

Le traitement de l'ostéoporose à l'aide de l'hormone parathyroïde

TIMOTHY M. MURRAY, M.D., FRCPC

L'hormone parathyroïde (PTH) était connue historiquement comme une hormone responsable de la résorption osseuse principalement en raison de ses effets négatifs sur les os dans l'hyperparathyroïdie primaire et dans l'hyperparathyroïdie secondaire associée à l'insuffisance rénale chronique. Actuellement, la PTH est utilisée dans le traitement de l'ostéoporose et on reconnaît désormais qu'elle stimule la formation osseuse plutôt que d'entraîner une résorption osseuse. Ce paradoxe apparent cause la confusion parmi de nombreux médecins. Cependant, les propriétés de la PTH favorisant l'ostéoformation ont été reconnues dès 1932 lorsque Selye a observé des signes histologiques de formation osseuse accrue lorsque l'on administrait de l'extrait d'hormone parathyroïde à des rats¹. Pendant 40 ans, la communauté médicale ne prêta pas attention à ces données et à des suggestions faites dans un article antérieur publié en 1929², car elle se concentrait sur les effets néfastes de la PTH associés à l'hyperthyroïdie, en particulier sur les effets cliniques de l'hyperparathyroïdie primaire qui étaient beaucoup plus graves durant la première moitié du siècle dernier que ceux que nous constatons actuellement. Pendant cette ère, avant que les tests de dosage du calcium sérique soient largement disponibles, l'hyperparathyroïdie osseuse appelée ostéite fibro-kystique, était observée plus fréquemment et était associée à des douleurs osseuses, des kystes osseux et des fractures pathologiques. Cependant, un article fondamental publié en 1970 par Kalu et ses collègues a ravivé le concept selon lequel la PTH est une substance favorisant la formation osseuse. Ils ont observé une augmentation impressionnante et surprenante de la masse osseuse chez des rats à qui l'on avait injecté quotidiennement de l'extrait d'hormone parathyroïde³. Au cours de la même année, on a identifié la principale séquence aminée de la PTH bovine et l'on a découvert peu de temps après la séquence de l'hormone humaine⁵. Vers la même époque, un certain nombre d'expériences ont démontré que tous les effets connus de la PTH pouvaient être exprimés par un fragment terminal hormonal synthétique de la PTH comprenant 34 acides aminés. Étant donné que la commercialisation de la molécule native formée de 84 acides aminés était limitée, l'usage du fragment de la PTH (1-34) s'est répandu et en 1980, on a signalé la première étude clinique sur l'usage thérapeutique de la PTHh (1-34) dans l'ostéoporose⁶. Dans cette étude, on a noté une augmentation importante du volume de l'os trabéculaire évaluée histologiquement, étant donné qu'aucune méthodologie standard n'avait été établie pour mesurer cliniquement la masse osseuse et il n'y avait pas non plus de méthodologie clinique standard pour quantifier les fractures vertébrales. L'utilisation de la PTH comme agent thérapeutique devait attendre la découverte de méthodes précises pour mesurer les os par la densitométrie osseuse, la mise au point de la technologie recombinante pour la synthèse des peptides et l'évolution de la méthodologie moderne des essais cliniques.

Double mécanisme d'action

Le premier pas qui a mené à la résolution de l'énigme selon laquelle la PTH peut à la fois stimuler la formation et la résorption osseuses est la découverte en 1982 par Tam et ses collaborateurs que l'action de la PTH sur le squelette dépend du mode d'administration de l'hormone⁷. Ainsi, l'administration de la PTH en perfusion continue à des rats est associée à une résorption osseuse accrue et à l'hypercalcémie liée à la dose ainsi qu'à une diminution du volume de l'os trabéculaire, alors que l'administration de la PTH en injection quotidienne entraîne une augmentation de la formation osseuse et du volume de l'os trabéculaire sans augmentation de la résorption osseuse ou de l'hypercalcémie⁷.

Cette observation a été faite dans un certain nombre de laboratoires et chez différentes espèces^{8,9,10} et très récemment, on a découvert que les deux modes de traitement différents (continu vs intermittent) sont associés à des types différents d'expression génétique.

Ainsi, la PTH(1-34) ou tériparatide, lorsqu'elle est administrée par intermittence à des rats, est associée à un type différent d'expression génétique¹¹ et active différentes voies des cytokines¹².



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's

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

GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
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's, 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.

Tableau 1 : Signes radiographiques des nouvelles fractures vertébrales

Variable	Placebo N=448	PTH, 20 µg N=444	PTH, 40 µg N=434
≥ 1 fracture			
Nombre de femmes (%)	64 (14)	22 (5)	19 (4)
RR (IC à 95 %) vs placebo	—	0,35 (0,22-0,55)	0,31 (0,19-0,50)
Réduction (%) du risque absolu	—	9	10
>1 fracture			
Nombre de femmes (%)	22 (5)	5 (1)	3 (<1)
RR (IC à 95 %) vs placebo	—	0,23 (0,09-0,60)	0,14 (0,04-0,47)
Réduction (%) du risque absolu	—	4	4
≥ 1 fracture modérée à grave			
Nombre de femmes (%)	42 (9)	4 (<1)	9 (2)
RR (IC à 95 %) vs placebo	—	0,10 (0,04-0,27)	0,22 (0,11-0,45)
Réduction (%) du risque absolu	—	9	7

† Adapté avec l'autorisation de Neer RM et coll.²¹ Les fractures radiographiques étaient déterminées selon une échelle d'évaluation semiquantitative de la réduction de la taille de la colonne vertébrale (légère (20-25 %), modérée (26-40 %) ou grave (> 40 %)), après une observation pendant une période moyenne de 21 mois après la randomisation. Le nombre de femmes présentant de nouvelles fractures est indiqué entre parenthèses. Toutes les valeurs pour les doses de 20 mg et de 40 mg de PTH différaient de celles du groupe placebo, $p < 0,001$.

En particulier, son administration continue à des rats active la voie du ligand de RANK, reconnu comme le principal régulateur de la résorption osseuse^{12,13}, alors que son administration quotidienne intermittente active la voie de l'IGF-I dans les os¹². De fait, l'action ostéogénique de l'administration intermittente de la PTH(1-34) n'a pas été observée chez des souris chez qui l'on a inactivé le gène IGF-I¹⁴. Le PDGF-A est l'un des gènes qui est activé de préférence par l'administration continue de la PTH. En outre, on a constaté récemment qu'un antagoniste du PDGF-A réduit la résorption osseuse associée à l'administration continue de la PTH¹⁵. Un autre élément important du mécanisme de l'effet ostéogénique de la PTH est l'augmentation de la durée de vie des ostéoblastes en raison de la diminution de leur apoptose¹⁶. L'effet net des mécanismes associés à l'administration quotidienne intermittente de la PTH est une augmentation du nombre des ostéoblastes stimulant l'ostéof ormation.

On a démontré à de nombreuses reprises chez des animaux que la stimulation de la formation osseuse ostéoblastique induite par la PTH entraîne une augmentation de la masse osseuse et de la solidité des os^{17,18}. Il a été démontré que la PTH(1-34) augmente la masse osseuse chez des rats, des lapins et des singes ayant subi une ovariectomie et augmente la solidité des os dans des tests biomécaniques^{18,19}. Récemment, on a également démontré des effets anaboliques chez des souris avec une augmentation du volume osseux observée par des examens histologiques²⁰.

Essai clinique de base

Le traitement contre l'ostéoporose avec la PTH(1-34) recombinante humaine (tériparatide) a été finalement testé dans une étude clinique randomisée et contrôlée avec placebo signalée en 2001²¹. Dans cette étude, 1637 femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose et présentant des fractures vertébrales ont été assignées au hasard à un placebo ou au tériparatide à une dose de 20 µg ou de 40 µg en injection unique quotidienne pendant une période moyenne de 18 mois²¹. La population à l'étude était âgée en moyenne de 69 ans et était ménopausée en moyenne depuis 21 ans. Les patientes avaient un score-t de la colonne lombaire de -2,6 et avaient subi antérieurement en

moyenne 2,3 fractures vertébrales lors de leur recrutement dans l'étude, ce qui indique que la population à l'étude était atteinte d'ostéoporose relativement grave. Les résultats de l'étude étaient extrêmement positifs. Pendant une période de 21 mois, on a noté chez les femmes traitées avec les doses de 20 µg et de 40 µg de tériparatide une réduction des nouvelles fractures vertébrales de 65 % et de 69 %, respectivement (tableau 1). Le nombre de sujets présentant des fractures vertébrales modérées ou graves, selon l'évaluation au moyen du système d'évaluation semiquantitative, a été réduit de 90 % et 78 %, respectivement. Bien que l'étude n'ait pas la puissance nécessaire pour évaluer indépendamment les fractures de la hanche et que les fractures de la hanche n'étaient pas un paramètre primaire, le nombre de femmes présentant des fractures non vertébrales dues à la fragilité de leurs os a été réduit de 53 % et de 54 %, respectivement. Les courbes Kaplan Meyer des fractures non vertébrales parmi les deux groupes de traitement ont commencé à diverger de celle du groupe placebo de 8 à 9 mois après l'instauration du traitement. La DMO moyenne a augmenté au niveau de la colonne lombaire de 9,7 % et de 13,7 % avec les doses de 20 µg et de 40 µg, respectivement, après 18 mois de traitement. Une telle augmentation de la DMO n'avait pas été observée avec les traitements antérieurs. Au niveau du col du fémur, l'augmentation respective de la DMO était de 2,8 % et de 5,1 %. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 2. On a noté également une réduction significative de la diminution de la taille et des nouvelles douleurs dorsales ou de l'aggravation de celles-ci.

Avec la dose commercialisée de 20 µg, les effets indésirables dans cette étude étaient relativement légers²². L'hypercalcémie était liée à la dose, tout comme les nausées et les céphalées. Cependant, avec la dose de 20 µg, l'hypercalcémie était transitoire et légère (> 2,6 mmol/L), survenant une fois chez 11 % des patientes. Lorsque l'on a évalué à nouveau le taux sérique de calcium après plusieurs jours, seulement 3 % des patientes présentaient un taux élevé pour la deuxième fois. Cette augmentation s'est produite de 3 à 6 heures après la dose et les valeurs étaient habituellement normales 24 heures après la dose. La surveillance du

Tableau 2 : Modification (%) de la densité minérale osseuse par rapport au départ†

Région squelettique	Placebo	PTH, 20µg	PTH, 40µg
Colonne lombaire	1,1 ± 5,5	9,7 ± 7,4	13,7 ± 9,7
Col du fémur	-0,7 ± 5,4	2,8 ± 5,7	5,1 ± 6,7
Hanches	-1,0 ± 4,3	2,6 ± 4,9	3,6 ± 5,4
Diaphyse du radius	-1,3 ± 3,3	-2,1 ± 4,2	-3,2 ± 4,5

† Adapté avec l'autorisation de Neer RM et coll.²¹ Les valeurs correspondent à ± ET. Toutes les valeurs pour la PTH aux doses de 20 et de 40 mg différaient de celle du groupe placebo, $p < 0,001$.

calcium sérique n'est pas nécessaire. On a noté une augmentation moyenne du taux urinaire de calcium, dans la gamme normale, de 0,75 mmol/24 h et l'on n'a pas observé d'hypercalcémie. La clairance de la créatinine n'était pas anormale chez de nombreux sujets. Dans le groupe ayant reçu 20 µg, l'incidence des nausées et des céphalées n'était pas significativement différente de celle dans le groupe placebo. Le pourcentage de patientes qui se sont retirées de l'étude en raison d'effets indésirables était le même dans le groupe ayant reçu la dose de 20 µg que dans le groupe placebo. On n'a pas noté d'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires ni d'autres maladies graves, ni d'augmentation de la mortalité²¹. Ainsi, comme on l'a observé dans cette étude, le profil d'effets indésirables du téraparatide était assez favorable.

Dans une étude de toxicité de 2 ans chez des rats, on a noté une incidence significative d'ostéosarcomes²². En outre, l'augmentation de l'incidence des sarcomes était liée à la dose. Bien que cette constatation ait suscité initialement des préoccupations, on n'a pas noté d'ostéosarcomes dans des études chez des primates. En outre, l'incidence des ostéosarcomes chez des sujets atteints d'hyperparathyroïdie n'était pas significative, même chez des patients en dialyse rénale de longue durée chez qui le taux de la PTH était souvent 20 fois plus élevé que la normale pendant de nombreuses années²³. L'apparition d'ostéosarcomes chez ces rats était apparemment liée à l'espèce. On a noté également une augmentation liée à la dose des tumeurs osseuses bénignes et de l'hyperplasie ostéoblastique chez ces rats²². En outre, les rats étaient traités avec des doses 60 fois plus élevées que la dose humaine thérapeutique et pendant 80 % de la durée de vie normale des rats. Le traitement de plus courte durée chez les rats n'était pas associé à des effets toxiques sur le squelette²⁴. La FDA des États-Unis a approuvé le téraparatide comme un médicament sûr, mais a restreint son utilisation à un traitement de deux ans et aux patients présentant des épiphyses fermées. Dans ces conditions, on ne devrait pas se préoccuper de l'innocuité du téraparatide, sauf possiblement chez les patients qui présentent déjà des risques accrus de néoplasie osseuse, tels que ceux atteints de la maladie de Paget, ou les patients atteints d'hypercalcémie ou d'autres maladies néoplasiques.

Néanmoins, étant donné que l'on ne peut pas exclure actuellement un risque accru d'ostéosarcome, la FDA a émis un avertissement concernant le risque d'ostéosarcome sur le conditionnement du produit.

Autres études cliniques

Dans d'autres études, on a observé que les effets anaboliques du téraparatide se manifestent après 4 semaines seulement, avec une élévation importante de l'ostéocalcine sérique²⁵ et des signes histologiques d'augmentation de la surface des ostéoblastes et de la formation osseuse²⁶. L'utilisation du téraparatide a également été étudiée dans des situations autres que dans l'ostéoporose postménopausique. Dans l'ostéoporose associée aux corticostéroïdes, le téraparatide a augmenté la densité minérale osseuse de 12,6 % au niveau de la colonne lombaire et de 5,2 % au niveau du col du fémur après 24 mois²⁷. Le traitement par le téraparatide est apparemment aussi efficace chez les hommes que chez les femmes pour augmenter la DMO²⁸, mais d'autres études sont nécessaires pour démontrer ses effets sur l'incidence des fractures.

Traitements d'association

Le traitement à l'aide de la PTH a été étudié en association avec les inhibiteurs de la résorption osseuse. Le téraparatide a entraîné une augmentation significative de la DMO au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche chez les femmes postménopausées recevant un THS à long terme^{25,29,30}. Dans une étude relativement de petite envergure ($n = 52$) menée par Costman et coll.³⁰, des femmes recevant un THS à long terme ont été assignées au hasard à 25 µg de téraparatide ou à un placebo et ont été traitées simultanément avec la PTH(1-34) et un THS pendant 3 ans. Elles ont été suivies ensuite pendant une période d'un an où elles recevaient un THS seul. Cette étude de petite envergure n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter des effets sur les fractures. Cependant, à la fin de l'étude, la DMO moyenne de la colonne vertébrale avait augmenté de 14 % et la DMO du col du fémur de 3 %. En outre, l'augmentation de la DMO a été maintenue pendant un an après que l'on ait mis fin au traitement à l'aide du téraparatide. Bien qu'elles aient été peu nombreuses, les fractures vertébrales ont été réduites par le téraparatide de 75 à 100 % comparativement au THS seul³⁰.

La PTH a également été étudiée en association avec les bisphosphonates, à la fois administrés en concomitance et de façon séquentielle. Une étude antérieure chez des brebis indique que leur administration concomitante avec le tiludronate a réduit l'augmentation de la DMO observée avec le traitement à l'aide de la PTH³¹. Cependant, dans une étude récente chez 93 femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose, on a constaté que l'alendronate, administré en concomitance avec le téraparatide pendant 30 mois, n'a pas réduit l'effet du téraparatide sur la DMO de la colonne lombaire, mais a entraîné des changements plus importants au niveau de la hanche et du radius, ce qui suggère que l'administration concomitante de l'alendronate réduit l'effet du téraparatide sur l'os cortical³². Des résultats plus encourageants ont été signalés dans une étude menée par Tittmaster et coll.³³ qui ont traité 66 femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose avec diverses doses de PTH(1-84) ou un placebo pendant un an. On a ensuite arrêté le traitement avec la PTH et les sujets ont été traités pendant un an supplémentaire avec 10 mg d'alendronate par jour. Non seulement l'augmentation de la DMO induite par la PTH a été maintenue avec l'alendronate, mais on a également observé une augmentation supplémentaire importante³³. Sur la base

Tableau 3 : Effets biologiques des inhibiteurs de la résorption osseuse et du téraparatide sur les os		
Paramètre	Inhibiteurs de la résorption	Téraparatide
Remodelage de l'os	Réduction	Augmentation
Mécanisme de l'augmentation de la DMO	Minéralisation secondaire accrue des unités osseuses statiques plus anciennes	Formation de nouvelles structures osseuses dans l'os trabéculaire et cortical
Architecture trabéculaire	Maintient la structure existante et empêche une détérioration supplémentaire	Augmente le nombre de structures trabéculaires. Augmente les travées osseuses en forme de lame. Formation d'os trabéculaire sur des surfaces osseuses quiescentes
Os cortical	Réduit la résorption corticale	Augmente la largeur et le diamètre extérieur de l'os cortical, épaissit l'os endocortical et augmente la surface vertébrale
Demi-vie biologique	Longue pour les bisphosphonates	Courte
Os hyperminéralisé	Augmentation avec l'administration à long terme des bisphosphonates	Non accrue

des données actuelles, le traitement avec le téraparatide, actuellement approuvé par la FDA pour seulement 2 ans, doit être suivi de l'administration de l'alendronate, plutôt que prescrit conjointement. Cependant, l'association d'un inhibiteur de la résorption osseuse et d'un agent stimulant la formation osseuse est un sujet complexe. Les études actuelles sont de petite envergure et n'incluent pas de données sur les fractures. Des études beaucoup plus approfondies sont nécessaires pour comprendre comment associer de façon optimale un traitement à l'aide de la PTH et des inhibiteurs de la résorption osseuse. En outre, le coût d'un traitement d'association concomitant avec le téraparatide et un bisphosphonate puissant ne permettra pas à la plupart des patients d'envisager un traitement d'association concomitant.

Un effet unique sur la qualité des os

Le traitement à l'aide du téraparatide a des effets uniques sur les os chez des animaux ayant subi une ovariectomie et chez des patients atteints d'ostéoporose. L'activité accrue des ostéoblastes entraîne non seulement une augmentation de la masse osseuse, mais a également des effets importants sur la qualité et la structure des os que n'ont pas les inhibiteurs de la résorption osseuse utilisés actuellement en milieu clinique contre l'ostéoporose. Les différences dans les effets sur les os entre la PTHh(1-34) et les inhibiteurs de la résorption osseuse sont résumées dans le tableau 3.

Des études antérieures sur le traitement avec la PTH chez des êtres humains indiquent que bien que le traitement à l'aide de la PTH ait augmenté la densité de l'os spongieux au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche, il peut avoir des effets indésirables sur l'os cortical, avec une perte osseuse au niveau du radius. Bien que l'on ait observé une certaine réduction de la DMO dans la région médiane du radius, en particulier dans des études de plus courte durée, il ne

semble plus probable que cela porte atteinte à la résistance de l'os. Des études récentes sur l'os cortical chez des animaux et des êtres humains indiquent fortement que bien que le traitement à l'aide de la PTH puisse entraîner un creusement endostéal de l'os cortical, ce phénomène est transitoire et que ces effets sont largement compensés par l'augmentation de l'épaisseur de l'os cortical, du diamètre périostique et de la taille de l'os³⁴. Parfitt a suggéré que l'augmentation du diamètre des os longs par une expansion périostique observée avec le traitement à l'aide de la PTH est due à un processus de remodelage³⁵. Un exemple intéressant est une récente étude chez des femmes atteintes d'ostéoporose due à des corticostéroïdes qui démontrait que le téraparatide entraîne une augmentation de la région vertébrale médiane³⁶. Ces effets structuraux positifs sur l'os cortical entraînent une augmentation nette de la résistance osseuse.

On pensait depuis longtemps que le renouvellement de l'os trabéculaire est impossible dans les régions où les surfaces osseuses sont inactives. Cependant, des études très récentes ont indiqué que cela n'est pas le cas. Les auteurs d'une étude effectuée au Danemark ont examiné l'effet du téraparatide dans un modèle de rats âgés où l'os spongieux avait disparu du fémur distal lorsqu'ils avaient 2 ans. Après un traitement à l'aide du téraparatide chez ces rats, la cavité du fémur distal contenant de la moelle était remplie d'un réseau d'os trabéculaire ayant des propriétés biomécaniques accrues³⁷.

Résumé et conclusions

Le téraparatide est le premier médicament sûr et efficace de la nouvelle classe des agents stimulant la formation osseuse. Il a reçu récemment l'approbation réglementaire de la FDA aux États-Unis et est utilisé actuellement en milieu clinique dans ce pays et l'on espère qu'il sera bientôt commercialisé au Canada. Bien qu'il ne soit pas encore approuvé au Canada, le

tériparatide a été évalué de façon favorable dans une revue du traitement de l'ostéoporose par la Société de l'ostéoporose du Canada dans ses récentes lignes directrices thérapeutiques³⁸. Le tériparatide est un traitement anabolique puissant qui entraîne une réduction importante des fractures vertébrales et non vertébrales grâce à un mécanisme d'action unique. Nous avons examiné ci-dessus le traitement à l'aide de la PTH(1-34) et des études actuelles examinent les effets cliniques de la PTHh(1-84) et des analogues de la PTH-rP³⁹. D'autres agents stimulant la formation osseuse comprennent le ranélate de strontium⁴⁰. Cependant, on se concentre actuellement sur le tériparatide qui est un traitement anabolique efficace contre l'ostéoporose. Cette addition au régime thérapeutique contre l'ostéoporose ne sera un traitement indiqué généralement contre l'ostéoporose. La FDA a approuvé son utilisation pour les patients atteints d'ostéoporose grave ou pour les patients présentant un risque très élevé de fractures. Le médicament est administré par injection s.c. quotidienne au moyen d'un simple stylo. Les patients devront recevoir une formation initiale à la technique d'injection. Les bisphosphonates et le raloxifène continueront d'être des médicaments de première intention pour le traitement de l'ostéoporose. En revanche, les avantages de ce puissant agent anabolique sont évidents chez les patients souffrant d'ostéoporose grave ou chez ceux qui sont réfractaires au traitement à l'aide de bisphosphonates.

Timothy M. Murray, M.D., FRCPC est professeur de médecine, Université de Toronto et médecin au Centre de l'ostéoporose, Hôpital St Michael, Toronto. Il est consultant pour Eli Lilly Inc, NPS Pharmaceuticals et Procter & Gamble Ltée. Il a reçu des bourses de recherche de Eli Lilly et de NPS Pharmaceuticals

Références

- Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* 1932;16: 547-58.
- Bauer W, Aub, JC, Albright F. Studies of calcium and phosphorus metabolism. V. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. *J Exp Med* 1929;49:145-61.
- Kalu DN, Pennock J, Doyle FH, Foster GV. Effect of parathyroid hormone on metaphyseal bone in the rat. *J Endocrinol* 1970 Sep; 48(1):1363-66.
- Niall HD, Keutmann H, Sauer R et al. The amino acid sequence of bovine parathyroid hormone I. *Hoppe-Seylers Zeitschrift fur Physiologische Chemie* 1970;351(12):1586-8.
- Jacobs JW, Kemper B, Niall HD et al. Structural analysis of human parathyroid hormone by a new microsequencing approach. *Nature* 1974;249(453):155-7.
- Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980;28:1340-44.
- Tam CS, Heersche JNM, Murray TM, Parsons JA. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982;110:506-12.
- Podbesek R, Edouard C, Meunier PJ. Effects of two treatment regimes with synthetic human parathyroid hormone fragment on bone formation and the tissue balance of trabecular bone in greyhounds. *Endocrinology* 1983;112:1000-06.
- Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997;138(11): 4607-12.
- Morley P, Whitfield JF, Willick GE et al. Prolonged low-dose infusion of human parathyroid hormone does not increase femoral cancellous bone volume in ovariectomized rats. *Eur J Endocrinol* 1999;141:70-74.
- Onyia JE, Gelbert I, Zhang M et al. Analysis of gene expression by DNA microarray reveals novel clues to the mechanism of the catabolic and anabolic actions of PTH in bone. *J Bone Min Res* 1991;16 (Suppl 1):S227.
- Locklin RM, Riggs BL. Mechanisms of biphasic anabolic and catabolic effects of parathyroid hormone (PTH) on bone cells [Abstract OR41]. Article présenté à : International Bone and Mineral Society, 2001; Madrid.
- Ma YL, Cain RL, Halladay DL, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1—38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001 14 sept.;142(9): 4047-54.
- Bikle DD, Sakata T, Leary C et al. Insulin-like growth factor I is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on mouse bone. *J Bone Min Res* 2002;17(9):1570-8.
- Lotinun S, Sibonga JD, Turner RT. Differential effects of intermittent and continuous administration of parathyroid hormone on bone histomorphometry and gene expression. *Endocrine* 2002;17 (1):29-36.
- Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104(4):439-46.
- Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone [review]. *Endocrine Reviews* 1993;14: 690-709.
- Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporosis Int* 2002;13:267-77.
- Hirano T, Burr D, Turner C, Sato M, Hock RCJ. Anabolic effects of human biosynthetic parathyroid hormone fragment (1-34) on remodeling and mechanical properties of cortical bone in rabbits. *J Bone Min Res* 1999;14:536-45.
- Iida-Klein A, Zhou H, Lu SS et al. Anabolic action of parathyroid hormone is skeletal site-specific at the tissue and cellular level in mice. *J Bone Min Res* 2002;17(5):808-16.
- 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: 1434-41.
- Vahle JL, Sato M, Long GG et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicologic Pathology* 2002;30(3):312-21.
- Tashjian AH Jr, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2002;17(7):1151-61.
- Sato M, Ma YL, Hock JM et al. Skeletal efficacy with parathyroid hormone in rats was not entirely beneficial with long term treatment. *J Pharm Exp Therapeutics* 2002;302(1):304-13.
- Lindsay R, Nieves J, Formica C et al, Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350(9077):550-5.
- Hodsman AB, Kisiel M, Adachi JD, Fraher LJ, Watson PH. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH(1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000; 27(2):311-18.
- Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Min Res* 2000;15(5):944-51.
- Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3069-76
- Roe EB, Sanchez S, del Puerto GA et al. Parathyroid hormone 1-34 (hPTH 1-34) and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis - results from a Placebo-controlled randomized trial. Article présenté à : American Society of Bone and Mineral Research, St. Louis, MO.1999: Résumé 1019.
- Cosman F, Nieves J, Woelfert L et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Min Res* 2001;16(5):925-31.
- Delmas PD, Vergnaud P, Arlot ME, Pastoureaux P, Meunier PJ, Nilsson MH. The anabolic effect of human PTH (1-34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate—is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodeling system? *Bone* 1995;16(6):603-10.
- Neer R, Hayes A, Rao A, Finkelstein J. Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both on bone density in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Min Res* 2002;17(Suppl 1):S135.

33. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85:2129-34.
34. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Min Res* 2001;16(10): 1846-53.
35. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Min Res* 2002;17(10):1741-3.
36. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003;14 (1):77-81.
37. Oxlund H, Dalstra M, Ejersted C, Andreassen TT. Parathyroid hormone induces formation of new cancellous bone with substantial mechanical strength at a site where it had disappeared in old rats. *Eur J Endocrinol* 2002;146:431-38.
38. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assn J* 2002;167(10 suppl):S1-34.
39. Horwitz MJ, Tedesco MB, Gundberg C, Garcia-Ocana A, AF S. Short-term high-dose parathyroid hormone-related protein as a skeletal anabolic agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocr Metab* 2003;88(2):569-75.
40. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocr Metab* 2002;87 (5):2060-6.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

Effets de l'hormone parathyroïde, de l'alendronate ou des deux médicaments associés sur la densité osseuse chez des femmes post-ménopausées atteintes d'ostéoporose

NEER R, HAYES A, RAO A, FINKELSTEIN J. BOSTON, MA

L'administration de l'hormone parathyroïde (PTH) une fois par jour augmente la formation osseuse et la densité minérale osseuse (DMO) et réduit les fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes post-ménopausées atteintes d'ostéoporose, mais n'élimine pas les fractures dues à la fragilité des os. La PTH augmente également la résorption osseuse, et son association avec un inhibiteur de la résorption osseuse peut accroître son efficacité. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réparti au hasard 93 femmes dont le score-T de la DMO pour la colonne lombaire et/ou le col du fémur était $\leq -2,0$ pour recevoir l'alendronate à 10 mg par voie orale quotidiennement (ALN, n = 31), la PTH à 40 mg par voie s.c. quotidiennement (PTH, n = 31), ou les deux médicaments (n = 31) pendant 30 mois. Le traitement avec la PTH a été amorcé le 6^e mois. Toutes les femmes présentaient au départ des taux sériques normaux de PTH, de vitamine D 25-OH et de thyrotrophine. Aucune ne souffrait d'autres troubles ou prenait des médicaments influant sur le métabolisme osseux ou la DMO. L'apport calcique a été maintenu à 500-1500 mg/jour et le taux sérique de vitamine D 25-OH a été maintenu à plus de 15 ng/mL. La DMO de la colonne lombaire postéro-antérieure, du fémur proximal, de la diaphyse du radius et du corps entier (sans la région crânienne) a été mesurée tous les six mois par la DEXA (Hologic 4500A). Jusqu'à présent, 53 femmes (n = 19, 19 et 15 recevant l'ALN, la PTH ou les deux, respectivement) ont terminé au moins 12 mois de traitement. Les pourcentages moyens (\pm ET) de modification de la DMO et du taux sérique de phosphatase alcaline jusqu'au 12^e mois étaient les suivants :

Groupe	Vertèbre	Hanches	Diaphyse du radius	Corps entier	Protéase alcaline
ALN	4,7 \pm 3,3	0,9 \pm 5,3	2,2 \pm 2,9	2,1 \pm 2,8	-18 \pm 15
PTH	7,5 \pm 5,0	0,1 \pm 7,5	-2,2 \pm 3,1*	0,5 \pm 4,1	96 \pm 61**
LES DEUX	7,3 \pm 2,3	3,6 \pm 6,2	0,1 \pm 3,0	2,5 \pm 2,9	6 \pm 25

*p < 0,05 vs ALN** p < 0,01 vs ALN

L'ajout de l'ALN a réduit l'augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline induite par la PTH, a réduit l'incidence de l'hypercalcémie transitoire légère induite par la PTH et n'a pas modifié les effets de la PTH sur

la DMO vertébrale (principalement l'os trabéculaire). La modification plus importante de la DMO des hanches, de la diaphyse du radius et du corps entier indique que l'ALN empêche la perte minérale de l'os cortical causée par la PTH. L'administration conjointe de la PTH et de l'ALN augmente l'interaction de la résorption et de la formation osseuses. L'administration conjointe des deux agents pendant une période prolongée améliore le traitement de l'ostéoporose postménopausique. *J Bone Mineral Research* 2002;17(suppl 1):S135

Réunions scientifiques à venir

14 au 17 juin 2003

63^e réunion scientifique de l'American Diabetes Association

Nouvelle-Orléans, Louisiane

Renseignements :

Tél. : 703 549-1500 (poste 3553)

Courriel : meetings@diabetes.org

19 au 22 juin 2003

85^e réunion annuelle de l'Endocrine Society ENDO 2003

Philadelphie, PA

Renseignements :

Beverly Glover

Tél. : 301 941-0200

Fax : 301 941-0259

Courriel : endostuff@endo-society.org

Site Web : www.endo-society.org/scimeetings

22 au 25 juin 2003

8th International Pituitary Congress

New York, NY

Renseignements :

Donna Price; Bristol, R.-U.

Tél. : +44 1 454 642240

Fax : +44 1 454 642222

Courriel : conferences@endocrinology.org

Site Web : www.pituitarycongress 2003.com

19 au 23 septembre 2003

American Society for Bone and Mineral Research

Minneapolis Convention Center

Minneapolis, Minnesota, É.-U.

Renseignements : www.asbmr.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *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.

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

Aventis Pharma