

## L'hormone parathyroïdienne dans le traitement de l'ostéoporose.

Maurice Audran, Faculté de Médecine d'Angers

Les effets cataboliques d'un excès continu de sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sont classiques (Cormier et coll) : accélération du remodelage osseux, stimulation des ostéoclastes, perte osseuse corticale et, à un moindre degré, trabéculaire, incidence accrue des fractures vertébrales et périphériques chez les patients âgés ou à risque...

La mise en évidence il y a plus de 20 ans de l'effet anabolisant sur l'os du fragment actif 1-34 de la PTH (PTH 1-34), lorsqu'il est administré de façon intermittente (Reeve et coll), a conduit à poursuivre l'étude de son mode d'action et entreprendre des essais cliniques visant à évaluer son intérêt dans le traitement de l'ostéoporose.

Le fragment 1-34 de la PTH a un effet anabolisant. Chez l'animal, comme chez l'homme, il a été démontré que la PTH 1-34 administrée de façon quotidienne et intermittente, augmente le nombre des ostéoblastes et stimule la formation osseuse. Les mécanismes paraissent indépendants de l'action de la PTH sur la résorption et du classique couplage entre ostéoclastes et ostéoblastes : il s'agirait soit d'un recrutement direct accru de précurseurs des ostéoblastes, soit d'une réduction de l'apoptose des ostéoblastes (Jilka et coll). Le résultat en est une augmentation de la synthèse du collagène et au total de l'ostéof ormation. (Reeve et coll).

L'administration du fragment PTH 1-34 par voie sous-cutanée augmente la masse osseuse. On observe ainsi en histomorphométrie classique ou par  $\mu$ -CT, une augmentation du volume trabéculaire iliaque (Dempster et coll) et en absorptiométrie des gains significatifs de densité minérale osseuse (DMO) ; dans l'important et récent essai multi-centrique réalisé chez plus de 1600 femmes ménopausées ostéoporotiques, la densité lombaire s'accroît respectivement de 9 % et 13 % dans les groupes recevant les doses quotidiennes de 20  $\mu$ g et 40  $\mu$ g de PTH 1-34 par voie sous-cutanée (Neer RM et coll). Une interrogation était née lors des premières évaluations (Reeve et coll) : "la PTH donne-t-elle à Jean ce qu'elle prend à Pierre ?" ; autrement dit, l'augmentation de la masse osseuse trabéculaire observée en os iliaque ou sur les vertèbres se fait-elle aux dépens du secteur cortical ? L'analyse du secteur cortical par  $\mu$ -CT ainsi que les mesures de DMO "corps entier" ou au col fémoral sont rassurantes, avec un gain respectivement de 3 et 6 % au fémur dans les groupes traités chaque jour par 20 et 40  $\mu$ g de PTH 1-34 (Neer et coll).

L'administration intermittente de PTH 1-34 a fait aussi la preuve qu'elle réduit l'incidence des fractures ostéoporotiques. Après 21 mois de traitement par PTH (une supplémentation calcique et vitaminique D étant assurée chez toutes les patientes), l'incidence des nouvelles fractures vertébrales est de 4 % dans le groupe PTH 1-34 40  $\mu$ g/j, de 5 % dans le groupe 20  $\mu$ g/j, de 14 % dans le groupe placebo, soit une réduction du risque fracturaire vertébral de 65 (20  $\mu$ g/j) à 69 % (40  $\mu$ g/j) ( Neer et coll). Parallèlement le traitement réduit de moitié environ le risque de fracture autre que vertébrale.

L'administration intermittente de PTH 1-34 pourrait être suivie par un traitement à visée antiostéoclastique (THS, SERM, bisphosphonate...) ; des travaux préliminaires (Roe et coll) démontrent en effet des gains de masse osseuse encore plus conséquents (de l'ordre de 30 % à 24 mois en région lombaire...). Il restera à déterminer l'avantage de telles associations dans la réduction du risque de fracture ostéoporotique.

Les principaux effets secondaires sont une hypercalcémie, le plus souvent modérée et transitoire, des nausées, des céphalées, plus marquées avec 40  $\mu$ g/j qu'avec 20  $\mu$ g/j. La survenue de sarcomes chez des rats âgés traités de manière prolongée avait suscité de l'inquiétude ; à ce jour aucune complication de ce type n'a été observée dans le suivi des patients traités.

En **conclusion**, les résultats des récentes études sur la PTH 1-34 sont très prometteurs. Ils confirment l'effet anabolisant de la molécule et prouvent son efficacité dans la réduction du risque de fracture. Ces données conduisent donc à réfléchir :

- à la place future du fragment PTH 1-34 dans les stratégies de traitement des ostéoporoses, qu'il s'agisse de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose cortisonique ou encore de l'ostéoporose masculine,
- ainsi qu'à ses modalités d'administration : seul ou en association (simultanée ou séquentielle) avec des agents anti-ostéoclastiques...

### **Références**

1. Cormier C et coll. Rev Rhum 2001 ; 68 : 708-714
2. Dempster DW et coll. J Bone Miner Res 2001 ; 16 : 1846-1853
3. Jilka RL et coll. J Clin Invest 1999 ; 104 : 439-446
4. Neer RM et coll. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1434-1441
5. Reeve J et coll. Br Med J 1980 ; 28 : 1340-1344
6. Roe EB et coll. JBMR ; 1999 ; 14 (S1) : 137