la formation du complexe d'attaque membranaire composé de C5b, C6, C7, C8, C9. Ainsi l'hémolyse induite par l'amplification du système du complément reste limitée.

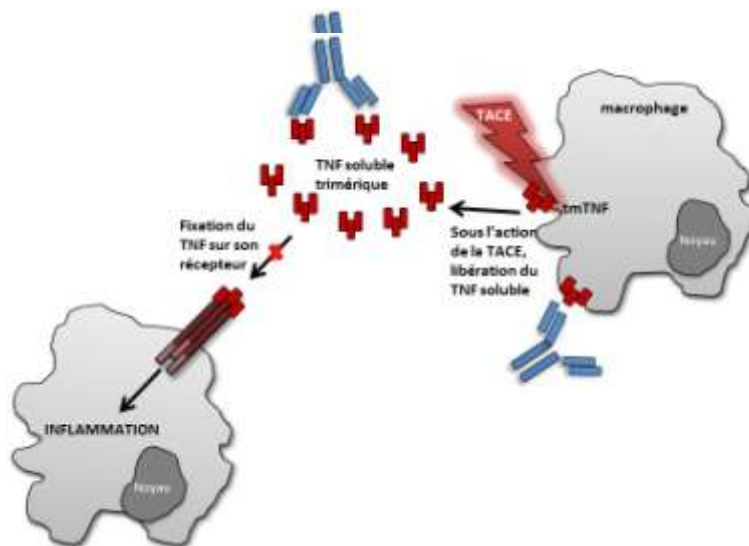
- **Principales références** :
  - Dmytrijuk A et al., FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2008, *Oncologist* ; 13: 993-1000.
  - Hillmen P et al., The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2006, *N Engl J Med* ; 335: 1233-43
  - Brodsky RA et al., Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2008, *Blood* ; 111:1840-7

# Golimumab



<http://www.oneyao.net/uploadfile/article/uploadfile/201203/20120310104846368.jpg>

- **Nom Commun** : Simponi®
- **Isotype** : IgG1k
- **AcM humain**
- **Cible** : TNF (tumor necrosis factor) soluble et membranaire
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : FDA 2009 / EMA 2009
- **Laboratoire** : Centocor Ortho Biotech Inc
- **Indications** : Polyarthrite rhumatoïde, Spondylarthrite ankylosante, Rhumatisme psoriasique
- **Prix indicatif 2012**: 937,23 euros pour une boîte contenant une seringue préremplie de 0,5 ml de golimumab soit 50 mg
- **Usage** : prescription initiale hospitalière annuelle
- **Posologies** : 50 mg/mois à la même date chaque mois. Pour la polyarthrite rhumatoïde, le golimumab doit être administré en même temps que le MTX.
- **Mécanisme d'action** :



Le golimumab, qui se lie aux formes solubles et membranaires du TNF inhibe l'activité du TNF ce qui permet l'inhibition de l'activation de la voie NF- $\kappa$ B impliquée dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. La cascade inflammatoire est bloquée : diminution expression de molécules d'adhésion diminuant le processus de diapédèse, et de recrutements de macrophages, lymphocytes, neutrophiles.

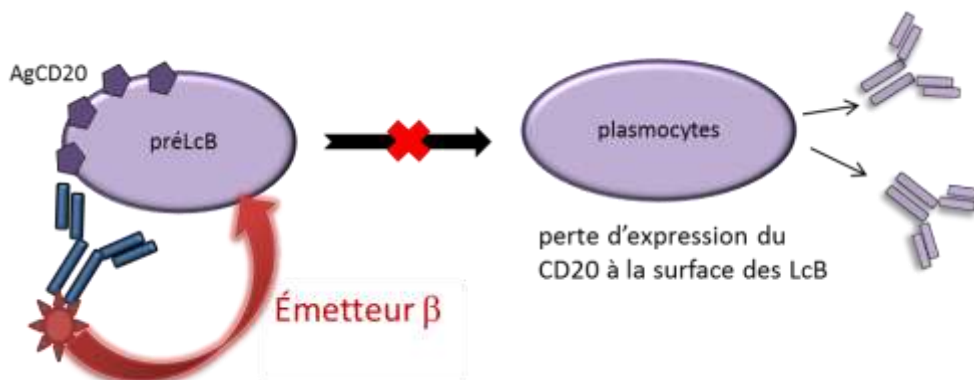
- **Principales références** :
  - Smolen Js et al., Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial, 2009, *Lancet* ; 374: 210-21
  - Singh JA et al., Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review, 2010, *J Rheumatol* ; 37:1096-104

## Ibritumomab



<http://whatafy.com/storage/2011/11/Zevalin-Ibritumomab-Tiuxetan.jpg>

- **Nom Commun** : Zevalin®
- **Isotype** : IgG1 k couplé à l'yttrium 90
- **AcM murin**
- **Cible**: CD20 (MS4A1) antigène spécifique des LcB
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 2002 / EMA 2004
- **Laboratoire** : Biogen IDEC Pharmaceuticals (Cambridge MA USA) Schering AG (Berlin Germany)
- **Indication** : traitement du lymphome non hodgkinien CD20 positifs
- **Prix indicatif 2012**: 1 trousse avec 3,2 mg pour préparation radiopharmaceutique = 10900,00 euros
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologie** : selon le taux de plaquettes (si numération plaquettaire supérieure ou égale à 150 000/mm<sup>3</sup> 15 MBq de Zevalin par kg de poids, si numération plaquettaire comprise entre 100 000 Et 149 000 par mm<sup>3</sup> : 11 MBq de Zevalin
- **Mécanisme d'action** :



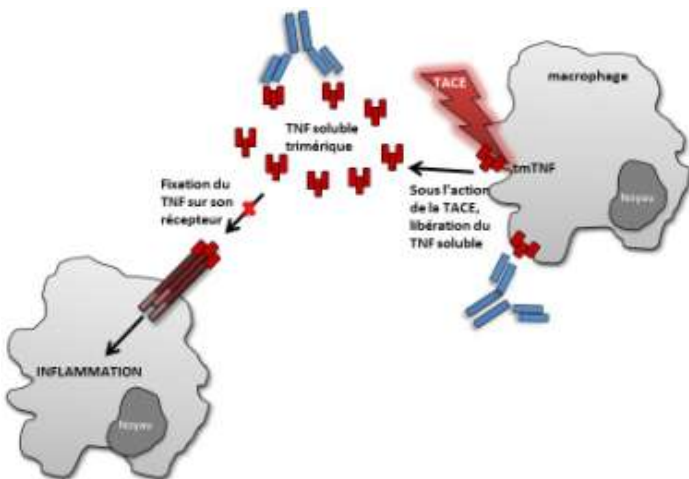
L'ibritumomab permet, grâce au radioisotope de tuer les cellules cibles et les cellules cancéreuses à proximité grâce à un rayonnement  $\beta$  ainsi que par le mécanisme d'ADCC. Ce mécanisme limite la prolifération des lymphocytes B. Il est préférable d'administrer au préalable le rituximab pour éliminer les lymphocytes B circulants afin de permettre à l'anticorps monoclonal radioactif d'irradier plus spécifiquement les lymphocytes B lymphomateux.

- **Principales références** :
  - Morschhauser F et al, Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphom, 2008, *J Clin Oncol* ; 26:5156-5164
  - Witzig TE et al, Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, 2002, *J Clin Oncol* ; 20:2453-2463

# Infliximab



- **Nom Commun** : Remicade®
- **Isotype** : IgG1
- **AcM chimérique**
- **Cible**: TNF (tumor necrosis factor) soluble et membranaire
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 1998 / EMA 1999
- **Laboratoire** : Centocor Inc
- **Indications** : Maladie de Crohn active, sévère chez l'enfant âgé de 6- 17 ans et l'adulte, Rectocolite hémorragique chez l'enfant âgé de 6-17 ans et l'adulte, Polyarthrite rhumatoïde, Spondylarthrite ankylosante de l'adulte, Rhumatisme psoriasique de l'adulte, Psoriasis modéré à sévère de l'adulte
- **Prix indicatif 2012** : 1 flacon de 100 mg d'Infliximab: 482,670 euros
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies**
  - Pour maladie de Crohn, pour la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique : 5 mg/kg administrés en IV suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
  - Pour la polyarthrite rhumatoïde: 3 mg/kg administrés en IV suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
  - Pour le psoriasis : 5 mg/kg administrés en IV, suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
- **Mécanisme d'action** :



L'infliximab se lie aux formes solubles et membranaires du TNF ce qui forme un complexe stable, qui inhibe l'activité du TNF (qui active la voie NF- $\kappa$ B avec synthèse de cytokines pro-inflammatoires). La cascade inflammatoire est bloquée : diminution expression de molécules d'adhésion diminuant le processus de diapédèse, et de recrutements de macrophages, lymphocytes et neutrophiles. Il s'agit du 1<sup>er</sup> anti-TNF à avoir une autorisation de mise sur le marché dans la maladie de Crohn chez l'enfant.

- **Principales références** :
  - Blackmore L et al., A prospective study of infliximab withdrawal after 12 months of treatment in patients with Crohn's disease, 2012, *Clin Med* ; 12:235-8

# Ipilimumab



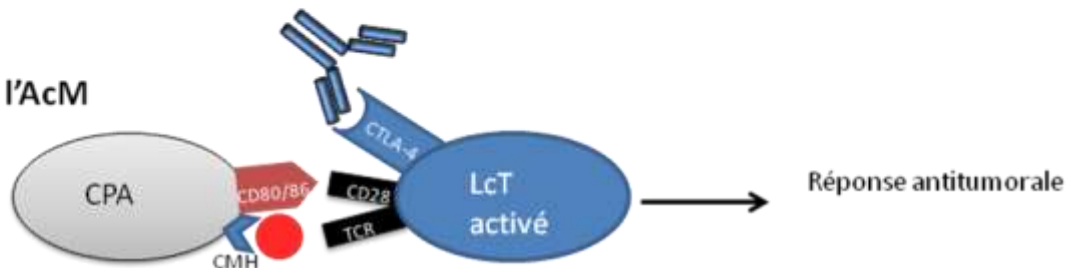
<http://www.onclive.com/media/image/d67f79404b409fa3019aea4cc33fc8a3.jpg>

- **Nom Commun** : Yervoy®
- **Isotype** : IgG1 k
- **AcM humain**
- **Cible** : CTLA-4 (antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques)
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : EMA 2011 & FDA 2011
- **Laboratoire** : Bristol-Myers Squibb Pharma
- **Indications** : mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.
- **Prix indicatif 2012** : 3500,00 euros pour 10 mL soit 50 mg d'Ipilimumab
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : Le traitement d'induction de Yervoy se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses.
- **Mécanisme d'action** :

## 1. Sans l'AcM



## 2. Avec l'AcM



Le mélanome est un cancer, dont l'éradication par le système immunitaire est affectée par des mécanismes de régulation intrinsèque. L'ipilimumab permet de jouer sur un régulateur d'activation des LcT, le CTLA-4 qui normalement inhibe l'activation des cellules T. L'interaction ipilimumab/CTLA4 bloque la liaison au CD80/86, provoquant l'activation des cellules T, leur prolifération, leur infiltration dans les tumeurs et la mort des cellules tumorales

### • Principales références :

- Sapna P Patel et al., Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma, 2011, *Drug Des Devel Ther* ; 5:489–495
- Hodi FS et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, 2010, *N Engl J Med* ; 363:711-23

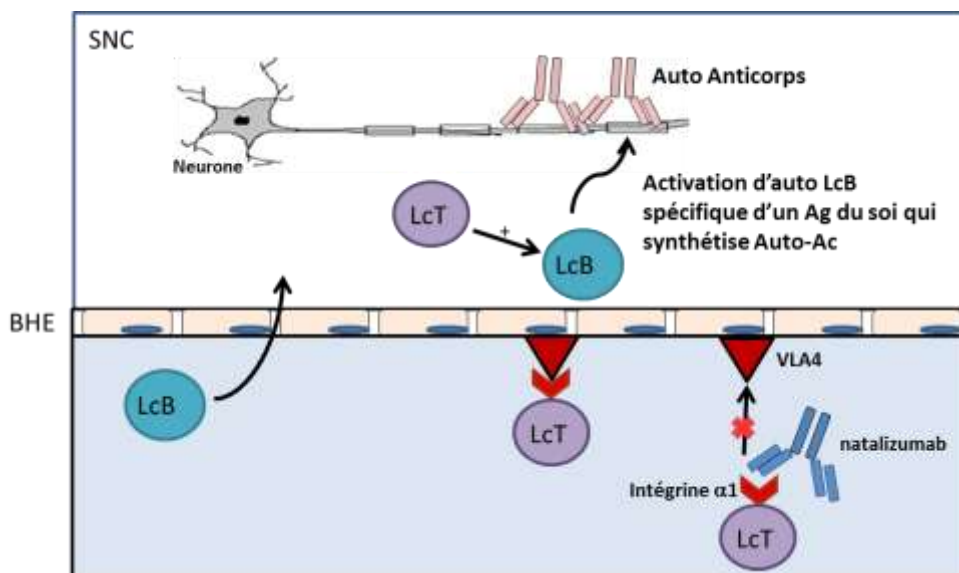


# Natalizumab



Natalizumab review  
medicalook.com

- **Nom Commun** : Tysabri® (anciennement Antegren®)
- **Isotype** : IgG4
- **AcM humanisé**
- **Cible**: chaîne  $\alpha$  de l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4) , ligand de VCAM1
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 2004 / EMA 2006. Après 3 cas de LEMP mortels, le Natalizumab est retiré du marché le 28 Février 2005. Face à la demande des associations de patients, la FDA décide de remettre le médicament sur le marché en 2006
- **Laboratoire** : Biogen IDEC pharmaceuticals / Elan pharmaceuticals international Ltd.
- **Indications** : Sclérose en plaques forme récurrente-rémittente après échec des traitements initiaux, Maladie de Crohn (FDA 2008)
- **Prix indicatif 2012** : 1 flacon de 300 mg de Natalizumab: 1800,00 euros
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : Pour la sclérose en plaques et maladie de Crohn : 300 mg 1 fois toutes les 4 semaines
- **Mécanisme d'action** :



Le natalizumab est un anticorps monoclonal qui se fixe aux molécules d'adhésion VCAM (retrouvées sur les cellules endothéliales de la BHE) pour inhiber leur interaction avec les intégrines présentes sur les LcT. En effet, l'interaction VCAM/intégrine facilite le passage des LcT à travers la BHE. Le natalizumab bloque ainsi le passage des cellules immunitaires exprimant l'intégrine  $\alpha 4$ , ce qui limite l'action d'auto lymphocytes B capables de synthétiser des auto-anticorps.

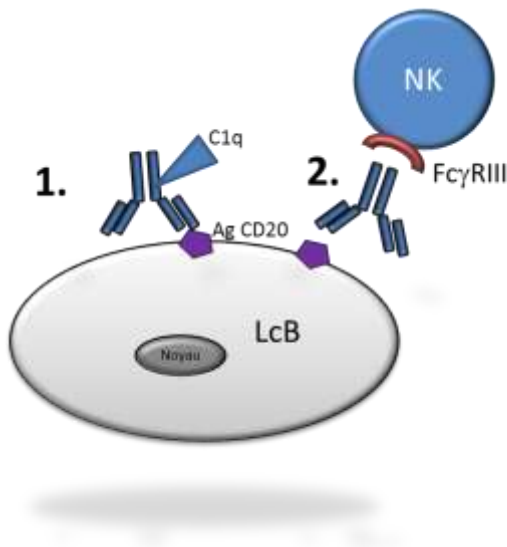
- **Principales références** :
  - Cervera C et al., Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy, 2012, *N Engl J Med* ; 367:871
  - Goodin DS et al., the use of Tysabri for multiple sclerosis, 2008, *Neurology* ; 71:766-73
  - Rudick R. et al., Natalizumab. Bench to bed side and beyond, 2013, *JAMA neurol* ; 70:172-182

# Ofatumumab



<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/image.cfm?id=72923&type=img&name=40d2aef8-8895-47d7-920d-d5ae6c13d448-01.jpg>

- **Nom Commun** : Arzerra®
- **Isotype** : IgG1
- **AcM humain**
- **Cible**: CD20
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 2009/ EMA 2010
- **Laboratoires** : Glaxo Group Ltd / Glaxo Wellcome House
- **Indications** : traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.
- **Prix indicatif 2012** :
- **Usage**: réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : 300 mg/ semaine pendant 8 semaines puis arrêt 4 semaines et reprise avec 2000mg/mois pendant 4 mois.
- **Mécanisme d'action** :



1. Activation du complément et formation du complexe d'attaque membranaire  
=> Mort cellulaire par cytotoxicité via le complément
2. La Liaison de ofatumumab au LcB permet l'interaction des cellules NK avec le FcγRIII  
=> Mort cellulaire par ADCC

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 présent sur les LcB. En se liant au CD20 il permet l'activation du complément afin de réaliser une CDC. Il y a également un phénomène d'ADCC mis en place avec les NK. Il agit sur les cellules qui expriment fortement mais aussi faiblement le CD20 et sur les cellules résistantes au rituximab.

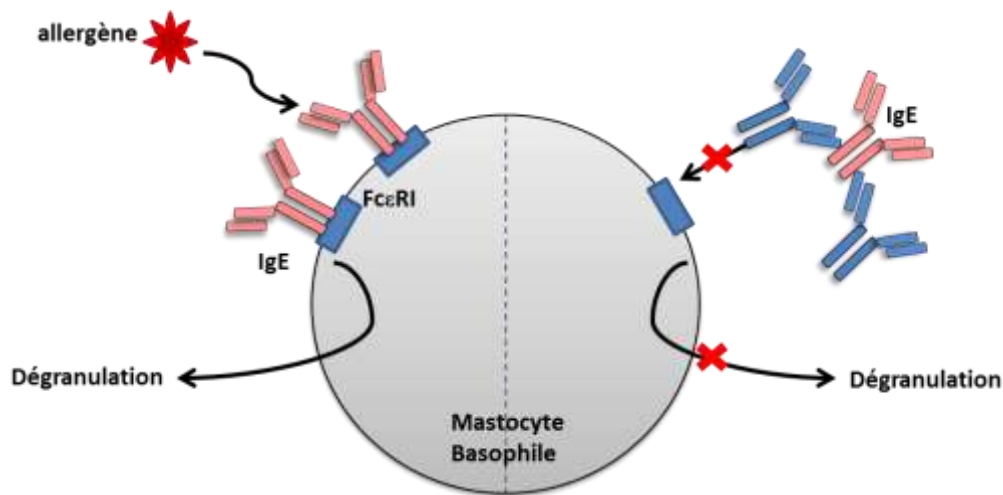
- **Principales références** :
  - Veliz M et al., Role of ofatumumab in treatment of chronic lymphocytic leukemia, 2011, *Blood* ; 2:71-7
  - Cheson BD et al., Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies, 2010, *J Clin Oncol* ; 28:3525-30

## Omalizumab



<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/8/84/Xolair.jpg/220px-Xolair.jpg>

- **Nom Commun** : Xolair ®
- **Isotype** : IgG1k
- **AcM humanisé**
- **Cible** : IgE (immunoglobuline E)
- **Mode d'administration** : SC , utilisé à partir de 6 ans
- **Date d'AMM** : FDA 2003/ EMA 2005
- **Laboratoires** : Genentech Inc / Novartis Pharmaceuticals Corp/ Tanox Inc
- **Indication** : asthme allergique persistant
- **Prix indicatif 2012**: 441,85 euros pour 1 seringue de 1 ml soit 150 mg
- **Usage** : prescription initiale hospitalière annuelle
- **Posologie** : selon poids corporel et taux initial d'IgE (UI/ml)
- **Mécanisme d'action** :



L'omalizumab est un anticorps qui se fixe à l'IgE. Il empêche ainsi le processus de déclenchement de l'asthme en bloquant la fixation de l'IgE sur le récepteur de forte affinité FcεRI présent sur les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles.

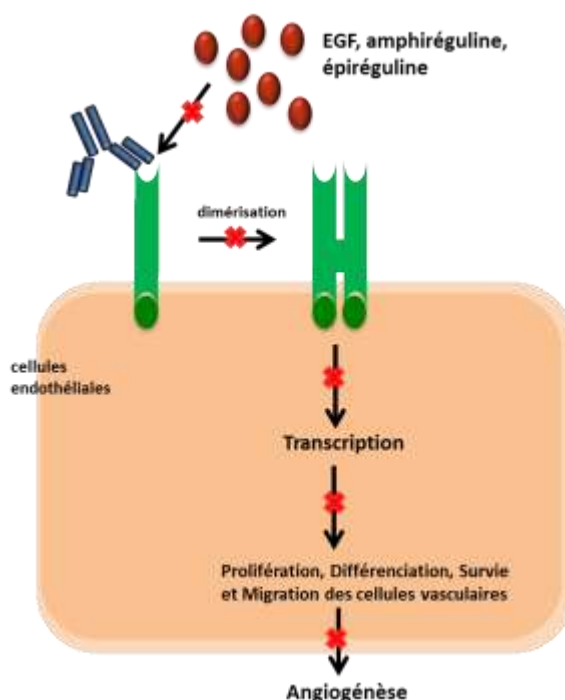
- **Principales références** :
  - Thomson NC et al., Omalizumab: clinical use for the management of asthma, 2012, *Clin Med Insights Circ Pulm Med* ; 6:27-40
  - Kaplan AP et al., Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab, 2008, *J Allergy Clin Immunol* ; 122 : 569-7
  - Maurer et al., Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria, 2013, *N Engl J Med* ; 368 :924-35

# Panitumumab



<http://www.anticancer-drug.net/img/panitumumab.jpg>

- **Nom Commun** : Vectibix®
- **Isotype** : IgG2k
- **AcM humain**
- **Cible**: EGFR, ERBB-1
- **Mode d'administration** : IV à diluer dans NaCl 0,9 %,
- **Date d'AMM** : FDA 2006 / EMA 2007
- **Laboratoire** : Abgenix
- **Indication** : traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) exprimant le gène KRAS non muté
- **Prix indicatif 2012**: 1720,00 euros le flacon de 20 ml soit 400 mg de Panitumumab
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : 6 mg/kg de poids corporel 1 fois toutes les 2 semaines
- **Mécanisme d'action** :



Le Panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et empêche ainsi la dimérisation des récepteurs et leur autophosphorylation. La fixation du Panitumumab à l'EGFR a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'IL8 qui potentialise la migration des cellules tumorales.

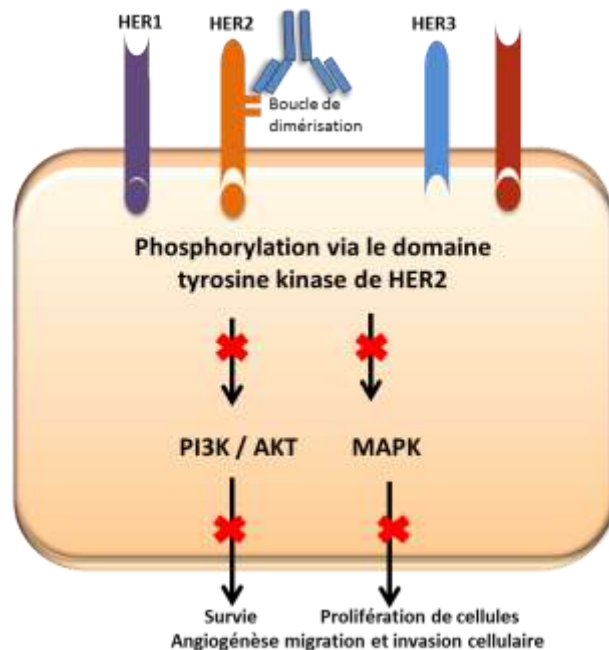
- **Principales références** :
  - Douillard JY et al., Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study, 2010, *J Clin Oncol* ; 28: 4697-705

## Pertuzumab



onclive.com

- **Nom Commun** : Perjeta®
- **Isotype** : IgG1
- **AcM humanisé**
- **Cible** : Domaine extracellulaire HER2
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 2012 / EMA 2013
- **Laboratoires** : Genentech / Roche
- **Indications** : cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif
- **Prix indicatif 2012**: 351,61 euros pour 420 mg de Pertuzumab
- **Usage**: réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : dose de charge initiale de 840 mg administrée en IV de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes
- **Mécanisme d'action** :



Le pertuzumab est le premier anticorps monoclonal qui inhibe la dimérisation HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER. Cette inhibition se fait par blocage stérique de la boucle de dimérisation de HER2, au niveau du domaine extracellulaire. Le pertuzumab est cytotoxique également par son mécanisme d'ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps).

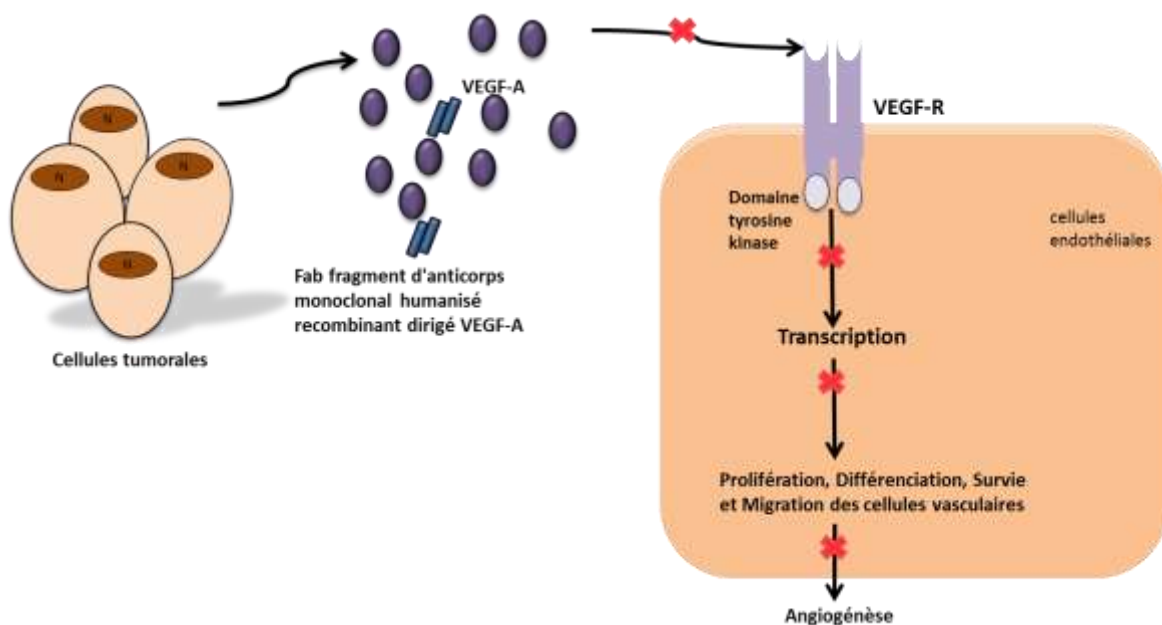
- **Principales références** :
  - Baselga et al., Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer, 2012, *N Engl J Med* ; 366:109-19
  - Stevan R Hubbard., EGF receptor inhibition: Attacks on multiple fronts, 2005, *Cancer Cell* ; Volume 7, Issue 4, Pages 287–288

# Ranibizumab



<http://whatafy.com/storage/2011/11/Lucentis-Ranibizumab.jpg>

- **Nom Commun** : Lucentis ®
- **Type** : fragment Fab issu d'un AcM humanisé
- **Cible** : VEGF (vascular endothelial growth factor)
- **Mode d'administration** : injection vitrée
- **Date d'AMM** : FDA 2006 / EMA 2007
- **Laboratoires** : Genentech Inc / Novartis Pharmaceuticals Corp.
- **Indications** : dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique , baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine
- **Prix indicatif 2012**: 895,57 euros le flacon de 2,3 mg
- **Usage** : réservé aux spécialistes en ophtalmologie
- **Posologie** : 0,5 mg/mois en injection intravitréenne unique
- **Mécanisme d'action** :



La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération et une néovascularisation des cellules endothéliales ainsi qu'une perméabilité vasculaire, favorisant la progression de la DMLA ou la baisse de vision due, soit à un oedème maculaire diabétique, soit à un oedème maculaire secondaire à une occlusion des veines rétinienne. Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF-A qui empêche la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2.

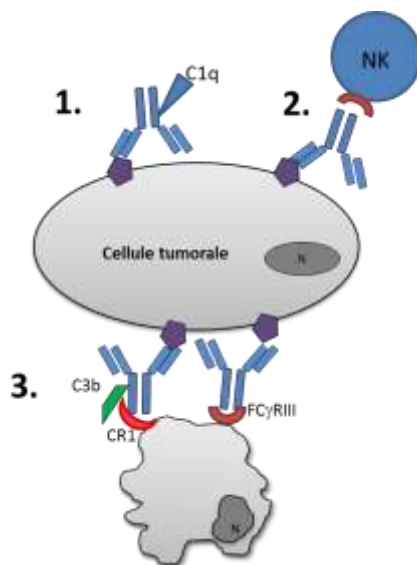
- **Principales références** :
  - Nguyen QD et al., Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE, 2012, *Ophthalmology* ; 119: 789-801
  - Bandello F et al., Ranibizumab in the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema, 2011, *Clin Ophthalmol* ; 5:1303-8

# Rituximab



Rituximab asso.orpha.net

- **Nom Commun** : Mabthera® / Rituxan ®
- **Isotype** : IgG1k
- **AcM chimérique**
- **Cible** : CD20 (MS4A1), antigène spécifique des LcB
- **Mode d'administration** : IV, après une cure de 2 perfusions, un effet rémanent existe pendant 10 mois donc à ne pas utiliser en continu
- **Date d'AMM** : FDA 1997 & 2006 / EMA 1998
- **Laboratoires** : Biogen IDEC Pharmaceuticals / Genzyme Corp
- **Indications** : Polyarthrite rhumatoïde, Lymphome non Hodgkin (LNH), Leucémie lymphoïde chronique
- **Prix indicatif 2012**: flacon de 100 mg de Rituximab : 263,67 euros
- **Usage** : prescription initiale hospitalière
- **Posologies** :
  - Pour la leucémie lymphoïde chronique et le LNH : selon la surface corporelle
  - Pour la polyarthrite rhumatoïde : 1000 mg en IV, puis 2<sup>ème</sup> perfusion à 2 semaines d'intervalle de 1000 mg.
- **Mécanisme d'action** :



Le rituximab un anticorps anti-CD20 (récepteur associé au BcR) est utilisé dans les lymphomes folliculaires surexprimant le CD20 et dans les PR sévères ou résistantes au méthotrexate ou à au moins un anti-TNF. Il permet la mort cellulaire via 3 voies immunologiques : **1.** La fixation de l'AcM sur le CD20 active le complément pour former un complexe d'attaque membranaire ce qui provoque la lyse de la cellule par mécanisme de CDC. **2.** La liaison du rituximab aux LcB permet l'interaction avec les cellules NK via le FcγRIII ce qui provoque la mort par ADCC et enfin, **3.** Le Fc du rituximab permet de recruter des macrophages via le FcγR et ceci aboutit à la mort cellulaire par apoptose et ADCC.

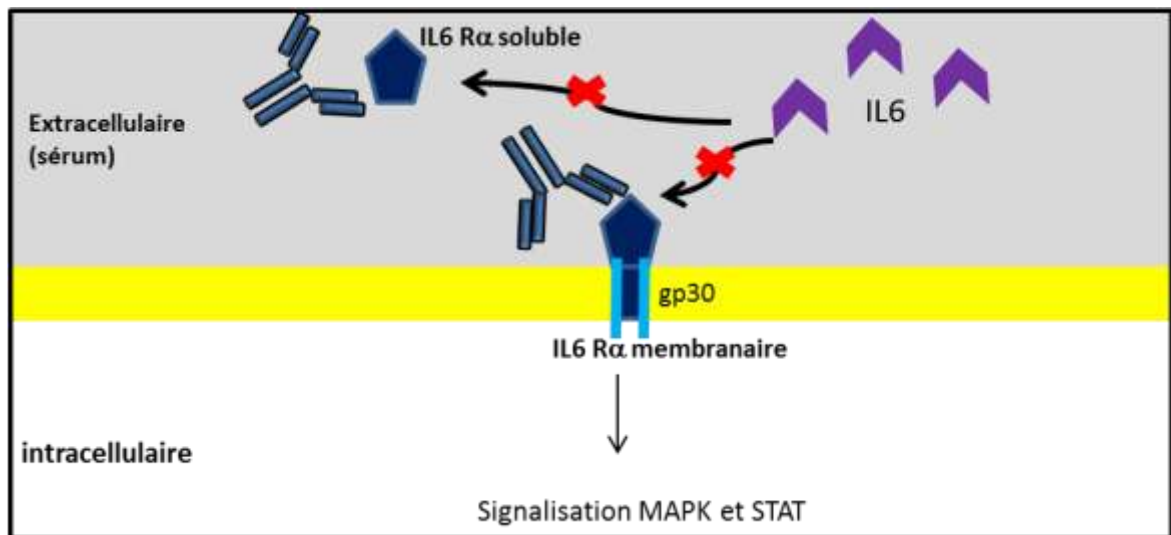
- **Principales références** :
  - Salles G et al., Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA), 2011, *Lancet* ; 377:42-51
  - Colombat P et al., Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden, 2001, *Blood* ; 97:101-6

# Tocilizumab



<http://www.noticiasmedicas.es/medicina/noticias>

- **Nom Commun** : RoActemra®
- **Isotype** : IgG1 k
- **AcM humanisé**
- **Cible** : IL6-Récepteur (soluble et membranaire)
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : EMA 2009-2011 / FDA 2010-2011
- **Laboratoire** : Roche registration
- **Indications** : Polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique (AJI)
- **Prix indicatif 2012** : 144,80 euros le flacon de 4 ml soit 80 mg
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : Pour la polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les 4 semaines. La posologie recommandée pour l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients pesant moins de 30 kg.
- **Mécanisme d'action** :



Le rôle de l'IL-6 a été mis en évidence dans la pathogenèse de maladies inflammatoires. Le tocilizumab se fixe sur la chaîne alpha du récepteur à l'IL-6 lorsqu'il est membranaire ou soluble et empêche la cascade de signalisation intracellulaire, limitant ainsi l'activation des gènes inflammatoires.

- **Principales références** :
  - Yokota S et al., Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial, 2008, *Lancet* ; 371:998-1006
  - Oldfield V et al., Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis, 2009, *Drugs* ; 69:609-32
  - Suzuki M et al., Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule , 2010, *Rheumatol Int*; ip30:309-15

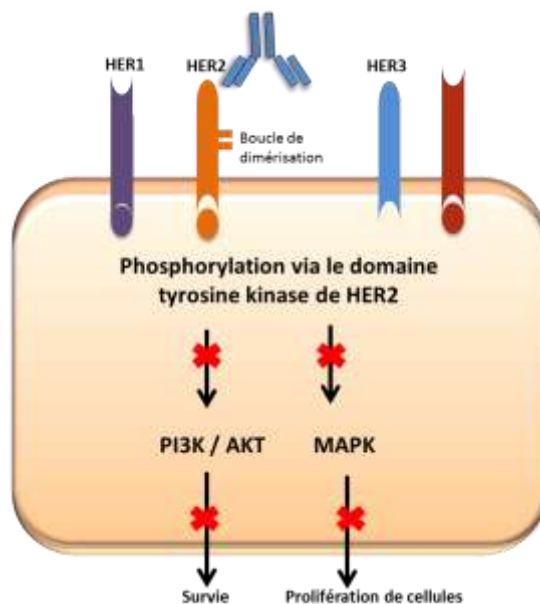


# Trastuzumab



<http://www.anticancerpharmaceuticals.com/full-images/trastuzumab-injectable-842314.jpg>

- **Nom Commun** : Herceptin ®
- **Isotype** : IgG1k
- **AcM humanisé**
- **Cible**: ErbB-2 = HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2)
- **Mode d'administration** : IV (Herceptin® en voie sous-cutanée sera disponible mi-2014)
- **Date d'AMM** : FDA 1998 / EMA 2000
- **Laboratoire** : F.Hoffman-La Roche Ltd / Genentech Inc
- **Indications**: cancer du sein métastatique, cancer gastrique, avec surexpression tumorale de HER2
- **Prix indicatif 2012**: 1 flacon de 150 mg : 596,52 euros
- **Usage** : prescription initiale hospitalière
- **Posologie** : la dose de charge initiale est de 4 mg/kg de poids corporel suivi de 2 mg/kg de poids corporel en dose hebdomadaire.
- **Mécanisme d'action** :



Lorsque le trastuzumab se fixe à la partie extracellulaire de HER-2, le complexe est internalisé. Cette internalisation le rend inactif, bloque son activité tyrosine kinase par formation d'un dimère ou d'un tétramère de HER-2 et neutralise les cascades de transduction ce qui limite la prolifération des cellules cancéreuses surexprimant HER-2.

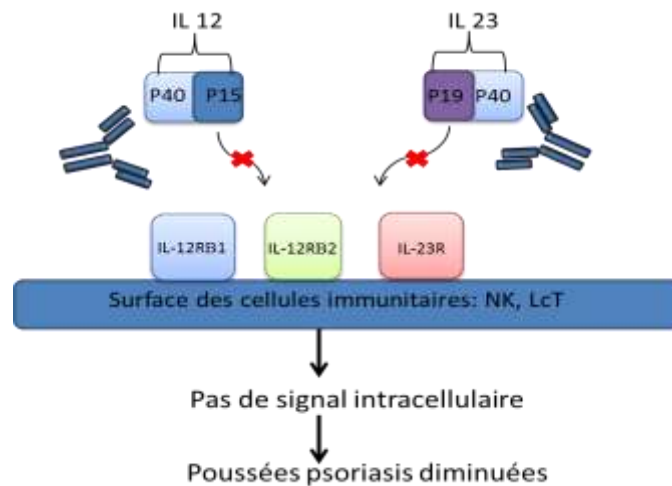
- **Principales références** :
  - Slamon D et al., Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer, 2011, *N Engl J Med* ; 365:1273-8
  - Hudis CA et al., , Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice, 2007, *N Engl J Med* ; 357:39-51

# Ustekinumab



<http://cached.imagescaler.hbpl.co.uk/resize/scaleToFit/393/263>

- **Nom Commun** : Stelara®
- **Isotype** : IgG1 k
- **AcM humain**
- **Cible** : sous unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : FDA 2009/ EMA 2009
- **Laboratoire** : Janssen Cilag International NV
- **Indications** : Psoriasis
- **Prix indicatif 2012** : 2950,27 euros la seringue préremplie à 45 mg
- **Usage** : prescription initiale hospitalière semestrielle
- **Posologies** : La dose initiale de ustekinumab est de 45 mg suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis une dose de 45 mg toutes les 12 semaines.
- **Mécanisme d'action** :



Les épisodes psoriasiques sont en partie liés à un trouble de régulation de l'IL 12 et de l'IL 23, deux cytokines pro-inflammatoires. L'ustékinumab, est dirigé contre la sous unité p40 commune à l'IL 12 et à l'IL 23. L'ustékinumab empêche la fixation de ces interleukines au récepteur IL-12RB1 présent à la surface des cellules immunitaires, limitant ainsi l'activation des cellules NK, des LT CD4+.

- **Principales références** :
  - Leonardi CL et al., Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1), 2008, *Lancet* ; 371:1665-1674.
  - Kurzeja M et al., New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab. 2011, *Am J Clin Dermatol* ; 12:113-125
  - Benson JM et al., Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders, 2011, *MAbs* ; 3:535-45.

# CARACTERISTIQUES DES RECEPTEURS SOLUBLES ET PROTEINES DE FUSION THERAPEUTIQUES

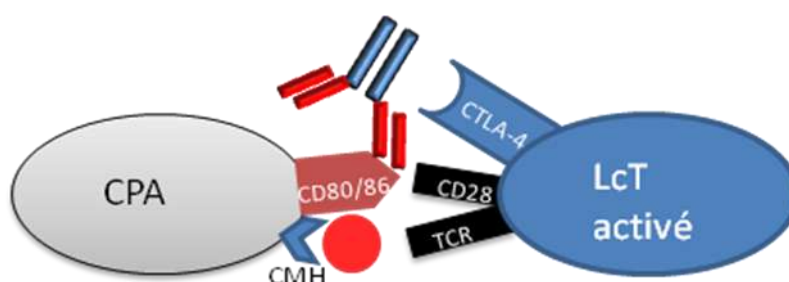
---

# Abatacept



<http://www.mims.co.uk>

- **Nom Commun** : Orencia®
- **Structure** : protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine G1 (IgG1)
- **Cible** : CD80/CD86
- **Mode d'administration** : IV, SC (FDA)
- **Date d'AMM** : FDA 2005 / EMA 2007
- **Laboratoires** : Bristol Myers Squibb
- **Indications** : Polyarthrite rhumatoïde, Arthrite juvénile idiopathique
- **Prix indicatif 2012** :
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : Pour la polyarthrite rhumatoïde une dose IV de 500 mg d'Orencia® pour un patient dont le poids est < 60 kgs. A la FDA, après une injection en intraveineuse, il est possible d'injecter en SC 125 mg/jour puis 125 mg 1 fois par semaine. Pour l'arthrite juvénile idiopathique, la dose recommandée pour les patients de moins de 75 kgs, est de 10 mg/kg en IV ajustée en fonction du poids corporel. Dans les deux cas, après la première perfusion, il faut réadministrer Orencia® aux semaines 2 et 4 puis toutes les 4 semaines.
- **Mécanisme d'action** :



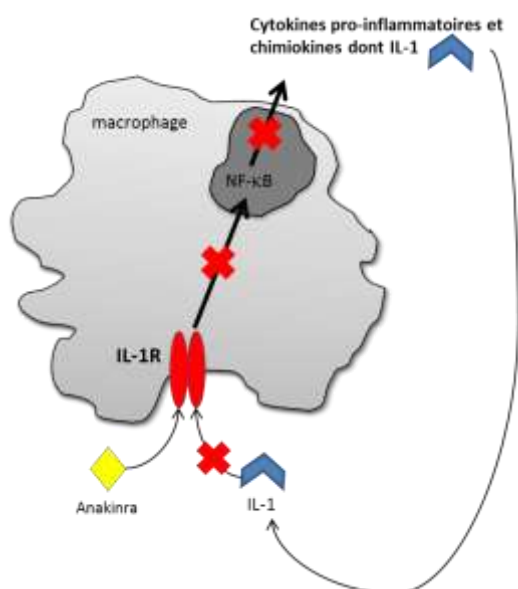
Abatacept est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié à une partie Fc modifiée d'immunoglobuline humaine (IgG1) qui inhibe le signal de co-stimulation CD80/86 nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. Avec ce mécanisme, des modèles animaux démontrent que l'abatacept diminue l'inflammation retrouvée dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile idiopathique.

- **Principales références** :
  - Goldzweig O et al., Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy, 2011, *Drug Des Devel Ther*, 5:61-70
  - Schiff M et al., Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis, 2013, *Rheumatology (Oxford)*; 52:986-97
  - Weinblatt ME et al., Safety of Abatacept Administered Intravenously in Treatment of Rheumatoid Arthritis: Integrated Analyses of up to 8 Years of Treatment from the Abatacept Clinical Trial Program, 2013, *J Rheumatol*

# Anakinra



- **Nom Commun** : Kineret ®
- **Structure** : /
- **Cible** : récepteur de l'interleukine 1
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : EMA 2002/ FDA
- **Laboratoires** : Amgen / Swedish Orphan Biovitrum AB
- **Indications** : traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde
- **Prix indicatif 2012** : 223,96 euros pour 7 seringues de 100 ml d'Anakinra
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologies** : la dose recommandée d'anakinra est de 100 mg par jour, si possible à la même heure.
- **Mécanisme d'action** :



L'Anakinra, en se liant de manière compétitive au récepteur de l'interleukine 1, va inhiber l'activité biologique de l'interleukine 1. De part son mécanisme d'inhibition, l'Anakinra permet de limiter l'inflammation synoviale retrouvée dans la polyarthrite rhumatoïde due aux effets pro-inflammatoires de la cytokine IL-1.

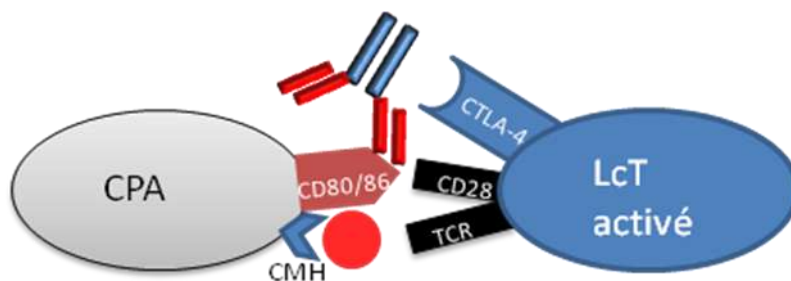
- **Principales références** :
  - Cohen SB et al., A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate, 2004, *Ann Rheum Dis* ; 63:1062-8
  - Mertens M et al., Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review, 2009, *J Rheumatol* ; 36:1118-25
  - Nuki G et al., Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 2002, *Arthritis Rheum* ; 46:2838-46

# Belatacept



<http://1.bp.blogspot.com>

- **Nom Commun** : Nulojix®
- **Structure** : protéine de fusion soluble constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA 4) lié à la partie Fc (domaines charnière-CH2-CH3) d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1)
- **Cible**: CD80/86
- **Mode d'administration** : IV
- **Date d'AMM** : FDA 2011 / EMA 2010
- **Laboratoire** : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
- **Indications** : en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique pour le rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale
- **Prix indicatif 2012** :
- **Usage** : réservé à l'usage hospitalier
- **Posologie** : 10 mg/kg au J1, J5, 14, 28 jusqu'à 16 semaines après la transplantation, puis 5 mg/kg toutes les 4 semaines à partir de la semaine 16 après transplantation.
- **Mécanisme d'action** :



Belatacept se lie aux récepteurs CD80 (B7.1) et CD86 (B7.2) à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, bloquant la costimulation des lymphocytes T. Cette protéine de fusion inhibe donc l'activation des LcT cytotoxiques, responsables du rejet du rein transplanté.

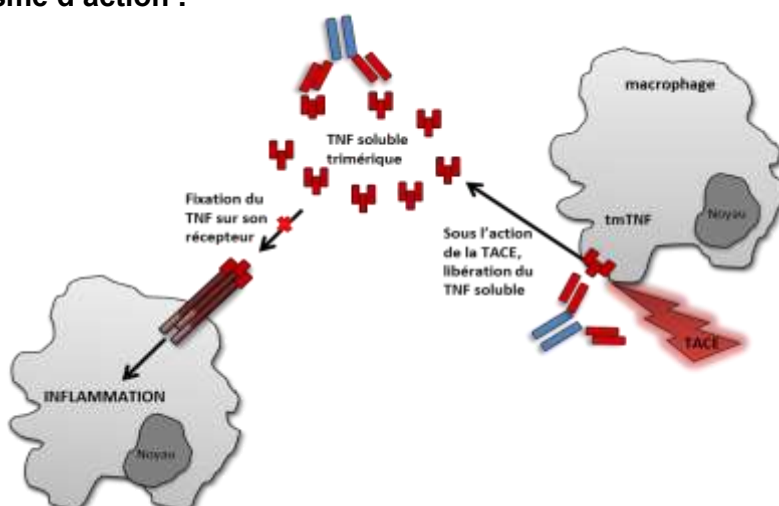
- **Principales références** :
  - Flavio Vincenti et al., Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation, 2005, *N Engl J Med*; 353:770-781
  - Vincenti F et al., A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study), 2010, *AM J Transplant*, ; 10:535-46
  - Martin ST et al., Belatacept: a novel biologic for maintenance immunosuppression after renal transplantation, 2011, *Pharmacotherapy* ; 31: 394-407

# Etanercept



<http://whatafy.com/storage/2011/11/Enbrel-Etanercept.jpg>

- **Nom Commun** : Enbrel®
- **Structure** : protéine de fusion du récepteur p75 du TNF couplé au domaine Fc d'une IgG1 humaine
- **Cible** : TNF (tumor necrosis factor)
- **Mode d'administration** : SC
- **Date d'AMM** : FDA 1998 / EMA 2000
- **Laboratoire** : Immunex Corporation Amgen
- **Indications** Polyarthrite rhumatoïde, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, Rhumatisme psoriasique, Spondylarthrite ankylosante, Psoriasis en plaques (1<sup>er</sup> anti-TNF indiqué dans le psoriasis de l'enfant)
- **Prix indicatif 2012** : 516,89 euros (4 seringues préremplies à 25 mg)
- **Usage** : prescription initiale hospitalière annuelle
- **Posologies** : La dose recommandée est de 25 mg d'Enbrel administrés deux fois par semaine ou de 50 mg administrés une fois par semaine.
- **Mécanisme d'action** :



L'etanercept est un dimère du domaine de liaison extracellulaire du TNFR2 (p75) associé au fragment Fc d'une IgG1 humaine. C'est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface, provoquant un blocage des réponses cellulaires induites et une inhibition du processus inflammatoire. L'etanercept peut neutraliser le TNF libre ou membranaire. Comparativement aux autres anti-TNF, l'etanercept ne provoque pas de lyse des cellules produisant du TNF. Il inhibe également la lymphotoxine  $\alpha$ , autre cytokine proinflammatoire.

- **Principales références** :
  - Strand V et al., Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment, 2012, *Ann Rheum Dis* ; 71:1143-50
  - Yokota S et al., Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan, 2010, *Mod Rheumatol* ;20:107-13

# INDEX

---

:

: Lymphome de Hodgkin · 127

---

## A

Abciximab · 123  
adalimumab · 124  
ADCC · 134  
Antegren · 137  
arthrite juvénile idiopathique · 124, 144, 148, 151  
Arzerra · 138  
Avastin · 126

---

## B

basiliximab · 125  
Belatacept · 150  
bevacizumab · 126  
boucle de dimérisation · 141  
brentuximab vedotin · 127

---

## C

C5 · 132  
cancer colorectal métastatique · 126, 140  
cancer du poumon non squameux · 126  
**cancer du rein avancé et/ou métastatique** · 126  
cancer du sein métastatique · 126, 145  
CAPS · 128  
carcinomes EpCAM · 129  
catumaxomab · 129  
CD20 · 134, 138, 143  
CD3 · 129  
CD80/86 · 150  
certolizumab · 130  
Cimzia · 130  
complexe d'attaque membranaire · 132  
Crohn · 109  
*Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome* · 111  
CTLA-4 · 136

---

## D

denosumab · 131  
DMLA · 126, 142

---

---

## E

eculizumab · 132  
Enbrel · 151  
EpCAM · 129  
ERBB-1 · 140  
etanercept · 151

---

## G

golimumab · 133

---

## H

HER-2 · 145  
Herceptin · 145  
HPN · 132  
Humira® · 124

---

## I

ibritumomab · 134  
IgE · 139  
IgG1 · 123, 124, 125, 126, 128, 133, 134, 135, 136, 138,  
139, 141, 143, 144, 145, 146  
IgG2 · 127, 129, 131, 132, 140  
IgG4 · 132, 137  
IL 12 · 146  
IL 23 · 146  
IL1 $\beta$  · 128  
IL6-Récepteur · 144  
Ilaris · 128  
infliximab · 135  
ipilimumab · 136  
**isotype** · 115

---

## K

Kineret® · 149

---

## L

leucémie lymphoïde chronique · 138  
Lucentis · 142  
Lymphome non Hodgkin · 143  
lymphome non hodgkinien · 134



---

**M**

Mabthera · 143  
Maladie de Crohn · 130  
mélanome · 136

---

**N**

natalizumab · 137  
Nulojix · 150

---

**O**

ofatumumab · 138  
omalizumab · 139  
Orencia® · 148  
ostéoporose · 131

---

**P**

Panitumumab · 140  
Perjeta® · 141  
Pertuzumab · 141  
Polyarthrite rhumatoïde · 130, 133, 135, 143, 144, 151  
Psoriasis · 124, 135, 146, 151

---

**R**

ranibizumab · 142  
RANK-L · 131  
Rectocolite hémorragique · 135  
rejet aigu de greffe · 125  
rejet du greffon · 150  
Remicade · 135  
Removab · 129  
Rhumatisme psoriasique · 124, 133, 148, 151  
Rituxan · 143  
rituximab · 134, 143  
RoActemra · 144

---

**S**

Sclérose en plaques · 137  
SHU · 132  
Simponi · 133  
Simulect · 125  
Soliris · 132  
Spondylarthrite ankylosante · 124, 133, 135, 151  
Stelara · 146

---

**T**

TNF · 100, 124, 130, 133, 135, 151  
Tocilizumab · 108  
trastuzumab · 145  
Trudexa® · 123, 124  
Tysabri · 137

---

**U**

ustékinumab · 146

---

**V**

VCAM · 137  
Vectibix · 140  
VEGF · 126, 142  
VLA-4 · 137

---

**X**

Xolair · 139

---

**Y**

Yervoy · 136

---

**Z**

Zevalin · 134

**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2013/2014

**Nom : KAPLON**

**Prénom : Hélène**

**Titre de la thèse : Rationnel de la conception de la première biothérapie dans le traitement de l'ostéoporose : le dénosumab**

**Mots-clés : dénosumab, OPG/ RANK/RANK-L, anticorps monoclonal, DMO, Acthera**

**Résumé :**

**Dans les années 90, la découverte du système RANK/RANK-L/ OPG a permis d'améliorer les connaissances dans la physiopathologie de l'ostéoporose.**

**Un nouvel agent thérapeutique a été développé, le dénosumab, anticorps monoclonal anti RANK-L dans le but de traiter cette pathologie. L'objectif de cette thèse a été de rappeler les mécanismes physiologiques et physiopathologiques du métabolisme osseux afin de mieux comprendre l'intérêt de concevoir cette biothérapie. Les preuves d'efficacité de cet agent, qui ont mené à son approbation en Europe et aux Etats-Unis, ont été détaillées. De plus, il est intéressant de replacer son usage parmi la stratégie thérapeutique clinique en vigueur, ainsi que les potentiels traitements en recherche.**

**Par ailleurs, un guide des anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique et approuvés par l'EMA, est également présenté. Ce guide, né d'un long travail, se nomme Acthera, est destiné aux étudiants de la faculté de Pharmacie ainsi qu'aux pharmaciens en formation continue.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Cazin Jean-Louis, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie Lille 2

**Assesseur(s) :** Carnoy Christophe, Maître de Conférences Immunologie, Faculté de Pharmacie Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** Orcel Philippe, PU-PH Rhumatologue Chef de service CHU Paris Lariboisière et Cortet Bernard, PU-PH Rhumatologue Chef de service CHRU Lille