



line dans des vésicules contenant des transporteurs de réserve comme le transporteur de glucose Glut4 [11] conforte cette fonction de tri intracellulaire.

Le double rôle de la sortiline comme co-récepteur membranaire et comme protéine impliquée dans le tri cellulaire est donc en parfait accord avec sa double localisation. Tous les partenaires de la sortiline ont-ils été identifiés? Rien n'est moins sûr. Par exemple, nous avons montré que la sortiline était impliquée dans les effets de la NT sur la croissance de cellules cancéreuses d'origine prostatique, pancréatique ou colanique [12]. Plusieurs de ces cellules n'expriment pas le NTR1, le partenaire éventuel de la sortiline reste à identifier. La liste des fonctions de cette protéine à multiples facettes n'est donc probablement pas close. ♦

Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death

RÉFÉRENCES

- Petersen CM, Nielsen MS, Nykjaer A, et al. Molecular identification of a novel candidate sorting receptor purified from human brain by receptor-associated protein affinity chromatography. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 3599-3605.
- Mazella J, Zsürger N, Navarro V, et al. The 100-kDa neurotensin receptor is gp95/sortilin, a non-G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 26273-6.
- Nielsen MS, Jacobsen C, Olivecrona G, et al. Sortilin/neurotensin receptor-3 binds and mediates degradation of lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 8832-6.
- Munck Petersen C, Nielsen MS, Jacobsen C, et al. Propeptide cleavage conditions sortilin/neurotensin receptor-3 for ligand binding. *EMBO J* 1999 ; 18 : 595-604.
- Nykjaer A, Lee R, Teng KK, et al. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature* 2004 ; 427 : 843-8.
- Dicou E, Lee J, Brachet P. Synthesis of nerve growth factor mRNA and precursor protein in the thyroid and parathyroid glands of the rat. *Proc Natl Acad Sci* 1986 ; 83 : 7084-8.
- Martin S, Navarro V, Vincent JP, Mazella J. Neurotensin receptor-1 and -3 complex modulates the cellular signaling of neurotensin in the HT29 cell line. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1135-43.
- Martin S, Vincent JP, Mazella J. Involvement of the neurotensin receptor-3 in the neurotensin-induced migration of human microglia. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 1198-1205.
- Nielsen MS, Madsen P, Christensen EI, et al. The sortilin cytoplasmic tail conveys Golgi-endosome transport and binds the VHS domain of the GGA2 sorting protein. *EMBO J* 2001 ; 20 : 2180-90.
- Lefrançois S, Zeng J, Hassan AJ, et al. The lysosomal trafficking of sphingolipid activator proteins (SAPs) is mediated by sortilin. *EMBO J* 2003 ; 22 : 6430-7.
- Lin BZ, Pilch PF, Kandror KV. Sortilin is a major protein component of Glut4-containing vesicles. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 24145-7.
- Dal Farra C, Sarret P, Navarro V, et al. Involvement of the neurotensin receptor subtype NTR3 in the growth effect of neurotensin on cancer cell lines. *Int J Cancer* 2001 ; 92 : 503-9.

NOUVELLE

Le ranélate de strontium, nouvel agent thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique

Pierre J. Meunier

Faculté de Médecine
Laennec, Inserm U403,
rue Guillaume Paradin,
69372 Lyon Cedex 08, France.

► Le strontium est un élément chimique de numéro atomique 38 qui a été originellement découvert en 1808 dans des mines de plomb proches du village écossais de Strontian. Dans les années 1950, des observations thérapeutiques ponctuelles, lors d'essais ouverts¹ évaluant les effets du lactate ou du gluconate de strontium [1], ont suggéré que le strontium pouvait avoir des propriétés anaboliques osseuses, donc une utilité potentielle pour le traitement de l'ostéoporose. Ces observations ont incité les chimistes des Laboratoires

Servier à synthétiser une nouvelle molécule organique contenant deux atomes de strontium stable, le ranélate de strontium (RS). Plusieurs études précliniques systématiques des effets osseux du RS ont été conduites *in vitro* et chez l'animal. Elles ont montré que le RS, après fixation sur le cristal osseux, avait un double effet de stimulation de l'ostéof ormation ostéoblastique et d'inhibition de la résorption ostéoclastique, améliorant les propriétés biomécaniques de l'os, sans altérer sa minéralisation [2, 3]. Des études pharmacocinétiques du RS ont montré qu'il contenait 34 % de strontium élément et procurait un taux d'absorption du strontium de 27 %. Une étude dose-réponse de phase 2,

conduite chez 353 femmes ostéoporotiques a montré que la dose orale quotidienne de deux grammes de RS représentait la dose optimale en termes d'augmentation en deux ans de la densité minérale osseuse lombaire (+ 7,3 %/ an) et par sa capacité à réduire de 44 % le nombre de patientes présentant un nouveau tassement vertébral pendant la deuxième année de l'étude [4]. On notait parallèlement une augmentation de 11 % du taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse et une baisse de 20 % du télo-peptide NTX urinaire (voir Encadré), ces variations confirmant la conjonction d'un effet stimulant de l'ostéof ormation et d'une réduction de la résorption. Par la

1. Un essai est dit «ouvert» lorsque le médicament, étudié au de référence, pris par le malade ou le sujet sain, est connu d'eux et du médecin.



L'évaluation de l'ostéoporose se fait essentiellement par la mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie (→); le remodelage osseux peut aussi être apprécié par des marqueurs biologiques; ceux-ci reflètent la présence dans la circulation (et/ou les urines) de composants de la matrice osseuse ou une activité enzymatique spécifique des cellules fabriquant ou résorbant la matrice osseuse. Les marqueurs les plus utilisés aujourd'hui sont l'ostéocalcine (Oc), la phosphatase alcaline osseuse (bAP) et le propeptide N-terminal du procollagène de type I (PINP) pour la formation osseuse; les télopeptides carboxy- et aminoterminal associés (CTX et NTx) mesurent, eux, la résorption osseuse. Ces marqueurs ont un intérêt dans la prédiction de la perte osseuse, du risque de fractures, et permettraient de juger l'efficacité des traitements à visée osseuse.

(→) m/s
2003, n° 2,
p. 231

suite, de vastes études de phase 3 ont été mises en œuvre pour évaluer la capacité du RS à prévenir les récurrences de fracture vertébrale (étude SOTI) et les fractures non-vertébrales (étude TROPOS) chez des femmes ostéoporotiques traitées pendant trois ans.

Les résultats de l'étude SOTI viennent d'être publiés dans *The New England Journal of Medicine* [5], l'étude ayant été conduite dans 12 pays (72 centres) avec comme objectif principal l'analyse de l'efficacité d'une dose quotidienne orale de deux grammes de RS pour prévenir les fractures. L'incidence des nouvelles fractures vertébrales pendant les trois ans de l'étude a été évaluée par la méthode radiologique semi-quantitative de Genant². Les critères secondaires d'évaluation étaient l'évolution des densités minérales osseuses lombaire et du col fémoral, du taux des marqueurs biochi-

2. Selon cette méthode à chaque vertèbre est attribué un grade de sévérité de 0, 1, 2 ou 3, correspondant respectivement à l'absence de fracture, une fracture discrète, modérée ou sévère, fondée sur l'estimation visuelle de l'importance de la perte de hauteur de la vertèbre.

miques du remodelage osseux et la tolérance du traitement. Au cours de l'étude, toutes les patientes des groupes placebo ou RS ont reçu un supplément de calcium et de vitamine D, à distance du sachet de RS administré en général au coucher. Une population de 1 649 femmes présentant une ostéoporose avec au moins une fracture vertébrale prévalente ont été incluses, l'analyse statistique principale «en intention de traiter» ayant été effectuée à la fin de la troisième année sur une population de 1 442 patientes, d'un âge moyen de $69,3 \pm 7,2$ ans. Pendant les trois années de l'étude, 139 patientes dans le groupe RS contre 222 dans le groupe placebo ont présenté une nouvelle fracture vertébrale identifiée radiologiquement. RS a donc permis de réduire significativement le risque de fracture vertébrale de 41% ($p < 0,001$). La réduction du risque était déjà de 49% dès la fin de la première année. Par ailleurs, la réduction du risque de fracture vertébrale ayant une expression clinique a été de 38% sur l'ensemble des trois années de suivi. La densité minérale osseuse lombaire a augmenté substantiellement dans le groupe RS (+11,3% en trois ans) par rapport au groupe placebo (-1,3%; $p < 0,001$). La densité minérale osseuse du col fémoral a également augmenté, la différence entre le groupe RS et le groupe placebo atteignant à trois ans + 8,3%. Biologiquement, comme dans l'étude de phase 2, le RS a induit une augmentation du taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse et une réduction du taux du télopeptide CTX sérique, confirmant l'effet «découplant» original du RS. La tolérance du produit au décours de l'étude SOTI a été très satisfaisante, au plan digestif en particulier.

Les résultats de l'étude TROPOS qui seront publiés prochainement confirment l'effet de prévention des fractures vertébrales du RS et apportent la preuve d'une réduction du risque de fractures extra-vertébrales [6] dans le groupe RS. Au total, l'étude SOTI a montré que le RS représente un nouveau traitement efficace de l'ostéoporose post-ménopau-

sique puisqu'il réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales dans la même proportion que les thérapeutiques antirésorptives (bisphosphonates, raloxifène...). Son mécanisme d'action mixte est original et le distingue des agents qui n'agissent que sur la résorption et ralentissent globalement le remodelage osseux, et des traitements purement anaboliques, comme la parathormone, qui stimulent électivement les ostéoblastes. Le RS a en outre un profil de tolérance satisfaisant, et peut représenter un traitement de première intention de l'ostéoporose post-ménopausique. ♦

Strontium ranelate for postmenopausal osteoporosis

RÉFÉRENCES

- Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bull Hosp Joint Dis* 1952; 13: 59-66.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 121-9.
- Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (5 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996; 9: 1302-11.
- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis - A 2-year randomised placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060-6.
- 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: 459-68.
- Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of hip fracture in women with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 13 (suppl 3): abstract 14.