

1. Le 16ème Congrès de la Société Française de Rhumatologie, Paris 17-19 novembre.

2. Références bibliographiques : parathormone

N° préparé par G. WERYHA & B SUTTER.

1. Le 16ème Congrès de la SFR.

1.1. La session consacrée à l'**os métabolique** a été très riche. Ci-dessous les résumés des communications orales

Analyser la texture de l'os trabéculaire sur des radiographies du calcaneum permet - mieux que la DXA - de différencier les patientes ayant une fracture d'un groupe témoin. Seul bémol: la reproductibilité insuffisante et opérateur dépendante de la méthode.

C Chappard, B Brunet-Imbault, I Griffoul, G Lemineur, E Lespessailles, CL Benhamou

A partir de deux acquisitions orthogonales en DXA de l'extrémité supérieure du fémur, il est possible d'accéder à la structure tri-dimensionnelle de l'os. Cette étude in vitro concernant 24 fémurs proximaux. L'ajout de paramètres macro-architecturaux a permis de mieux prévoir les qualités mécaniques de l'os que la DXA seule.

A Le Bras, S Kolta, C Roux, J Fechtenbaum, W Skalli, D Mitton

Les effets osseux périphériques et centraux de la leptine sont différents. Dans un modèle d'ostéoporose d'immobilisation chez le rat (modèle du rat suspendu), l'administration de leptine par voie intra-péritonéale prévient la diminution de densité osseuse, probablement par des effets à la fois sur la formation et sur la résorption osseuse. On rappelle les mises au point de la lettre N° 6 & également la lettre N°7 au sujet de la leptine.

T Thomas, A Martin, R De Vittoris, MH Lafage-Proust, C Alexandre, L Vico

Le salbutamol (Ventoline) et le clenbutérol (non commercialisé en France sauf comme spécialité vétérinaire, utilisé comme dopant) sont des bêta2 stimulants. Dans un modèle animal (rate Wistar), ces deux molécules provoquent une baisse de la densité osseuse, mais seul le clenbutérol a des effets délétères sur la micro-architecture.

N Bonnet, B Brunet-Imbault, C Parnaud, C Jaffré, D Courteix, CL Benhamou

L'étude VERT-MN a été poursuivie en ouvert chez 164 patientes (81 du groupe placebo, 83 du groupe traité) : la tolérance du risédronate au delà de la 5ème année de traitement (objectif principal de l'étude) apparaît comparable dans les deux groupes. L'augmentation de densité osseuse (critère intermédiaire) se poursuit au delà de la 5ème année.

C Roux, O Sorensen, S Goemaere, D Wenderoth, A Chines

L'action du RANK-Ligand pourrait également être dû à un effet chémo-attractant sur les cellules

monocytaires, comme le démontre une expérimentation sur culture cellulaire.

H Schmid-Antomarchi, A Schmid-Alliana, R Rezzonico, L Euller-Ziegler, B Rossi

Le TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) est une cytokine découverte en 1995 et impliquée dans l'apoptose de nombreuses cellules. Le travail franco-canadien de S. Roux a mis en évidence des récepteurs au TRAIL sur les ostéoclastes de patients en hyperparathyroïdie, alors qu'ils étaient absents chez les témoins.

S Roux, JL Parent, P Orcel, B Sawan

Certains densitomètres permettent de réaliser une image numérisée du rachis dorsal et lombaire de profil. L'intérêt étant de dépister les tassements vertébraux avec une méthode peu irradiante et peu onéreuse. Toutefois, la méthode ne dépiste pas de façon fiable les fractures-tassements des vertèbres dorsales hautes (T7 et au-dessus)

R Chapurlat, F Duboeuf, O Marion-Audibert, PD Delmas

Le travail pluri-centrique présenté par C. Cormier montre qu'une mesure ultra-sonique aux phalanges permet d'identifier 68 % des femmes ostéopéniques et ostéoporotiques qui n'auraient pas bénéficié d'une DXA si l'on s'était limité aux recommandations de l'ANAES.

C Cormier, N Genin, F Lavieille, P Lopes, C Nahmanovici, A Kahan, D Elia

Comment identifier dans le groupe des patientes ostéopéniques (T score colonne ou hanche entre -2,5 et -1) celles qui auront une fracture ? Dans la cohorte OFELY (668 patientes, suivi 9 +/- 3 ans, 158 fractures), ce sont celles qui ont à la fois des marqueurs élevés du remodelage et des antécédents de fractures.

E Sornay-Rendu, F Munoz, P Garnero, F Duboeuf, PD Delmas

Au cours de cette session, le **prix de recherche P&G** a été remis à :

- **Hélène Libouban** pour son travail sur "*l'hyper-résorption et modèles animaux*"
- **Valérie Geoffroy** pour son travail "*modèles animaux d'ostéoporose, étude physiopathologique, essais thérapeutiques et identification de nouvelles cibles pour le traitement de l'ostéoporose*".

2.2. Traitement hormonal substitutif de la ménopause: l'après 2002. G. Weryha & F. Blotman

Une mise en image pour cinéphiles (*C'era una volta il West*) et une mise en scène digne des frères ennemis (*Gaillard et Vrignault*), au service d'une analyse approfondie des études publiées récemment. On retiendra en particulier les points suivants :



- L'étude WHI (voir lettre N°8), outre l'inflation du risque alpha, n'est pas extrapolable à notre pratique européenne : il n'est pas raisonnable de débiter loin après la ménopause un THS à forte dose
- "[The Million Women study](#)" a pour qualité essentielle l'importance de la cohorte et la diversité des traitements. Mais il s'agit d'une étude cas-témoin, dont il faudra attendre confirmation à travers les études prospectives
- De faibles doses d'oestrogènes ont une action potentiellement intéressante chez les femmes de plus de 65 ans ([Prestwood](#))
- Le risque thrombo-embolique est surtout le fait des 6 premiers mois du traitement, et est moindre avec les oestrogènes percutané ([Scarabin](#))

- Dans tous les cas, la prescription d'un THS doit être adaptée à chaque situation clinique particulière.

Ce sujet d'actualité sera également au **programme de la 17^{ème} journée scientifique du GRIO.**

2. Référence bibliographiques : parathormone

2.1. Association PTH 1-84 & alendronate

Dans le NEJM du 25 Sept. 2003, deux travaux évaluent les effets d'une association PTH et alendronate, l'un dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'autre chez l'homme. Le rationnel est bien entendu d'associer deux médicaments anti-ostéoporotiques ayant des cibles différentes. Ces études ne concernent pas l'incidence fracturaire, du fait de la modicité des effectifs.

L'étude multicentrique randomisée de **Black** a inclus 238 femmes ostéoporotiques ménopausées de 55 à 85 ans. Les trois groupes thérapeutiques (double insu) sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les résultats à 1 an concernent la densité osseuse (DXA & scanner), et les indices de remodelage osseux.

nombre	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année
119	PTH 1-84	100µg/j alendronate
		placebo
59	PTH + alendronate	alendronate
60	alendronate 10mg/j	alendronate

L'étude de **Finkelstein** est également randomisée mais ouverte : 83 hommes ostéoporotiques (Tscore <-2), 3 groupes thérapeutiques résumés ci-dessous. Les résultats sont rapportés après 30 mois de traitement : DXA tous les 6 mois, indices biologiques de remodelage. Dans le groupe PTH, les injections n'ont été débutées qu'au 6^{ème} mois.

nombre	traitement
28	alendronate 10mg/j
27	PTH 1-34 40µg/j
27	PTH + alendronate

Ces deux études sont décevantes : il n'y a aucune synergie entre ces deux traitements. Au contraire, l'alendronate réduit les effets anaboliques de la PTH (évalués en DXA et scanner). Cet antagonisme illustre le fait que la classification des médicaments antiostéoporotiques en anabolisants ou anti-ostéoclastiques est trop simpliste : les bisphosphonates et la PTH agissant probablement plus largement en freinant ou activant le remodelage osseux, ce qui expliquerait les résultats de ces deux études. Les perspectives d'association de traitements devront sans doute se tourner vers des séquences thérapeutiques.

Références

- Black DM et coll. The Effects of Parathyroid Hormone and Alendronate Alone or in

Combination in Postmenopausal Osteoporosis [[résumé](#)]

- J. S. Finkelstein et coll. The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis [[résumé](#)]
- Khosla, S. Parathyroid Hormone plus Alendronate -- A Combination That Does Not Add Up. N Engl J Med 349: 1277-1279. Editorial.

2.2. La PTH recombinante : nouveau traitement des hypoparathyroïdies

L'hypoparathyroïdie reste un des rares déficits endocriniens non compensés. Le traitement classique par Unalfa ou par Rocaltrol est bien codifié mais provoque souvent des hypercalciuries et des hypercalcémies préoccupantes. L'équilibre thérapeutique peut être difficile à obtenir. La commercialisation prochaine de PTH 1-34 (Forsteo) pour le traitement de l'ostéoporose sévère, a fait envisager son utilisation pour le traitement de l'hypoparathyroïdie. L'action de la PTH 1-34 repose sur la brièveté de son passage plasmatique mais aucune forme retard n'est disponible à ce jour.

L'équipe de Karen Winer et collaborateurs a publié trois travaux successifs consacrés à la PTH recombinante pour le traitement des hypoparathyroïdies :

- En 1996 : 10 patients porteurs d'hypoparathyroïdie ont été traités pendant 15 mois par PTH recombinante (une injection par jour) ou par du calcitriol et du calcium deux fois par jour. L'injection quotidienne de PTH intermittente permet de normaliser la calcémie en provoquant une calciurie moins importante que le calcitriol [1].
- En 1998 : 17 patients, âgés de 19 à 64 ans et porteurs d'une hypoparathyroïdie, et traités jusqu'à l'entrée dans l'étude par calcium et calcitriol, ont été inclus. La dose de 0,7 µg/kg de PTH 1-34 a été administrée en une ou deux fois par jour. Les deux modes d'administration permettent de normaliser la calcémie, mais seul le schéma à deux injections par jour évite l'apparition d'une hypocalcémie nocturne [2].
- Enfin, le JCEM de septembre 2003 [3] a publié les résultats d'une étude comparant les effets de la PTH 1-34 biquotidienne (0,5 µg/kg) et de l'association calcitriol plus calcium pendant une durée de trois ans. Dans les deux bras de l'étude, la calcémie est stable à la limite inférieure de la normale. En revanche, la calciurie est normale dans le groupe PTH et reste élevée dans le groupe calcitriol. La densité minérale osseuse est comparable dans les deux groupes.

Ces résultats démontrent que nous disposons avec la PTH recombinante d'une alternative thérapeutique des hypoparathyroïdies primaires. Une demande d'AMM pourrait être une priorité de l'industrie...

Références

1. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. JAMA. 1996;276(8):631-6 [[résumé](#)]
2. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3480-6 [[résumé](#)] [[fac-simile](#)]
3. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C, Cutler GB Jr. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab. 2003 ;88(9):4214-20 [[résumé](#)]

2.3. A signaler également la communication de F. Debais à la SFR : *Quelles preuves d'efficacité du tériparatide (parathormone) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ?*