

Nouvelles modalités thérapeutiques pour l'ostéoporose

PAR SOPHIE JAMAL, M.D., PHD.

Au cours de la dernière décennie, de nombreux progrès ont été réalisés dans le traitement de l'ostéoporose et des fractures associées. Par exemple, Santé Canada a récemment approuvé l'administration mensuelle d'un bisphosphonate de deuxième génération, le risédronate et actuellement, les patients atteints d'ostéoporose peuvent recevoir un traitement avec un agent anabolique, l'hormone parathyroïde (PTH 1-34). De plus, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires du remodelage osseux a conduit à l'étude de plusieurs modalités thérapeutiques novatrices et prometteuses pour l'ostéoporose, incluant le dénosumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand); le ranélate de strontium, un agent qui stimule la formation osseuse et inhibe la résorption osseuse; et la sclérostine, un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt qui peut inhiber la formation osseuse.

Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons le cycle de remodelage osseux – la cible de tous les traitements de l'ostéoporose. Nous examinons également les données existantes à l'appui de l'utilisation du risédronate mensuellement, de la PTH, du dénosumab, du strontium et de la sclérostine pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose et fournissons des conseils pratiques sur l'utilité clinique de ces médicaments.

Le cycle de remodelage osseux

L'os est un tissu complexe qui est composé de plusieurs types de cellules qui subissent continuellement un processus de renouvellement et de réparation appelé le « remodelage osseux ». Le remodelage osseux est essentiel pour la réparation des microfractures ou des lésions de fatigue survenant à la suite de l'usure quotidienne du squelette. Il existe 3 types de cellules responsables du remodelage osseux :

- les ostéocytes qui détectent les microlésions et contrôlent le processus de remodelage osseux,
- les ostéoclastes qui entraînent la résorption ou la dégradation de l'os et
- les ostéoblastes qui forment de l'os nouveau^{1,2}.

Les ostéocytes sont issus des ostéoblastes qui demeurent emprisonnés dans la matrice osseuse après leur formation et qui, semble-t-il, contrôlent le processus de remodelage osseux. Les ostéoclastes sont des cellules multinucléées qui se différencient des précurseurs de la lignée des monocytes/macrophages en réponse à une expression coordonnée de molécules régulatrices spécifiques, incluant le RANK (récepteur activateur du NF κ B) et son ligand (RANKL). La différenciation des ostéoclastes est bloquée par l'ostéoprotégérine (OPG) qui agit comme un récepteur leurre de RANKL (Figure 1)³. Les ostéoblastes se différencient des cellules stromales de la moelle osseuse en réponse à l'activation d'un facteur de transcription, le facteur Cbfa1 (core binding factor α 1)⁴.

Lors du remodelage osseux, les ostéoclastes éliminent l'os ancien ou endommagé en se fixant à sa surface et en formant une bordure plissée (ruffled border) sur son pourtour. Ce processus crée un compartiment que les ostéoclastes remplissent avec de l'acide chlorhydrique et des enzymes protéolytiques pour dissoudre les minéraux et les protéines de l'os. Puis, les ostéoclastes se libèrent de la zone osseuse subissant une résorption et sont



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



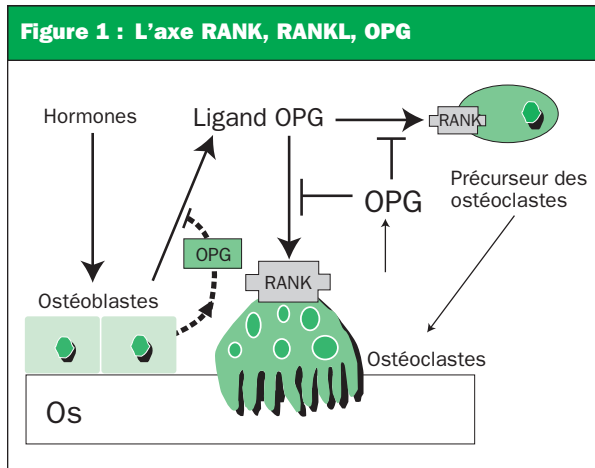
Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



OPG = ostéoprotégérine

Adapté de Boyle WJ, et al¹⁴

soumis à l'apoptose. Ensuite, les ostéoblastes édifient la matrice protéique osseuse (ostéoïde). Par la suite, la matrice ostéoïde se minéralise; le calcium et l'hydroxyapatite commencent à se cristalliser autour des fibrilles de collagène et la zone se transforme en cellules osseuses mûres⁵. En général, la formation et la résorption osseuses sont couplées pour maintenir la masse, la force et l'intégrité osseuses. Cependant, avec l'âge, les stéroïdes et la ménopause, l'activité des ostéoclastes (résorption osseuse) excède celle des ostéoblastes (formation osseuse) et le résultat net est la perte de la masse osseuse et un risque accru de fracture.

Traitements de l'ostéoporose

Les traitements de l'ostéoporose peuvent être classifiés en deux groupes : les inhibiteurs de l'activité des ostéoclastes ou de la résorption osseuse (e.g. les bisphosphonates) et les stimulateurs de l'activité des ostéoblastes ou de la formation osseuse (e.g. la PTH). Le tableau 1 fournit une liste plus complète des agents actuellement disponibles pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

Tableau 1 : Traitements de l'ostéoporose*	
Inhibiteurs de la résorption osseuse (agents anticataboliques)	Stimulateurs de la formation osseuse (agents anaboliques)
Bisphosphonates*	Fluorure
Modulateurs des récepteurs des oestrogènes systémiques (SERMS)*	Facteurs de croissance (hormone de croissance, IGF 1)
Œstrogène*	Ranélate de strontium
Calcitonine*	Sclérostine
Inhibiteurs de RANKL	Hormone parathyroïde*

* Approuvé(e) par Santé Canada pour la prévention/le traitement de l'ostéoporose

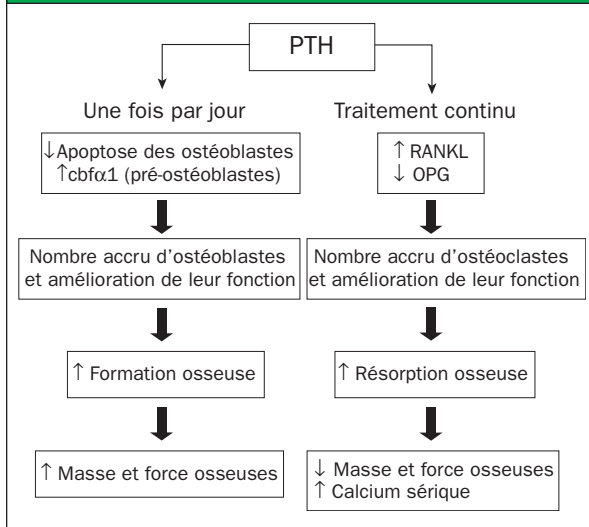
Tableau 2 : Points pratiques : le risédronate administré mensuellement
<ul style="list-style-type: none"> Le nouveau schéma posologique du risédronate – 75 mg pendant deux jours consécutifs une fois par mois – sera bientôt disponible au Canada.
<ul style="list-style-type: none"> Ses effets sur la DMO et le profil d'effets secondaires n'étaient pas différents de ceux du risédronate administré quotidiennement lors d'un suivi à 12 mois.
<ul style="list-style-type: none"> Il devrait être prescrit de la même façon que le risédronate administré quotidiennement selon la préférence du patient.

Traditionnellement, les inhibiteurs de la résorption osseuse étaient appelés des « agents antirésorptifs » et les stimulateurs de la formation osseuse étaient appelés des « agents anaboliques ». Récemment, une nouvelle nomenclature a été suggérée qui reflète mieux le mécanisme d'action de ces agents. Les agents antirésorptifs sont appelés actuellement les « agents anticataboliques » et réduisent la résorption osseuse, la fréquence d'activation osseuse et la formation osseuse et préservent la structure et la microarchitecture osseuses. Les agents anaboliques augmentent la formation osseuse, la fréquence d'activation osseuse et le renouvellement des cellules osseuses, causant des modifications microarchitecturales osseuses avec la création d'une nouvelle structure osseuse. On notera que les deux classes de médicaments réduisent le risque de fracture.

Risédronate

Le risédronate (75 mg), un agent anticatabolique, pris pendant 2 jours consécutifs chaque mois, a récemment été approuvé par Santé Canada. L'approbation du risédronate administré mensuellement était fondée sur une étude clinique à double insu chez 1229 femmes ménopausées âgées de 50 ans ou plus ayant un score T de densité minérale osseuse de la colonne lombaire (DMOCL) supérieur à -2,5 ou un score T de DMOCL supérieur à -2,0 et au moins 1 fracture vertébrale ancienne. Dans l'étude, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire, de la hanche totale et du trochanter chez les patientes traitées avec le risédronate pris mensuellement (75 mg, 2 jours consécutifs) était similaire à celle observée chez les patientes traitées avec le risédronate, à une dose de 5 mg par jour, aux deux points d'évaluation mesurés (6 et 12 mois). Les deux traitements étaient généralement bien tolérés et les événements indésirables étaient similaires dans les deux groupes. La possibilité d'une administration mensuelle augmente le nombre d'options thérapeutiques offertes aux Canadiens atteints d'ostéoporose. Le tableau 2 met en lumière des points pratiques sur la prescription du risédronate.

Figure 2 : La fréquence d'administration de la PTH détermine ses effets



Hormone parathyroïde

À première vue, l'utilisation de la PTH en tant qu'agent anabolique semble contre-intuitive. En fait, les patients atteints d'hyperparathyroïdie ont un taux élevé de PTH, présentent une perte osseuse et souffrent de fractures. Les effets paradoxaux de la PTH sont dus à son schéma posologique. Lorsqu'elle est administrée de façon continue, la PTH stimule le RANKL et inhibe l'OPG (Figure 2), entraînant une activité accrue des ostéoclastes, une résorption osseuse accrue et une masse et une force osseuses réduites ainsi qu'une augmentation des fractures. Par opposition, lorsque la PTH est administrée une fois par jour, comme c'est le cas pour l'ostéoporose, on note une diminution de l'apoptose des ostéoblastes et une augmentation de Cbfa1, un nombre accru d'ostéoblastes et une amélioration de leur fonction ainsi qu'une formation, une masse et une force osseuses accrues. La figure 2 met en lumière les effets différentiels de la PTH sur la base de la fréquence d'administration.

L'une des premières études visant à démontrer que la PTH peut prévenir les fractures a été publiée en 2001⁶. C'était une étude randomisée de 1637 femmes ménopausées souffrant d'une fracture vertébrale antérieure. Ces femmes ont été assignées au hasard à un placebo, à 20 mg de PTH par voie sous-cutanée une fois par jour ou à 40 mg de PTH par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 2 ans. Les paramètres incluaient la DMO et les fractures vertébrales et non vertébrales. Les patientes étaient âgées de 71 ans et avaient un score T de -2,6 à la colonne vertébrale. Environ 30 % souffraient d'une fracture vertébrale et environ 60 % souffraient de ≥ 2 fractures vertébrales. Les investigateurs ont constaté que la PTH, à une dose de 20 mg/jour, réduisait le risque de nouvelles fractures

Tableau 3 : Points pratiques : l'hormone parathyroïde (PTH)

- Elle est le seul agent anabolique actuellement commercialisé au Canada.
- Son utilisation est associée à une DMO accrue et à une incidence réduite de fractures.
- Elle est sûre et entraîne des effets secondaires minimes.
- Envisager de l'utiliser en monothérapie chez les patients qui ont subi des fractures lorsqu'ils étaient sous traitement antirésorptif ou qui ne peuvent pas tolérer le traitement anti-catabolique.
- Le coût (environ 15 000 \$ pendant 18 mois) pourrait limiter son utilisation.

DMO = densité minérale osseuse

vertébrales et de fractures ostéoporotiques non vertébrales de 65 % et de 53 % respectivement, et augmentait la DMO de la colonne vertébrale et du col du fémur de 10 % et de 3 %, respectivement. Il n'y avait aucune différence dans les événements indésirables parmi les patients assignés à la PTH comparativement à celles assignées au placebo.

Étant donné que la PTH est un agent anabolique, on se pose la question de savoir si elle peut et devrait être utilisée avec un agent anti-catabolique. Les données sur le traitement d'association sont très peu nombreuses, mais il est connu qu'un traitement d'association avec des bisphosphonates réduit l'effet anabolique de la PTH. Par conséquent, il est préférable de prescrire des traitements d'association séquentiels. Les effets anaboliques de la PTH avec d'autres agents anti-cataboliques avant, pendant et après l'administration de la PTH ne sont pas connus et d'autres études sont nécessaires pour élucider cette question. La PTH est généralement administrée à une dose de 20 mg par voie sous-cutanée une fois par jour et peut être prescrite pendant une période allant jusqu'à 18 mois.

Chez quels patients l'administration de la PTH aurait un effet bénéfique? La monographie de produit canadienne de la PTH indique qu'il est recommandé de la prescrire chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère et présentant un risque élevé de fracture ou qui n'ont pas répondu ou sont intolérantes à d'autres traitements. On peut l'utiliser pour augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose primaire ou hypogonadale qui n'ont pas répondu ou sont intolérants à d'autres traitements. On notera que les effets de la PTH sur le risque de fracture chez les hommes n'ont pas encore été démontrés.

La PTH est contre-indiquée chez les patients présentant des métastases osseuses, des antécédents de

Tableau 4 : Points pratiques : le dénosumab

- Le dénosumab par voie s.c. à 3 mois et à 6 mois (60 mg) augmente la DMO de la colonne lombaire sur une période de 12 mois.
- Il a un début d'action rapide comme l'indiquent les marqueurs du renouvellement des cellules osseuses.
- Aucune différence dans les événements indésirables comparativement au placebo.
- D'autres recherches sont nécessaires.

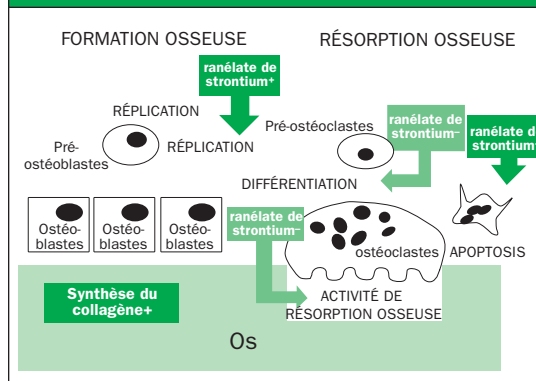
tumeurs malignes squelettiques, une maladie osseuse métabolique, une hypercalcémie préexistante, une atteinte rénale (i.e. clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min), la maladie osseuse de Paget ou une augmentation inexplicée du taux de phosphatase alcaline; chez les patients ayant subi antérieurement une radiothérapie (externe ou implant) touchant le squelette et chez les enfants ou les jeunes adultes présentant des épiphyses ouvertes. Le tableau 3 résume les points pratiques concernant la PTH.

Dénosumab

RANKL, une protéine exprimée par les cellules stromales ostéoblastiques, se lie au récepteur activateur de $\text{NF}\kappa\beta$ (RANK) et est le médiateur primaire de la différenciation, de l'activation et de la survie des ostéoclastes. RANKL est responsable de la résorption osseuse dont les ostéoclastes sont à l'origine dans une vaste gamme d'affections. L'OPG, un récepteur leurre soluble qui se lie à RANKL, est le régulateur endogène clé de la voie RANKL-RANK. Cette voie est illustrée à la figure 1.

Le dénosumab est un anticorps complètement monoclonal qui se lie à RANKL avec une forte affinité et spécificité et bloque l'interaction entre RANKL et RANK, simulant les effets endogènes de l'OPG. Les auteurs d'une étude de phase II récente ont rapporté l'efficacité et l'innocuité du dénosumab chez 412 femmes ménopausées ayant une faible DMO, qui ont été suivies pendant 12 mois⁷. Les patientes ont été assignées au hasard au dénosumab, tous les 3 mois (à une dose de 6, 14 ou 30 mg) ou tous les 6 mois (à une dose de 14, 60, 100 ou 210 mg), à l'alendronate par voie orale selon une méthodologie ouverte (70 mg par semaine) ou à un placebo. Le paramètre primaire était la modification en pourcentage de la DMO de la colonne vertébrale, de la hanche et du radius distal par rapport à la période initiale pour chaque groupe. Les paramètres secondaires incluaient la modification des marqueurs du renouvellement des

Figure 3 : Le site d'action du ranélate de strontium



Adapté de Marie PJ, et al.⁹

cellules osseuses et des événements indésirables. Le dénosumab a augmenté la DMO de la colonne vertébrale de 3,0 % à 6,7 %, la DMO de la hanche totale de 1,9 % à 3,6 % et la DMO du radius de 0,4 % à 1,3 %. L'augmentation de la DMO avec le dénosumab a été supérieure à celle produite avec le placebo et similaire ou supérieure à celle produite par l'alendronate. Les marqueurs de la résorption osseuse ont diminué après 2 mois seulement dans le groupe recevant le dénosumab et comparativement au placebo, il n'y avait pas de différences dans le type et le taux d'événements indésirables. Ces données préliminaires indiquent que le dénosumab pourrait être un traitement efficace de l'ostéoporose. Le tableau 4 résume les points pratiques concernant le dénosumab.

Ranélate de strontium

Le ranélate de strontium a été récemment homologué en Europe pour le traitement de l'ostéoporose. Le mécanisme d'action du ranélate de strontium n'est pas totalement élucidé, mais comparativement à d'autres traitements actuellement disponibles, ce médicament semble avoir l'unique capacité d'inhiber la résorption osseuse et de stimuler la formation osseuse⁸. La figure 3 illustre les sites où le ranélate de strontium semble agir.

Tableau 5 : Points pratiques : le ranélate de strontium

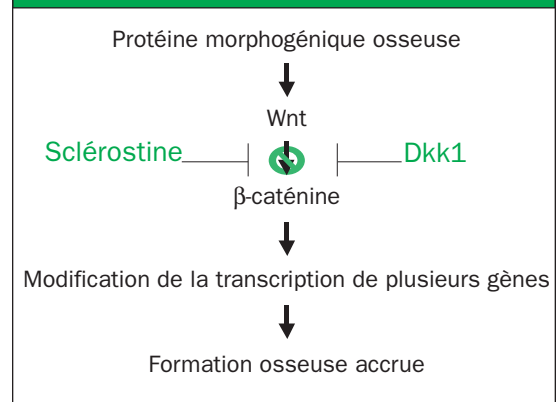
- Il est le premier agent qui a un double effet sur le remodelage osseux.
- Il se lie de façon permanente aux os et augmente la DMO. Ainsi, les rapports de DEXA doivent être corrigés en fonction de la prise de strontium.
- Les effets des suppléments alimentaires qui contiennent du strontium sur la DMO et/ou les fractures ne sont pas connus.

Deux études internationales, à double insu et contrôlées avec placebo ont été menées sur les effets du ranélate de strontium administré à une dose de 2 g/jour. L'étude SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) a recruté 1649 femmes ménopausées ayant une faible DMO et au moins 1 fracture vertébrale qui ont été assignées au ranélate de strontium ou à un placebo pendant 3 ans⁹. Cette étude a démontré qu'un moins grand nombre de patientes a souffert de nouvelles fractures vertébrales dans le groupe recevant le ranélate de strontium comparativement au groupe placebo (réduction du risque relatif : 0,59; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,48 à 0,73). On n'a noté aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'incidence des événements indésirables graves. L'étude TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) a recruté 5091 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et a évalué l'efficacité du ranélate de strontium, comparativement à un placebo, pour prévenir les fractures non vertébrales¹⁰. Le ranélate de strontium a réduit les fractures non vertébrales (e.g. hanche, bassin, sacrum, clavicule et humérus) de 18 % (p = 0,031) et a réduit significativement le risque de fracture de la hanche (36 %; p = 0,046) dans un sous-groupe de patientes à haut risque. Le ranélate de strontium fait actuellement l'objet d'un examen par Santé Canada. Le tableau 5 résume les points pratiques concernant le ranélate de strontium.

Sclérostine

La sclérostéose est une maladie rare (rapportée chez < 100 hommes et femmes) due à une déficience en sclérostine. Les patients atteints de sclérostéose souffrent d'hyperostose, qui se caractérise par un épaississement du crâne, des mandibules, des côtes, de tous les os longs et une large stature ainsi qu'une paralysie du nerf facial, une perte auditive, une atrophie du nerf optique et une syndactylie¹¹. Les recherches chez des patients atteints de sclérostéose ont mené à l'identification de la sclérostine, un inhibiteur de la formation osseuse. La sclérostine est produite par les ostéocytes, les cellules présentes dans la matrice osseuse. Les ostéocytes forment un réseau cellulaire dans l'os leur permettant de communiquer entre eux et avec les cellules du tissu qui tapisse l'os. Bien que le rôle précis des ostéocytes fasse toujours l'objet de recherche, il est probable qu'ils régissent le remodelage osseux de façon à permettre la tension mécanique et à réparer les lésions de fatigue. La sclérostine inhibe la formation osseuse en inhibant la stimulation de la protéine morphogénique osseuse (BMP) par les ostéoblastes par le

Figure 4 : Voie de signalisation LRP5/Wnt



blocage de la voie de signalisation Wnt (figure 4)¹¹. Des études chez l'animal ont démontré que les traitements visant à inhiber la sclérostine augmentent la masse osseuse d'un taux allant jusqu'à 4 % comparativement aux témoins^{12,13}. Des études sur la sclérostine menées chez des êtres humains sont en cours et le tableau 6 résume les points pratiques concernant la sclérostine.

Résumé

Au cours des 10 dernières années, on a noté une augmentation du nombre et des types de traitements de l'ostéoporose. L'un des progrès les plus importants a été la mise au point d'agents anaboliques tels que la PTH. Au cours des 10 prochaines années, nous comprendrons mieux la physiologie complexe du remodelage osseux, ce qui permettra de mettre au point de nouveaux traitements plus ciblés pour l'ostéoporose. Les recherches actuelles en vue d'identifier de nouveaux traitements pour l'ostéoporose sont essentielles, étant donné qu'elles augmenteront les options thérapeutiques et pourraient entraîner le développement de traitements plus efficaces. Finalement, ces progrès contribueront à réduire le nombre d'hommes et de femmes souffrant d'ostéoporose.

Tableau 6 : Points pratiques : la sclérostine

- Les anomalies du métabolisme osseux peuvent fournir des informations thérapeutiques.
- Les ostéocytes sont importants pour comprendre la communication avec les cellules osseuses.
- D'autres études sur la voie de signalisation Wnt pourraient mener à la mise au point d'autres agents pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Références

1. Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis* 2002;8(3):147-159.
2. Blair HC, Zaidi M, Schlesinger PH. Mechanisms balancing skeletal matrix synthesis and degradation. *Biochem J* 2002;364(Pt 2):329-341.
3. Chae HJ, Park RK, Chung HT, et al. Nitric oxide is a regulator of bone remodelling. *J Pharm Pharmacol* 1997;49(9):897-902.
4. Collin-Osdoby P, Nickols GA, Osdoby P. Bone cell function, regulation and communication: a role for nitric oxide. *J Cell Biochem* 1995;57:399-408.
5. Cummings SR, Cosman F, Jamal SA, eds. Osteoporosis: An evidenced-based guide to prevention and management. Philadelphia: American College of Physicians; 2002. Charney P, ed. Women's Health Series.
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
7. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-831.
8. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69(3):121-129.
9. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459-468.
10. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.
11. Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* 2001;10(5):537-543.
12. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199(6):805-814.
13. van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res* 2007;22(1):19-28.
14. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423(6937):337-342.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

La voie de signalisation Wnt, mais non la voie de signalisation BMP (protéine morphogénétique osseuse), est impliquée dans l'action inhibitrice de la sclérostine sur la formation osseuse stimulée par la BMP

VAN BEZOOIJEN RL, SVENSSON JP, EEFING D ET COLL. LEIDEN, PAYS-BAS

La sclérostine est un régulateur négatif de la formation osseuse qui est issu des ostéocytes. Elle inhibe la formation osseuse stimulée par la BMP *in vitro* et *in vivo*, mais n'a pas d'effet direct sur la voie de signalisation BMP. La sclérostine inhibe plutôt la voie de signalisation Wnt nécessaire à la différenciation ostéoblastique stimulée par la BMP.

INTRODUCTION : La sclérostine est une glycoprotéine de la famille DAN dans laquelle de nombreux membres antagonisent l'activité de la BMP. La sclérostine inhibe la formation osseuse stimulée par la BMP, mais son mécanisme d'action semble être différent de celui des antagonistes classiques de la BMP. Dans cette étude, nous avons examiné le mécanisme par lequel la sclérostine inhibe la formation osseuse stimulée par la BMP.

MATÉRIEL ET MÉTHODOLOGIE : On a eu recours à l'électroporation avec de l'ADN du muscle du mollet de souris en utilisant

des plasmides d'expression pour la BMP et la sclérostine pour étudier *in vivo* l'effet de la sclérostine sur la formation osseuse induite par la BMP. On utilise le profilage transcriptionnel en utilisant des « microarrays » de cellules ostéoblastiques traitées avec la BMP en l'absence ou en la présence de sclérostine pour identifier les voies de signalisation de facteurs de croissance spécifiques affectées par la sclérostine. Les voies de signalisation affectées ont été étudiées de façon plus approfondie en utilisant des gènes rapporteurs spécifiques des facteurs de croissance.

RÉSULTATS : La formation osseuse ectopique induite par la BMP dans le muscle du mollet de souris a été prévenue par la co-expression de la sclérostine *in vivo*. L'analyse du profilage transcriptionnel des cultures ostéoblastiques indique que la sclérostine affecte spécifiquement les voies de signalisation BMP et Wnt parmi de nombreuses autres voies de signalisation de la croissance. Cependant, la sclérostine n'a pas inhibé la stimulation des gènes cibles directs de la BMP. De plus, nous n'avons pas obtenu de preuve que la sclérostine agissait comme un antagoniste direct de la BMP en utilisant un gène rapporteur spécifique de la BMP. Par opposition, la sclérostine partageait de nombreuses caractéristiques avec l'antagoniste de la voie de signalisation Wnt, dickkopf-1, en inhibant la formation osseuse stimulée par la BMP et l'activation du gène rapporteur Wnt induite par les voies de signalisation BMP et Wnt.

CONCLUSIONS : La sclérostine inhibe la formation osseuse stimulée par la BMP, mais n'affecte pas la voie de signalisation BMP. Elle antagonise plutôt la voie de signalisation Wnt dans les cellules ostéoblastiques. La masse osseuse élevée dans la sclérostéose et la maladie de van Buchem pourrait donc résulter de l'activation de la voie de signalisation Wnt.

J Bone Miner Res 2007;22(1):19-28

Réunions scientifiques à venir

24 au 27 octobre 2007

11^e Conférences Professionnelles Annuelles de la Canadian Diabetes Association/Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CDA/CSEM)

Vancouver Convention and Exhibition Centre, Colombie Britannique

Renseignements : www.diabetes.ca/conference

3 au 7 novembre 2007

American Heart Association 2007

Orlando, Floride

Orange County Convention Centre

Renseignements : <http://aha.orlandomeetinginfo.com>

La Dr Jamal déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis