

Le Tériaparatide dans l'ostéoporose post-ménopausique

Ilham Souabny, Abdellah El Maghraoui.

INTRODUCTION

Si l'augmentation toujours linéaire de l'espérance de vie a conduit à une nette progression de l'incidence des fractures par fragilité chez les femmes ménopausées dans les 15 dernières années et dessine des perspectives épidémiologiques franchement pessimistes pour les prochaines décennies, des progrès très substantiels ont été accomplis en revanche dans les mêmes délais dans l'approche thérapeutique de l'ostéoporose postménopausique.

Ces progrès ont consisté dans la démonstration des effets antifracturaires de plusieurs médications, venues s'ajouter aux estrogènes, et testées dans des conditions méthodologiques rigoureuses sur de larges cohortes où le critère principal d'évaluation était l'événement fracturaire.

À ces progrès thérapeutiques réels, s'est ajoutée la possibilité de diagnostiquer désormais l'ostéoporose avant la première fracture grâce à l'absorptiométrie bi-énergie à rayons X (Dual-energy X-ray Absorptiometry =DXA), donc d'intervenir pharmacologiquement avant que ne s'enchaînent les complications fracturaires de la maladie.

Les traitements disponibles étaient jusqu'alors tous des produits inhibant la résorption osseuse. Ces agents antirésorptifs entraînent une augmentation modérée de la densité minérale osseuse, liée essentiellement à l'augmentation du degré moyen de minéralisation du tissu osseux [1], et une réduction du risque fracturaire ne dépassant pas 50 %.

Le développement d'agents anaboliques s'accompagnant d'une plus grande réduction de l'incidence de nouvelles fractures est une étape importante dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Le tériparatide (fragment 1-34

de la parathormone humaine recombinante) constitue actuellement le seul traitement stimulant la formation osseuse approuvé pour l'ostéoporose, d'abord aux États-Unis par la FDA (FORTEO[®]) ; la commission européenne du médicament vient également de délivrer récemment une autorisation de mise sur le marché pour le tériparatide (FORSTEO[®]), dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée (la durée du traitement maximale étant de 18 mois).

Il est pourtant à première vue surprenant d'utiliser ce fragment hormonal peptidique quand on sait les effets cataboliques de l'excès continu de sécrétion de PTH dans l'hyperparathyroïdie : accélération du remodelage osseux, stimulation des ostéoclastes, perte osseuse corticale et trabéculaire, augmentation de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques.

Toutefois, l'administration intermittente de parathormone stimule en effet de façon préférentielle la formation osseuse et entraîne une augmentation de la masse osseuse, une amélioration de l'architecture osseuse et une réduction importante du risque fracturaire, constituant un réel progrès dans le traitement de cette affection.

Les premières études concernant la PTH dans des modèles animaux datent de la fin des années 1920 et les premières études humaines, non contrôlées et portant sur un faible nombre de patientes, montrant une augmentation de la masse osseuse ont été publiées il y a plus de 20 ans.

Des études cliniques plus récentes, randomisées, ont permis de confirmer cet effet anabolique et d'évaluer son intérêt au cours de l'ostéoporose postménopausique.

Notre travail consiste en une étude bibliographique concernant l'utilité du tériparatide dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

Première partie

L'OSTÉOPOROSE

1) Définition actuelle : [2, 3, 4, 5, 6]

Étymologiquement, l'ostéoporose veut dire os poreux. C'est une raréfaction des travées d'os spongieux et amincissement de la corticale dont la minéralisation reste par ailleurs normale. La quantité de tissu osseux par volume d'os est donc diminuée [3,7].

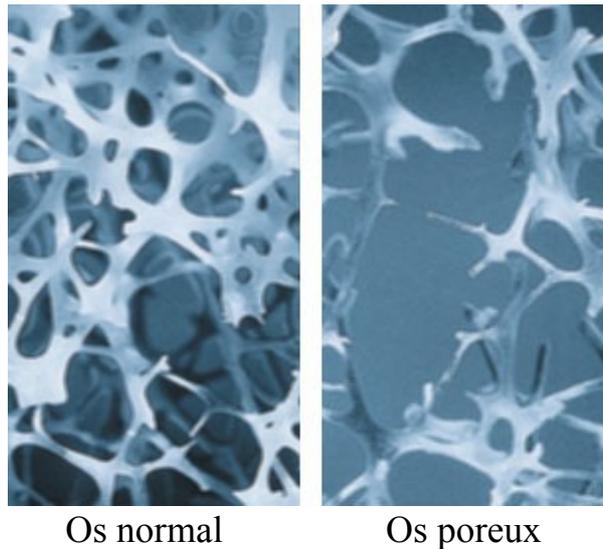


Figure1 : modification morphologique en cas d'ostéoporose. [3]

Depuis la conférence de consensus sur l'ostéoporose tenue en 1993 à Hong kong, celle-ci est définie comme : « une maladie systémique du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et une augmentation du risque fracturaire.»

Une définition plus opérationnelle a été proposée l'année suivante par un groupe d'experts de l'OMS, distinguant l'ostéoporose densimétrique : définie par un T score inférieur à 2,5 de l'ostéoporose sévère ou avérée : définie par la présence ou d'antécédents d'une ou de plusieurs fractures associées.

L'utilisation de ces critères n'est pas validée chez l'homme. En plus, cette définition n'est utile que lorsqu'elle est applicable sur des mesures réalisées par DXA et à l'extrémité supérieure du fémur, ou au rachis en l'absence d'arthrose [2].

Cette définition autorise un diagnostic de l'ostéoporose à différents stades de l'affection, notamment le stade asymptomatique. Elle remplace l'ancienne définition clinique où la maladie n'était identifiée qu'après la survenue de la fracture à un stade où l'efficacité des thérapeutiques était limitée.

☞ Les déterminants du risque fracturaire : [8]

Une franche réduction de la masse osseuse ($T < 2,5$) était une bonne définition de l'ostéoporose et donc un bon seuil d'intervention thérapeutique. Cependant, de nombreux résultats apportés par des études récentes épidémiologiques, physiopathologiques et même thérapeutiques montrent qu'il existe en dehors de la réduction de la masse osseuse, d'autres déterminants du risque fracturaire :

- ✓ La masse osseuse est corrélée de 60 à 70 % avec la résistance mécanique. Elle fait intervenir des notions de densité minérale osseuse et de dimensions de l'os.
- ✓ La répartition de la perte osseuse (trabéculaire, corticale ou mixte) influence la fréquence de survenue de fractures. Il est par ailleurs démontré que l'os cortical et l'os spongieux n'évoluent pas de la même manière avec l'âge. Ce qui explique les différences de l'âge de survenue des fractures ostéoporotiques selon les sites (vertèbres et fémur).

✓La géométrie osseuse, c'est-à-dire la taille et l'anatomie des pièces osseuses : plusieurs équipes ont montré que pour la même densité minérale osseuse, plus le col fémoral était long, plus le risque fracturaire était élevé. On a montré aussi que la résistance d'une vertèbre dépend de la surface du plateau vertébral.

✓Le facteur de chute : on ne peut plus ignorer que le risque de fracture périphérique est étroitement lié au risque de chute.

✓Le concept de la qualité osseuse : [8,9]

La qualité osseuse dépend des proportions d'os cortical et d'os trabéculaire au sein d'une pièce squelettique, de la structure de l'os cortical, du degré de minéralisation du tissu osseux, de la qualité du collagène type 1, du niveau du remodelage et surtout de la microarchitecture osseuse trabéculaire, c'est à dire, l'organisation spatiale et le degré de connexion des travées osseuses. Ce dernier facteur intervient pour 30 % de la résistance mécanique.

Des mesures histomorphométriques ont confirmé que pour une densité osseuse équivalente, les patients dont la connectivité trabéculaire était la plus altérée, présentaient plus de fractures spontanées.

Effectivement, au cours de l'ostéoporose, l'exagération de l'activité ostéoclastique, source de perforations puis de fragmentation des travées osseuses provoque successivement :

- Une diminution de la connectivité trabéculaire.
- Une désorganisation micro-architecturale s'accroissant plus rapidement que la diminution de la masse osseuse.
- Réduction des compétences biomécanique de tissu spongieux.
- Survenue de fractures vertébrales multiples.

☐🕒Epidémiologie :

L'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique en raison de l'augmentation importante de l'espérance de vie en un siècle, dépassant actuellement de 30 ans l'âge de la ménopause qui est autour de 50 ans. Sa compréhension nécessite de rappeler son importance épidémiologique :

- L'ostéoporose affecte plus de deux cents millions de femmes dans le monde entier. Ses conséquences fracturaires sont une cause de mortalité et de morbidité importante [10].
- L'ostéoporose est rare avant 50 ans, de 20 % vers 65 ans et de 40 % à 75 ans [11].
- La fracture la plus importante est celle vertébrale qui est souvent un signe précoce d'ostéoporose avant la cascade vertébrale : une femme sur cinq a une nouvelle fracture vertébrale dans l'année suivant sa première fracture vertébrale et a un risque relatif de fracture fémorale multiplié par trois.
- Les fractures les plus fréquemment rencontrées après la fracture vertébrale sont la fracture de l'extrémité inférieure du radius (poignet) et celle de l'extrémité supérieure du fémur (hanche).
- La fracture la plus grave est celle du col fémoral : une femme sur cinq décédera de ses complications dans la première année. Son épidémiologie est utilisée comme indicateur de l'épidémiologie de l'ostéoporose dans le monde [12].
- Seulement 19% des femmes ayant eu une fracture, reçoivent un traitement de l'ostéoporose.
- La race blanche est plus exposée que la race noire qui a une masse osseuse supérieure. L'ostéoporose est en effet beaucoup plus rare en Afrique. Des

études comparatives montrent qu'en Amérique du Nord les femmes noires ont, par rapport aux blanches, un contenu minéral osseux de 5 à 10 % plus élevé et une densité minérale osseuse plus élevée de 5 %.

- Dans la race jaune, les travaux sont contradictoires : cette race est la plus exposée, cependant, on a découvert que le génotype bb protecteur contre le risque de l'ostéoporose est plus fréquent chez les femmes japonaises que chez les caucasiennes.

- De nombreuses études d'épidémiologie descriptive ont montré que le nombre annuel de fractures ostéoporotiques est en constante augmentation depuis une soixantaine d'années, en relation avec le vieillissement de la population mondiale.

L'ostéoporose au Maroc :

Il y a très peu d'études épidémiologiques concernant l'ostéoporose au Maroc :

Dans une étude dans la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaïr [11], l'incidence des fractures du col chez le sujet âgé de plus de 50 ans a été évaluée. Cette étude a montré une incidence de 52,1 pour 100 000 habitants pour les femmes et de 43,7 pour 100000 pour les hommes (chiffre intermédiaire entre les hautes incidences observées en Europe et aux USA et les faibles incidences observées en Afrique Noire).

☞ Etiologies et facteurs de risques : [13]

En raison des implications diagnostiques et thérapeutiques, il est habituel de faire la différence entre les ostéoporoses primitives et celles dites secondaires.

Tableau I: les étiologies des ostéoporoses. [6,13]

Ostéoporoses primitives :	Ostéoporose post-ménopausique Ostéoporose sénile Ostéoporose idiopathique juvénile
Ostéoporoses secondaires :	Ostéoporose cortisonique Hypogonadisme Hyperthyroïdie Anorexie mentale Aménorrhée primaire ou secondaire Grossesse Polyarthrite rhumatoïde Hypercalciurie idiopathique Ethylisme chronique Tabagisme Maladies hépatiques et digestives chroniques Hémochromatose Traitement prolongé par les anti-convulsivants Immobilisation prolongée Mastocytose systémique Ostéogenèse imparfaite Syndrome de Marfan Homocystéinurie
Diagnostics différentiels	Ostéopathies malignes : métastases et myélome Ostéomalacie Hyperparathyroïdie primitive Ostéodystrophie rénale

Tableau II: les facteurs de risque de l'ostéoporose. [6, 13]

Constitutionnels	Sexe féminin Origine ethnique blanche ou asiatique Antécédents familiaux d'ostéoporose Antécédent personnel de fracture Petite taille, petit poids
Nutritionnels	Carence en calcium Carence en vitamine D Carence protidique
Toxiques	Tabac Alcool Médicaments : glucocorticoïdes, anti-convulsivants, hormones thyroïdiennes
Endocriniens	Hypercorticisme, hypogonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie
Facteurs de chute	Diminution de l'acuité visuelle Altérations neuromusculaires et de l'équilibre postural

L'apparition de techniques fiables de mesure de la DMO a permis de poser le diagnostic de l'ostéoporose au stade asymptotique et d'estimer le risque fracturaire. Cependant le coût de cette technologie et le manque de disponibilité dans certaines régions peuvent empêcher son utilisation à grande échelle, particulièrement dans les pays en voie de développement tel que le Maroc. Par conséquent, des indices d'évaluation de risque ont été développés et validés, dont le but est d'identifier les individus avec probabilité élevée d'ostéoporose, qui devraient être référés par la suite pour la mesure de la densité minérale

osseuse. Ainsi quatre indices de risque d'ostéoporose ont été validés dans la population marocaine [9].

L'outil de risque OST (Osteoporosis Self-Assessment Tool) peut aider les praticiens à orienter les femmes à risque élevé vers la mesure de la DMO. Sa sensibilité élevée, spécificité acceptable et valeur prédictive négative très haute, permettent l'exclusion sûre des femmes en bonne santé, afin de réduire la mesure inutile de la DMO chez les patientes classées en tant que sujet à risque faible. Les autres outils de risque (SCORE, ORAI et OSIRIS) plus complexes, ont témoigné d'une performance similaire à celle de l'OST. Ce dernier, basé uniquement sur l'âge et le poids ($OST = (\text{âge} - \text{poids}) \times 0.2$), a l'avantage d'être le plus simple et le plus rapide à calculer, et par conséquent peut être utilisé en pratique courante chez les femmes ménopausées.

5) Physiopathologie :

La masse osseuse augmente rapidement pendant la croissance et atteint un capital maximal vers 18 ans. Chez la femme, celui-ci se maintient jusqu'à environ 45 ans et diminue déjà quelques années avant la ménopause. Après celle-ci la perte osseuse s'accélère et se poursuit linéairement jusqu'à la mort (fig.2). On estime la perte d'os spongieux à 40 % entre 20 et 80 ans chez la femme et à 25 % chez l'homme. Cette perte osseuse est due à une diminution de l'ostéoformation liée à l'âge, observée dans les deux sexes, à laquelle s'ajoutent chez la femme des modifications microarchitecturales très caractéristiques liées à la ménopause [15].

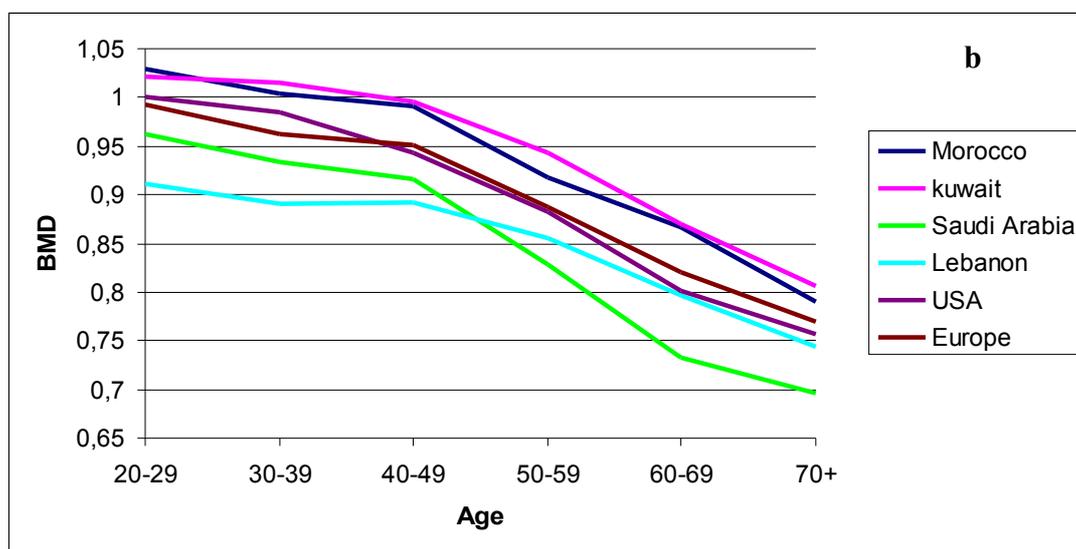
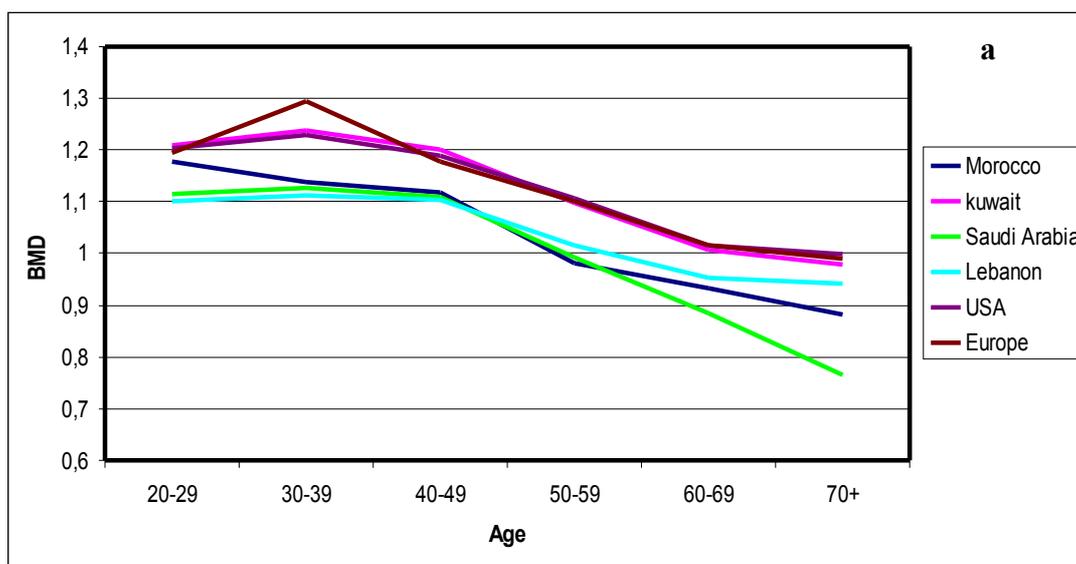


Figure 2: Courbe d'évolution de la masse osseuse en fonction de l'âge dans la population marocaine au rachis (a) et à la hanche (b) comparée aux populations occidentales et arabes. [3]

L'os est un tissu vivant. Il est en perpétuel remaniement. Deux types de cellules assurent des fonctions opposées et coordonnées. Les ostéoclastes détruisent le tissu osseux (ostéorésorption) alors que les ostéoblastes édifient le nouvel os et réparent les lacunes récemment résorbées (ostéoformation). L'ensemble de ces phénomènes constitue le remodelage osseux (fig.3). L'équilibre est assuré par plusieurs facteurs. Parmi ceux-ci les hormones (en particulier les œstrogènes) jouent un rôle déterminant. Toutes les maladies osseuses sont dues à un dysfonctionnement pathologique du remodelage osseux. Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes qui aboutissent à l'ostéoporose [3]. Les modifications observées au cours de cette maladie sont schématiquement de deux types :

- baisse de la masse osseuse, les mécanismes de destruction osseuse l'emportant sur ceux de la construction.
- et les changements spécifiques dans la microarchitecture osseuse.

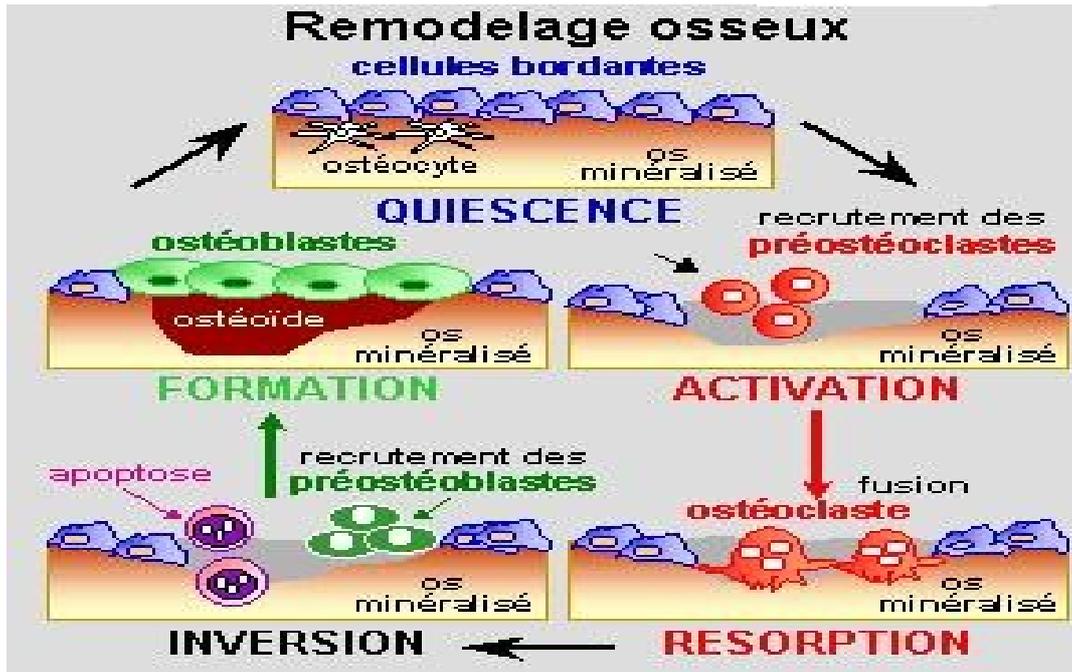


Figure 3: Le remodelage osseux. [16]

A.Ostéoporoses primitives : [17]

•Ostéoporose trabéculaire post-ménopausique type I : [15]

A la ménopause, la carence oestrogénique provoque une diminution anormale de la masse osseuse trabéculaire liée à un hyperremodelage des foyers nombreux de résorption ostéoclastique et faisant disparaître de manière irréversible les travées les plus minces. Il en résulte une perte de connectivité du réseau trabéculaire. L'inhibition de la résorption par les oestrogènes passerait par activation de l'ostéoprotégérine. Elle s'exprime essentiellement par des fractures vertébrales et accessoirement par des fractures de Pouteau Colles (du poignet).

•Ostéoporose corticale sénile type II :

Elle apparaît dans les deux sexes après 70 ans. Elle est caractérisée par une diminution de la masse de l'os cortical par augmentation de la résorption sur son versant endostéal. Ce type d'ostéoporose est lié au vieillissement et aux carences calciques et vitaminiques D. l'hyperparathyroïdie secondaire contribue à la fragilité du col du fémur et plus ou moins des vertèbres.

•Ostéoporose du sujet jeune type III :

Elle est rare, observée chez l'homme de moins de 60 ans et souvent associée à l'hypercalciurie idiopathique.

B.Ostéoporoses secondaires :

Dans ce cas, l'ostéoporose est une manifestation d'un processus clairement identifié.

a)Ostéoporose cortico-induite : [13,18]

L'hypercorticisme peut être soit endogène dans le cadre d'un syndrome de Cushing, soit le plus souvent iatrogène. La perte osseuse prédomine sur le secteur trabéculaire par rapport à l'os cortical, ce qui explique la fréquence des fractures vertébrales et costales.

La physiopathologie est multifactorielle :

✓Le fait majeur est la réduction de l'activité ostéoblastique. Elle se traduit par une réduction importante et dose-dépendante de l'ostéocalcine. La diminution de la prolifération des ostéoblastes et de leur activité de synthèse matricielle est bien démontrée ainsi que ses mécanismes moléculaires.

Tableau III: principales affections cellulaires osseuses et cibles moléculaires impliquées dans les effets osseux des glucocorticoïdes. [13]

Altérations cellulaires :	Mécanismes :
↓ ostéoblastogenèse	↓ Cbfa et TGF-β récepteur type 1 ↓ action BMP2 et IGF1
↑ ostéoclastogenèse	↓ expression de l'ostéoprotégérine
↑ graisse médullaire	↑ expression PPARγ2
↑ apoptose ostéoblastes	↓ rapport Bcl-2/BAX
↑ apoptose ostéocytes	↓ rapport Bcl/BAX

- ✓ Les glucocorticoïdes diminuent la transcription du gène de collagène type I ainsi que la production de certains sous-types de collagénase et interfèrent avec la production et les actions des facteurs de croissance majeurs des ostéoclastes.
- ✓ Une augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes a récemment été démontrée et présentée comme un mécanisme essentiel des altérations tissulaires osseuses.
- ✓ La myopathie et l'hypogonadisme cortisoniques retentissent de façon néfaste sur l'os.
- ✓ Au début de la corticothérapie, le nombre des ostéoclastes augmente de façon transitoire par augmentation de l'expression de RANKL et diminution de celle d'ostéoprotégérine.
- ✓ Les modifications de la microarchitecture du réseau trabéculaire peuvent être résumées en deux phases : à un stade précoce, amincissement des travées par diminution de la formation, secondairement, les travées amincies se perforent aboutissant à une dissociation du réseau trabéculaire.

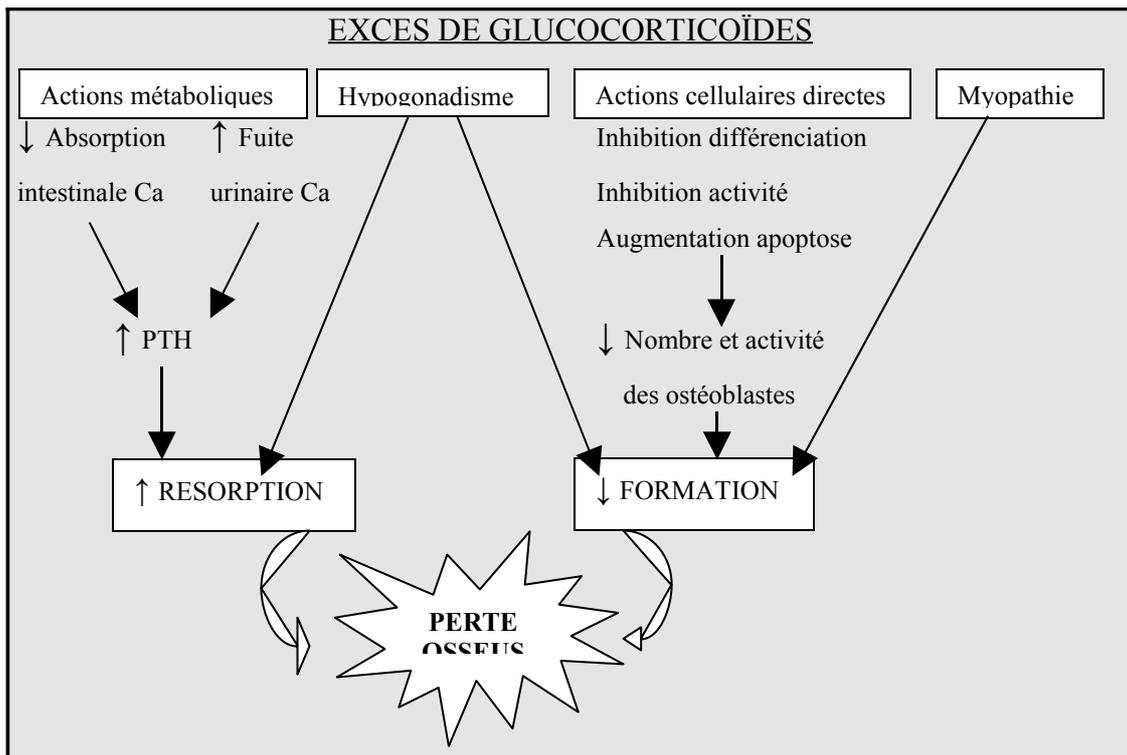


Figure 4 : Schéma pathogénique de la perte osseuse cortisono-induite indiquant les principaux facteurs contribuant à l'augmentation de la résorption osseuse et la diminution de la formation osseuse. [13]

b) Hypogonadisme : [13]

Il est la deuxième cause d'ostéoporose secondaire après l'hypercorticisme. Il représente 20 à 30 % des ostéoporoses secondaires de l'adulte.

La carence en oestrogènes s'accompagne dans tous les cas de figures d'une perte osseuse. Elles sont impliquées dans le contrôle du remodelage osseux tant chez la femme que chez l'homme. Cette carence est plus marquée en cas de :

- Ménopause précoce : familiale ou provoquée par castration chirurgicale ou chimique (traitement par les antagonistes de la gonadotrophin releasing factor).

-Aménorrhée primitive ou secondaire en rapport avec une hyperprolactinémie ou d'origine hypothalamique (panhypopituitarisme).

-Des cas particuliers présentés par anorexie mentale ou désordres hormonaux chez les sportives de haut niveau

-Syndrome de Turner.

Chez l'homme, le vieillissement s'accompagne d'une diminution du taux de testostérone. Les ostéoblastes possèdent des récepteurs aussi pour les androgènes qui jouent un rôle essentiel dans le maintien du capital osseux.

c) L'hyperthyroïdie :

Elle peut être endogène ou liée à la prise en excès d'hormones thyroïdiennes. Ces dernières, par action directe sur les récepteurs ostéoblastiques, stimulent la production des cytokines, telles l'IL1, capable d'augmenter le recrutement, la différenciation et/ou l'activité des ostéoclastes. La durée de chaque cycle de remodelage se trouve ainsi raccourcie et notamment la phase de formation osseuse. Il en résulte une négativation de la balance qui prédomine sur l'os cortical où l'on note une accentuation de la porosité et une réduction de l'épaisseur [13].

d) Diabète :

L'ostéoporose du diabétique se caractérise histologiquement par un bas remodelage avec une dépression de l'activité ostéoblastique classiquement attribuée à l'insulinopénie.

L'insuline a en effet une action anabolique sur la prolifération ostéoblastique et la synthèse du collagène.

Il semble de plus que l'hyperglycémie puisse entraîner des perturbations du fonctionnement des ostéoblastes et des ostéoclastes, par le biais de modifications de certaines cytokines du micro-environnement osseux, et par un effet direct sur la maturation ostéoblastique.

Le diabète entraîne des perturbations inconstantes mais minimales du métabolisme phosphocalcique, dont une hypercalciurie par diurèse osmotique, et des altérations fonctionnelles de l'axe parathormone/vitamine D, alors que les valeurs basales de la parathormone intacte et du calcitriol sont le plus souvent normales.

Au total, plusieurs mécanismes pourraient contribuer à une perte minérale osseuse chez le diabétique : effets directs et indirects de l'insulinopénie et de l'hyperglycémie sur l'activité cellulaire osseuse, dysrégulation de l'axe parathormone/vitamine D, et effets propres de la microangiopathie sur l'os.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que la densité minérale osseuse est accrue dans le diabète de type 2, alors que le diabète insulino-dépendant s'accompagne souvent d'une réduction de cette densité [13,19].

e)Grossesse : [13,20]

La responsabilité de la grossesse dans la survenue d'ostéoporose est une question qui fait débat entre des partisans et des opposants. Les premiers mettent en avant l'apparition de l'ostéoporose à la fin de la grossesse et en post-partum. Les opposants, eux, citent la rareté de cette maladie et voient que ce ne serait qu'un facteur aggravant décompensant une ostéopénie préexistante. Tout de même, les travaux ont montré une augmentation significative du remodelage au troisième trimestre. Dans les deux premiers trimestres, un découplage du

remodelage avec augmentation progressive de résorption est mis en évidence, la formation n'augmente qu'au troisième trimestre. La responsabilité des hormones calcitropes et de la parathormone a été évoquée, mais les facteurs déterminants semblent être l'hypoœstrogénie et l'hyperpro-lactinémie.

f) Transplantation d'organes et ostéoporose :

La transplantation d'organe a transformé le pronostic vital des patients avec insuffisance viscérale terminale. Cependant, elle peut s'accompagner d'une perte osseuse considérable, qui prédomine dans les six premiers mois et expose au risque de fractures et qui varie selon le patient, la maladie initiale et l'organe transplanté [13].

Le rôle des corticoïdes est bien connu. D'autres immunosuppresseurs sont utilisés en prévention du rejet et ont une action potentielle sur l'os. L'effet de la ciclosporine est certain mais son mode d'action est controversé ; des études ont montré une hyperactivité des ostéoblastes et des ostéoclastes sous ciclosporine, un an après une transplantation rénale.

g) L'hypercalciurie idiopathique :

C'est une affection de l'homme jeune par une calciurie supérieure à 7,5 mmol/24h chez l'homme et à 6,5 chez la femme, mesurée en absence d'hypercalcémie. Ses mécanismes restent incertains.

h) Ethylisme chronique :

La consommation modérée d'alcool diminue la fréquence d'activation du remodelage sans modifier son équilibre. Cette inhibition se fait indépendamment des hormones calcitropes, il peut s'agir d'un effet toxique direct de l'alcool sur les ostéoblastes.

L'abus d'alcool diminue la fréquence d'activation et entraîne une balance cellulaire osseuse négative.

i) Tabagisme :

Le tabagisme chronique est un facteur de risque reconnu de l'ostéoporose. Il expose à une densité minérale osseuse plus basse et un risque accru de fracture vertébrale et de l'extrémité supérieure du fémur. Le tabac présente :

- Un effet anti-oestrogène par accélération de son métabolisme hépatique.
- Un effet direct sur l'os.
- Un effet sur l'absorption du Ca et sur le métabolisme de la vitamine D.

j) Immobilisation :

L'immobilisation est responsable d'une ostéopénie qui résulte d'un découplage osseux caractérisé par diminution de la formation et accélération de la résorption. Ces variations sont dues à une altération de certaines fonctions hormonales : diminution de la parathormone et la vitamine D ainsi qu'une sécrétion de facteurs locaux stimulant la résorption osseuse.

k) Les affections rhumatismales : [21]

L'ostéoporose est actuellement une complication reconnue et confirmée de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle a ainsi été démontrée au cours de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux aiguë disséminé, de la pseudopolyarthrite rhizomélisque, de la maladie de Horton et de la spondylarthrite ankylosante [21-24]. L'étiologie de cette ostéoporose est toujours débattue, plusieurs hypothèses ont été évoquées :

- L'immobilisation due à la douleur et la raideur.

-Le rôle des médicaments pris au cours de ces rhumatismes : AINS et corticoïdes.

-Le rôle des cytokines et prostaglandines inflammatoires libérées ($\text{TNF}\alpha$, IL1, IL6).

-Une atteinte intestinale infra-clinique.

I) Les causes rares :

➤ L'ostéoporose des hépatopathies :

De nombreux facteurs agissant directement ou indirectement sur le remodelage ont été incriminés :

-L'IGFI produit par le foie et stimule la prolifération et la différenciation ostéoblastique.

-La bilirubine, in vitro, diminue la prolifération des ostéoblastes.

-Le taux des cytokines augmente.

-Un déficit au cours du dysfonctionnement hépatique est noté.

➤ L'hémochromatose génétique :

Il s'agit d'une hyperabsorption digestive du fer à l'origine de son accumulation dans les parathyroïdes suivi d'hypoparathyroïdisme.

➤ Mastocytose systémique :

L'ostéopénie est liée à une libération de nombreux médiateurs chimiques dont l'héparine et la PgE_2 contenus dans les granulations des mastocytes.

➤ L'ostéogenèse imparfaite : [25,7]

Affection génotypique de l'enfant qui se révèle à l'âge adulte par des fractures itératives. Elle est due à une anomalie de synthèse ou de structure de collagène type 1.

6)Diagnostic : [6, 26, 13, 7]

Le diagnostic de l'ostéoporose doit être précoce avant la survenue de fracture. Il faut donc savoir l'évoquer dans des multiples circonstances.

Les différents déterminants de l'ostéoporose n'ont pas tous le même pouvoir pathogène : s'il est bien démontré que l'hypercorticisme, l'hypogonadisme, la maladie alcoolique et certaines maladies digestives sont capable de provoquer isolement une ostéoporose et des fractures, en revanche, l'hypercalciurie idiopathique, le tabagisme, la carence calcique et vitaminique D n'induisent qu'une perte osseuse modérée et il est probable qu'ils ne provoquent la survenue d'une ostéoporose fracturaire que sur un terrain génétiquement prédisposé et/ou aggravant une ostéoporose primitive.

Il importe d'adopter dans l'ostéoporose une démarche diagnostique par étapes successives :

A.Evoquer précocement le diagnostic d'ostéoporose :

- L'interrogatoire du patient va s'attacher à préciser : [7]

Les antécédents familiaux et personnels

Les conditions de survenue de la fracture

Le caractère des douleurs et leur mode évolutif

- L'examen clinique :

Il doit être complet, s'intéressant à l'état cutané, neurologique, hépato-digestif et endocrinien.

Il doit comporter la mesure régulière et soigneuse de la taille et l'évaluation de la cyphose.

B.Confirmer le diagnostic par des méthodes radiologique, densitométrie et biologique :

□Radiographies :

Cette technique sert à :

L'analyse de la trame osseuse.

Le dépistage des anomalies morphologiques : fracture, tumeur, infection.

La détermination de l'âge osseux chez l'enfant.

Les radiographies les plus utiles sont le cliché du bassin, de face, de la colonne vertébrale lombaire dorsale et la charnière dorsolombaire (siège du tassement vertébral). Il s'agit d'une méthode insuffisamment sensible pour déterminer la déminéralisation, cependant, elle reste l'outil indispensable du diagnostic des fractures ostéoporotiques, en particulier celles vertébrales asymptomatiques, ce qui modifie le pronostic et prévient un risque fracturaire ultérieur.

Il est donc recommandé [27] de réaliser des radiographies en cas de suspicion de fracture vertébrale récente ou ancienne et en particulier dans les circonstances suivantes :douleur vertébrale aiguë , diminution de la taille inexplicée, modification de la courbure rachidienne d'apparition récente. Il est recommandé de réaliser une radiographie du rachis dorsal et/ou lombaire face et profil.

□Densitométrie osseuse : [28]

Il est recommandé pour mesurer la densité minérale osseuse d'utiliser la technique de l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA). Cette méthode de mesure est actuellement la méthode de référence de façon

incontestable. Elle repose sur la mesure de l'absorption des photons X qui dépend de la nature et de l'épaisseur du milieu osseux traversé [27].

Cette technique reproductible permet de connaître de façon non invasive et fiable la quantité de minéral contenu dans une pièce osseuse et d'en déduire sa résistance ou sa fragilité. Les résultats sont exprimés en grammes d'hydroxyapatite/cm². La densité minérale osseuse est exprimée de deux façons :

T score : unités d'écart-types entre la valeur du patient et le pic de densité minérale osseuse c'est à dire la valeur moyenne d'adultes jeunes de même sexe.

Z score : unités d'écart-types entre la valeur du patient et la valeur moyenne des densités minérales osseuses d'une population de même âge et de même sexe.

Quelle que soit la population de référence, elle doit être de même ethnie et de même région géographique [4,5].

Les études épidémiologiques ont confirmé que le risque de fracture était étroitement corrélé à la densité minérale osseuse [3], en effet, pour chaque diminution d'écart type, le risque fracturaire double [29].

C'est le T score, qui a été choisi par l'OMS pour définir, chez la femme ménopausée, la normalité, l'ostéopénie et l'ostéoporose, en prenant le col fémoral comme site de mesure de référence. Les machines commercialisées fournissent des données de référence pour différentes populations. Il n'existait pas de données de référence pour la population marocaine. De ce fait une courbe de normalité de la mesure de la DMO par DXA pour la population marocaine a été

réalisée et comparée aux populations occidentales (américaines et européennes) et arabes [30].

Tableau IV: Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS. [6]

T score > -1	Normal
T score < -1 et > -2,5	Ostéopénie
T score < -2,5	Ostéoporose
T score < -2,5 + une ou plusieurs fractures	Ostéoporose avérée

Tableau V: les indications admises de mesures de la densité minérale osseuse. [3]

<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs de risque forts : <ul style="list-style-type: none"> - Statut hormonal <ul style="list-style-type: none"> Ménopause précoce (< 45 ans) Aménorrhée secondaire (> 1 an) Hypogonadisme primitif - Corticothérapie au long cours (> 7,5 mg/j de prednisone ou équivalent plus de 3 mois) - Antécédent familial de fracture de hanche chez la mère - Faible indice de masse corporelle (<19 Kg/m²) - Autres maladies : <ul style="list-style-type: none"> Anorexie mentale Syndromes de malabsorption (hépatopathies chroniques, maladie cœliaque, entérocolopathies inflammatoires...) Insuffisance rénale chronique Hyperparathyroïdie primitive Hyperthyroïdie Syndrome de Cushing Immobilisation prolongée
<ul style="list-style-type: none"> ● Aspect radiographique de déminéralisation diffuse ou de déformation vertébrale ou les deux
<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse (poignet ou rachis)
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de taille, cyphose dorsale (après confirmation de déformation vertébrale)
<ul style="list-style-type: none"> • Suivi densitométrique osseux : <ul style="list-style-type: none"> Réévaluation du risque fracturaire (à distance d'une première mesure) Appréciation de la réponse osseuse au traitement

□Autres techniques d'imagerie :

Elles servent surtout pour le diagnostic différentiel :

Scintigraphie osseuse : visualise l'ensemble des foyers fracturaire et montre parfois des images évocatrices des métastases osseuses multiples.

Tomodensitométrie : permet une analyse fine des contours osseux et dépiste parfois une ostéolyse ou une infiltration tumorale au sein d'un corps vertébral.

L'IRM : visualise les parties molles pré et latéro-rachidienne et permet une analyse de l'espace épidurale.

□ L'histomorphométrie osseuse : [31,13]

C'est une biopsie osseuse iliaque réalisée après double marquage à la tétracycline. Elle est actuellement la technique de référence pour apprécier et suivre l'évolution de la microarchitecture trabéculaire, facteur important pour l'évaluation du risque fracturaire. [31] Elle permet également l'étude du remodelage osseux ainsi que la recherche de cellules anormales au sein de la moelle hématopoïétique. Elle ne doit être pratiquée que si elle est nécessaire.

□ Les marqueurs biochimiques : [32, 33, 34, 35]

Il est vrai qu'ils ne peuvent pas se substituer à la densitométrie dans le diagnostic de l'ostéoporose, cependant, on leur a suggéré trois rôles importants :

- ✓ Examens complémentaires pour l'évaluation du risque fracturaire.
- ✓ Sélection du traitement le plus adapté.
- ✓ Evaluation de l'efficacité du traitement.

Un marqueur biochimique est performant dans la mesure où il reflète fidèlement les activités du remodelage. Ce n'est pas le cas des dosages usuels : phosphatases alcalines, calciurie, hydroxyproline. De nouveaux marqueurs plus spécifiques sont aujourd'hui disponibles :

-Marqueurs sériques d'ostéoformation : ostéocalcine, isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline.

-Marqueurs urinaires de résorption osseuse : les molécules de pontage de collagène (pyridinoline et déoxypyridinoline libres et totales) et leurs formes associées à des peptides (N et C télépeptides = CTX et NTX).

Rappelons que tous ces marqueurs obéissent à un rythme circadien avec la valeur maximale au matin, ce qui nécessite d'en standardiser le recueil [35].

La plupart de ces méthodes sont aujourd'hui disponibles sur des méthodes automatisées de meilleure reproductibilité que les techniques manuelles et permettant la réalisation des dosages en grandes séries.

C.Diagnostic différentiel : [4,7]

Le diagnostic différentiel est écarté par des examens biologiques :

-Les ostéopathies malignes : recherche d'une dysglobulinémie.

-Une ostéodystrophie rénale : avant la dialyse, une étude a montré que les patients ont en moyenne une diminution de la densité minérale osseuse en fonction de l'insuffisance rénale et de l'hyperparathyroïdie secondaire. Elle est éliminée par un dosage de la créatinine plasmatique, de l'urée, de la calcémie et de parathormone circulante.

-Une ostéomalacie : effondrement de la calciurie puis de la calcémie et élévation des phosphatases alcalines.

-Une hyperparathyroïdie primitive : l'atteinte prédomine sur l'os cortical, en particulier au tiers proximal du radius et à moindre degré à l'extrémité supérieure de fémur. La parathormone a un effet catabolique sur l'os, elle est à l'origine d'un remodelage osseux très élevé avec un couplage persistant entre formation et résorption.

L'interrogatoire s'attache à préciser l'âge, les antécédents personnels et familiaux des fractures non traumatiques, les antécédents généraux, les

traitements, le statut gonadique, la consommation du tabac et de l'alcool et la consommation de médicaments interfèrent avec le métabolisme phosphocalcique.

-L'examen clinique complet vérifie l'absence de pathologie tumorale, recherche l'existence de signes en faveur d'une ostéoporose secondaire et précise le retentissement fonctionnel de la fracture.

-Bilan biologique :

Chez la femme ménopausique : la vitesse de sédimentation – CRP (protéine inflammatoire) – hémogramme – électrophorèse des protéines sérique – créatininémie – calcémie – calciurie – phosphatémie.

Chez la femme jeune et l'homme : le bilan biologique doit être d'emblée élargi en direction des ostéoporoses secondaires : clairance de créatinine, dosage des enzymes hépatiques, les paramètres ferriques, l'albuminémie, recherche des T₄ et TSH, testostéronémie et dosage de LH.

D'autres examens biologiques sont utiles en fonction du contexte clinique : dosage de vitamine D et PTH – cortisolurie des 24h.

D.Stratégie diagnostique devant une fracture vertébrale:

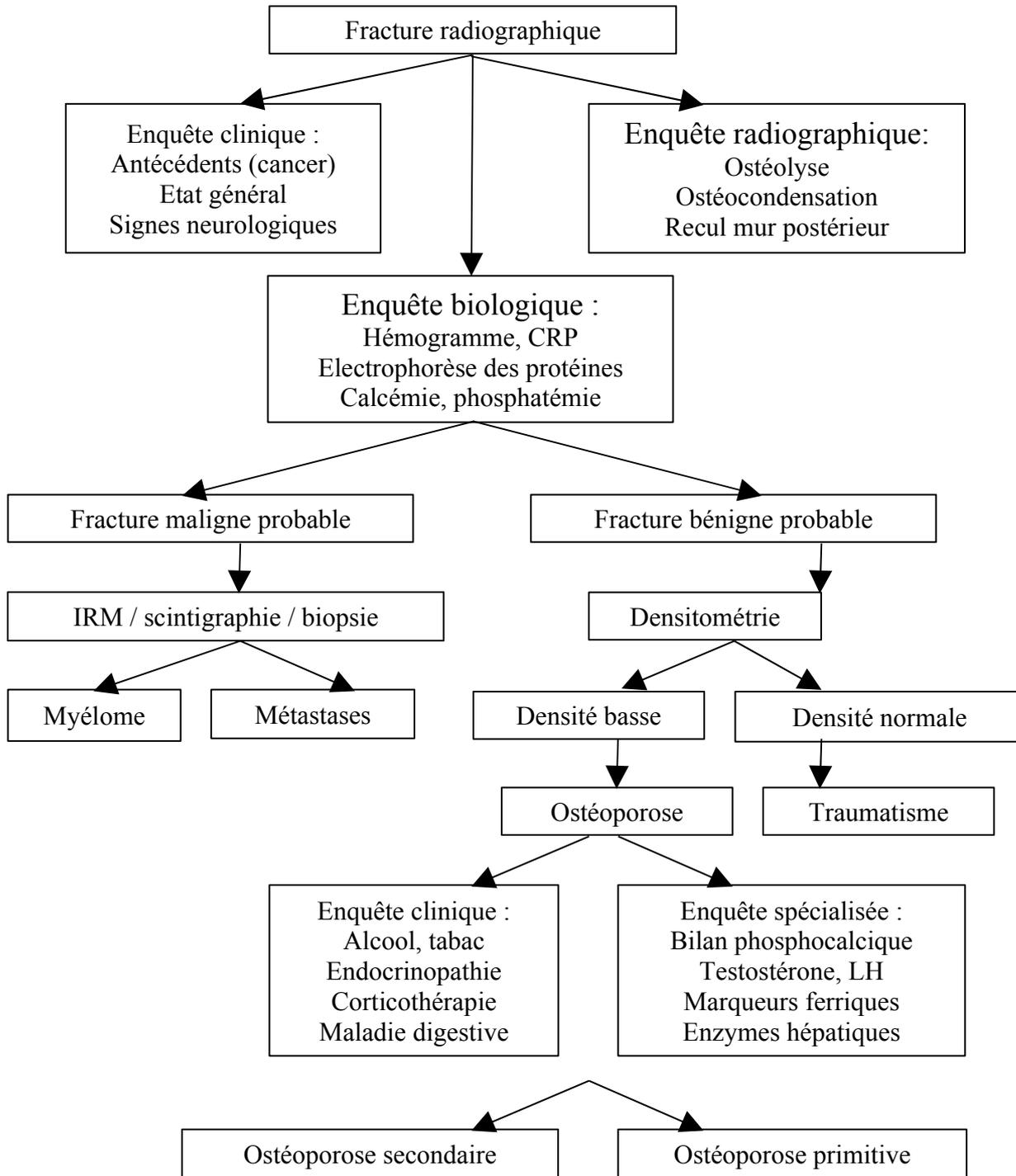


Figure 5 : Stratégie diagnostique devant une fracture vertébrale non traumatique. [13]

E. Les patients explorés en priorité : [13]

La recherche d'une ostéoporose en dehors des fractures semble prioritaire dans les situations suivantes :

✓ Chez la femme avant 50 ans, recevant une corticothérapie, souffrant d'une anorexie mentale, d'une maladie alcoolique, dans les suites d'une transplantation d'organe ou dans le suivi d'une endocrinopathie.

✓ Chez la femme entre 50 et 75 ans, en cas de polyarthrite rhumatoïde, de corticothérapie ou d'intoxication alcoolique.

✓ Chez la femme après 75 ans, souvent carencée en calcium et en vitamine D, traitée par glucocorticoïdes, atteinte d'une maladie générale grave comme l'insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique ou maladie neurologique.

✓ Chez l'homme avant 75 ans recevant une corticothérapie prolongée, souffrant d'une intoxication alcoolique ou tabagique, d'un hypogonadisme ou d'une maladie digestive chronique.

✓ Chez l'homme après 75 ans quand une corticothérapie est instituée, en cas de maladie générale grave, d'hypogonadisme, de carence en calcium et de vitamine D ou de troubles neurologiques.

7) Le seuil de décision thérapeutique : [36, 37]

La mesure de la densité osseuse est indispensable au diagnostic d'ostéoporose et constitue l'élément essentiel de la décision thérapeutique, cependant, le seuil ($T < -2,5$) est un seuil diagnostique qui ne génère pas de manière automatique une prise de décision thérapeutique, qui, en effet nécessite

une évaluation strictement individuelle, dans un délai de dix ans, du risque fracturaire.

En pratique clinique, outre la valeur de densité osseuse, les éléments les plus importants à prendre en compte dans la décision thérapeutique sont l'âge, l'antécédent personnel et maternel de fracture et le poids.

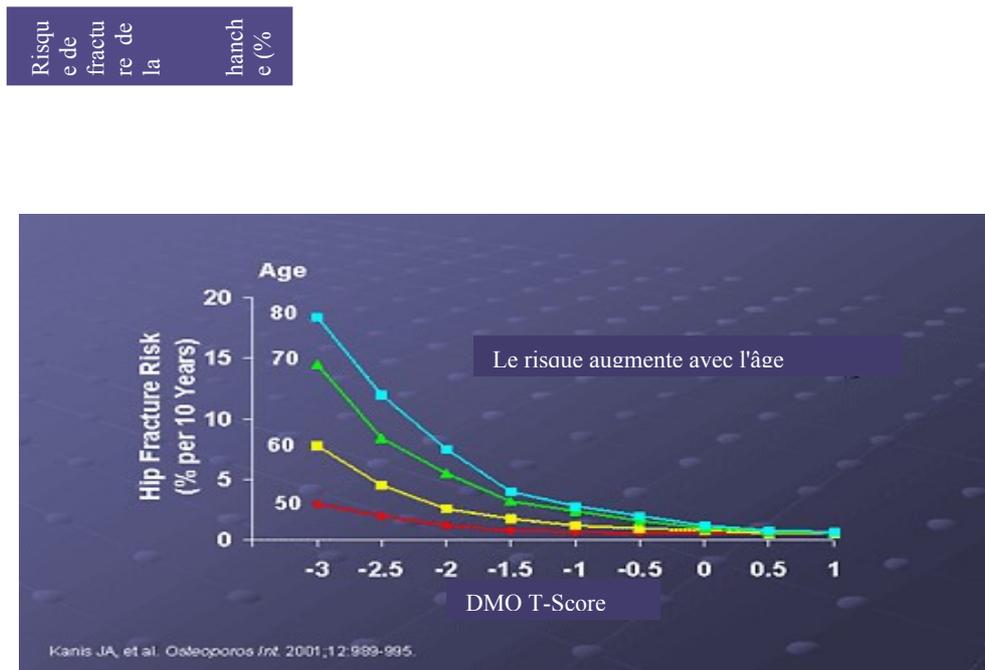


Figure 6 : L'influence de l'âge sur le risque de fracture de la hanche chez la femme ménopausée. [38]

A densité osseuse équivalente, le risque de fracture, dans un délai de dix ans, est beaucoup plus élevé chez une femme de 65 ans, fumeuse, mince, avec une première fracture vertébrale que chez une femme de 50 ans sans facteur de risque clinique et sans antécédent de fracture.

De même, une réduction modérée de la densité minérale osseuse (T score = 1,5) est une forte incitation à traiter si, par exemple, l'anamnèse met en évidence chez une femme de 75 ans, une corticothérapie prolongée, un antécédent de fracture et une maladie neurosensorielle, source de chute.

Inversement, chez certains patients jeunes dont la densité minérale osseuse est basse dans un contexte familial, sans facteur de risque clinique ni perturbation biologique, la prise en charge pourra se limiter à des conseils hygièno-diététiques avant une nouvelle mesure de densité minérale osseuse trois à cinq ans plus tard.

Les indications du traitement : [3]

✓La prévention primaire : elle commence à l'adolescence. Un régime alimentaire équilibré riche en calcium et des exercices physiques réguliers permettent d'augmenter la masse osseuse.

✓La prévention secondaire :

Si $T \leq -2,5$: un traitement peut être recommandé d'autant plus que la densité minérale osseuse est plus basse et le nombre de facteurs de risque élevé.

Si $-2,5 < T \leq -1$: un traitement systématique n'est pas recommandé. Le risque d'évolution vers une ostéoporose existe, d'autant plus que la patiente est jeune. L'évaluation individuelle des facteurs de risque associés, les effets extra-osseux et les contraintes des traitements doivent être pris en compte.

✓La prévention tertiaire : c'est la mise en place d'un traitement après la survenue d'une fracture :

Si $T > 1$: il faut rediscuter l'origine ostéoporotique de la fracture.

Si $T \leq -2,5$: le traitement est recommandé. Les bisphosphonates peuvent être utilisés dans tous les types de fractures, vertébrales, fémorales,...

Si $-2,5 < T \leq -1$: si la fracture est vertébrale, un traitement est indiqué ; sinon on évaluera au niveau individuel le bénéfice du traitement, en fonction de la densité osseuse, des circonstances de survenu de la fracture et de sa localisation.

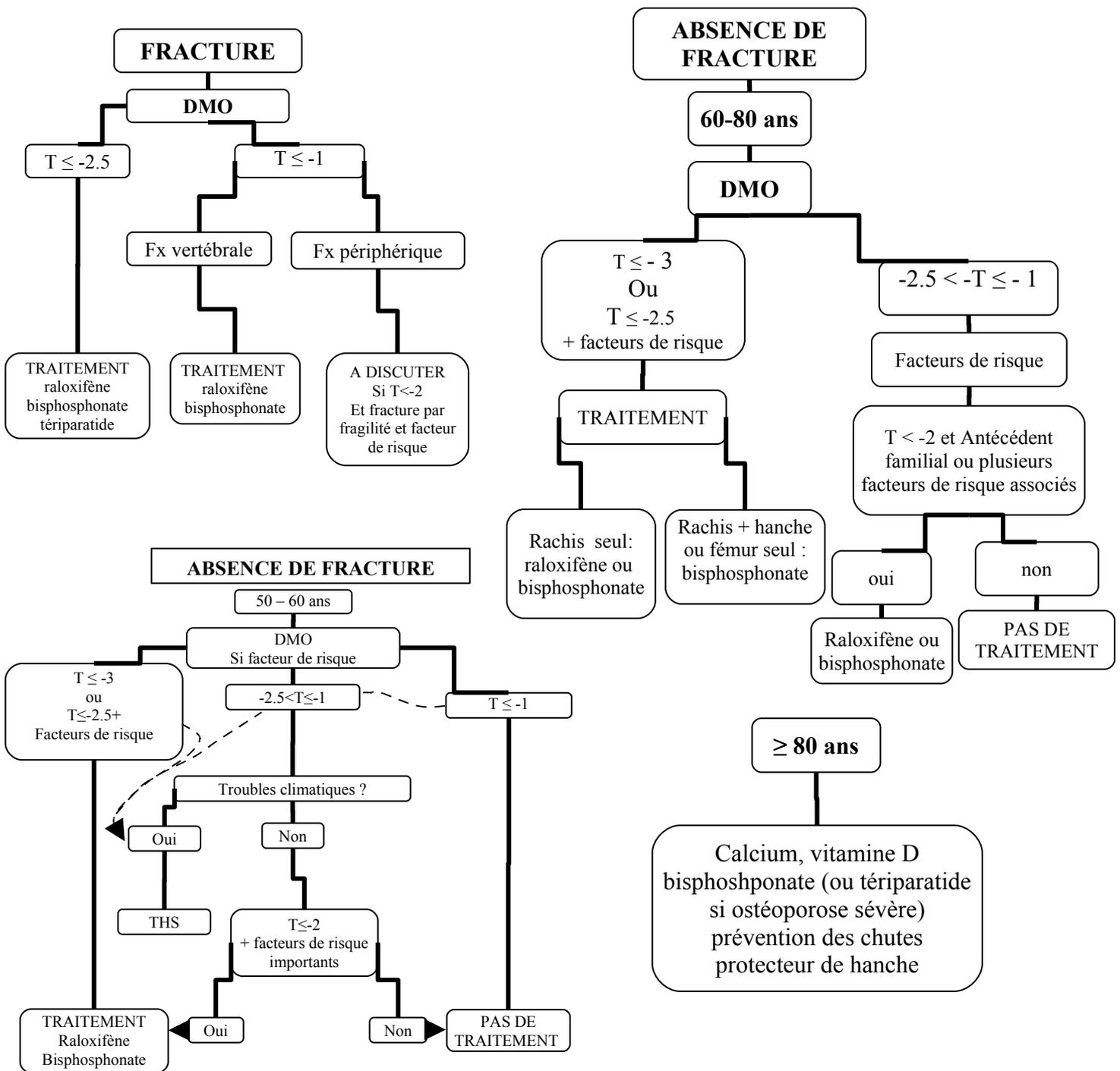


Figure 7 : Algorithmes de décision du traitement de l'ostéoporose, chez les femmes ayant un antécédent de fracture ostéoporotique ou non : dans ce cas les indications sont déclinées en fonction d l'âge des patientes (d'après les recommandations de l'Afssaps [39]).

8) La prise en charge de l'ostéoporose :

L'objectif principal des traitements de l'ostéoporose est de diminuer le risque de fractures vertébrales et extra-vertébrales, c'est à dire, de prévenir les complications de cette maladie. Les objectifs secondaires sont donc de corriger les facteurs de risque squelettiques (augmentation de la densité minérale osseuse, amélioration de la balance osseuse) et extra-squelettiques (prévention de la chute et ses conséquences) favorisant la survenue d'un tel événement. [40]

Du fait du remodelage osseux, une double approche thérapeutique peut être envisagée : [41]

✓Inhiber la phase de résorption osseuse, sans perturber la minéralisation et la formation osseuse. Les bisphosphonates, les récepteurs sélectifs des oestrogènes et les oestrogènes sont les principaux acteurs de ce type d'approche.

✓Stimuler la formation osseuse, sans stimuler autant la résorption initiale : des agents comme le fluor, le strontium, la parathormone ou les BMP (bone morphogenic protein, famille des facteurs de croissance osseux à action locale) ont été, sont ou seront les candidats de ce type d'approche.

En fait, résorption et formation osseuses sont couplées et difficiles à dissocier. Ainsi, les bisphosphonates et les oestrogènes inhibent la résorption, et de ce fait, la formation osseuse est diminuée même en l'absence d'action directe sur les ostéoblastes et leur activité de formation. La résultante est globalement et modérément positive.

Rares sont les produits capables d'avoir un effet dissocié, comme le strontium, il inhibe la résorption osseuse, mais de plus, stimule la formation osseuse.

L'innovation thérapeutique dans le domaine de l'ostéoporose est enfin l'arrivée d'un traitement véritablement ostéoformateur par administration quotidienne sous-cutanée de tériparatide, fragment 1-34 de la PTH. Les données publiées par Neer et al. [42] ont montré qu'il était capable, après 21 mois en moyenne, de réduire très significativement le risque de fractures vertébrales (RR : 0,35, IC95 : 0,22-0,55) et périphériques (RR : 0,47, IC95 : 0,25-0,88) chez des femmes ménopausées présentant une ostéoporose fracturaire.

De nombreux travaux ont été présentés à l'ASBMR, évaluant l'association du tériparatide avec les médicaments antirésorptifs habituellement utilisés, SERM ou bisphosphonates. En effet, la PTH augmente à la fois la formation et la résorption osseuse, ce qui fait redouter un accroissement de la porosité corticale. On pouvait penser qu'en ajoutant un antirésorptif à la PTH, on pourrait obtenir une augmentation plus franche encore de la masse osseuse trabéculaire tout en préservant la masse osseuse corticale grâce à son effet antiostéoclastique. [43]

Tableau VI : Actions de diverses molécules sur le remodelage osseux. [41,44]

	Résorption osseuse	Formation osseuse	Bilan sur la masse osseuse	Spécificité osseuse
Bisphosphonate	↓↓↓	↓↓	+2 à 8% sur 3 ans	+
Estrogène et SERM	↓↓	↓	+2 à 8% sur 3 ans	-
Strontium	↓	↑↑	+4 à 8% sur 3ans	+
Fluor	0	↑↑↑	+10 à 15% sur 3 ans	+
Aluminium	↑	↑	Positif à très faibles doses	-
Calcitonine	↓			+
PTH	↑↑	↑↑↑	+4 à 10% sur 2 ans négatif si en continu	+
Calcium	↓			-
Vitamine D	↓			+
Hormones thyroïdiennes	↑↑↑	↑	-2 à 10% en 1 an	-
Corticoïdes	↑	↓↓↓	-2 à 10% en 1 an	-

Deuxième partie

TERIPARATIDE : FORSTEO®

1) Définition

Le tériparatide est une parathormone humaine recombinante (rhPTH [1-34]) qui a été produite à partir d'une souche de E. coli à l'aide de la technologie de recombinaison de l'ADN. La parathormone humaine est constituée d'une chaîne de 84 acides aminés. Le tériparatide a donc la séquence des 34 acides aminés N-terminaux de la parathormone humaine [45]. Sur le plan physiologique, la parathormone régule le métabolisme osseux, la réabsorption rénale tubulaire de calcium et de phosphore ainsi que l'absorption intestinale de calcium.

L'administration intermittente de la PTH à une dose optimale stimule la formation de nouvel os et accroît la masse et la solidité osseuses. Dans les études chez l'animal, l'administration de doses élevées de PTH entraîne la résorption osseuse et, subséquemment, la diminution de la masse osseuse. Chez l'humain, le tériparatide produit un effet biologique semblable à celui de la parathormone en se fixant sur les récepteurs de celle-ci.

Le tériparatide (Forsteo®) est un analogue de la PTH qui constitue une nouvelle option prometteuse en vue d'améliorer la robustesse et la structure du tissu osseux touché par l'ostéoporose grave. Cet agent est le premier membre d'une nouvelle classe de médicaments contre l'ostéoporose. Il s'agit d'un agent anabolisant qui non seulement freine la perte osseuse, mais permet également d'augmenter la masse osseuse en stimulant la formation osseuse.

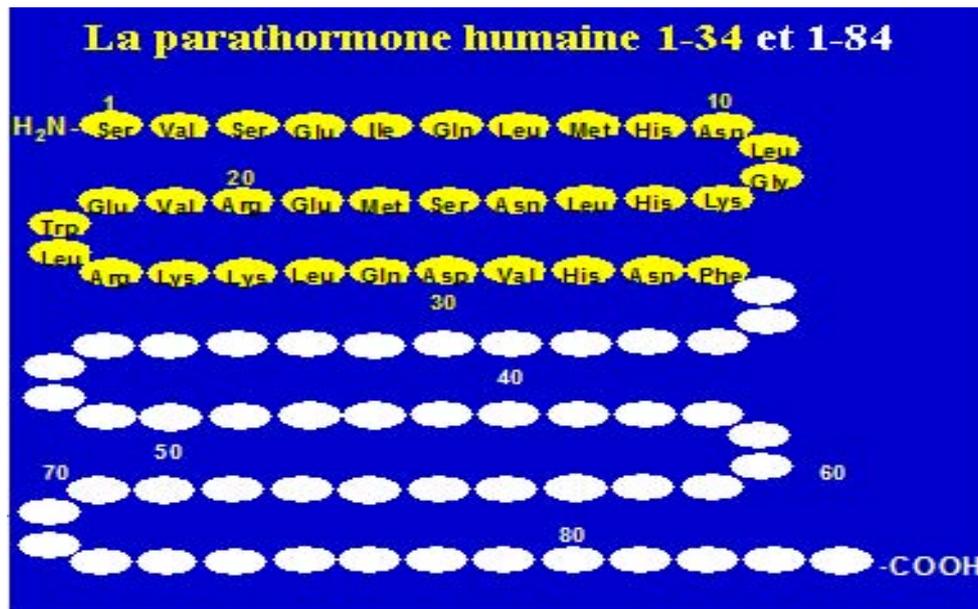


Figure 8 : Téréparatide (Fragment 1-34 de la parathormone humaine recombinante). [46]

2) Etude Pharmacologique du TÉRIPARATIDE

2.1. Présentation du médicament:

Le téréparatide est une solution stérile, incolore et limpide, et il se présente dans une cartouche multidose de 3ml placée dans un dispositif d'injection prérempli (stylo-injecteur Humaject). Chaque millilitre de solution contient 250 mcg de téréparatide (corrigé pour l'acétate, le chlorure, et la teneur en eau), 0.41 mg acide acétique glaciaire, 0.10 mg acétate de sodium (anhydre), 45.4 mg de mannitol, 3.0 mg de Metacresol, et l'eau pour l'injection. En outre, la solution 10 % d'acide chlorhydrique et/ou la solution 10 % d'hydroxyde de sodium ont pu avoir été ajoutées pour ajuster le produit sur pH 4. [45,47]



Figure 9 : FORSTEO® 20 microgrammes/80 microlitres solution injectable en stylo prérempli - Boîte de 1 stylo prérempli. [48]

2.2. Conservation

On doit conserver le stylo-injecteur de tériparatide au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) en tout temps. Lors de l'utilisation, on doit faire l'injection du tériparatide dès la sortie du réfrigérateur, ce qui permet de minimiser le temps où le stylo est laissé à la température de la pièce. Le stylo de tériparatide doit être utilisé pendant un maximum de 28 jours à compter de la première injection et en aucun cas il ne doit être utilisé s'il a été congelé.

2.3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'injection sous-cutanée de tériparatide au niveau de la paroi abdominale est d'environ 95% lors de l'administration de doses de 20,

40 et 80mcg. La concentration du tériparatide augmente de façon linéaire avec l'augmentation des doses.

A la suite de l'injection sous-cutanée d'une dose de 20 mcg, Le peptide atteint des concentrations plasmatiques maximales, dans un délai de 30 minutes, puis diminue aux concentrations indétectables dans un délai de 3 heures. L'absorption et l'élimination du tériparatide sont rapides.

FORSTEO[®] est éliminé par clairance hépatique et extra-hépatique (environ 62 l/h chez les femmes et 94 l/h chez les hommes).

Le volume de distribution, d'injection intraveineuse, est approximativement de 0.12 L/kg tandis que par voie sous-cutanée il atteint 1,7 l/kg.

La demi vie plasmatique du tériparatide est de 5 minutes une fois administrée par l'injection intraveineuse et d'environ une heure une fois administrée par l'injection sous-cutanée, ce qui traduit le temps nécessaire à l'absorption à partir du site d'injection. Les principaux paramètres pharmacocinétiques du tériparatide sont présents au tableau VII.

A ce jour, la recherche de la documentation médicale n'a identifié aucune étude spécifique sur le métabolisme du tériparatide. Il est suggéré dans la documentation médicale qu'il serait similaire à celui de la PTH endogène, soit un métabolisme enzymatique non spécifique au niveau du foie suivi d'une excrétion rénale.

Bien que chez l'homme l'exposition systémique au tériparatide soit de 20 % à 30 % moins importante que chez la femme, on administre la même dose aux deux sexes. D'après les données recueillies jusqu'à maintenant, on ne

prévoit pas d'accumulation de tériparatide au niveau de l'os comme c'est le cas pour les bisphosphonates. Il est à noter que 98,5 % des sujets participant aux études étaient de race blanche, ce qui implique que les variations interraciales sur le plan de la pharmacocinétique du tériparatide ne sont pas connues. De plus aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge des patients (de 31 à 85 ans) [45,47].

Tableau VII : les principaux paramètres pharmacocinétiques du tériparatide

T max (h)	0.5
Demi-vie (h)	1 (injection sous cutanée)
Clairance (L/h)	(femme) 62 (homme) 94
Volume de distribution (L/h)	1.7

2.4. Posologie et mode d'administration

Une injection à l'aide du dispositif d'injection permet d'administrer 20 mcg de tériparatide, ce qui correspond à la dose quotidienne recommandée. Celle-ci doit être injectée par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale. Il est recommandé que la première dose soit administrée dans un environnement où le patient peut s'étendre ou s'asseoir étant donné les risques d'hypotension orthostatique lors de l'injection. La durée maximale du traitement est de 18 mois puisqu'on ne dispose pas de données sur son innocuité et sur son efficacité à long terme.

Aucune donnée n'est disponible sur la sûreté ou l'efficacité de l'injection intraveineuse ou intra musculaire de FORSTEO®.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants. D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patientes après l'interruption du traitement par FORSTEO®.

Les patientes doivent être formées pour appliquer les bonnes techniques d'injection. Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo [45,47].

2.5. Les indications et l'utilisation

Le tériparatide (fragment 1-34 de la paratormone humaine recombinante) constitue actuellement le seul traitement stimulant la formation osseuse approuvé pour l'ostéoporose, d'abord aux Etats-Unis par la FDA (Food and Drug Administration) ; la commission européenne du médicament vient également de délivrer récemment une autorisation de mise sur le marché pour le tériparatide (FORSTEO®) dans le traitement de l'ostéoporose afin d'accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose grave primaire ou secondaire à un hypogonadisme ainsi que chez les femmes post-ménopausées présentant un risque élevé de fractures. Il est également approuvé pour le traitement de l'ostéoporose grave chez les patients qui ont subi un échec ou une intolérance aux autres traitements pour l'ostéoporose.

Puisque les études actuelles ont été menées sur une période relativement courte (moins de 24 mois). La période d'utilisation du tériparatide est limitée à 18 mois. Cette limitation de la période maximale d'utilisation découle d'une inquiétude face au développement potentiel d'ostéosarcome à la suite d'une utilisation à plus long terme du tériparatide. La raison de cette inquiétude réside dans les résultats d'études animales. Il est donc nécessaire de procéder à des

études cliniques supplémentaires afin de connaître l'innocuité du tériparatide à plus long terme ainsi que de déterminer si l'on peut répéter les traitements par le tériparatide dans le temps.

Bien que ces indications ne soient pas reconnues, le tériparatide pourrait être utilisé dans le traitement des douleurs associées aux fractures ostéoporotiques de la colonne vertébrale ainsi que pour améliorer la densité minérale osseuse chez les patients souffrant d'ostéoporose induite par les corticostéroïdes. Le mécanisme d'action du tériparatide dans le traitement de la douleur n'a pas été clairement élucidé, mais on remarque que chez le rat la réparation de l'os ainsi que l'augmentation du contenu minéral osseux et de la résistance à la torsion se produit significativement plus vite chez les individus traités par le tériparatide. Les indications du tériparatide sont encore relativement restreintes, ne serait-ce qu'en raison de son administration exclusivement parentérale et de son coût élevé [45,47].

2.6. Tolérance

➤ Tolérance générale

La sécurité d'emploi de la PTH 1-34 a soulevé des interrogations. Non pas à court terme, car, pendant la durée du traitement, les effets secondaires apparaissent modérés ne nécessitant que rarement l'interruption du traitement, en particulier à la posologie de 20 µg/j.

Les principaux effets secondaires observés dans l'étude pivot [42], plus fréquents avec la dose de 40 µg/j, sont des nausées, des céphalées, et une hypercalcémie le plus souvent modérée et transitoire. Des vertiges et des crampes des jambes ont été également notés, plus souvent avec la dose de

tériparatide 20 µg/j. La figure 10 représente l'incidence des principaux effets indésirables survenus lors des études cliniques comparativement au placebo.

Des épisodes isolés d'hypotension orthostatique ont été observés se manifestant environ quatre heures après l'administration du tériparatide. Ceux-ci disparaissaient généralement après quelques minutes ou lorsque le patient s'allongeait [45,47].

Le tériparatide augmente les concentrations sériques d'acide urique de 13 à 20 % pour la dose de 20 µg/j et de 20 à 25 % pour la dose de 40 µg/j. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patientes traitées par tériparatide avaient une uricémie au dessus de la limite supérieure des valeurs normales, par rapport 0,7 % des patientes sous placebo. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation de crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiase urinaire. Par ailleurs, puisque le tériparatide se lie au même récepteur que la PTH endogène, une hypophosphatémie pourrait aussi survenir lors du traitement par le tériparatide. Bien qu'on ait observé certaines diminutions du taux de phosphate sanguin transitoire, aucune hypophosphatémie n'était présente lors des études. Il s'agit tout de même d'un paramètre qui pourra être suivi lors d'un traitement par le tériparatide. [45]

On rapporte certains cas d'allergie entraînant de la dyspnée, de l'oedème et de l'urticaire peu de temps après l'administration de la dose de tériparatide. La fréquence des effets indésirables ainsi que l'hypercalcémie augmente lorsqu'on hausse la dose.

De plus, étant donné que ce médicament s'administre par injection par voie sous-cutanée quotidiennement, il est possible que des douleurs et des rougeurs surviennent au point d'injection [45].

La production d'anticorps est rare [42,49] et l'observation d'anticorps aux effets paradoxaux est restée heureusement unique [50]. Il n'y a pas eu de cas d'ostéosarcome, ni d'influence sur l'incidence des cancers ou sur la mortalité.

	Placebo	TPTD20	TPTD40
≥ 1 Ca élevée	8 (2)	60 (11) ***	153 (28) ***
HyperCa persistante	1 (0)	16 (3) ***	53 (10) ***
Nausées	41 (7)	51 (9)	98 (18) ***
Céphalées	45 (8)	44 (8)	72 (13) *
Crampes jambes	6 (1)	17 (3) *	13 (2)
Sortie pour EI	32 (6)	35 (6)	59 (11)**

*P<0,05 par rapport au placebo **P<0,01 par rapport au placebo
 *** P<0,001 par rapport au placebo

Neer RM, et al. N Engl J Med 2001

Figure 10: Nombre d'événements indésirables rapportés (% du total). [42]

➤ ***Calcémie et calciurie***

Après l'administration de tériparatide, la calcémie augmente de façon transitoire, environ deux heures après l'injection et atteint une concentration maximale entre quatre et six heures ; puis six heures après l'injection, la calcémie commence à diminuer et revient à sa valeur initiale 16 à 24 heures après chaque injection.

Dans l'étude pivot [42], 11 % des patientes traitées par 20 µg/j de tériparatide et 28 % des patientes traitées par 40 µg/j de tériparatide ont présenté une hypercalcémie contre 2 % des patientes recevant le placebo. Les hypercalcémies observées étaient dans 95 % des cas inférieures à 2,80 mmoles

pour la dose de 20 µg/j, et dans 95 % des cas inférieures à 2,95 mmoles pour la dose de 40 µg/j. Les sorties d'essai pour hypercalcémie persistante après réduction des apports calciques et demi-dose de traitement concernaient une patiente pour le téraparatide 20 µg/j, neuf patientes pour le téraparatide 40 µg/j et une patiente pour le groupe placebo.

Il n'y a pas de recommandations conseillant la surveillance de la calcémie lors d'un traitement par téraparatide, mais il semble raisonnable cependant de faire un contrôle de ce paramètre dans les trois premiers mois de traitement, le prélèvement devant alors être fait au moins 16 heures après la dernière injection de téraparatide.

De plus, du fait de l'augmentation transitoire de la calcémie par le téraparatide, la prudence s'impose chez les patientes traitées par des digitaliques, même s'il n'y a pas eu de modifications des effets cardiaques de la digoxine après une dose unique de téraparatide dans une étude menée chez 15 sujets sains [51].

Le téraparatide peut entraîner une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, mais l'incidence d'une hypercalciurie chez les patientes traitées par cette molécule n'était pas différente de celle observée chez les patientes du groupe placebo. Le téraparatide n'a cependant pas été étudié chez des patientes ayant une lithiase urinaire évolutive et doit être utilisé avec prudence dans ce cas, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie.

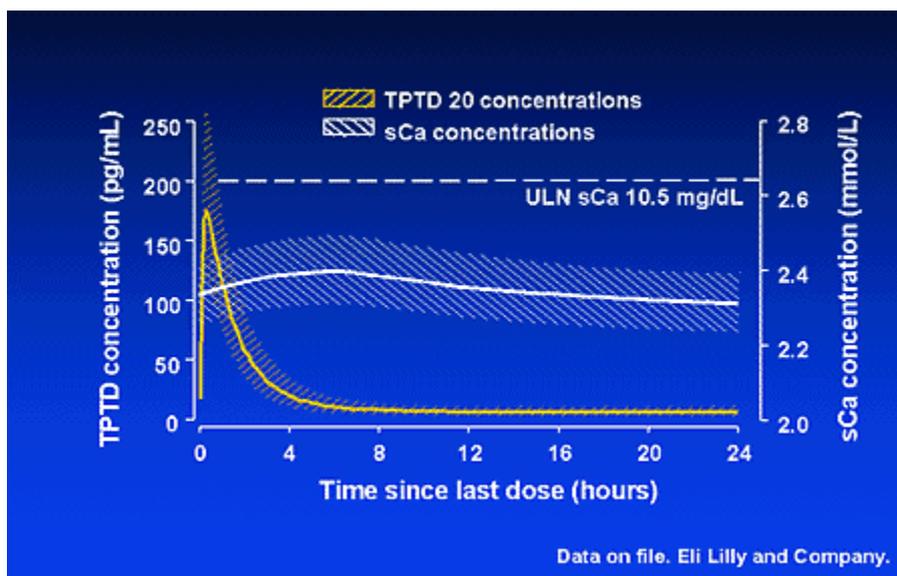


Figure 11 : Effet pharmacologique : Augmentation transitoire de la concentration du calcium sérique. [52]

➤ ***Survenue d'ostéosarcomes chez le rat***

Plusieurs essais cliniques ont été interrompus en raison de la survenue d'ostéosarcomes lors d'une étude de carcinogénèse chez des rats Fischer 344 qui avaient reçu une dose élevée de parathormone pendant presque toute la durée de leur vie [53]. Le tériparatide a entraîné une augmentation dose dépendante de l'incidence des ostéosarcomes, qui a atteint 40–50 % dans le groupe ayant la dose maximale, et également des ostéoblastomes et ostéomes ostéoïdes. En plus de la dose et de la durée d'exposition à la molécule, il faut souligner que ces rats ont été inclus pendant une période de croissance intense, que les rats présentent une croissance osseuse tout au long de leur vie et que la régulation osseuse est différente de celle observée chez l'homme puisqu'ils n'ont pas de remodelage cortical.

Une seconde étude a permis de confirmer que la survenue d'ostéosarcome dépendait de la dose et de la durée d'exposition [54]. Aucune tumeur osseuse n'a été retrouvée chez les animaux âgés de six mois au début du traitement et ayant reçu la dose de 5 µg/kg par jour (ce qui équivaut à une dose environ trois fois supérieure à la dose humaine de 20 µg/j) pendant 6 ou 20 mois.

De plus, un tel effet secondaire n'a été retrouvé ni chez le singe dont le remodelage osseux est plus proche du remodelage humain, ni chez les patients ayant reçu ce traitement [55].

Toutefois, par précaution, les situations où il existe un risque augmenté de survenue d'ostéosarcome (maladie de Paget, élévation inexplicée des phosphatases alcalines osseuses, antécédent d'irradiation du squelette) constituent une contre-indication à la prescription de téraparatide.

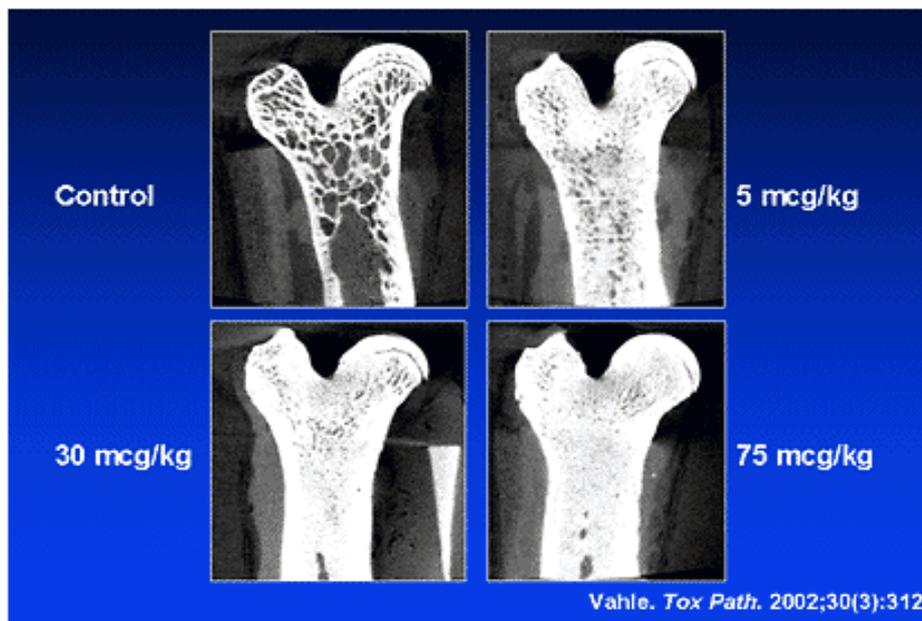


Figure 12: Image TDM de fémurs de rats à la fin des 2 ans de l'étude. [53]

2.7. Surdosage [45]

➤ **Signes et symptômes**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques. FORSTEO® a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 100 microgrammes et à des doses répétées allant jusqu'à 60 microgrammes/jour pendant 6 semaines.

Les effets pouvant être attendus lors d'un surdosage sont une hypercalcémie différée dans le temps et un risque d'hypotension orthostatique. Peuvent aussi survenir : nausée, vomissement, sensation vertigineuse et céphalée.

➤ **Cas de surdosage basés sur les notifications spontanées après commercialisation**

De ces notifications, ont été retenus des cas d'erreur d'administration où la quantité totale de tériparatide contenue dans le stylo (jusqu'à 800 mcg) a été injectée en une seule fois. Ont été observés des effets indésirables transitoires comme nausée, faiblesse, somnolence et hypotension. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable. Aucun décès lié à un surdosage n'a été rapporté.

➤ **Conduite à tenir en cas de surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour FORSTEO®. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par FORSTEO®, de surveiller la calcémie et de mettre en oeuvre une prise en charge appropriée, telle qu'une réhydratation.

2.8. Mises en garde et précautions d'emploi:[45,47]

Le manufacturier a fait une mise en garde concernant la possibilité de carcinogénéicité liée à l'utilisation du tériparatide. Cette précaution découle des résultats d'études biologiques effectuées chez le rat. Il est toutefois conseillé d'éviter d'administrer le tériparatide aux patients à haut risque d'ostéosarcome. Et par mesure de précautions supplémentaires, il est recommandé d'administrer le tériparatide seulement aux patients chez qui les bénéfices dépassent les risques.

Puisque nous n'avons pas de données sur l'innocuité du produit chez le fœtus ou chez le nourrisson allaité, il est déconseillé d'utiliser ce produit chez la femme enceinte ou qui allaite. Notons aussi l'absence d'étude chez l'enfant ou l'adolescent. Toutefois, il semble qu'il est sûr d'utiliser l'injection chez les personnes âgées. Les études comprenaient des patients âgés entre 31 et 85 ans. L'âge moyen des sujets traités variait entre 59 et 69 ans.

De plus, FORSTEO[®] n'a pas été étudié chez les patientes ayant une lithiase urinaire évolutive. FORSTEO[®] doit être utilisé avec prudence chez ces patientes, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie.

La prudence s'impose aussi chez les patientes avec une insuffisance rénale modérée.

L'utilisation en cas d'insuffisance hépatique : aucune donnée n'est disponible chez les patientes ayant une altération de la fonction hépatique. Les études chez l'animal ont montré qu'une réduction importante du débit sanguin hépatique diminue l'exposition de la PTH au principal système de clivage (les cellules de Küpffer) et, par conséquent, réduit la clairance de la PTH (1-84).

2.9. Contre-indications [45, 47]

- Hypersensibilité au tériparatide ou à l'un des excipients du produit
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale sévère
- Maladies métaboliques osseuses autre que l'ostéoporose primitive (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget).
- élévation inexplicée des phosphatases alcalines.
- Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant
- Chez les patientes atteintes de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par tériparatide est contre indiqué.

2.10. Interactions médicamenteuses [45, 47]

Bien que l'interaction soit peu documentée, on doit administrer le tériparatide avec prudence aux patients prenant de la digoxine. Certains cas sporadiques laissent croire que les hypercalcémies transitoires causées par le tériparatide peuvent entraîner une intoxication digitalique.

Même si la monographie mentionne des interactions potentielles avec l'hydrochlorothiazide et le furosémide, l'impact clinique de cette association n'est pas connu et demeure théorique.

Selon les données actuelles, le tériparatide devrait être utilisé en association avec le calcium et la vitamine D, et il peut être associé avec l'hormonothérapie.

Il est toutefois important de limiter la prise totale quotidienne de calcium à 1500 mg par jour afin de diminuer les risques d'hypercalcémie.

Quelques études récentes semblent indiquer que l'administration simultanée de l'alendronate, autant chez la femme que chez l'homme, pourrait diminuer l'effet anabolique du téraparatide.

De plus, une étude publiée en mai 2004 suggère qu'un prétraitement par le raloxifène n'influence pas la réponse osseuse au téraparatide, alors que l'alendronate diminuerait l'augmentation de la DM0 surtout pendant les six premiers mois de traitement. D'autres données sont requises afin de déterminer précisément l'impact de l'utilisation des bisphosphonates en prétraitement en concomitance et en post-traitement par le téraparatide.

2.11. Coût du traitement par le Téraparatide :

Le tableau VIII présente les coûts associés aux différents traitements de l'ostéoporose. Puisque le coût du téraparatide est nettement plus élevé que celui des autres traitements, le prix d'acquisition des injections représente donc une limite à son utilisation. Le prix de vente au détail du FORSTEO® est actuellement de 398,87 € par stylo (pour 28 jours), soit 14,25 € par jour.

Tableau VIII : Comparaison des coûts d'acquisition au pharmacien pour 28 jours de traitement par les différents traitements de l'ostéoporose

Produit	Spécialité	Laboratoire	Coût (€)	Coût (DH)
Tériparatide	FORSTEO® (20 µg/80 µl/sol inj en stylo prérempli)	Lilly France SAS	398,87	-
Alendronate	FOSAMAX® 70 mg (Boite de 4 CP)	Merck sharp dohm-chibret	37,53	570,00
Risédrone	ACTONEL® 35 mg (Boite de 4cp)	Procter gambel pharmaceutical France	37,53	569,00
Raloxifène	EVISTA® 70 mg (Boite de 28 cp)	Lilly France SAS	35,75	-
Calcitonine	CIBACALCINE® 0.5mg (pdre et solv p sol inj SC IM IV : 5Fl+Amp/1ml)	Novartis pharma	28,57	473,50

Troisième partie

LE TERIPARATIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

1) Historique: [56]

Les premières études concernant la PTH dans des modèles animaux datent de la fin des années 1920 ; il est alors montré que l'administration d'extraits parathyroïdiens à des rongeurs peut entraîner une augmentation de la masse osseuse. Puis les études animales chez le rat, le chien, le lapin et le singe ont montré que l'administration intermittente de PTH entraînait une augmentation de la quantité d'os spongieux sans modification ou avec une diminution modérée de l'os cortical, une augmentation de la masse osseuse et de la résistance mécanique des vertèbres et du fémur.

Les premières études humaines, non contrôlées et portant sur un faible nombre de patientes, ont été publiées par Reeve et al. : en 1976, il traite quatre femmes ostéoporotiques avec la PTH pendant six mois et retrouve une accélération du turnover osseux, avec une formation osseuse plus importante que la résorption [57]; puis en 1980, dans une étude incluant 21 patients (dont 16 femmes) ayant des fractures ostéoporotiques et traités par le fragment 1-34 de la PTH, est noté un accroissement du volume trabéculaire osseux et des surfaces sièges d'une formation ostéoblastique active (fig.13) [58].

D'autres études, incluant peu de patients et évaluant les effets de la PTH associée à un autre agent (1,25-dihydroxyvitamine D, estrogènes, calcitonine) ont retrouvé une augmentation de la masse osseuse trabéculaire [59].

Plus récemment, des études cliniques randomisées et incluant un plus grand nombre de patientes ont été réalisées au cours de l'ostéoporose postménopausique. La majorité de ces essais a étudié les effets du fragment 1-34

de la PTH sous forme recombinante humaine (rhPTH), comme le tériparatide, ou synthétisée chimiquement; quelques-unes ont utilisé la PTH (1-84) [60,61].

Dans toutes ces études, on a observé une augmentation de la densité minérale ainsi que du contenu osseux chez les sujets. Le tableau IX résume les principales études effectuées sur le tériparatide.

A ce jour, aucune étude n'a été faite chez les femmes enceintes et chez les enfants. On rapporte toutefois un cas d'utilisation du tériparatide chez une adolescente de 16 ans atteinte d'ostéoporose secondaire à une hypoparathyroïdie auto-immune.



Figure 13: Biopsies d'os humain ostéoporotique.

TABLEAU IX : RESUME DES PRINCIPALES ETUDES PORTANT SUR LE TÉRIPARATIDE

Etude	Nombre de participants	Type d'étude	Population étudiée	Durée	Résultats
Neer et Coll. (2001) [42]	1637	Randomisée contrôlée avec placebo	Femmes ménopausées avec fracture ostéoporotique (âge moyen : 69 ans)	21 mois	Réduction des fractures par rapport au placebo <u>T^(a) 20 mcg</u> : V ^(b) : 65 % NV ^(c) : 35 % <u>T 40 mcg</u> V : 69 % NV : 40 %
Lindsay et coll. (2004) [62]	1262	Etude de suivi après l'étude de Neer et Coll	Femmes ménopausées ayants reçues T (âge moyen : 69 ans)	18 mois après l'arrêt du traitement	Réduction du risque de fracture <u>T 20 mcg</u> : 41 % (P=0.004) <u>T 40 mcg</u> : 45 % (P=0.001) (47% utilisent un autre traitement pour l'ostéoporose)
Body et Coll. (2002) [63]	146	Randomisée contrôlée en double insu groupe témoin : alendronate 10 mg/jour	Femmes ménopausées avec ostéoporose (âge moyen : 65 ans)	14 mois	Réduction des fractures Alendronate :NV : 4.1 % <u>T 40 mcg</u> :NV : 13.7 % (p=0.042) Augmentation de la DMO de la colonne : Alendronate :NV 5.6 % <u>T 40 mcg</u> :NV 12.2 % (p<0.001)
Lindsay et Coll. (1997) [64]	17	Randomisée contrôlée avec placebo	Femmes ménopausées sous hormonothérapie et souffrant d'ostéoporose	3 ans	Augmentation de la DMO : <u>T 25 mcg</u> : Colonne 13 % (p<0.001) Hanche 2.7 % (p=0.05)
Roe et Coll. (1999) [65]	74	Randomisée contrôlée avec placebo	Femmes ménopausées sous hormonothérapie depuis au moins un an et souffrant d'ostéoporose	24 mois	Augmentation de la DMO : <u>T 25 mcg</u> : ...Colonne : 29.2 % Fémur : 11 % Placebo :Colonne : 0.9 % Fémur : 0.2 %
Orwoll et Coll. (2003) [49]	437	Randomisée contrôlée avec placebo	Homme avec ostéoporose (âge moyen : 59 ans)	14 mois	Augmentation moyenne de la DMO : <u>T 20 et 40 mcg</u> : colonne : 5.9 et 9.0 % (p<0.001) Hanche : 1.5 et 2.9 % (P=0.029 20 mcg) (p<0.001 40 mcg)
Kurland et Coll. (2000) [66]	23	Randomisée contrôlée en double insu avec placebo	Homme avec ostéoporose (âge 30-69 ans)	18 mois	Augmentation de la DMO : <u>T 25 mcg</u> : colonne : 13.5 % (p<0.001) Hanche : 2.9 % (p<0.05) Radius distal : 0%

a) T = téraparatide b) V = vertébrales c) NV = non vertébrales

2) Le récepteur de la PTH:

Le récepteur de la PTH appartient au large groupe des récepteurs à sept domaines transmembranaires. Avec les récepteurs de la sécrétine, de la calcitonine, du glucagon (et des peptides apparentés), du VIP (*vasointestinal peptide*), de la GH-RH (*growth hormone releasing hormone*) et du CRH (*corticotropin releasing hormone*), il forme un sous-groupe (sous-groupe II des récepteurs à sept domaines transmembranaires) caractérisé par une certaine homologie structurale, la reconnaissance du ligand étant assurée par l'extrémité amino-terminale et/ou une partie des domaines transmembranaires. Particularité de ce récepteur, il lie à la fois la PTH et un autre peptide apparenté, la PTHrP (*PTH related peptide*). Identifié comme le facteur causal des hypercalcémies tumorales malignes (hypersécrétion de PTHrP par certains cancers), la PTHrP a huit acides aminés amino-terminaux sur treize communs avec la PTH. Cette homologie explique la capacité des deux peptides de lier le même récepteur et de la PTHrP de mimer certains des effets de la PTH, à l'origine d'une hypercalcémie manifeste lors des hypersécrétions paranéoplasiques [67].

Les protéines G

Comme tous les récepteurs à sept domaines transmembranaires, le récepteur de la PTH/PTHrP est couplé à des protéines hétérotrimériques, les protéines G. Identifiées et caractérisées dans les années 1970 et 1980, ces protéines appartiennent à la superfamille des protéines liant le GTP et assurent la transmission du signal vers un effecteur intracellulaire. Trois sous-unités constituent les protéines G : la sous-unité α , la plus importante fonctionnellement, et les sous-unités β et γ , étroitement liées et fonctionnant comme une seule unité (fig.14). La nature de la sous-unité α et de l'effecteur

contrôlé par la protéine G détermine l'appartenance à l'une des quatre classes décrites: les classes Gs (stimulation de l'adénylate cyclase), Gi (inhibition de l'adénylate cyclase), Gq (activation de la phospholipase C) et G12 (peu caractérisée fonctionnellement). L'interaction de la protéine G avec le récepteur couplé au ligand permet à la sous-unité α de s'activer en fixant le GTP (fig.14). Libérée du dimère $\beta\gamma$, la sous-unité α activée stimule ou inhibe l'effecteur correspondant en hydrolysant le GTP en GDP. Cette étape d'hydrolyse est accélérée par l'interaction de la protéine G avec des protéines récemment décrites : les GAP (*GTPase activating proteins*). Accélérant l'hydrolyse du GTP en GDP, les GAP favorisent la désactivation des protéines G et peuvent donc être considérés comme des régulateurs négatifs de leur action (fig.14) [67].

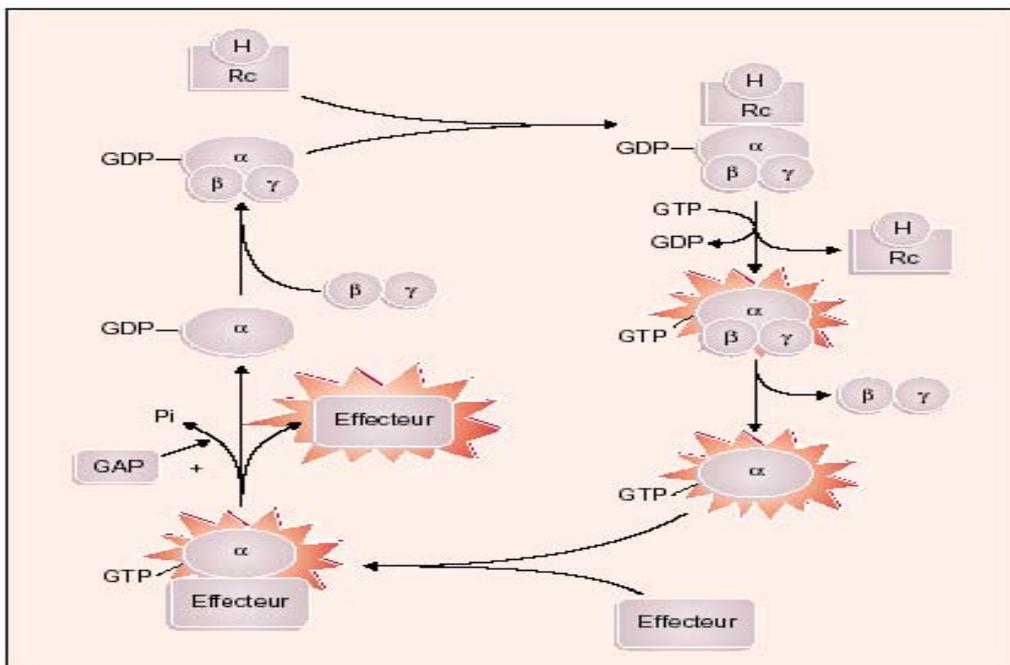


Figure 14 : Le cycle d'activation de la protéine G. [67]

3) Mécanisme de l'action anabolique de la parathormone: [56,68]

La PTH a des effets multiples sur les cellules osseuses. Son action peut être catabolisante ou anabolisante en fonction de la dose et de la voie d'administration. In vivo, la PTH administrée de façon chronique augmente la fréquence d'apparition des cycles de remodelage ; de faibles doses de PTH administrées de façon discontinue ont un effet anabolisant.

Les raisons pour lesquelles l'action de la parathormone varie en fonction du mode d'administration ne sont pas encore clairement établies. Cependant plusieurs mécanismes pourraient être impliqués:

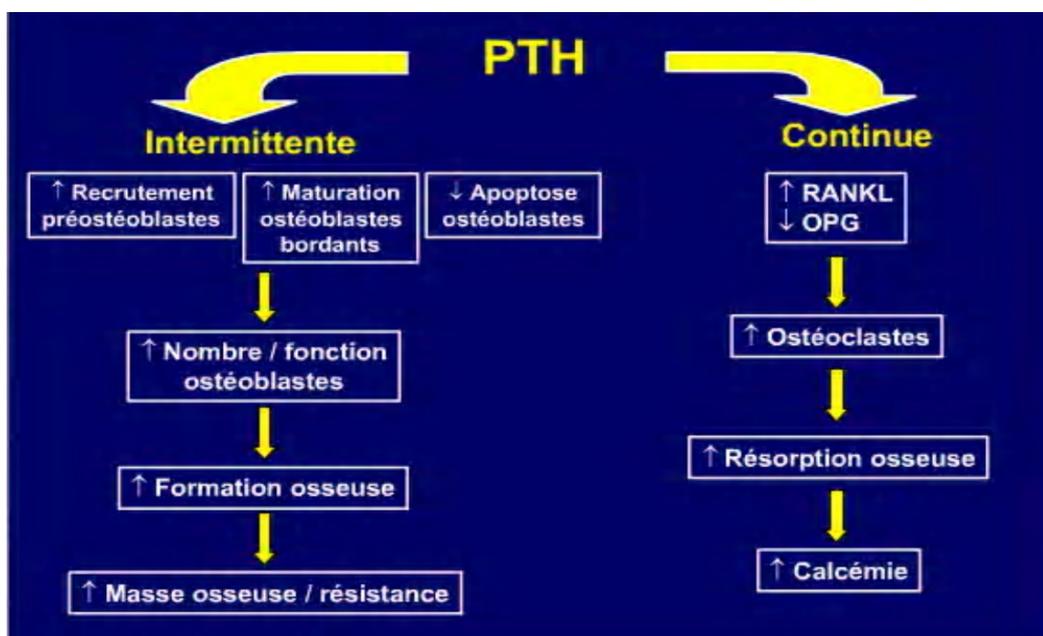


Figure 15: Le mode d'administration détermine les effets osseux. [69]

3.1. Effets de la PTH sur les voies de signalisation des ostéoblastes :

Par définition, un traitement anabolique osseux doit avoir pour cible les cellules de la lignée ostéoblastique qu'il va stimuler de manière directe ou indirecte. La PTH se fixe effectivement de manière spécifique sur les ostéoblastes qui expriment le récepteur classique de type PTH/PTHrP I.

L'existence d'au moins un autre récepteur est d'ailleurs une piste pour expliquer un effet variable de la PTH, selon le récepteur activé et/ou selon le fragment de PTH reconnaissant le récepteur. Cette fixation ligand-récepteur n'est cependant pas une condition suffisante pour considérer la PTH comme anabolique sur l'os, Tout dépend des cascades biochimiques induites par cette fixation et qui dans le cas de la PTH sont multiples faisant intervenir plusieurs messagers secondaires (fig.16) [68].

Deux systèmes de seconds messagers pourraient être activés par la PTH : la voie de la protéine Gs activant l'adénylcyclase et entraînant une élévation de l'AMP cyclique intracellulaire et une activation de protéines kinases A [56]; celle de la protéine Gq activant la phospholipase C qui libère, à partir du phosphatidyl-inositol-biphosphate (PIP2), deux seconds messagers, l'inositol-triphosphate (IP3) à l'origine d'une mobilisation du calcium intracellulaire et le diacylglycérol (DAG) activateur de la protéine kinase C (PKC) [67], mécanisme impliqué dans l'induction de la prolifération des cellules ostéoblastiques [56].

Une action privilégiée sur l'une ou l'autre de ces voies biochimiques situées en aval de l'activation du récepteur pourrait orienter les effets de la PTH vers une action préférentiellement anabolique ou catabolique [67]. Ainsi, Fujita et al. [70] ont démontré l'implication positive de ERK (extracellular-regulated kinase) en aval de l'AMPc dans son effet mitogénique alors que PKA inhibe cette action en présence de concentration importante d'AMPc, jouant ainsi le rôle de régulateur interne.

La plupart des effets anaboliques osseux de la PTH sont associés à une stimulation de la voie AMPc/protéine kinaseA mais il a été suggéré que le système PKC pourrait être impliqué lors de l'administration intermittente de

PTH. Il a également été envisagé que les réponses anaboliques et cataboliques soient médiées par différents récepteurs [56].

Les mécanismes cellulaires induits par ces différentes voies et à travers lesquels la PTH stimule la formation osseuse, restent plus flous. La PTH pourrait tout d'abord augmenter le nombre d'ostéoblastes actifs en stimulant le recrutement de cellules stromales préostéoblastiques et d'ostéoblastes prolifératifs en phase S [71-73]. Elle pourrait également convertir de nouveau les cellules bordantes, cellules inactives de la lignée ostéoblastique recouvrant la surface des travées, en ostéoblastes actifs [74]. La réalité de cette action particulière et spécifique de la PTH reste controversée et le mécanisme biologique qui l'explique n'est pas connue des données récentes suggérant l'absence d'effet direct de la PTH sur les cellules bordantes [75].

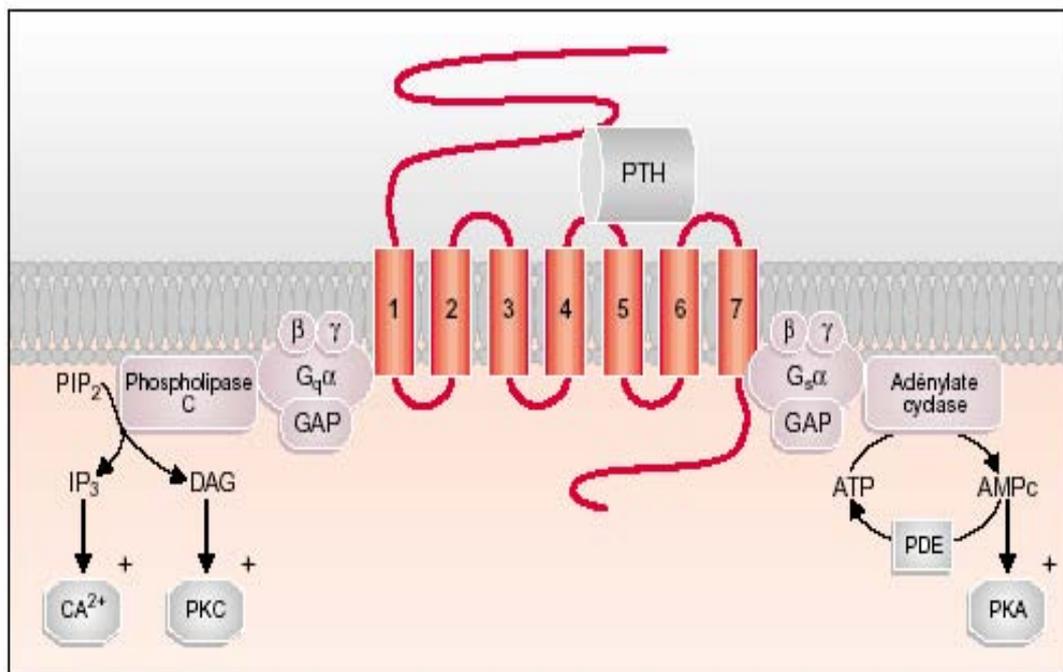


Figure 16 : Activation du récepteur de la PTH. [67]

3.2. Effets de la PTH sur l'apoptose des ostéoblastes :

Le nombre d'ostéoblastes actifs pourrait également être plus élevé grâce à l'action antiapoptotique de la PTH [76], variable selon le stade de développement cellulaire [77]. In vivo, il a ainsi été observé chez des rates ovariectomisées recevant de la PTH en administration intermittente [78,79], une augmentation de l'épaisseur moyenne de chaque unité de remodelage (W.Th pour mean wall thickness), un paramètre reflétant l'allongement de la durée de vie des ostéoblastes actifs. Ce W.Th n'est cependant pas modifié dans les études humaines [80] et chez le singe, il a plutôt été observé une nette augmentation des surfaces en cours de minéralisation [81], considérées comme un bon témoin du nombre d'ostéoblastes actifs. Ces deux études suggèrent donc que la stimulation de la formation osseuse sous PTH dépend davantage de l'augmentation du recrutement des ostéoblastes actifs que d'une éventuelle modulation de leur taux d'apoptose. Il faut cependant être prudent dans cette interprétation car le turn-over plus faible chez l'humain et le primate comparé à celui du rongeur, peut aussi expliquer en partie ces différences interespèces avec une proportion d'unités de remodelage réalisée sous PTH plus faible et donc un moindre impact sur la valeur moyenne du W.Th des premiers.

Au total, cet effet antiapoptotique reste à confirmer compte-tenu des conditions expérimentales qui ont conduit à sa mise en évidence [82]. Des travaux suggèrent par ailleurs qu'il pourrait dépendre au moins en partie d'une destruction par le protéasome de RUNX2, facteur de transcription indispensable à la différenciation ostéoblastique, stimulée par l'administration chronique de PTH [83], alors que l'administration intermittente de PTH permet le maintien d'un taux de RUNX2 suffisant pour la signalisation antiapoptotique [84].

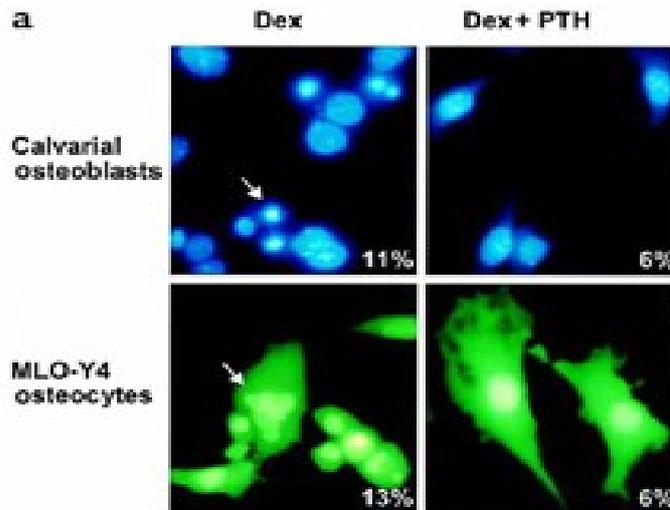


Figure 17 : Effet d'une pré-incubation de 1 h avec 10^{-8} M de bPTH(1-34) sur l'apoptose d'ostéoblastes et d'ostéocytes, cultivés en présence de 10^{-7} M de dexaméthasone (Dex) [75].

3.3. Effets de la PTH sur la production de facteurs de croissance

L'activation des ostéoblastes par la PTH passe aussi par la stimulation de l'expression de plusieurs facteurs de croissance connus pour leurs actions ostéogéniques tels que le TGF β et les IGFs. Ainsi, la stimulation de IGF-I pourrait être plus élevée lorsque le taux de PTH augmente de manière intermittente plutôt que chronique [85,86].

Le rôle crucial du récepteur de la PTH/PTHrP est également souligné par les travaux de Calvi et al [87]. Chez des souris transgéniques surexprimant spécifiquement ce récepteur au niveau des cellules de la lignée ostéoblastique. Ceux-ci révèlent en effet chez ces souris une stimulation du recrutement des cellules précurseurs, une augmentation de la prolifération et de l'activité ostéoblastique et la diminution de leur taux d'apoptose au niveau trabéculaire.

Au contraire, la fonction ostéoblastique apparaît diminuée au niveau périostéal, suggérant ainsi l'existence d'autres mécanismes de régulation locaux.

Il faut ajouter que la PTHrP, connue pour son rôle sur la plaque de croissance et le développement du squelette, exerce également un effet stimulant sur la formation osseuse. Il a ainsi été récemment montré une diminution du recrutement des précurseurs ostéoblastiques et une augmentation du niveau d'apoptose des ostéoblastes matures en cas d'haplo-insuffisance PTHrP^{+/-}, des altérations corrigées par l'expression de PTHrP ciblée au niveau des ostéoblastes [88]. De manière étonnante, il a également été observé une plus grande réponse à la PTH (1-34) chez ces souris PTHrP^{+/-} suggérant une interaction entre ces deux facteurs [88].

3.4. Effets de la PTH sur l'activité des ostéoblastes

Si ces différentes données montrent de manière constante que la PTH augmente le nombre d'ostéoblastes actifs, en revanche les effets de cette hormone sur l'activité de ces cellules semblent variables, positifs ou négatifs en fonction notamment de leur stade de différenciation [89]. La PTH peut ainsi induire chez les ostéoblastes matures une diminution de synthèse de collagène de type I [90,91] et d'autres protéines matricielles [89, 92, 93], probablement sous la dépendance de la destruction de RUNX2 par le protéasome lors de l'administration chronique de PTH [83]. À l'inverse, une injection unique de PTH chez des rats entraîne une diminution de l'expression de l'histone 4 et une augmentation d'expression des membres du complexe AP1, deux mécanismes induisant une stimulation de la différenciation cellulaire [94].

Le recours à des techniques de marquages par green fluorescent protein (GFP) permet une évaluation en temps réel et continue de la différenciation

ostéoblastique. Des travaux très récents utilisant ces techniques suggèrent que la PTH en administration transitoire stimule effectivement la différenciation ostéoblastique sans augmenter le nombre de cellules progénitrices ostéoblastiques, alors que l'administration continue de PTH bloque cette différenciation [95].

Des différences de réponse cellulaire pourraient également dépendre d'autres paramètres tels que le temps d'exposition des cellules ostéoblastiques à la PTH : effet inhibiteur sur l'expression de marqueurs de différenciation tels que la phosphatase alcaline ou l'ostéocalcine pour des temps courts (i.e. une heure) et effet stimulant pour des temps plus longs (i.e. six heures) [85]. Cela a des implications potentielles évidentes sur l'utilisation thérapeutique de la PTH car ce temps d'exposition in vivo dépend notamment de la dose administrée.

Les mécanismes de contrôle de la différenciation ostéoblastique sont complexes et des travaux très récents suggèrent que la PTH en administration chronique inhibe l'expression par les ostéocytes de la sclérostine, un antagoniste des BMPs et de la voie de signalisation canonique Wnt [96]. Cette inhibition pourrait ainsi bloquer le mécanisme de feed-back négatif exercé par la sclérostine elle-même stimulée par le facteur de transcription pro-ostéoblastique RUNX2 [96].

3.5. Effets de la PTH sur la production de RANK-L et d'ostéoprotégérine :

Pour que le rôle anabolique de la PTH apparaisse, il doit évidemment rester supérieur à son effet catabolique. Les cellules de la lignée ostéoblastique, de la cellule stromale à l'ostéoblaste mature, jouent un rôle central dans cet équilibre entre actions anabolique (stimulation de la formation) et catabolique

(stimulation de la résorption) de la PTH. À cet égard, la compréhension des effets de la PTH sur cet équilibre a largement bénéficié du décryptage de la voie RANK-L, voie principale de contrôle de l'ostéoclastogenèse [97].

Il a en effet été démontré que la PTH n'affectait le développement et l'activité des ostéoclastes que de manière indirecte à travers les cellules de la lignée ostéoblastique [98], sous la dépendance de RANKL et de son récepteur piège, l'ostéoprotégérine (OPG), inhibiteur physiologique de RANK-L.

Cet effet est très important car il pourrait également intervenir dans la prédominance anabolique de l'administration intermittente de PTH. Ainsi, lorsque la PTH est élevée de manière chronique, elle entraîne à la fois une stimulation de l'expression de RANK-L et une inhibition de celle d'OPG [86, 99, 100]. En revanche, lorsque la PTH est administrée de manière intermittente, ces effets sont seulement transitoires, au moins à court terme [86,99] limitant donc l'effet stimulant sur la résorption osseuse. Il faut souligner que les interactions entre ostéoblastes et ostéoclastes sont complexes puisque Koh et al. [101] ont très récemment montré que la présence de cellules de la lignée ostéoclastique était nécessaire à l'action anabolique osseuse de la PTH.

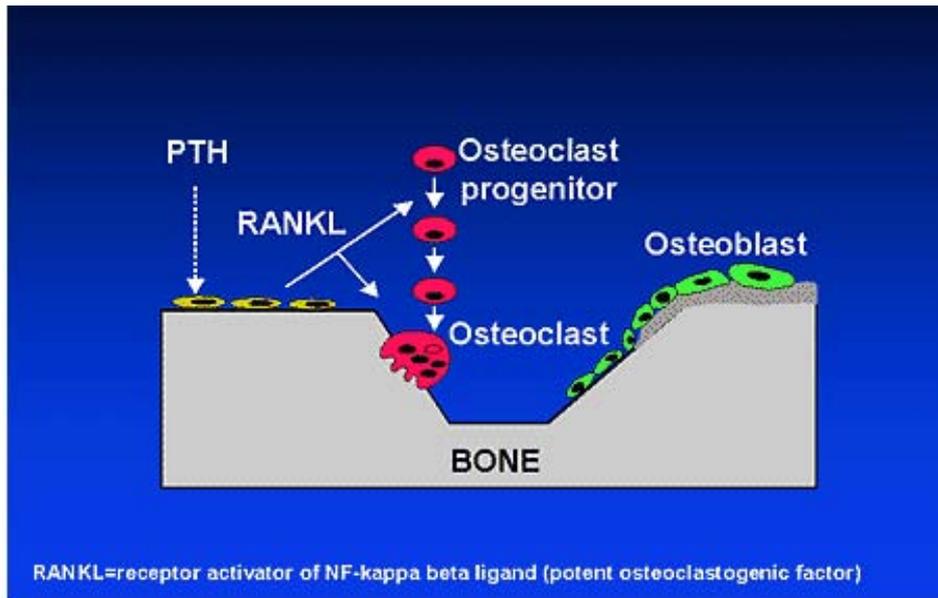


Figure 18 : l'administration chronique de la PTH augmente la résorption osseuse. [52]

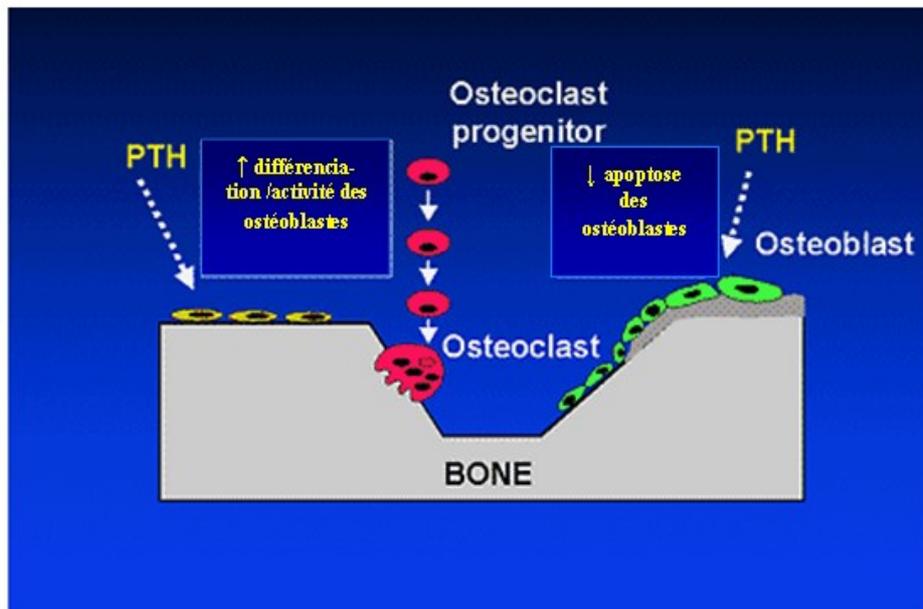


Figure 19 : L'administration intermittente de la PTH augmente la formation osseuse. [52]

4. Données tissulaires [68].

On peut définir sur le plan histologique un traitement comme anabolique s'il induit une augmentation adaptée de la masse osseuse résultant de travées osseuses plus nombreuses et/ou plus épaisses, et/ou de corticales épaissies par apposition périostée et/ou endocorticale. Cela doit bien sûr s'accompagner d'une meilleure résistance biomécanique à la contrainte et donc d'une moindre tendance à la fracture. Cela est très important à préciser compte-tenu d'une part des échecs de traitements anaboliques antérieurs tels que le fluor, liés à des effets délétères sur les qualités intrinsèques du tissu osseux, d'autre part au risque de développer un os trop dur et donc moins élastique et finalement plus cassant, comme dans les situations pathologiques à masse osseuse élevée, soit généralisées comme les ostéopétroses, soit plus localisées comme la maladie de Paget.

- ***En région trabéculaire :*** Les études animales [102–104] comme les études humaines [80,105] ont habituellement montré un gain significatif de la masse osseuse et constamment une plus grande connectivité du réseau trabéculaire mesurée en 2D par histomorphométrie comme en 3D par microtomographie computerisée (microCT) (Fig. 20,21). Les mécanismes permettant cette meilleure connectivité ne sont cependant pas encore clairement élucidés.

En effet, ces analyses n'ont en général pas montré de modification de l'épaisseur des travées et l'augmentation du nombre des travées est inconstante. Plusieurs hypothèses sont avancées : l'administration de PTH pourrait induire la reconnection de travées encore suffisamment proches sans que cela n'influence significativement le nombre de travées. Cette reconstruction microarchitecturale

pourrait être facilitée notamment par le développement de nouvelles unités structurales osseuses sur les contours réguliers d'unités préalablement achevées [106] (Fig. 22) : cette observation est importante car elle témoigne d'une réelle activité ostéoblastique de novo sans résorption préalable par les ostéoclastes [107]. Le processus de tunnélisation, une autre action spécifique de la PTH de déterminisme inconnu, pourrait également participer à cette amélioration de la connectivité tout en expliquant l'absence de modification de l'épaisseur trabéculaire moyenne par le dédoublement trabéculaire qu'elle induit (Fig. 23).

Il faut par ailleurs souligner la meilleure réponse à la PTH observée chez le rongeur en présence d'une quantité plus importante de travées à l'initiation du traitement [108,109]. Ces données peuvent avoir des implications thérapeutiques importantes puisqu'un réseau trabéculaire trop altéré pourrait ne pas répondre de manière optimale à ce traitement.

De la même manière, un pool de cellules matures suffisant semble nécessaire pour maximiser l'efficacité de la PTH [110], comme le suggèrent également les essais cliniques combinant l'administration de PTH et de bisphosphonates et mettant en évidence une moindre efficacité de la PTH sur la DMO et les biomarqueurs dans ces conditions à activité cellulaire réduite [111,112].

Au final, les modifications trabéculaires observées s'accompagnent d'une meilleure résistance osseuse. Si les conséquences respectives en termes biomécaniques de ces modifications ne sont pas connues, il a été montré que cette amélioration persistait après normalisation par la masse osseuse [104] ce qui traduit très vraisemblablement l'impact des progrès microarchitecturaux mesurés [102].

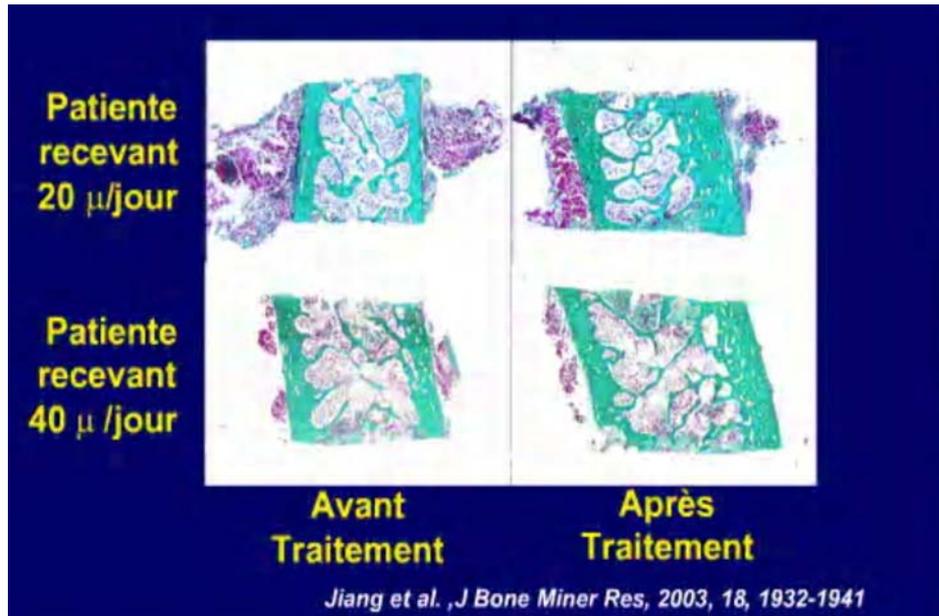


Figure 20 : Biopsies osseuses -Histomorphométrie 2 D. [80]

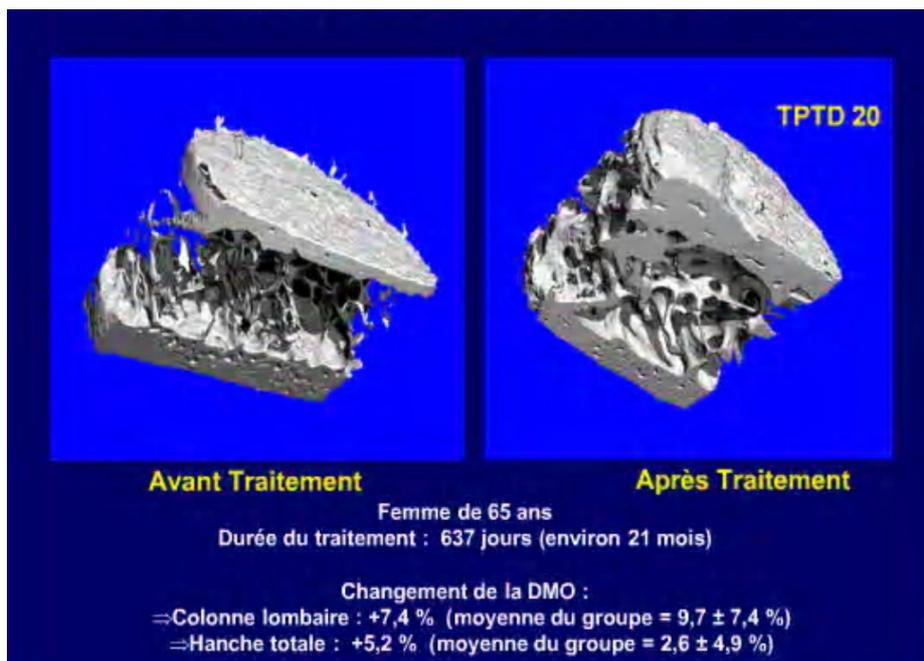


Figure 21 : analyse 3D des biopsies osseuses. [80]

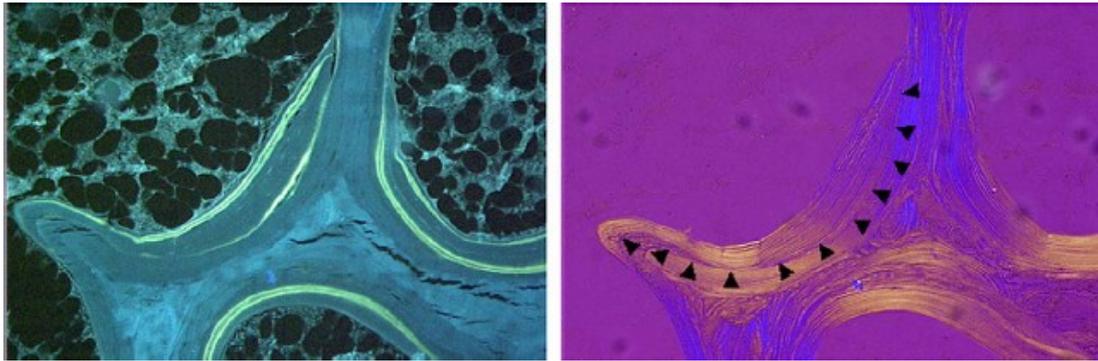


Figure 22 : Création d'unités structurales osseuses sur les contours réguliers d'unités préalablement achevées sans résorption préalable par les ostéoclastes. Sur l'analyse histomorphométrique d'une biopsie osseuse transiliaque réalisée chez une patiente traitée par téraparatide au cours de l'essai pivot « Fracture Prévention Trial » (L. Ma et E. Eriksen, communication personnelle), on peut noter à gauche les doubles lignes successives visualisées en épifluorescence après double marquage à la tétracycline et à droite l'aspect lamellaire des unités de remodelage et la ligne cimentante régulière (flèche) de même orientation que les lamelles du tissu osseux adjacent visualisées en lumière polarisée. [68]

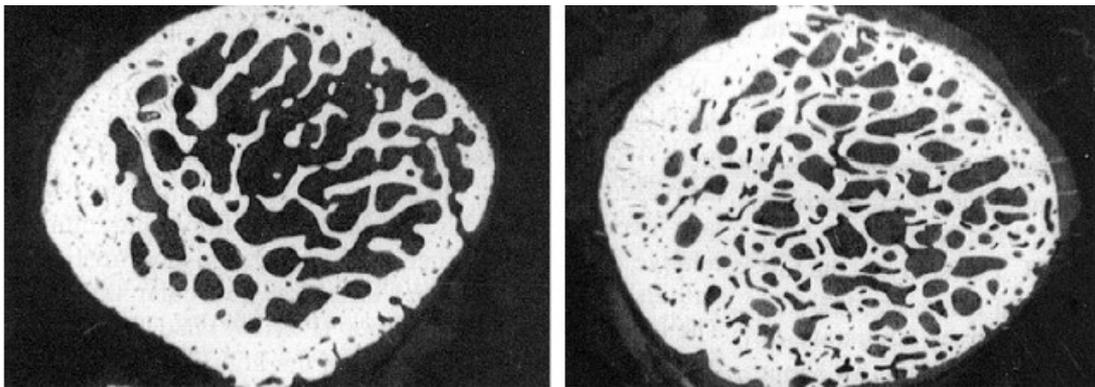


Figure 23 : Images microscannographiques de cols fémoraux de singes ovariectomisés (blocs de $15 \times 15 \times 15 \mu\text{m}$ voxels), après 18 mois de traitement par téraparatide $5 \mu\text{g/kg}$ par jour (droite) ou placebo (gauche). Le traitement augmente la tunnélisation de travées épaissies participant ainsi à l'amélioration de la connectivité. Notez également l'épaississement cortical. (Reproduite avec la permission de l'ASBMR). [68]

- **En région corticale :** l'administration intermittente de PTH stimule la formation osseuse à la fois sur les versants endocortical et périosté.

- ✓ *Chez le rat*, l'apposition osseuse ainsi augmentée induit un épaississement cortical et une augmentation du diamètre cortical externe avec des conséquences biomécaniques très bénéfiques. Dans les études à très long terme on observe cependant un effet « en cloche » avec un résultat optimal après six mois de traitement [113,114]. Au-delà, l'excès de gain avec des corticales devenues très épaisses chez un animal extrêmement répondeur, conduit à une régression des qualités biomécaniques des os longs. Il convient bien sûr d'être prudent dans l'extrapolation de ces données aux espèces avec un os cortical de structure haversienne, comme le lapin, les primates et bien sûr l'humain.
- ✓ *Chez le singe* [81,115], la réponse corticale associe également une augmentation de la formation osseuse sur les deux versants corticaux mais seule l'apposition osseuse endocorticale induit une élévation de l'épaisseur corticale sans modification du diamètre osseux externe à la fois au niveau des vertèbres [102] et des os longs [81,115]. Ce gain endocortical s'accompagne d'une élévation marquée du degré de porosité prédominant dans le même territoire et qui va régresser plus ou moins complètement à l'arrêt du traitement [81,115] (Fig. 24). Cette répartition hétérogène paraît expliquer l'absence de retentissement de cette porosité accrue sur la résistance biomécanique corticale pour deux raisons principales :

‡ D'une part cette zone endocorticale est peu soumise aux contraintes comparativement à la zone externe ;

‡ D'autre part les augmentations de la surface et de l'épaisseur corticales observées permettent une amélioration très significative des propriétés

biomécaniques de l'os grâce notamment à un meilleur moment d'inertie, paramètre très important dans la résistance des os longs aux contraintes en flexion [81,115].

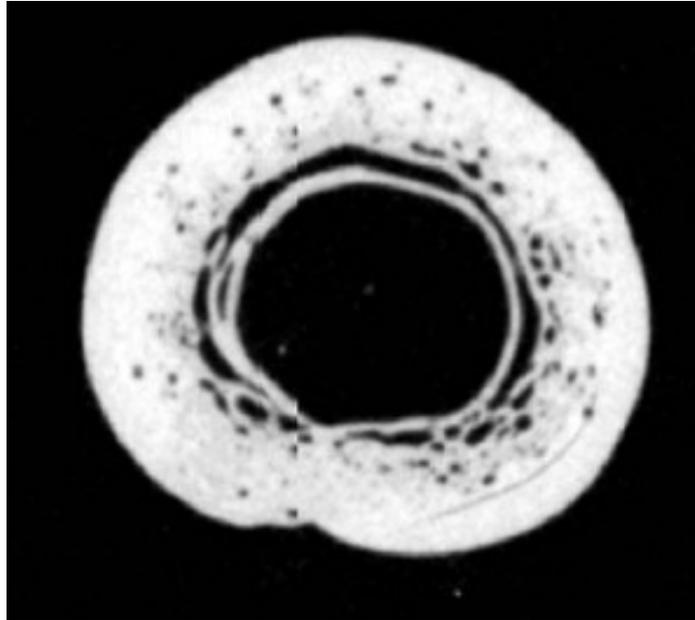


Figure 24 : Image microscopique de diaphyse fémorale de singe ovariectomisé (bloc de $36 \times 36 \times 36 \mu\text{m}$ voxels) après 18 mois de traitement par téraparatide $5 \mu\text{g/kg}$ par jour. Noter l'apposition osseuse endocorticale conduisant à une augmentation de l'épaisseur corticale sans modification du diamètre osseux externe, ainsi que l'élévation du degré de porosité prédominant dans le même territoire (M. Sato, data on file, communication personnelle). [68]

- ✓ **Chez l'homme**, l'analyse histomorphométrique sur biopsies osseuses transiliaques réalisée au cours d'un essai clinique récent montre également après 18 mois de traitement une porosité corticale accrue chez les patientes sous téraparatide (PTH1-34) comparées à celles recevant de l'alendronate, le taux de porosité étant cependant un tiers plus bas que celui mesuré après six mois [116].

Il n'a pas été montré dans les études humaines de variation de l'épaisseur corticale en région iliaque [80, 104,116]. En revanche, l'analyse 3D en microCT a bien mis en évidence une épaisseur corticale augmentée en os iliaque [80] (fig.21) et une étude scannographique périphérique (pQCT) a montré pour le radius une augmentation des diamètres à la fois périosté et endocortical ainsi que de l'aire corticale alors que l'épaisseur corticale n'était pas modifiée [117] (fig.25) Cette augmentation de calibre observée au niveau du radius est importante à souligner parce qu'elle entraîne une très nette amélioration du moment d'inertie qui vient compenser en termes de résistance osseuse, la diminution de DMO mesurée en DXA à ce site [42]. Par ailleurs, on peut supposer que la synergie observée entre les effets de la PTH et ceux de la contrainte mécanique [108] pourrait expliquer en partie ces variations intersites.

Ces modifications tissulaires et microarchitecturales s'accompagnent d'un niveau de minéralisation plus faible de la matrice osseuse [118], ainsi que d'une maturation diminuée à la fois du cristal et de cette matrice, comme cela a été montré chez le singe [119] et très récemment chez l'homme [120]. Ces caractéristiques sont donc celles d'un tissu osseux jeune et suggère qu'une amélioration en termes de DMO, mais aussi de résistance mécanique pourrait se prolonger au-delà de l'arrêt du traitement par PTH grâce à une minéralisation secondaire plus complète, potentiellement favorisée par la mise sous un traitement antirésorptif puissant tel que les bisphosphonates.

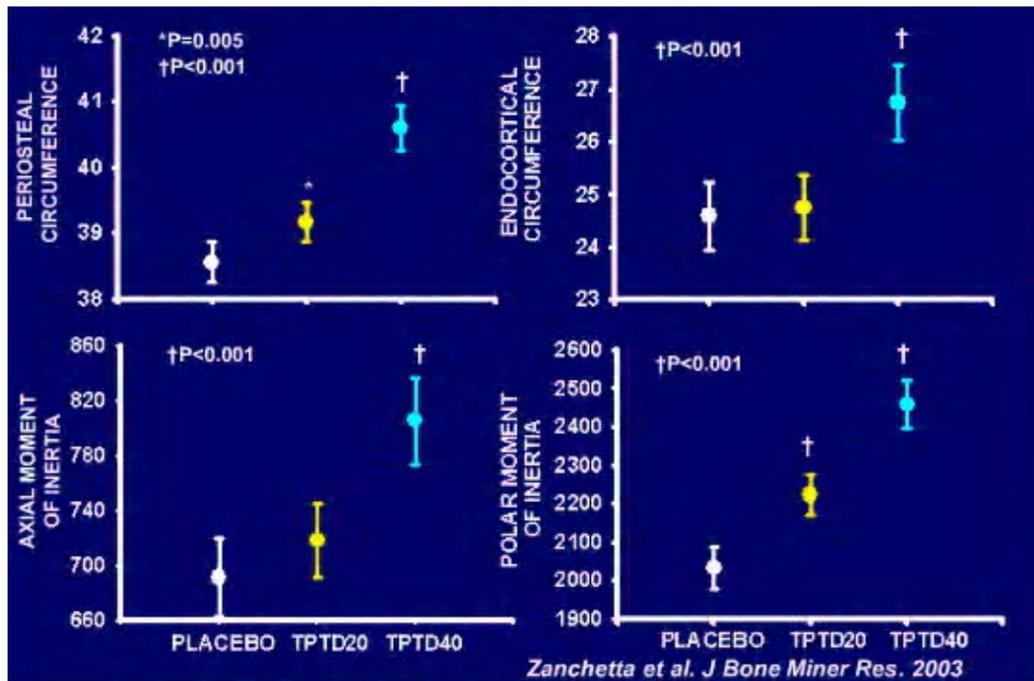


Figure 25 : Effets du téraparatide sur la corticale (Paramètres en pQCT). [117]

En résumé, les données tissulaires montrent sous PTH en administration intermittente, un gain de masse osseuse trabéculaire et surtout une amélioration des paramètres microarchitecturaux à la fois trabéculaires et corticaux qui n'a pas été observée jusque-là, avec les traitements antirésorptifs. Cette action véritablement anabolique confère une meilleure résistance biomécanique au squelette malgré l'augmentation de porosité endocorticale observée chez l'homme et le primate.

5) Efficacité clinique

La définition clinique d'un traitement anabolique est beaucoup plus difficile. L'augmentation de la DMO et la réduction du risque fracturaire qui sont les objectifs principaux des essais thérapeutiques, ont été largement démontrées avec les traitements antirésorptifs.

L'augmentation importante et continue de la DMO peut être un critère spécifique car elle implique la mise en jeu d'autres mécanismes que le comblement de l'espace de remodelage et la normalisation du niveau de minéralisation secondaire qui sont les clés actuellement connues de l'efficacité des molécules antiostéoclastiques.

5.1. Études avec la PTH seule

5.1.1. Effets de la PTH sur la densité minérale osseuse (DMO)

Lors d'un essai de phase II multicentrique, 217 femmes ménopausées ayant une densité minérale osseuse basse (T-score < -2) ont reçu différentes doses de PTH (1-84) soit 50, 75 ou 100 µg/j [60, 61]. Après un an de traitement, une élévation dose-dépendante de la DMO lombaire était notée, avec une augmentation de près de 7 % chez les femmes recevant la dose la plus élevée de PTH. Il n'y avait pas de modification significative au niveau fémoral et une légère diminution de la densité minérale osseuse du corps entier était notée.

L'étude la plus importante est celle de Neer et al. [42] ; évaluant l'efficacité de l'administration journalière sous-cutanée de 20 ou 40 µg de rhPTH (1-34) chez 1637 femmes ayant une ostéoporose postménopausique fracturaire. Toutes ont reçu un supplément de 1000 mg de calcium et 400 à 1200 UI de la vitamine D.

Après un suivi moyen de 18 mois, la densité minérale osseuse (DMO) lombaire augmente de 9 et 13 % par rapport au placebo respectivement pour les doses de 20 et 40 µg (fig. 27) Les résultats sur les autres sites ont été suivis avec attention car une interrogation était née lors des premières évaluations : « la PTH donne-t-elle à Paul ce qu'elle prend à Pierre ? » Autrement dit,

l'augmentation de la masse osseuse trabéculaire se fait-elle aux dépens du secteur cortical ? Les résultats des mesures au corps entier ou au col fémoral sont rassurants, avec notamment sur ce dernier site des gains de 3 et 6% pour les doses de 20 et 40 µg (fig.28) de même que celle au corps entier (de 2 et 4 %). En revanche, La densité minérale osseuse de la diaphyse radiale a baissé de 2% dans le groupe PTH 40 µg mais les modifications dans le groupe PTH 20 µg ne sont pas significatives par rapport à celles du groupe placebo ; les valeurs ne sont par ailleurs pas différentes de façon significative entre les trois groupes au niveau du radius distal. (Tableau XI)

	Placebo N = 544	TPTD20 N = 541	TPTD40 N = 552
Age (ans)	69 ± 7	70 ± 7	70 ± 7
Ancienneté ménopause (ans)	21 ± 9	21 ± 9	22 ± 8
Traitement OP antérieur (%)	15	16	13
DMOs lombaire (mg/cm ²)	821 ± 172	820 ± 167	821 ± 172
T score lombaire	-2,6	-2,6	-2,6
Nbre Fractures vertébrales			
1	28 %	31 %	32 %
≥ 2	62 %	60 %	58 %

Neer RM, et al. N Engl J Med 2001

Figure26 : Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude de Neer. [42]

Tableau X : La PTH 1-34 augmente la DMO au rachis, au col fémoral et au corps entier. [42]

	Placebo	TPTD20	TPTD40
Rachis lombaire	1.1 ± 5.5 %	9.7 ± 7.4 % *	13.7 ± 9.7 % *
Col fémoral	- 0.7 ± 5.4 %	2.8 ± 5.7 % *	5.1 ± 6.7 % *
Trochanter	-0.2 ± 6.3 %	3.5 ± 6.8 % *	4.4 ± 7.5 % *
Hanche totale	- 1.0 ± 4.3 %	2.6 ± 4.9 % *	3.6 ± 5.4 % *

* p < 0.001 vs placebo

Neer RM, et al. N Engl J Med 2001

Tableau XI : DMO radiale. [42]

	Placebo	TPTD20	TPTD40
	(N=154)	(N=152)	(N=145)
Radius distal	- 1.6 ± 8.3 %	- 0.1 ± 7.2 % p = 0.09	- 1.5 ± 8.4 % p = 0.74
Diaphyse radiale	- 1.3 ± 3.3 %	- 2.1 ± 4.2 % p = 0.09	- 3.2 ± 4.5 % p < 0.001

Neer RM, et al. N Engl J Med 2001

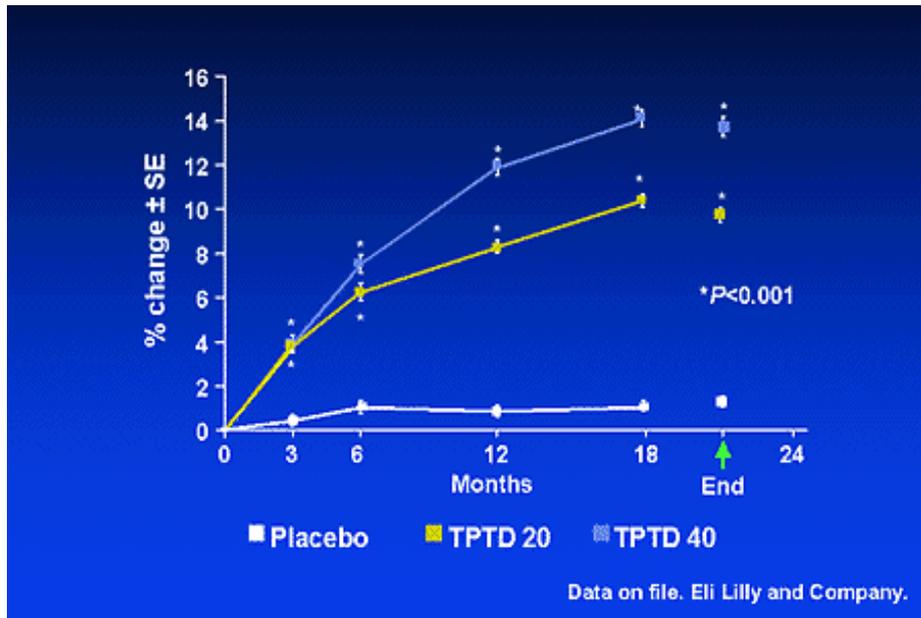


Figure 27 : Effets du Tériparatide sur la DMO lombaire. [42]

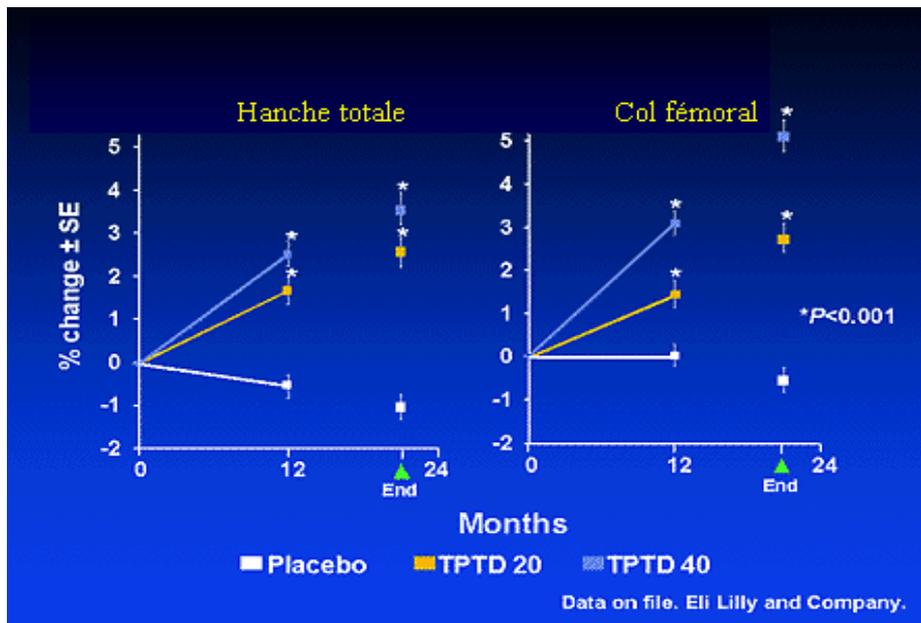


Figure 28 : Effets du tériparatide sur la DMO du fémur proximal. [42]

5.1.2. Effets sur les fractures vertébrales

L'incidence fracturaire était en fait le critère principal d'évaluation de cette dernière étude [42]. Ce grand essai de phase III incluant 1637 femmes ménopausées ayant au moins une fracture vertébrale a montré une importante diminution du risque fracturaire : par rapport au placebo, la rhPTH (1-34) diminuait le risque d'avoir une ou plusieurs fractures vertébrales de 65 et 69 % pour les doses de 20 et 40 µg (fig.29); le risque de développer deux ou plus de deux fractures était diminué respectivement de 77 et 86 % (fig.30).

Si l'on considère la survenue de nouvelles fractures vertébrales de grade modéré ou sévère (correspondant selon la classification semi-quantitative de Genant à une réduction respectivement de 25 à 40 %, ou supérieure à 40 % d'au moins une des trois hauteurs antérieure, médiane ou postérieure de la vertèbre), la réduction du risque est de 90 et 78 %, pour les doses de 20 et 40 µg/j (fig.31).

Parmi les femmes ayant de nouvelles fractures vertébrales, la perte moyenne de la taille était plus importante dans le groupe placebo (-1,1 cm) que dans les groupe traités par 20 µg (-0,2 cm) ou 40 µg (-0,3 cm) de PTH.

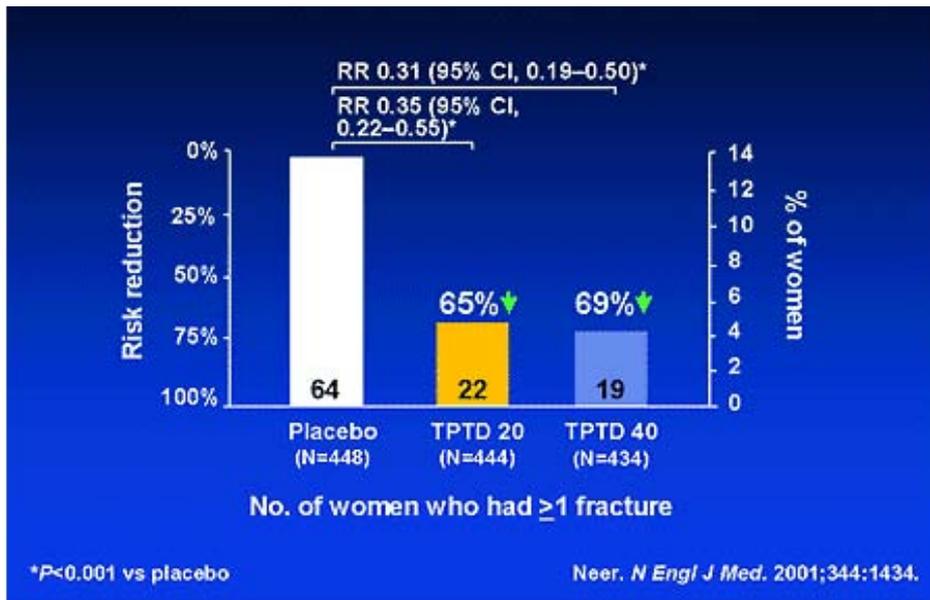


Figure 29: Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales. [42]

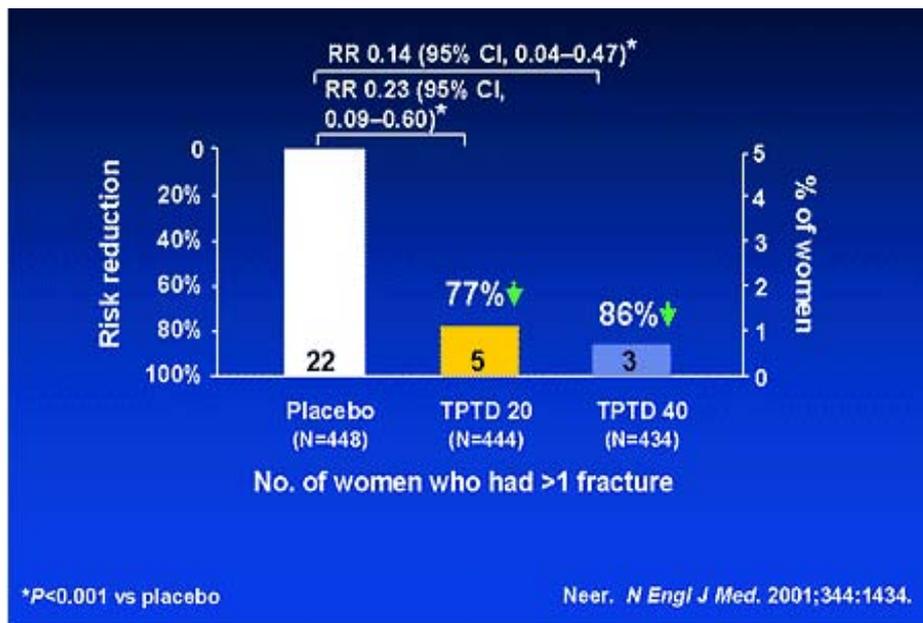


Figure 30 : Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales multiples. [42]

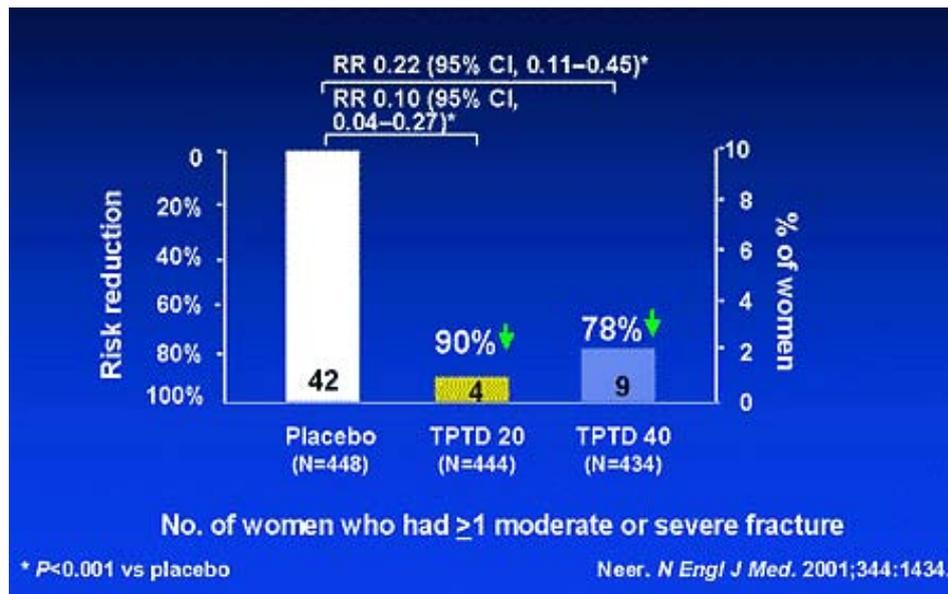


Figure 31: Réduction du risque relatif de nouvelles fractures de grade modéré/sévère. [42]

En utilisant cette même cohorte de patientes, Marcus et al.[121] ont recherché s'il existait une relation entre la réponse au traitement et l'âge de la patiente, la DMO vertébrale ou le nombre de fractures vertébrales prévalentes : une augmentation plus importante de la DMO vertébrale est notée chez les patientes âgées de plus de 65 ans (fig.32 A), mais l'âge n'a pas d'effet sur la réduction du risque de fractures vertébrales (fig.32 B) ; Le téraparatide diminue significativement le risque de fracture vertébrale chez les patientes ayant un T-score < -3,3 ($p < 0,001$) ou compris entre -2,1 et -3,3 ($p < 0,027$) avec seulement une tendance à la réduction du risque fracturaire lorsque le T-score est supérieur à -2,1 (fig.32 C) . Le téraparatide diminue le risque de nouvelles fractures vertébrales indépendamment du nombre de fractures prévalentes (fig.32 D)

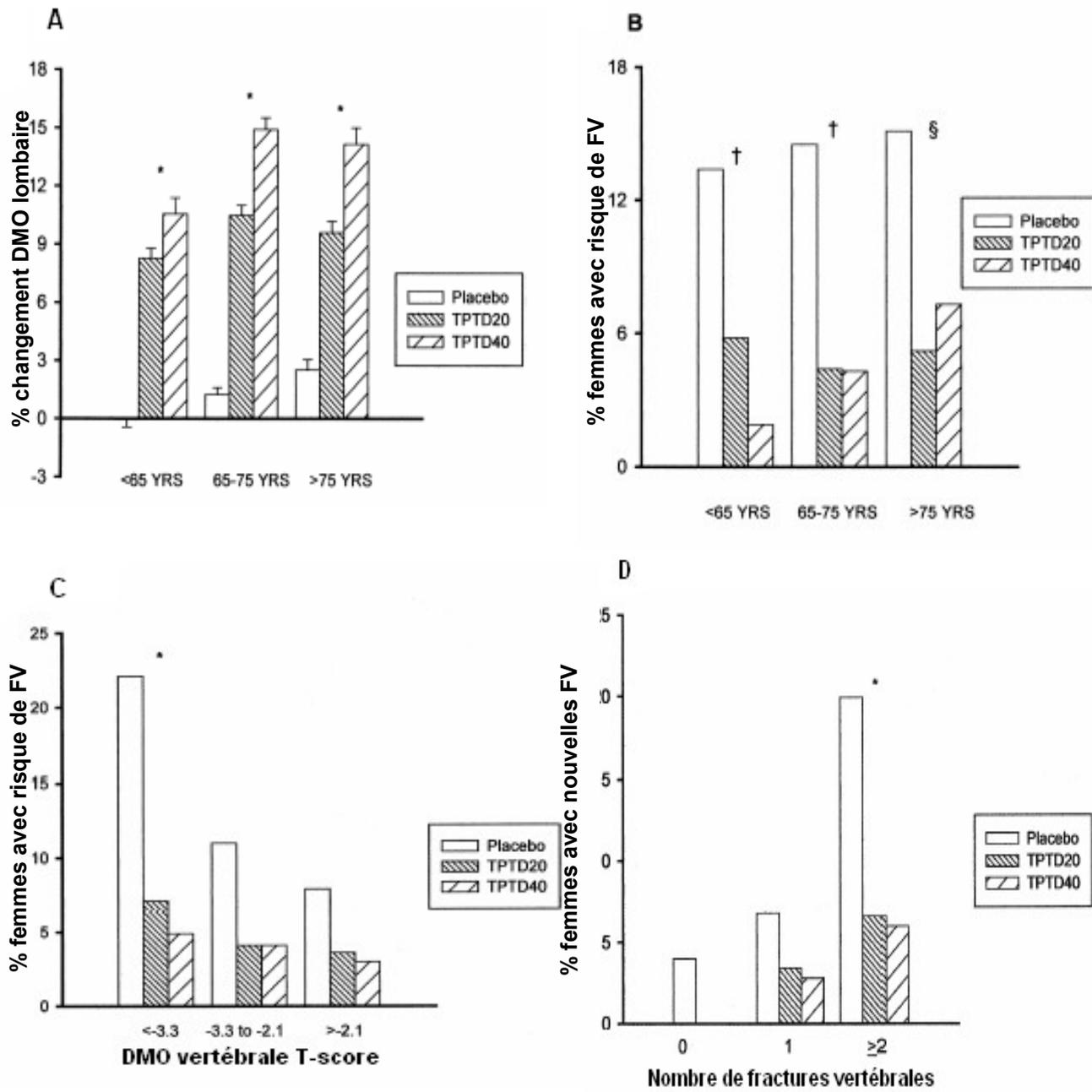


Figure 32 :

(A) Pourcentage de changement de la DMO vertébrale en fonction de l'âge

(B) Incidence des fractures vertébrales en fonction de l'âge

(C) Incidence des fractures vertébrales (FV) en fonction de DMO initiale.

(D) Incidence des fractures vertébrales en fonction du nombre de fractures vertébrales à l'inclusion.

Une autre analyse a été faite également par Gallagher et al [122], qui ont étudié le nombre des patientes avec de nouvelles fractures vertébrales en fonction de la sévérité et le nombre de fractures préexistantes chez 931 femmes ménopausées de l'étude FTP, avec Fx vertébrales prévalentes, et randomisées pour recevoir PTH (1-34) ou placebo, la relation entre le nombre et la sévérité des Fx prévalentes, et le risque de nouvelle Fx ont été évalués. Dans le groupe placebo, parmi les patients avec 1, 2, et 3 Fx vertébrales ou plus initialement, 7 %, 16 %, et 23 % respectivement ont eu de nouvelles Fx vertébrales ($p < 0.001$) (fig. 33), et 3 %, 9 %, 17 % respectivement ont développé des Fx vertébrales modérées à sévères ($p < 0.001$).

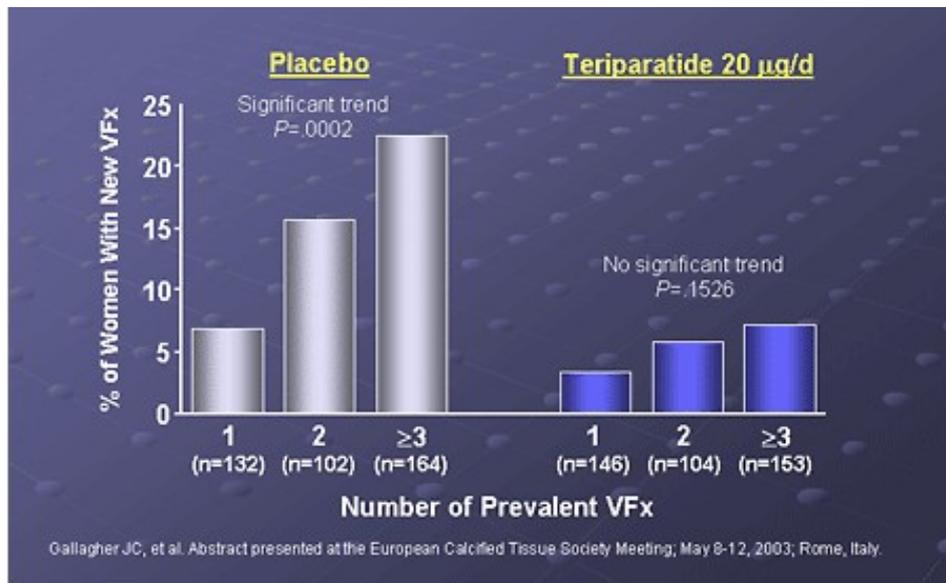
Dans le groupe placebo, parmi les patients avec Fx initiales discrètes, modérées ou sévères, 10 %, 13 %, et 28 % respectivement ont eu de nouvelles Fx vertébrales ($p < 0.001$) (fig. 34), et 4 %, 8 %, 23 % respectivement ont développé des Fx vertébrales modérées à sévères ($p < 0.001$).

Dans le groupe placebo, parmi les patients avec 1, 2, et 3 Fx non vertébrales ostéoporotiques ou plus initialement, 4 %, 8 %, et 18 % respectivement ont eu de nouvelles Fx non vertébrales ($p < 0.001$).

Ainsi, dans le groupe placebo, le nombre et la sévérité des Fx antérieures étaient associés au risque de nouvelles Fx. Dans le groupe traité par PTH, il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de Fx vertébrale ou non vertébrale dans ces sous-groupes de patients.

L'existence d'une fracture (Fx) ostéoporotique augmente le risque de fracture ultérieure, et plus le nombre et la sévérité des fractures sont importants plus le risque de fracture ultérieure est élevé. Le nombre et la sévérité des Fx

antérieures sont prédictifs du risque de nouvelle Fx. En revanche, sous traitement par PTH, cette augmentation du risque n'est pas observée. En



d'autres termes, la PTH diminue le risque de Fx, quelque soit le nombre et la sévérité des Fx antérieures.

Figure33 : Incidence de nouvelles fractures vertébrales en fonction du nombre des fractures vertébrales prévalentes.

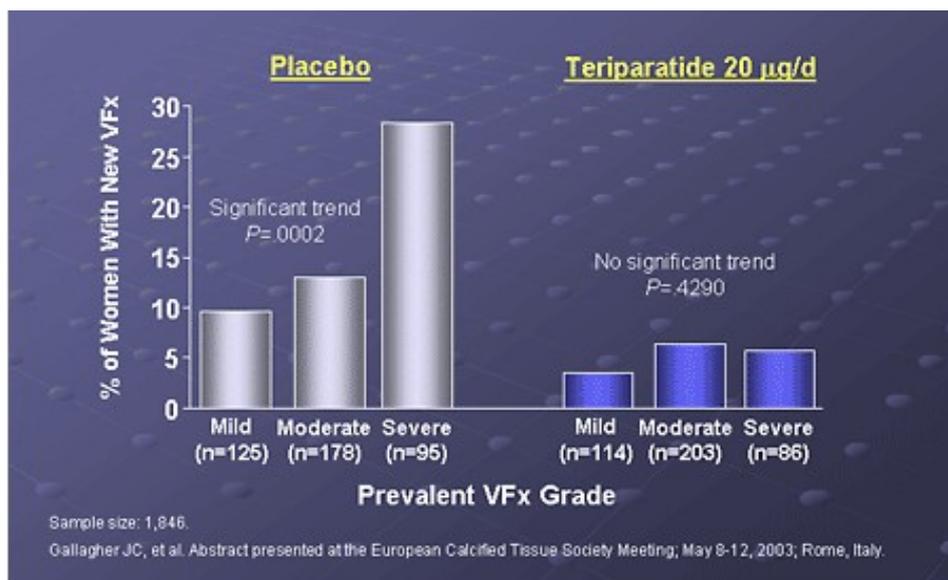


Figure 34 : Incidence de nouvelles fractures vertébrales en fonction de la sévérité des fractures préexistantes.

5.1.3. Effets sur les douleurs rachidiennes :

Dans l'étude pivot [42], de nouvelles douleurs ou une aggravation des douleurs rachidiennes ont été rapportées chez 23 % des femmes dans le groupe placebo, mais seulement dans 17 et 16 % des cas lors d'un traitement par 20 ou 40 µg/j de tériparatide (tableau XII). De plus, le risque de présenter une douleur sévère est diminué de 57 % ; le risque de présenter une douleur rachidienne associée à une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales est diminué de 83 % (fig.35), celui associé à deux ou plus de deux nouvelles fractures vertébrales est diminué de 91 % (fig. 36) et celui associé à une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales modérées ou sévères est diminué de 100 % (fig.37) [123].

La survenue de ces douleurs a été comparée chez 102 femmes ostéoporotiques traitées par tériparatide (20 µg/j) ou 101 femmes ostéoporotiques recevant 10 mg/j d'alendronate pendant 18 mois dans un essai en double insu [124] : il existe un risque significativement moins important de

présenter des douleurs rachidiennes, des douleurs modérées ou sévères, et des douleurs sévères chez les patientes traitées par tériparatide par rapport à celles traitées par alendronate.

Une méta-analyse récente [125] incluant cinq études randomisées (quatre au cours de l'ostéoporose postménopausique et une au cours de l'ostéoporose masculine) confirme cette diminution de la fréquence des douleurs chez les patients traités par tériparatide, par comparaison à ceux recevant un placebo, un traitement hormonal substitutif (THS) ou de l'alendronate. La diminution des douleurs lors du traitement par tériparatide est liée d'une part à la diminution de la survenue de nouvelles fractures. De plus une accélération de la réparation fracturaire a été mise en évidence dans des modèles animaux avec ce traitement, et il est possible qu'il accélère la consolidation de microfractures.

Il n'y a pas actuellement de données concernant un éventuel effet analgésique du tériparatide. Un traitement ostéoformateur pourrait cependant avoir des effets différents d'un traitement antirésorptif sur le risque de douleurs rachidiennes mais cela demande à être confirmé par une étude prospective ayant comme objectif principal l'analyse de ces douleurs.

Tableau XII : Douleurs rachidiennes.

	Placebo		TPTD20		Réduction du RR (%)
	(N=544)		(N=541)		
	n	%	n	%	
Douleurs rachidiennes	123	23 %	91	17% *	26%
Douleurs modérées/sévères	90	17%	62	11% *	31%
Douleurs sévères	28	5 %	12	2% *	57%

* p < 0.02 vs placebo

Neer RM, et al. N Engl J Med 2001
Genant HK et al, J Bone Miner Res, 2003,18, S385

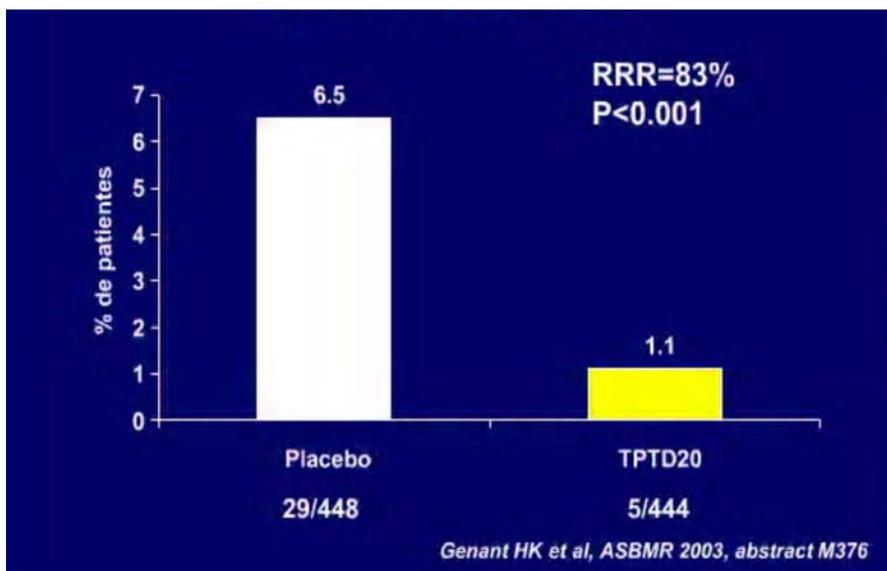


Figure 35 : Nouvelles fractures vertébrales et douleurs rachidiennes.

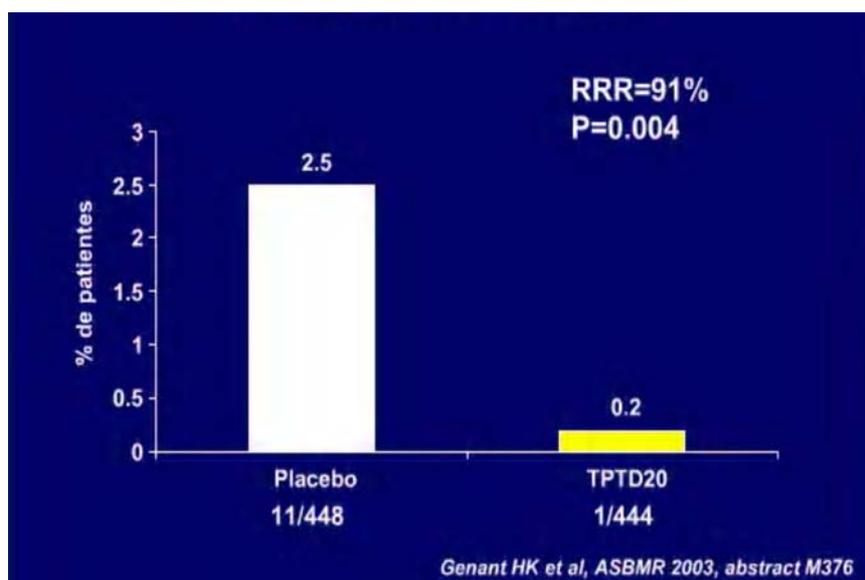


Figure 36 : Nouvelles fractures vertébrales multiples et douleurs rachidiennes.

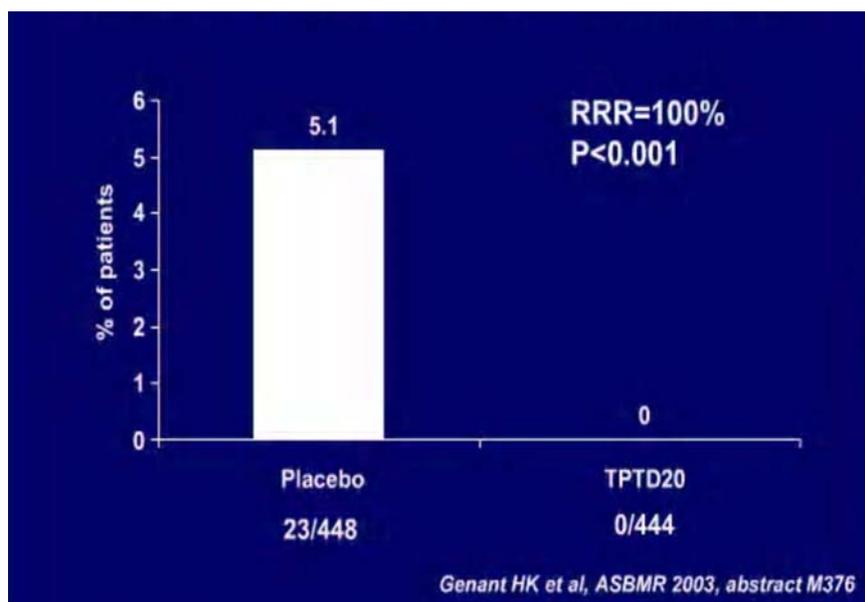


Figure 37 : Nouvelles fractures vertébrales de grade modéré/sévère et douleurs rachidiennes.

5.1.4. Effets sur les fractures non vertébrales

Dans l'étude de Neer et al. [42], de nouvelles fractures non vertébrales par fragilité osseuse sont survenues chez 6 % des femmes ayant le placebo et chez 3 % des femmes appartenant aux deux groupes traités ; le risque d'avoir une ou plusieurs nouvelles fractures non vertébrales était diminué de 53 % pour la dose de 20 µg et 54 % pour la dose de 40 µg par rapport au groupe placebo (fig. 38,39).

La survenue de fractures au niveau de chaque site de fracture périphérique a été moins fréquente dans les groupes traités par téraparatide par rapport au groupe placebo (tableau XIII) ; les résultats sont cependant non significatifs, probablement en raison de leur faible incidence dans chaque groupe, et ne

permettent pas de tirer une conclusion, notamment pour la fracture de hanche (fig.39).

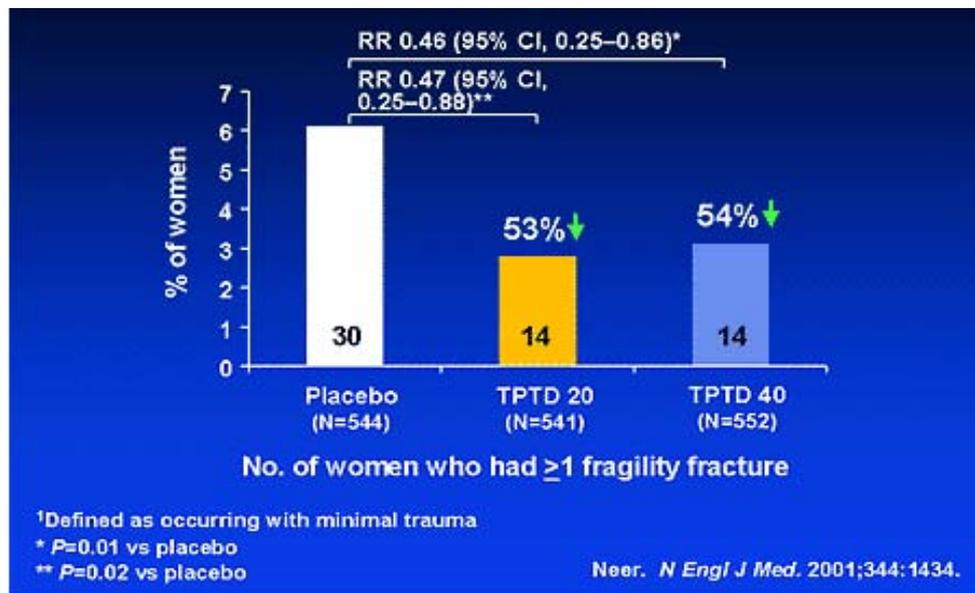


Figure 38 : Réduction du risque de fractures non vertébrales. [42]

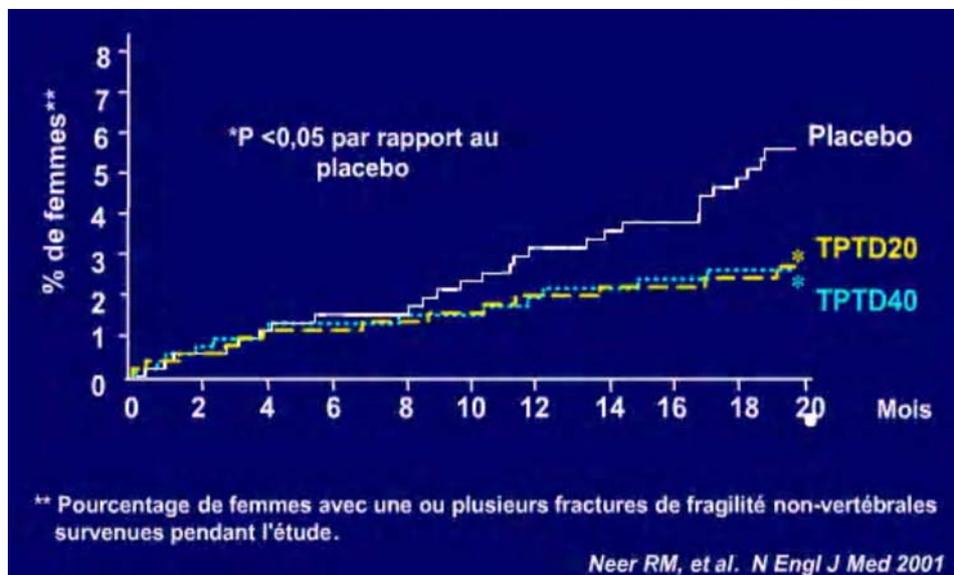


Figure 39 : Réduction du risque de fractures non vertébrales (Délai d'apparition de la première fracture). [42]

Tableau XIII : Nombre de femmes avec des nouvelles fractures non vertébrales. [42]

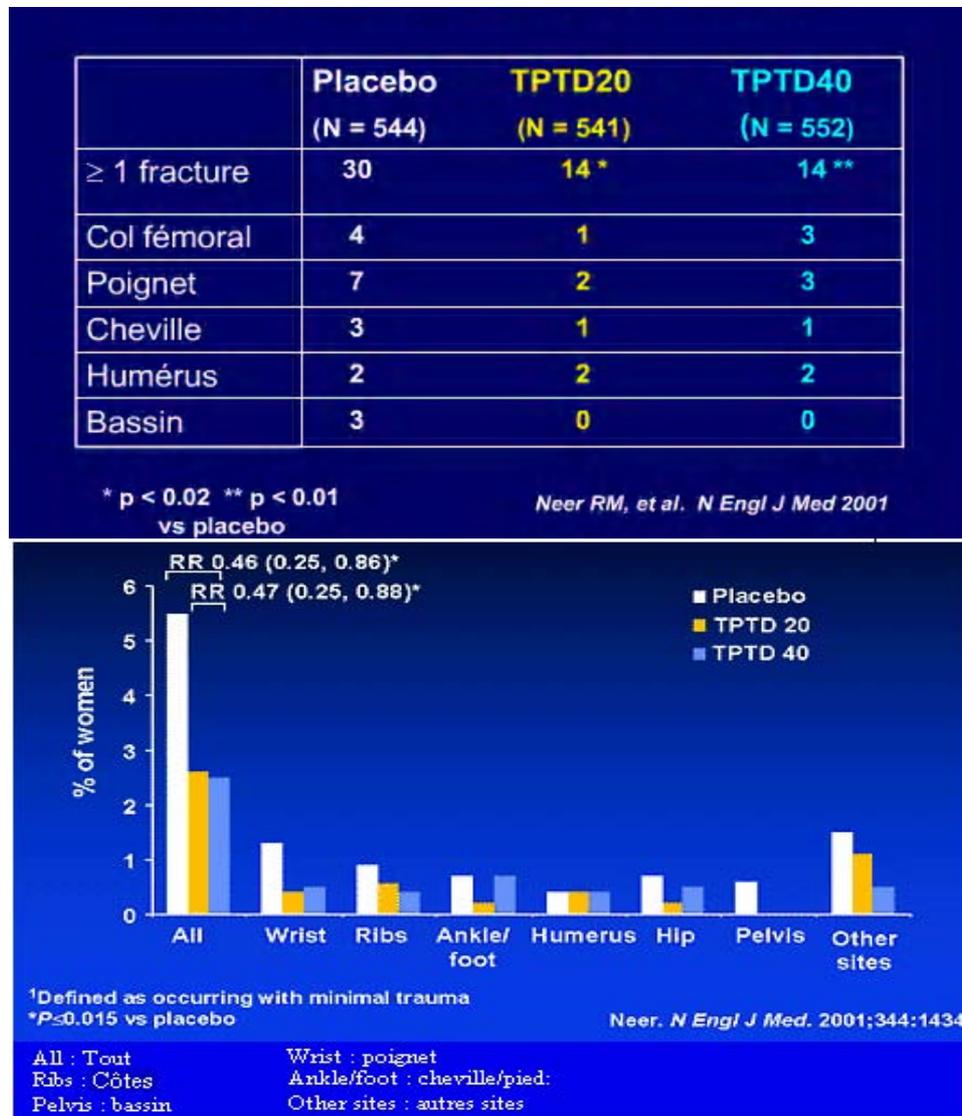


Figure 40 : Réduction du risque de fractures non vertébrales pour chaque site squelettique. [42]

5.1.5. Persistance de la diminution du risque fracturaire après arrêt du tériparatide

Plus de 90 % des patientes ayant terminé l'étude pivot (1262 patientes) ont participé à une étude observationnelle de suivi pendant 18 mois après l'arrêt du tériparatide [62]. Pendant cette période, un autre traitement anti-ostéoporotique pouvait être prescrit. Bien que ces traitements anti-ostéoporotiques aient été plus souvent prescrits chez les patientes préalablement traitées par placebo, la différence de risque de fracture vertébrale entre tériparatide et placebo a persisté pendant les 18 mois de suivi.

Le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale était réduit de 41 % pour les patientes qui avaient reçu la dose de 20 µg et de 45 % pour la dose de 40 µg de tériparatide par rapport au placebo (fig.41), et celui d'avoir une ou plusieurs fractures vertébrales modérées ou sévères était également diminué respectivement de 57 % et de 71 %. Dans le groupe de 549 femmes n'ayant pas reçu de traitement anti-ostéoporotique au cours du suivi, il existe une diminution de risque relatif de 37 et 42 % des fractures vertébrales pour les groupes ayant reçu initialement le tériparatide.

La DMO lombaire a diminué après l'arrêt du traitement par tériparatide. Cependant, même chez les patientes ne recevant pas d'autre traitement pendant le suivi, la valeur mesurée à 18 mois de suivi est restée supérieure à la valeur mesurée avant le traitement par tériparatide (fig.42).

Les effets de l'arrêt du tériparatide sur la DMO fémorale et le risque de fractures non vertébrales ont également été étudiés lors d'un suivi de 30 mois de ces 1262 patientes ayant terminé l'étude pivot [126]. Comme au niveau vertébral, il persiste une diminution du risque de fractures non vertébrales chez

les patientes ayant reçu antérieurement un traitement par tériparatide (fig.43) ; il existe cependant une diminution de la DMO fémorale chez les patientes ayant été traitées par tériparatide initialement mais ne recevant pas par la suite d'autre traitement.

Quatre-vingt-treize patientes de la population analysée par Zanchetta et al. [117], préalablement traitées par placebo ou tériparatide 20 ou 40 µg ont complété une étude observationnelle pour déterminer les effets de l'arrêt du tériparatide sur les modifications de l'os cortical appréciées à l'avant-bras en tomodensitométrie quantitative, 6 et 18 mois après l'arrêt du traitement [127]. Pendant cette période de suivi, les 93 patientes n'ont reçu aucun traitement anti-ostéoporotique autre que calcium et vitamine D. Par rapport au placebo, le contenu minéral osseux total, les aires corticale et totale, les circonférences périostée et endostéale, et les moments d'inertie axiale et polaire sont restés significativement plus élevés 18 mois après l'arrêt du traitement.

Figure 41 : Nombre de patientes avec de nouvelles fractures vertébrales pendant l'étude de suivi et le risque relatif de fracture (RR) (IC à 95%).

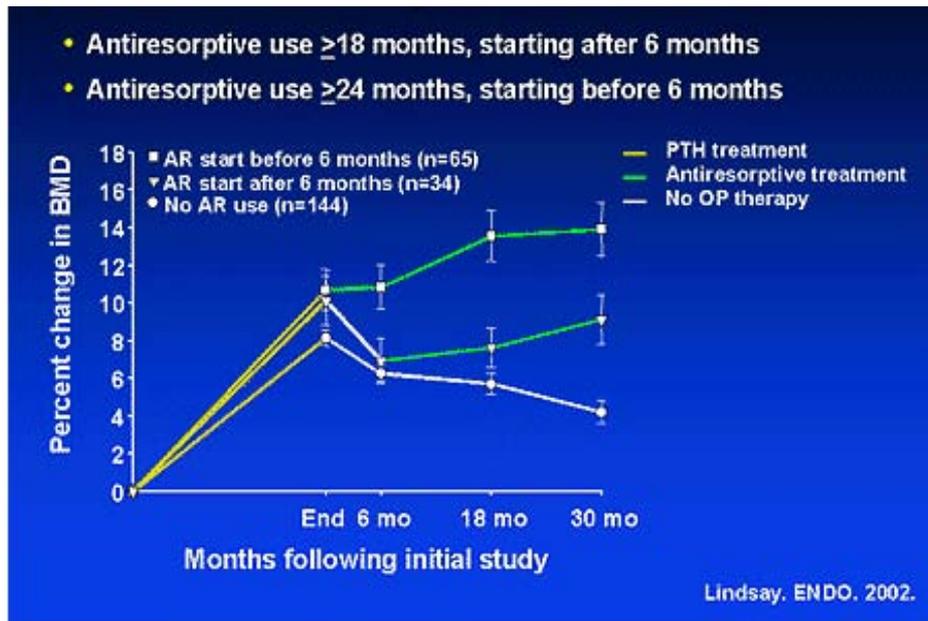


Figure 42 : DMO lombaire pendant un suivi de 30 mois. [52]

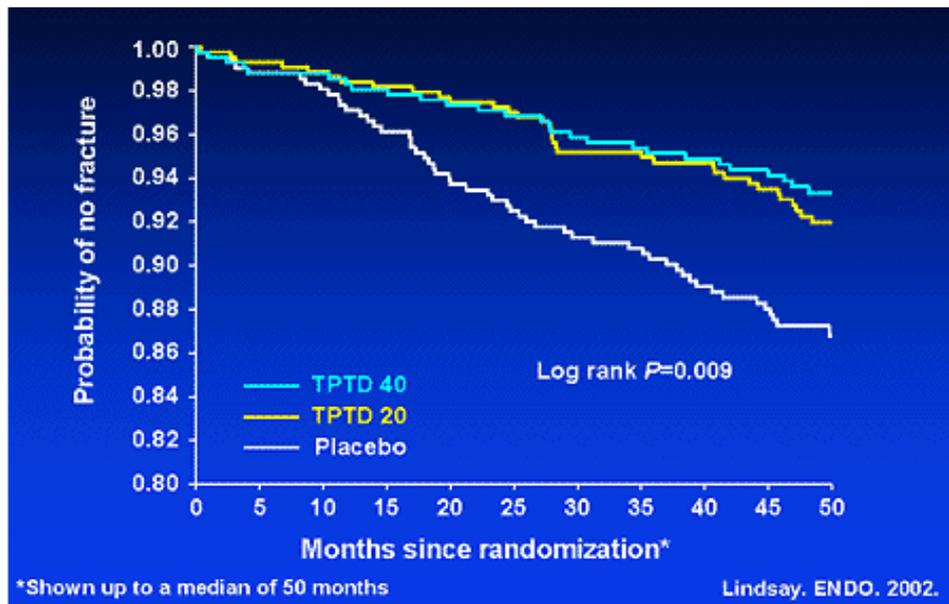


Figure 43: Incidence de fractures non vertébrales pendant l'étude complémentaire. [52]

5.2. Comparaison de l'efficacité du tériparatide et de l'alendronate

La PTH (1-34) (tériparatide) et l'alendronate (ALN) augmentent la DMO évaluée par DXA, par des mécanismes d'action différents, comme le reflètent les variations des marqueurs biochimiques osseux, la PTH stimulant la formation et la résorption osseuses, alors que les bisphosphonates inhibent ces processus et diminuent le turnover osseux.

Les effets de 40 µg de tériparatide par jour et de 10 mg par jour d'alendronate sur la DMO, l'incidence des fractures non vertébrales et le turnover osseux ont été comparés chez 146 femmes ménopausées ostéoporotiques traitées en moyenne pendant 14 mois [63]. La DMO lombaire a augmentée de 12,2 % dans le groupe PTH et 5,6 % dans le groupe alendronate ; l'augmentation de la DMO lombaire est rapide dans le groupe tériparatide (5,2 % à trois mois) (fig. 44).

Le tériparatide a augmenté la DMO au col fémoral, à la hanche et au corps entier de façon significativement plus importante que l'alendronate. L'augmentation de la DMO est comparable entre les deux groupes au trochanter ; la DMO radiale est restée inchangée dans les deux groupes au niveau ultradistal ; au tiers radial, elle est restée stable dans le groupe alendronate et a diminué dans le groupe PTH par rapport aux valeurs initiales et par rapport aux valeurs du groupe alendronate (fig. 45).

L'incidence des fractures non vertébrales était plus faible dans le groupe tériparatide (4,1 %) que le groupe alendronate (13,7 %) (Tableau XIV) ; l'importance d'un éventuel traumatisme n'était cependant pas pris en compte et les fractures des pieds et des orteils étaient incluses.

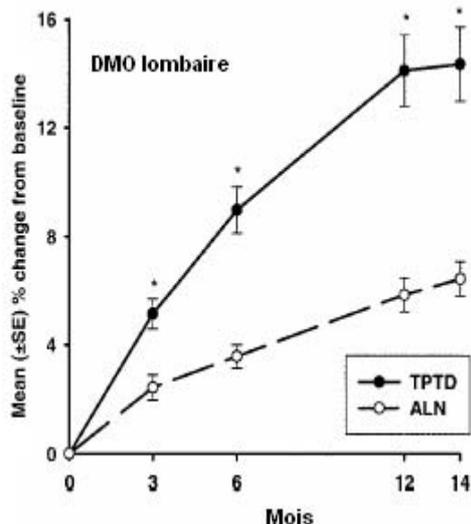


Figure 44 : Pourcentage de changement de la DMO lombaire.

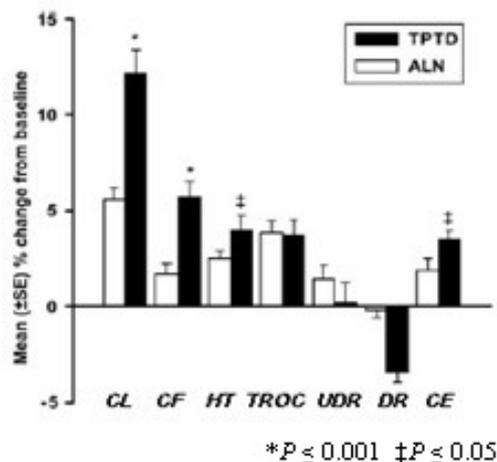


Figure 45: Evolution de la DMO : Colonne Lombaire (CL), Col Fémoral (CF), Hanche Totale (HT), Trochanter (TROC), Radius Ultradistal (UDR), Tiers Radial (DR), Corps Entier (CE)

Tableau XIV : Incidence des fractures non vertébrales

	ALN (n = 73)	TPTD (n = 73)
Nombre de femmes ayant une fracture	10 (13.7%)	3 (4.1%)*
Radius	3	0
Cheville	2	0
Cotes	1	2
Pied	1	1
Autres (orteils)	3	0

* P = 0.042. ALN, Alendronate; TPTD, téraparatide.

Les modifications des marqueurs du remodelage reflètent les mécanismes d'action différents de ces deux agents : l'alendronate a diminué le marqueur de la résorption osseuse (N-télopeptides du collagène de type I ou NTX) dès un mois et de la formation (phosphatase alcaline osseuse) à trois mois d'environ 50 %, alors que le téraparatide augmente ces deux marqueurs à un mois avec un

maximum d'augmentation de la phosphatase alcaline osseuse de 100 % à six mois et du NTX de 160 % à 12 mois (fig. 46) .

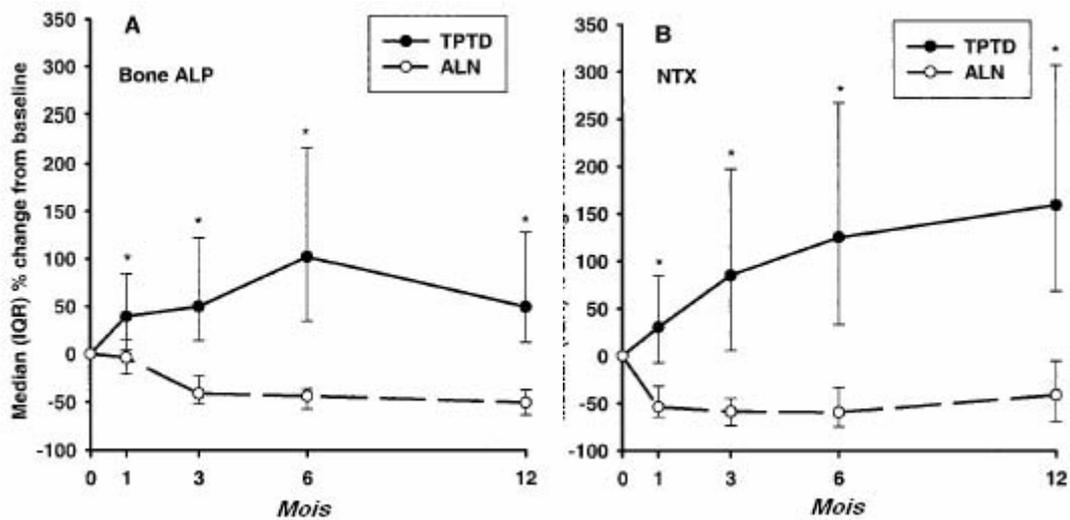


Figure 46 : Modification des marqueurs du remodelage osseux.

● **Essai FACT :**

Un autre essai randomisé en double aveugle s'étalant sur une durée de 18 mois et comparant le traitement par la PTH (1-34) 20 µg/j au traitement par l'alendronate 10 mg/j chez des femmes ménopausées, ayant une DMO lombaire ou fémorale comprise entre - 4 et - 2,5 T score a été menée par McClung et al. [128]. Un supplément en calcium et vitamine D a été fourni tout au long des 18 mois de suivi.

Après 3 mois, la DMO lombaire a augmenté parallèlement dans les groupes d'alendronate et de tériparatide (2.7 % et 3 % respectivement). Le groupe d'alendronate a gagné, pendant 3 à 18 mois, un additionnel de 2.8 % au rachis, comparé à 7.3 % dans le groupe de tériparatide.

Les profils de la DMO des deux traitements étaient sensiblement différents à partir de 6 mois (fig. 48). Les différences entre les deux groupes sont plus marquées quand la DMO volumétrique trabéculaire au rachis lombaire a été examinée par QCT (fig. 49) : elle était deux fois plus haute avec le téraparatide qu'avec l'alendronate (12.2 % contre 5.1 %) à 6 mois.

Pendant 6 à 18 mois, il n'y avait aucun accroissement ultérieur de la DMO tabéculaire avec l'alendronate.

A 18 mois, les patientes traitées par téraparatide ont connu une plus grande augmentation de la DMO trabéculaire volumétrique que les patientes traitées par alendronate (19.0 % contre 3.8 %).

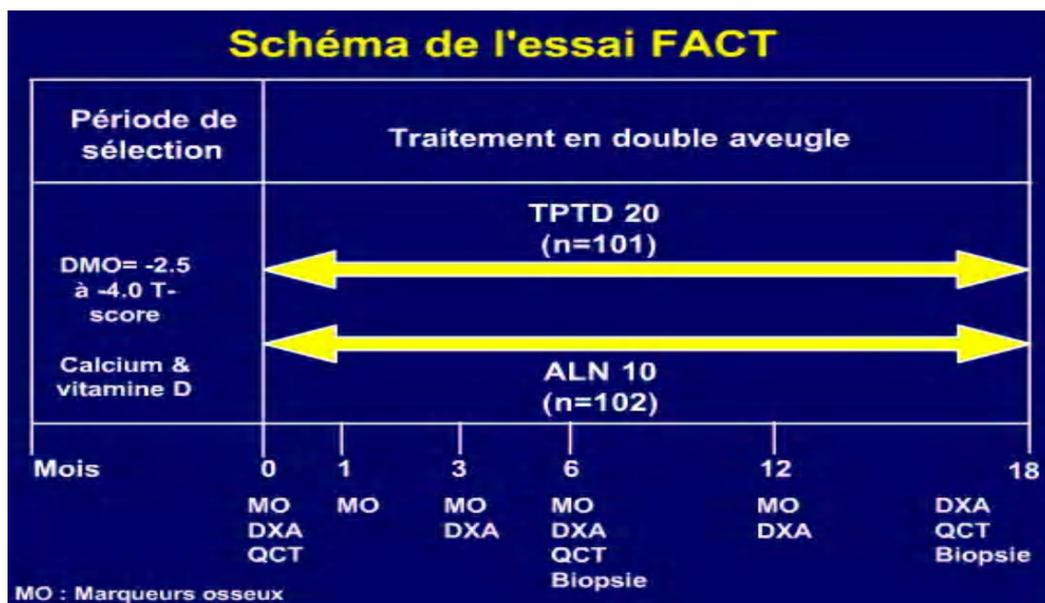


Figure 47: Schéma de l'essai FACT. [69]

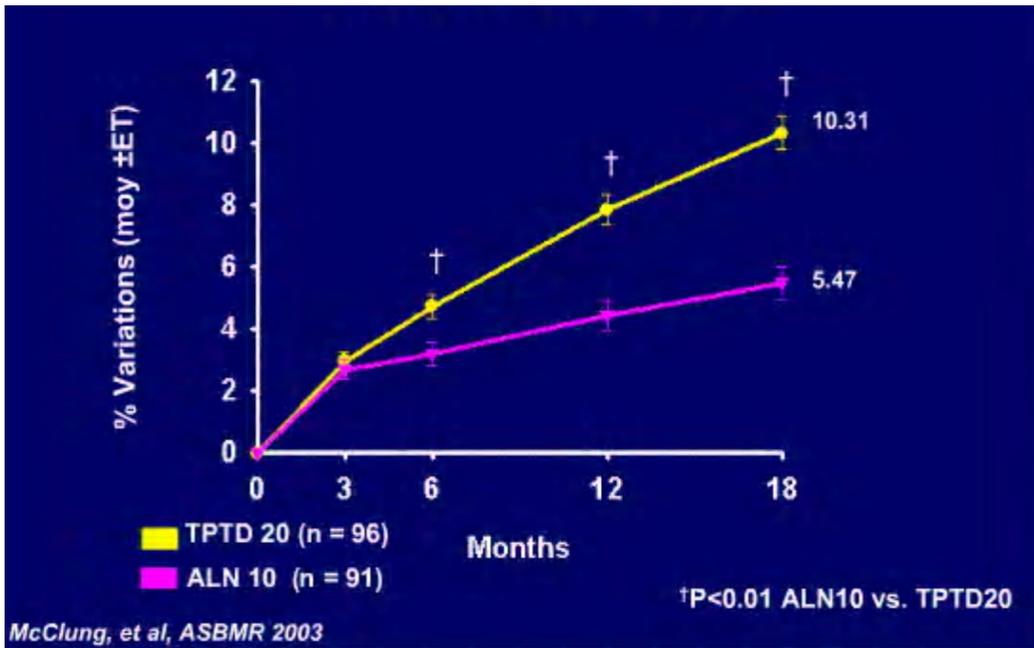


Figure 48: DMO lombaire- Absorptiométrie biphotoonique à rayons X (DXA).

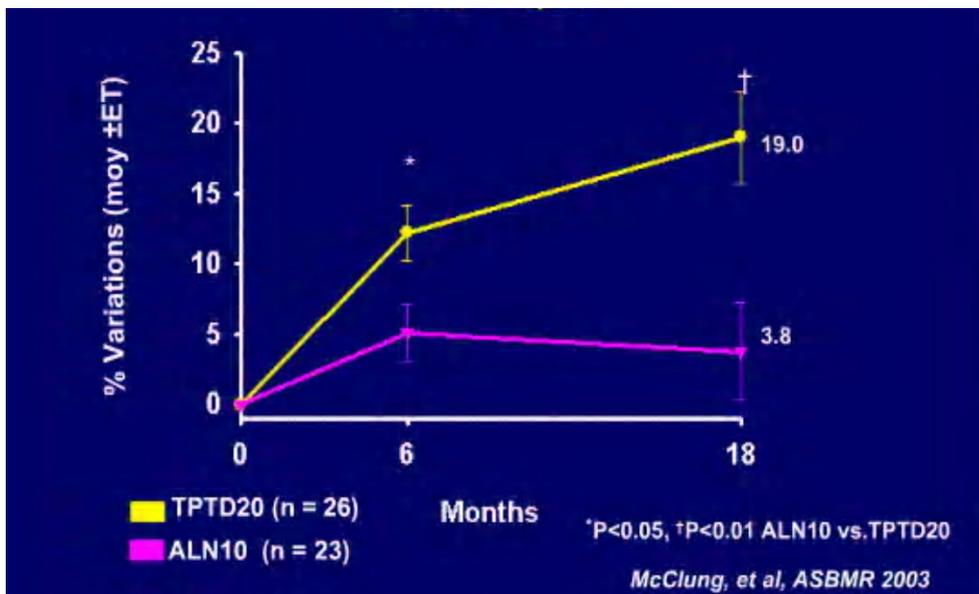


Figure 49: Rachis lombaire-Trabéculaire DMO- tomodensitométrie quantitative (QCT).

L'alendronate a diminué de manière significative le marqueur de la résorption NTx après 1 mois et le marqueur de formation PINP après 3 mois (fig. 50). Réciproquement, le tériparatide a augmenté de manière significative les deux marqueurs du remodelage osseux : PINP a atteint 105 % à 1 mois et a fait un pic à 6 mois (218 %). Les augmentations de NTx (58 % au pic) ont atteint la signification seulement après 3 mois de traitement. Les différents effets des 2 traitements sur le remodelage osseux étaient évidents après 1 mois de suivi, avec des différences considérables entre les groupes pour chaque marqueur à 1, 3, 6, et 12 mois.

Donc ces résultats confirment les mécanismes d'action opposés de la PTH (1-34) et de l'ALN sur le remodelage osseux, et confirme l'effet ostéoformateur de la PTH.

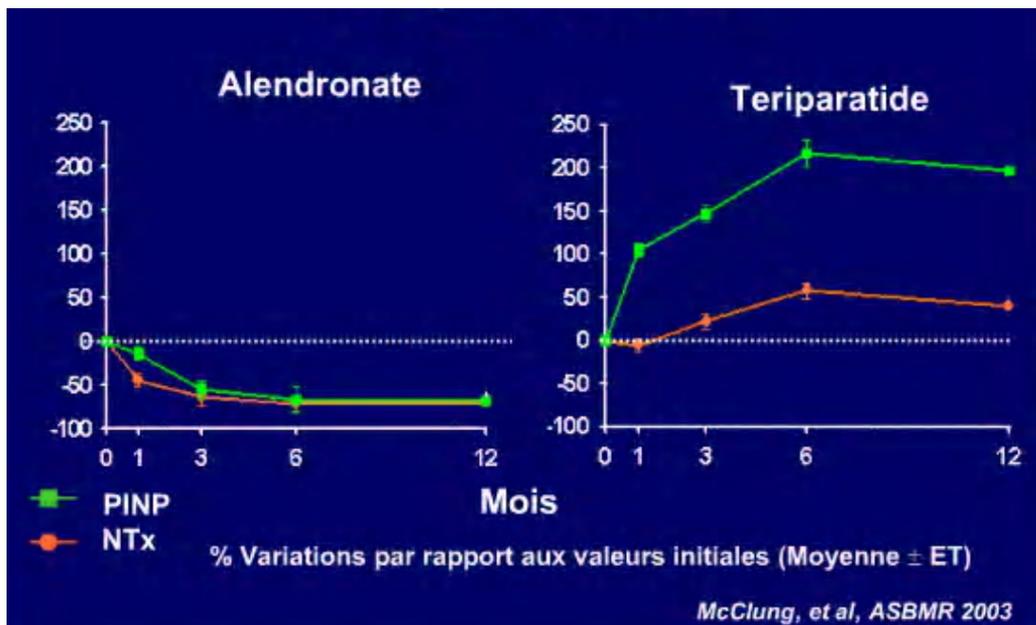


Figure 50 : Marqueurs de la formation et de la résorption osseuses.

5.3. Traitements associés

Les effets de la combinaison d'agents anti-ostéoclastiques et de la PTH ont également été étudiés, soit lors de leur administration simultanée, soit plus rarement en administration séquentielle, afin d'accroître ou de maintenir le gain de masse osseuse obtenu après un traitement par la PTH.

5.3.1. Administration simultanée de la PTH à un agent antirésorptif

5.3.1.1. Association PTH et traitement hormonal substitutif (THS).

Les premiers résultats de l'association de PTH et du THS ont été rapportés dans une étude préliminaire en 1997 par Lindsay et al. [64] chez 34 patientes ménopausées ostéoporotiques, puis en 2001 par Cosman et al. [129] : dans cette dernière étude, 52 femmes ayant un THS depuis au moins deux ans ont ensuite reçu pendant trois ans soit le THS seul, soit le THS et une injection sous-cutanée journalière de hPTH (1-34) 400 UI (25 µg) ; toutes avaient des apports calciques atteignant 1500 mg par jour et une supplémentation de 400 UI par jour de vitamine D. Un an supplémentaire de suivi a été effectué après arrêt de la PTH, en poursuivant le THS dans les deux groupes.

Dans le groupe recevant le THS seul, la DMO et les marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont restés stables pendant les quatre ans fig. (53,51). Dans le groupe THS et PTH, il existe une augmentation précoce du marqueur de la formation osseuse, alors que l'élévation du marqueur de résorption (NTX urinaire) est retardée de quelques mois (fig.51) [64]. Les valeurs de ces marqueurs sont maximales à six mois puis restent élevées seulement pendant 18 à 24 mois, retrouvant leurs valeurs initiales à 30 mois (fig.51) [64,129]. La DMO augmente au rachis ($13,4 \pm 1,4$ %), à la hanche totale

($4,4 \pm 1,0$ %), et au corps entier ($3,7 \pm 1,4$ %) ; l'augmentation de la masse osseuse étant la plus importante pendant les six à 12 premiers mois (fig.52). Les valeurs de la DMO et les marqueurs biochimiques restent stables un an après l'arrêt de la PTH (fig. 53,51). L'association PTH et THS diminue le pourcentage de femmes ayant des fractures vertébrales de 37,5 à 8,3 % (en utilisant un critère de réduction de hauteur de 15 %) et de 25 à 0 % (avec une réduction de hauteur de 20 %) par rapport aux femmes recevant le THS seul (fig.54).

Les effets de l'administration de 400 UI par jour de hPTH (1-34) ont également été analysés chez 74 femmes ostéoporotiques ayant un THS depuis plus de un an dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, menée par Roe et al. [65] : après deux ans de traitement, la DMO a augmenté au niveau lombaire de 29,2 % dans le groupe recevant la PTH et de 0,9 % dans le groupe placebo et au col fémoral de 11 et 0,2 % respectivement pour ces deux groupes.

Ces études montrent donc que l'association des estrogènes à la PTH entraîne une augmentation de la DMO lombaire et fémorale très supérieure à celle obtenue avec le THS seul. La poursuite du THS permet de maintenir l'augmentation de la DMO induite par la PTH pendant un an après l'arrêt de celle-ci. La survenue de fractures vertébrales a été peu étudiée mais l'étude de Cosman et al. [129] suggère l'existence d'une diminution plus importante de ces fractures qu'avec le THS seul. On peut cependant regretter dans ces études l'absence de groupe avec traitement par PTH seule.

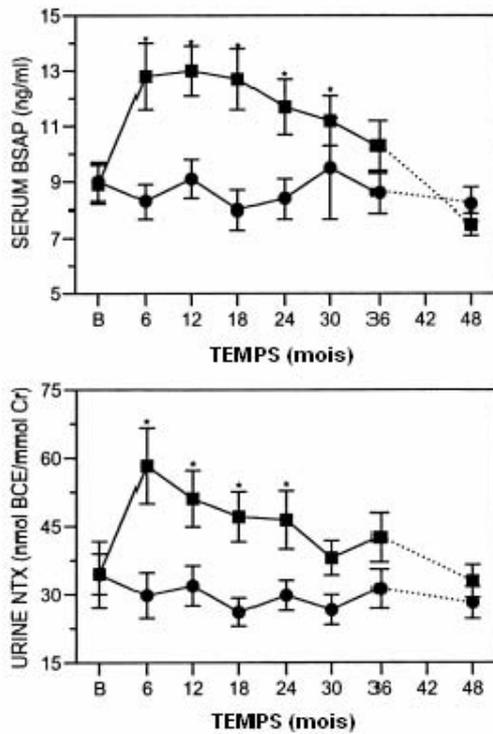


Fig.51 : les changements des marqueurs biochimiques du remodelage osseux chez les femmes postménopausées ostéoporotiques traitées par PTH+THS (■) ou par THS seul (●) pendant 3 ans et un an de suivi après arrêt de la PTH (48 mois).

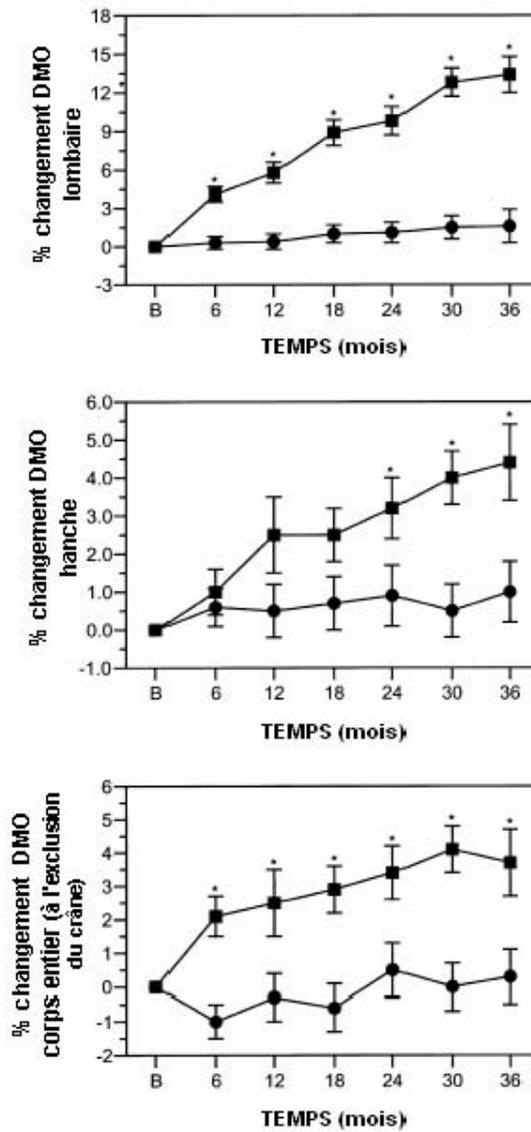


Fig.52 : Pourcentage de changement de la DMO lombaire, à la hanche totale, et au corps entier (à l'exclusion du crâne) chez les femmes postménopausées traitées par PTH+THS (■) ou THS seul (●) pendant 3 ans.

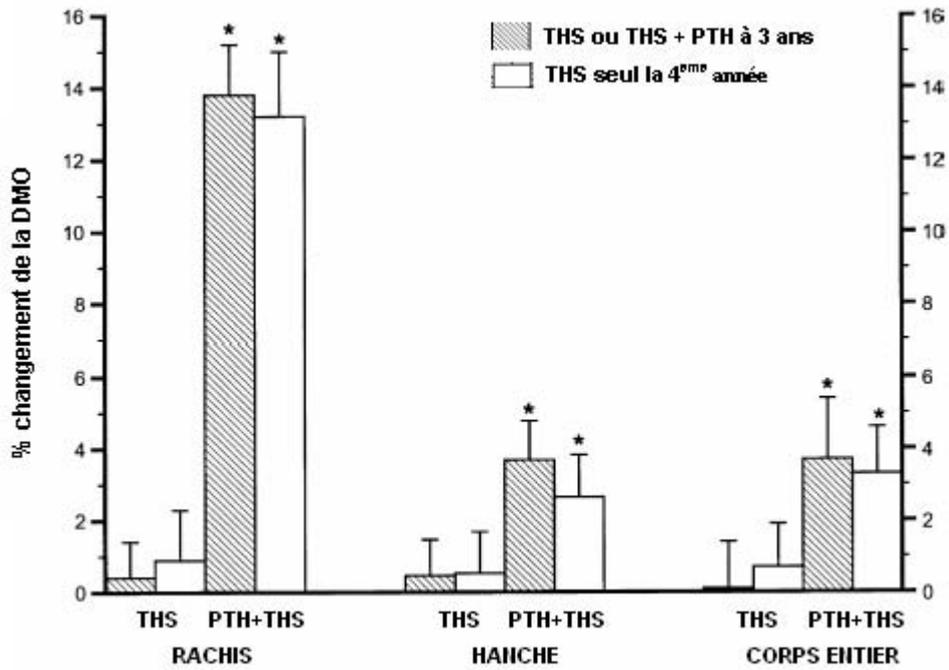
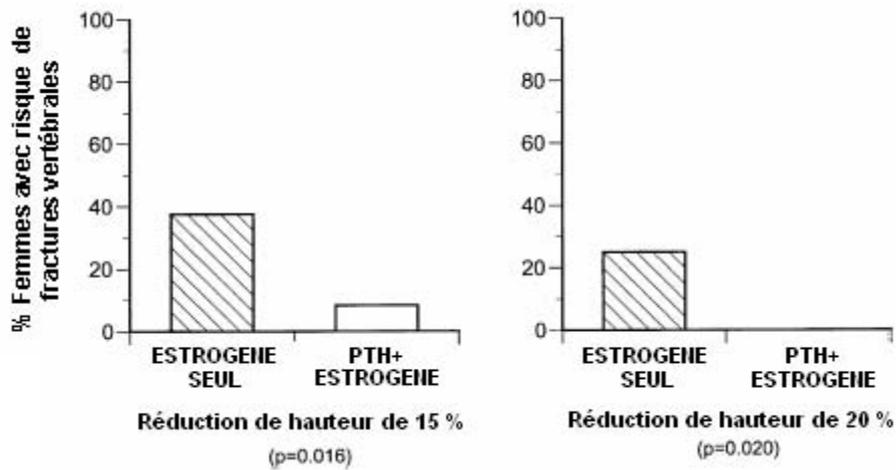


Figure 53 : Modification de la DMO à 3 ans et 4 ans.

Figure 54 : Diminution des fractures vertébrales à 3 ans avec PTH+THS.



5.3.1.2. Association PTH et alendronate.

L'essai PaTH accompli par Blak et al. [111] évaluait l'administration concomitante en double aveugle de PTH1-84 et d'alendronate (ALN) chez 238 femmes ménopausées, avec un T score < -2,5 ou -2 et un autre facteur de risque, et randomisées en trois groupes : PTH1-84 100 µg/j en sous-cutané (119 femmes), ALN 10 mg/j (60 femmes) ou une association PTH + ALN aux mêmes doses (59 femmes).

Il faut noter qu'il s'agissait dans cette étude de la PTH intacte et non du fragment 1-34, l'effet osseux de la PTH1-84 (100µg/j) étant probablement comparable à celui de la PTH1-34 (20 µg/j).

À l'issue de la première année, les femmes recevant la PTH étaient de nouveau randomisées pour prendre soit un placebo, soit de l'alendronate, en arrêtant la PTH. Après un an de traitement, la DMO surfacique lombaire (mesure DXA associant os trabéculaire et cortical) augmentait de façon comparable dans le groupe PTH (+ 6,3 %), PTH + ALN (+ 6,1 %) et ALN (+ 4,6 %) (fig. 55).

À la hanche totale, la DMO ne variait pas sous PTH seule, alors qu'elle était significativement augmentée dans les groupes PTH + ALN et ALN seul. Au radius enfin, la perte de DMO était significativement plus importante dans le groupe PTH (- 3,4 %) que dans les groupes PTH + ALN et ALN seul (-1 %).

Ces données étaient complétées par une analyse en scanner QCT. Celle-ci montrait, en zone vertébrale purement trabéculaire, une augmentation significativement plus importante dans le groupe PTH (+ 25,5 %) comparée au groupe PTH + ALN (+ 12,9 %) et ALN seul (+ 10,5 %) (fig.56).

Concernant l'enveloppe corticale à la hanche évaluée par QCT, la densité volumétrique était significativement diminuée dans le groupe PTH seule (-1,7 %), inchangée dans le groupe PTH + ALN (+ 0,1 %) et augmentée dans le groupe ALN (+ 1,2 %), alors que le volume cortical était plus élevé dans le groupe PTH (+ 3,5 %) que dans le groupe PTH + ALN (0,4 %) et ALN (+ 2 %) (fig. 57).

La durée de l'étude, limitée à 12 mois, pourrait expliquer au moins en partie l'effet négatif de la PTH sur la densité volumétrique avec l'apposition d'un os nouvellement formé et encore insuffisamment minéralisé.

Les marqueurs de remodelage augmentaient dans le groupe PTH, rapidement dès le premier mois pour la formation (PINP) et de façon retardée après trois mois pour la résorption (CTX), alors qu'ils baissaient dans le groupe ALN. Dans le groupe PTH + ALN, les taux de CTX diminuaient de façon comparable au groupe ALN, alors que les taux de PINP restaient stables après une augmentation modérée le premier mois semblable à celle du groupe PTH seule (fig. 58).

Au total, les résultats de l'essai PaTH ne montrent pas de synergie entre la PTH et l'ALN. Les variations de DMO volumique de l'os trabéculaire, du volume cortical au col fémoral et des marqueurs osseux suggèrent que l'addition d'alendronate à la PTH réduit l'effet anabolique de la PTH, ce que confirme l'évolution des marqueurs de remodelage osseux. Il n'y a cependant pas de données concernant l'effet de l'association sur le risque de fractures, ni de données avec le tériparatide, ou avec l'utilisation d'un autre bisphosphonate.

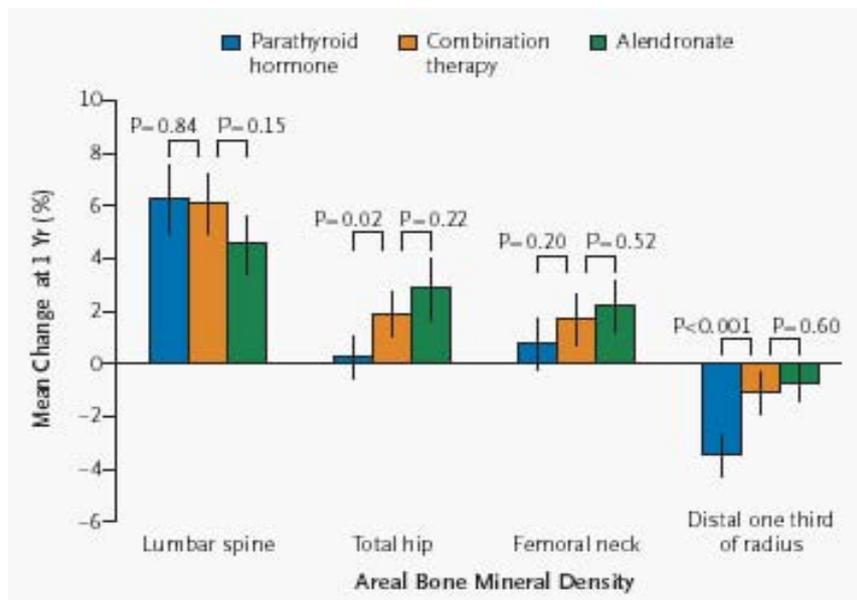


Figure 55 : Modification de la DMO - absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA).

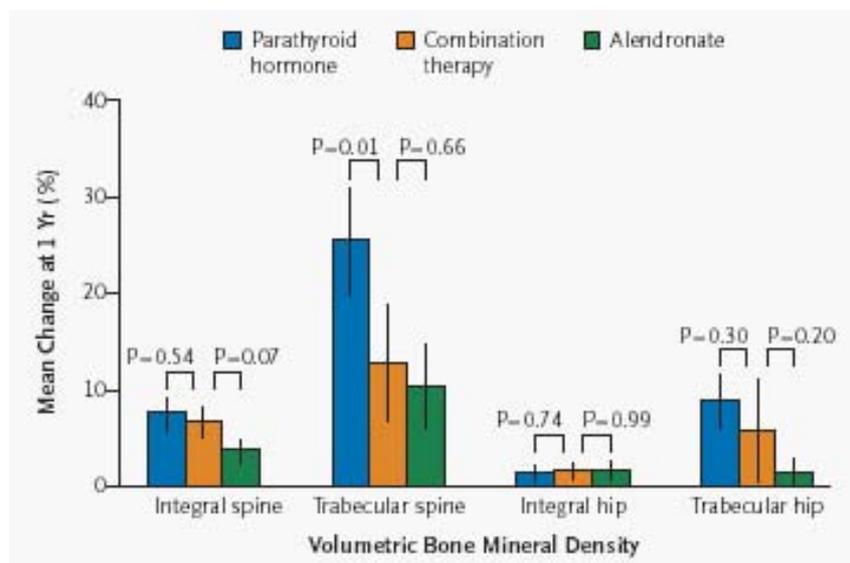


Figure 56 : Modification de la DMO - tomodensitométrie quantitative (QCT).

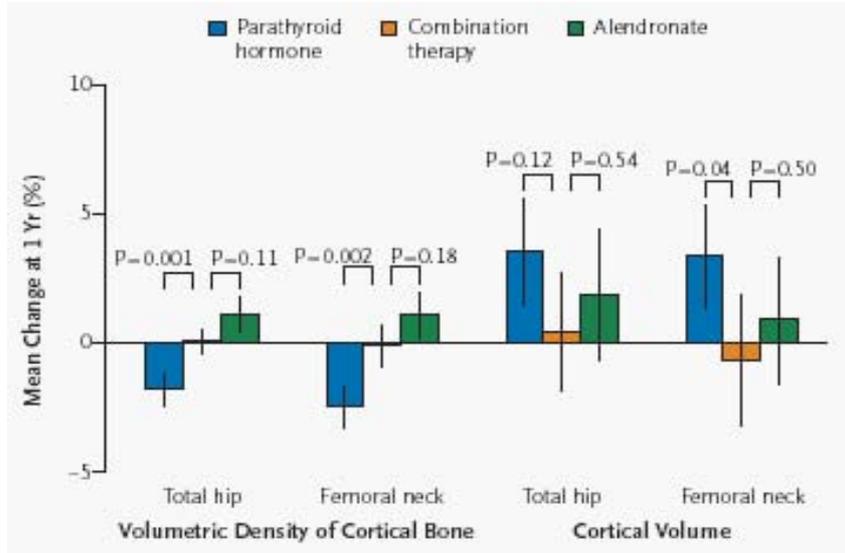


Figure 57 : Modification de la densité volumétrique et le volume corticale à la hanche- QCT.

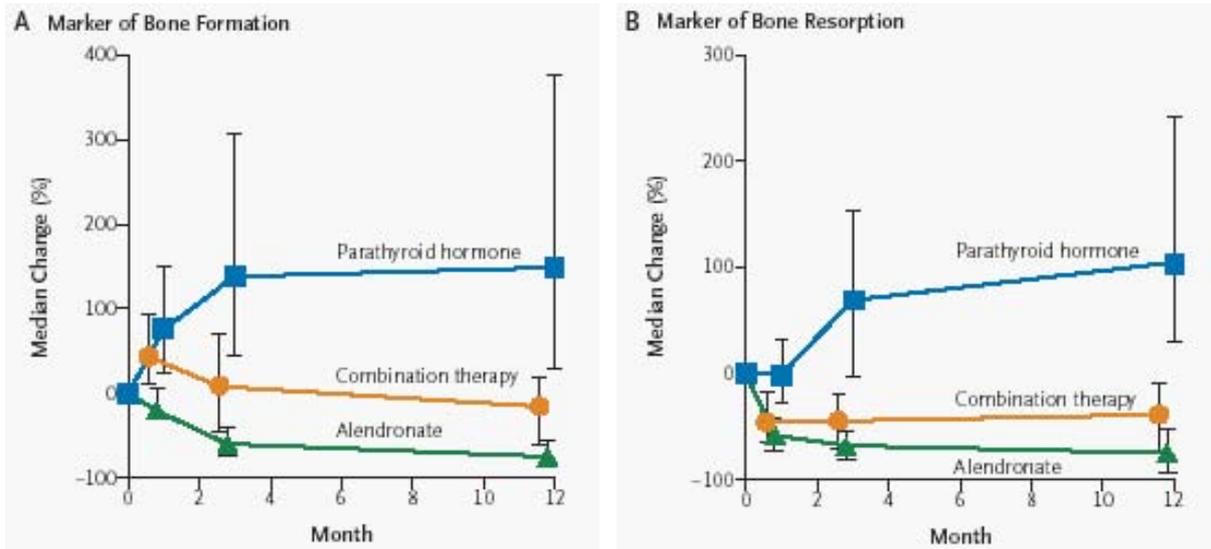


Figure 58 : Modification des marqueurs de la formation et de la résorption osseuse.

5.3.1.3. Association PTH et raloxifène

L'évolution des marqueurs du remodelage osseux et de la DMO après six mois de l'association tériparatide–raloxifène a été étudiée chez 137 patientes [130] : par rapport au tériparatide seul, l'association des deux molécules diminue significativement le marqueur de résorption osseuse (CTX), alors que l'augmentation du marqueur de formation osseuse (PINP) reste similaire (fig. 59).

De plus, il existe une augmentation significativement plus importante de la DMO à la hanche totale avec l'association qu'avec le tériparatide seul (fig.60). Mais, ces données sont très préliminaires et l'association ne peut être actuellement recommandée.

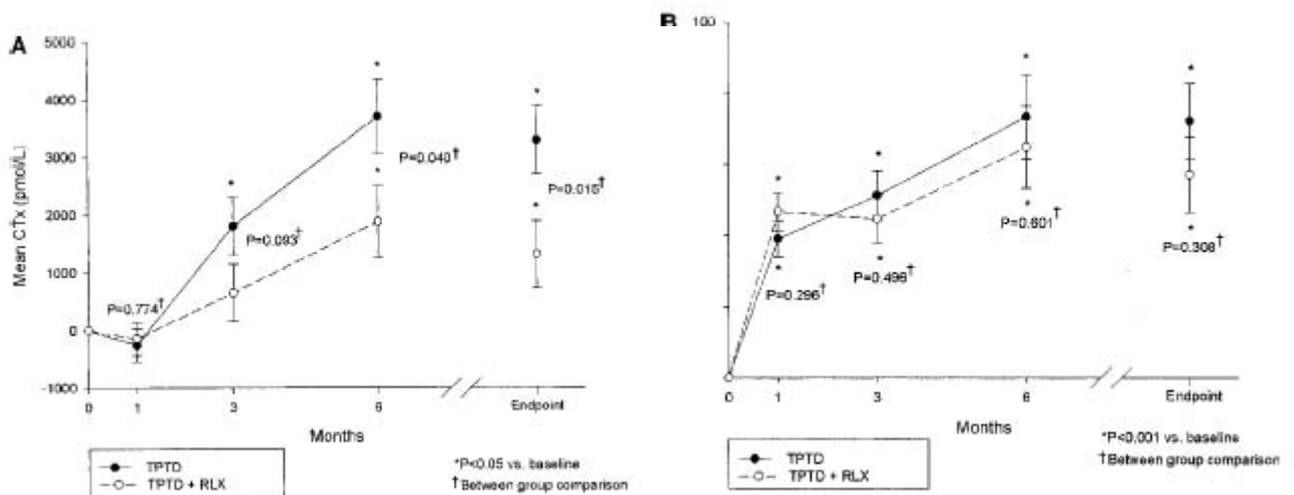


Figure 59 : Modification des marqueurs de la formation et de la résorption osseuse.

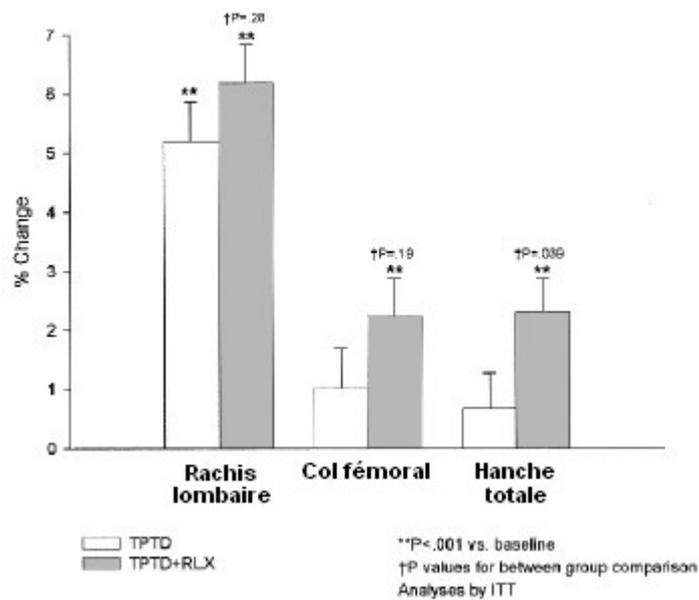


Figure 60 : Modification de la DMO à 6 mois.

5.3.2. Administration séquentielle de la PTH avec un agent antirésorptif

5.3.2.1. PTH après traitement antirésorptif.

Un traitement par tériparatide peut être envisagé lorsque l'on constate l'inefficacité d'un autre traitement antiostéoporotique. Il peut s'agir de la récurrence de fractures lors d'un traitement antirésorptif ou de l'existence d'une diminution de la DMO, alors qu'un traitement est pris dans de bonnes conditions et dont l'observance est bonne.

Une étude récente a montré que l'effet du tériparatide sur la formation osseuse chez la rate ovariectomisée n'est pas retardé par l'existence préalable d'un traitement au long cours avec alendronate, estrogènes, ou raloxifène [131].

Chez la femme ménopausée ostéoporotique, l'effet sur les marqueurs de remodelage d'un traitement par tériparatide 20 µg par jour reçu immédiatement après l'arrêt d'un traitement antirésorptif par alendronate 10 mg par jour (n=33)

ou raloxifène 60 mg par jour (n=26) pris pendant au moins 18 mois a été étudié par Ettinger et al. [132] : après un mois de tériparatide, les marqueurs de formation osseuse (ostéocalcine, propeptide N-terminal du collagène de type I ou PINP, phosphatase alcaline osseuse) et de résorption (NTX, C-télopeptides du collagène de type I ou CTX) augmentent (avec une élévation deux à trois fois plus importante des marqueurs de formation après le raloxifène), suggérant que les patientes ont une réponse appropriée au tériparatide (tableau XV).

Après 18 mois de traitement par tériparatide, la DMO lombaire avait augmenté de + 10,2 % dans le groupe préalablement traité par raloxifène, soit d'un pourcentage comparable avec celui atteint dans l'étude pivot. En revanche, les modifications initiales de DMO lombaire sont plus faibles après alendronate et atteignent 4,1 % à 18 mois. Les résultats de la DMO à la hanche totale confirment ce retard à l'initiation de l'effet anabolique observé après traitement par alendronate. Cela pourrait être lié à l'importante minéralisation observée avec l'alendronate (le tériparatide remplaçant alors un os très minéralisé par de l'os nouveau moins minéralisé), ou à la diminution marquée du turnover osseux observée après alendronate, avec une réponse anabolique du tériparatide retardée. Il n'y a pas de données concernant l'effet antifracturaire de cette séquence thérapeutique. On ne connaît pas l'efficacité du tériparatide après traitement par risédronate.

Il est cependant difficile d'observer une fenêtre thérapeutique si l'on souhaite prendre le relais par tériparatide après l'alendronate, le remodelage osseux pouvant être diminué longtemps après l'arrêt de ce traitement, alors que ce changement de traitement est indiqué en raison d'un risque fracturaire restant élevé.

Tableau XV: variation de la DMO et des marqueurs biochimiques du remodelage osseux. [132]

	Ttr antérieur	Durée du ttr par TPTD				
		1mois	3 mois	6 mois	12 mois	18 mois
Marqueurs		(modifications/valeurs initiales)				
PINP	ALN	22.5*	44.3*	93.4*	118*	
	RLX	48.5*	81.1*	142.7*	139.9*	
NTX	ALN	1.5 *	4.2*	9*	7.2*	
	RLX	2.9*	6.5*	14.3*	8.6*	
DMO		(% / valeurs initiales)				
lombaire	ALN		0.6	0.5	2.5*	4.1*
	RLX		2.1*	5.2*	7.7*	10.2*
Hanche totale	ALN		- 0.3	-1.8*	-1.0	0.3
	RLX		0.4	0.5	1.5*	1.8*

* p <0.05

5.3.2.2. PTH avant alendronate.

Dans l'étude observationnelle de suivi de 18 mois après l'étude pivot [62], contrairement à la baisse de la DMO observée à l'arrêt du téraparatide chez les patientes ne recevant pas d'autres traitements, les 18 mois suivants, un traitement par bisphosphonate permet une augmentation de cette DMO. Un relais semble donc favorable en termes de DMO. Les résultats de l'étude n'ont pas montré de réduction supplémentaire du risque de fracture en cas de relais par un bisphosphonate, mais les patientes ayant reçu un traitement ultérieur n'avaient peut-être pas le même risque de fractures et cela nécessite d'être étudié lors d'une étude randomisée.

Lors d'une étude, soixante-six femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique ont reçu pendant un an soit un placebo, soit une injection journalière 50, 75 ou 100 µg de PTH (1-84), puis pendant l'année suivante

toutes les femmes ont reçu 10 mg par jour d'alendronate [61]. La DMO lombaire augmente pendant la première année, de 1,3 %, 4,3 %, 6,9 % et 9,2 % pour les groupes placebo, 50, 75, 100 µg puis de 5,7 %, 6,3 %, 6,2 % et 4,9 % l'année suivante. Après deux ans de traitement, les patientes ayant reçu initialement le placebo, ou les doses de 50, 75 ou 100 µg de PTH ont une augmentation de DMO lombaire de $7,1 \pm 5,3$ %, $11,3 \pm 5,7$ %, $13,4 \pm 5$ % et $14,6 \pm 7,9$ %; cette augmentation est plus importante que celle notée dans les études où les agents antirésorptifs sont utilisés seuls (fig.61). L'alendronate permet donc le maintien de l'augmentation de la DMO vertébrale obtenue avec la PTH et entraîne également une élévation supplémentaire de cette DMO, similaire à celle obtenue chez les patientes traitées par alendronate sans avoir reçu auparavant la PTH. Au col fémoral, la DMO n'est pas différente des valeurs initiales pour chaque groupe ni entre chaque groupe à un an ; à deux ans la DMO a augmenté respectivement de 4,2 %, 5,5 %, 2,8 % et 4,5 %, résultats significatifs pour les doses de 50 et 75 µg (fig.61). Au corps entier, il existe une diminution significative de la DMO après traitement par 75 ou 100 µg de PTH par rapport au placebo à un an ; à deux ans, cependant la DMO a augmenté dans tous les groupes et il n'y a pas de différence significative entre les quatre groupes. L'administration préalable de PTH ne gêne donc pas la réponse ultérieure de l'alendronate la deuxième année. Il n'y a cependant pas eu dans cette étude de groupe placebo ne recevant pas d'alendronate et il est difficile d'apprécier le résultat de l'effet anabolique après l'arrêt de la PTH.

L'étude PaTH [111] effectuée avec la PTH1-84, a été poursuivie un an supplémentaire et les patientes recevant la PTH la première année ont reçu pendant la deuxième année placebo ou alendronate. Après arrêt de la PTH,

l'alendronate entraîne une augmentation de la DMO lombaire et fémorale la deuxième année, par rapport au groupe placebo [133].

Il n'est pas possible de conclure sur le risque de fractures avec ces études, mais il semble préférable à l'heure actuelle de prendre un relais par un traitement antirésorptif après l'arrêt du tériparatide.

La capacité d'un agent antirésorptif à maintenir les gains de DMO obtenus par la PTH dépend toutefois de la puissance de cet agent et de la dose utilisée. Dans une étude utilisant un traitement séquentiel par PTH, suivi par un traitement par clodronate (400 mg par jour pendant un mois, tous les trois mois), le clodronate ne préserve pas le gain de densité osseuse induit par la PTH [134].

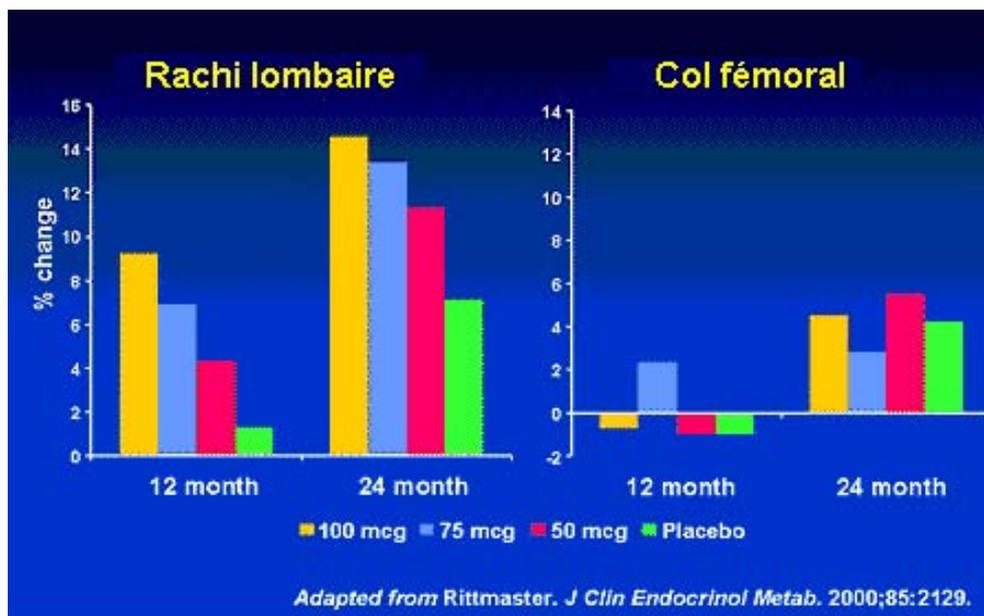


Figure 61 : Pourcentage de changement de la DMO chez des femmes postménopauées recevant pendant un an soit un placebo, soit une injection journalière 50,75 ou 100 de PTH(1-84), suivi de 10 mg/j d'alendronate l'année suivante.

CONCLUSION

Cette nouvelle molécule ayant une action anabolique a démontré son efficacité sur la réduction du risque fracturaire et représente un traitement efficace de l'ostéoporose postménopausique. Elle nous permet d'envisager une nouvelle approche thérapeutique chez les patientes ayant une ostéoporose sévère avec au moins deux fractures vertébrales.

Certaines séquences thérapeutiques avec la PTH ont été évaluées (Tableaux XVI, XVII). Des études sont cependant encore nécessaires pour préciser les meilleures séquences d'administration du tériparatide et des agents antirésorptifs. D'autres modalités d'administration du tériparatide sont étudiées et laissent entrevoir des perspectives intéressantes dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. L'administration cyclique de parathormone a été récemment rapportée. Les résultats obtenus chez des patientes recevant cependant en même temps un traitement par alendronate, montrent que l'augmentation de DMO à 15 mois est comparable après une administration de PTH1-34 journalière ou cyclique (avec des cycles de trois mois alternant avec des périodes de trois mois sans PTH [136]. Ce mode d'administration permettrait une diminution du coût du traitement et peut être également un bénéfice en terme d'observance. Ces mêmes auteurs ont proposé une extension de cette étude avec un second traitement par tériparatide après 12 mois de traitement par alendronate seul ; les résultats préliminaires suggèrent que la tériparatide entraîne à nouveau des augmentations des marqueurs du remodelage et de la DMO lombaire similaires à celles observées lors du premier traitement

[137]. Cette possibilité de retraitement pourrait s'avérer intéressante chez les patientes restant à haut risque fracturaire en dépit d'un premier traitement par tériparatide.

L'effet antifracturaire et la tolérance de ces différents modes d'administration de la parathormone doivent cependant être étudiés. Une augmentation de la résistance osseuse fémorale, corrélée à l'augmentation de la DMO fémorale et aux effets sur les marqueurs osseux et la structure osseuse corticale a été récemment mise en évidence lors d'un traitement cyclique chez la souris [138].

De nombreuses questions restent encore en suspens. D'autres études sont nécessaires, notamment pour définir plus clairement les patients devant être préférentiellement traités par la PTH, la durée optimale de leur traitement, l'intérêt éventuel de l'utilisation intermittente de la PTH en administration intermittente, en s'inspirant du vieux concept d'activation–freination du remodelage osseux de Frost. À plus long terme, ce traitement ouvre la voie vers d'autres molécules telles que des inhibiteurs des récepteurs calciques qui pourront stimuler la production de PTH endogène ou des analogues de la PTH qui pourront reproduire de manière distincte son seul effet anabolique.

RESUME

Le critère essentiel d'efficacité d'une médication anti-ostéoporotique est sa capacité à réduire le risque de fractures chez les femmes traitées. Contrastant avec l'assez grand nombre des agents antirésorptifs ayant démontré leurs effets antifracturaires (estrogènes, alendronate, risédronate, raloxifène, calcitonine, calcium-vitamine D, etc.), les agents anaboliques, capables d'accroître la production de matrice osseuse par les ostéoblastes sans altérer les qualités mécaniques de l'os et, par là, de réduire le risque fracturaire, sont très peu nombreux, seule la parathormone (PTH) paraissant aujourd'hui satisfaire à ces critères d'efficacité. Les sels de fluor, capables d'accroître substantiellement la densité minérale osseuse (DMO), n'ont pas prouvé que cela induise un effet antifracturaire vertébral ou périphérique.

L'hormone de croissance, l'IGF-I, les statines, le ranelate de strontium sont en cours d'étude. En revanche, un récent essai clinique contrôlé réalisé chez 1637 femmes ostéoporotiques a montré que la PTH (1-34), injectée quotidiennement par voie sous-cutanée pendant 21 mois (20 ou 40 µg/jour) réduisait le risque de fractures vertébrales de 65 % et celui de fractures extravertébrales de 57 % dans le groupe recevant 20 µg/jour. Une hypercalcémie post-injection, d'ampleur modérée, a été observée chez 11 % des patientes de ce groupe où la DMO lombaire a augmenté de 9 % et celle du col fémoral de 3 %. Ces résultats ouvrent d'intéressantes perspectives sur l'usage de la PTH qui, utilisée seule ou associée à des agents antirésorptifs, apparaît aujourd'hui comme le seul agent anabolique validé par des effets antifracturaires vertébral et extravertébral dans l'ostéoporose postménopausique avérée.

ملخص

إن المعيار الأساسي لفعالية مداواة مضادة لتخلخل العظام هي قدرتها على تقليل خطر الكسور عند النساء المعالجات. خلافا لعدد كبير من العوامل المضادة للارتشاف التي أبانت عن تأثيراتها المضادة للكسر (أو ستروجينات، ألدرونات، رزیدرونات، رولاك سيفين، كلستونين، كالسيوم-فيتامين د، إلخ.) تعتبر العوامل الابتنائية القادرة على زيادة إنتاج القلب العظمي بواسطة بانيات العظم دون إتلاف الخصائص الميكانيكية للعظم ومن تم التقليل من خطر الكسر، قليلة العدد، حيث يبدو وحده الهرمون الدرقي (PTH) اليوم قادرا على الاستجابة لمعايير الفعالية هاته. لم تثبت أملاح الفلور، القادرة على زيادة الكثافة المعدنية للعظام (DMO) بأن ذلك يحدث أثرا فوريا أو محيطيا مضادا للكسر.

إن هرمون النمو و IGF-I و ستاتين و رانولات ستروننيم هي قيد الدراسة. بالمقابل أبانة مقايسة سريرية تحت المراقبة أجريت ل 1637 امرأة تعادين من تخلخل عظمي بأن حقنة (PTH 1-34) يومية تحت الجلد خلال 21 شهرا (20 أو 40 جزء من المليون/غ في اليوم) تقلص من خطر الكسور الفقرية بنسبة 65% ومن خطر الكسور خارج الفقرية بنسبة 57% بالنسبة للمجموعة التي تحقن ب 20 جزء من المليون/غ في اليوم. وقد لوحظ فرط الكالسيومية خفيف بعد الحقن لدى 11% من المريضات داخل هذه المجموعة التي ارتفع لديهن الكثافة المعدنية للعظام القطنية بنسبة 9% والكثافة المعدنية للعنق الفخذي بنسبة 3%. تفتح هذه النتائج آفاق هامة على استعمال الهرمون الدرقي، الذي يبدو اليوم سواء استعمل لوحده أو بالموازاة مع عوامل مضادة للارتشاف العامل الابتنائي الوحيد المثبت بآثار مضادة للكسر الفقري وخارج الفقري في تخلخل العظام بعد الإياس المؤكد.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralisation of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000 ; 27 : 687–94.
- [2] Roux C. Peut-on utiliser la définition OMS de l'ostéoporose ? *Rev Rhum* 2001 ; 68 : 14–5.
- [3] El Maghraoui A. L'ostéoporose en questions. www.rhumato.info/l'OP%en%questions.htm.
- [4] Eschard JP. Prise en charge de l'ostéoporose. In : Vannineuse A, Fontaine C, éd. *Fractures de l'extrémité proximale du fémur* : Springer, 2000. p : 142–8.
- [5] Naveau B, Kuntz D. Comment mieux définir l'ostéoporose ? In : De Sèze S, Ryckewaert A, éd. *L'actualité rhumatologique*. Elsevier, 2000. p : 241–7
- [6] Perrot S. *Rhumatologie*. Ed. MED-LINE 2002 : 157–164.
- [7] Hajjaj-Hassouni N, Hassouni F. L'ostéoporose : définition, épidémiologie, mécanismes et diagnostic. *Esp med*. 1996 ; 3, 24 : 573–8.
- [8] Legrand E. Densité osseuse, qualité osseuse et risque de fracture au cours de l'ostéoporose. *La lettre du rhumatologue* 2002 ; 285 : 365.
- [9] Cortet b, Marchandise x. Microarchitecture et résistance mécanique osseuse. *Rev Rhum* 2001 ; 68 : 584–94.

- [10] Felsenberg D, Cooper C. Nouvelles avancées thérapeutiques et pharmacologiques concernant le risédronate. La lettre du rhumatologue 2002 ; 284 : 36.
- [11] El Maghraoui A, Koumba BA, Jroundi I, Achemlal L, Bezza A, Tazi MA. Epidemiology of hip fractures in 2002 in Rabat, Morocco. Osteoporosis Int 200 ; 16 : 597–602.
- [12] Kuntz D. L'ostéoporose pose-elle un problème de santé public ? La lettre du rhumatologue 1999 ; 257 : 3–5.
- [13] Audran M, Insalaco P et Legrand . Les ostéoporoses secondaires : définition et conduite diagnostique. Rev Rhum 2001 ; 68 : 669–77.
- [14] El Maghraoui A, Habbassi A, Ghazi M, Achemlal L, Mounach A, Nouijai A, Bezza A. Validation and comparative evaluation of four risk indexes in Moroccan menopausal women. Archives of Osteoporosis (In press).
- [15] Meunier PJ. L'ostéoporose 1997. <http://spiral.univlyon1.fr/polycops/Rhumatologie/index.html>
- [16] <http://www.unsa.jouy.inra.fr/nutos/remodos.htm>
- [17] Pawlotsky Y. Rhumatologie : diagnostic et conduite thérapeutique. Éd. 1988 : 271–280
- [18] El Maghraoui A. L'ostéoporose cortisonique. Presse Médicale 2004 ; 33 : 1213–7

- [19] Achemlal L, Tellal S, Rkiouak F, Nouijai A, Bezza A, Derouiche E, Ghafir D, El Maghraoui A. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clinical Rheumatology* (in press)
- [20] Sarikaya S, Özdolap S, Açikgöz G. Pregnancy associated osteoporosis with vertebral fractures and scoliosis. *Rev Rhum* 2004 ; 71: 97–8
- [21] El Maghraoui A. Ostéoporose et spondylarthrite ankylosante. *Rev Rhum* 2004 ; 71: 573–8
- [22] El Maghraoui A, Borderie D, Edouard R, Roux C, Dougados M. Osteoporosis, body composition and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 2205–9
- [23] Maillefert JF, Aho S, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two year follow-up study. *Osteoporosis Int* 2001 ; 12 : 605–9
- [24] El Maghraoui A, Chaouir S, Bezza A, Tabache F, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, Archane MI. Evaluation de la densité minérale osseuse par tomodensitométrie quantitative au cours de la spondylarthrite ankylosante. *Rev Mar Rhum* 2003 ; 15 : 129–3
- [25] Chevrel G et Meunier PJ. Ostéogenèse imparfaite et autres anomalies génétiques de la matrice osseuse. *Rev Rhum* 2001; 68 : 767–73.
- [26] Cormier.C. Diagnostic de l'ostéoporose. *Conc méd*, 2004 ; 126-09, 498-500.

- [27] Orcel Ph. Recommandations de l'ANAES sur le diagnostic de l'ostéoporose. La lettre du rhumatologue 2003 ; 294 : 8–12.
- [28] Blery M. Les méthodes de mesure de la DMO. Conc méd, 2002 ; 124-34, 2219–20.
- [29] Breuil V, Chapurlat B, Brantus JF. Compte rendu du quatrième congrès européen sur les aspects cliniques et économiques de l'ostéoporose et l'arthrose. La lettre du rhumatologue 2004 ; 300 (Supp1) : 5–18.
- [30] El Maghraoui A, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, Bezza A, Tazi MA. Bone mineral density in lumbar spine and femurs in healthy Moroccan women. Journal of Clinical Densitometry (in press).
- [31] Thomas T. Suivi de l'ostéoporose par l'évaluation de la microarchitecture. La lettre du rhumatologue 2003 ; 293 : 11.
- [32] Cormier.C, SouberbielleJ.C, et Lawson-Body E. Exploration biologique des ostéoporoses www.biospeoline.com/rvlcl/res_CORMIER_pdf.
- [33] Garnero P., Ribot C. et Pouilles JM. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux et ostéoporose : débat sur les pratiques actuelles. La lettre du rhumatologue 2000 ; 265 : 6–12.
- [34] Pouilles JM. Place des marqueurs du remodelage osseux et de l'ostéodensitométrie dans le suivi individuel des traitements de l'ostéoporose. La lettre du rhumatologue 2003 ; 294 : 43–7.

- [35] Thomas T. Suivi des traitements antirésorptifs de l'ostéoporose par les marqueurs biochimiques du remodelage osseux. La lettre du rhumatologue 2003 ; 291 : 13–4
- [36] Roux C. Ostéoporose : les éléments de la décision thérapeutique. Rev Rhum 2004 ; 71 : hors série n°1.
- [37] Roux C. Seuil diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose. La lettre du rhumatologue 2003 ; 294 : 14–17.
- [38] http://www.medscape.com/viewprogram/3578_pnt.
- [39] Orcel Ph. Ostéoporose post-ménopausique: traiter aujourd'hui et demain. Rev Rhum 2005 ; 72 : S10–S15
- [40] Thomas T. Stratégie thérapeutique dans la prévention primaire et secondaire des fractures ostéoporotiques. La lettre du rhumatologue 2003 ; 289 : 15–9.
- [41] Maugars Y. Bisphosphonates et ostéoporose. Let pharmaco 1999 ; 13 : 216–24.
- [42] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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.
- [43] Teriparatide et SERM ou bisphosphonates : bon ou mauvais ménage ? La lettre du rhumatologue 2003 ; 297 : 44–5.

[44] Andran M. Stratégie thérapeutique de l'ostéoporose en 2004. Rev Rhum 2004 ; 71, hors-série n°1 : 17–22.

[45] Forteo (teriparatide [rDNA origin] injection) [package insert]. Product Information. Indianapolis, Ind : Eli Lilly and Co : 2002.

[46] <http://www.warman.com.pl/~osteo/lilly.html>.

[47] Quattrocchi E, Kourias H. Teriparatide: a review. Clin Ther 2004; 26 : 841-54.

[48] www.lilly.fr/product.cfm?id=23

[49] Orwoll ES, Scheele WH, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman J-M, et al. The effect of teriparatide (human parathyroid hormone [1–34]) therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003 ; 18 : 9–17.

[50] Audran M, Baslé MF, Defontaine A, Jallet P, Bidet MT, Ermias A, et al. Transient hypoparathyroidism induced by synthetic human PTH (1–34) treatment. J Clin Endocrinol Metab 1987 ; 64 : 937–43.

[51] Benson CT, Voelker JR. Teriparatide has no effect on the calcium-mediated pharmacodynamics of digoxin. Clin Pharmacol Ther 2003 ; 73 : 87–94.

[52] http://www.medscape.com/viewprogram/2169_pnt.

[53] Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, 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. Toxicol Pathol 2002 ; 30 : 312–21.

- [54] Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given tériparatide [rhPTH (1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004 ; 32 : 426–38.
- [55] Tashjian AH, Gagel RF. Teriparatide [Human PTH (1-34)]: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 354–65.
- [56] Debiais F. Quelles preuves d'efficacité du tériparatide (parathormone) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique ? *Rev Rhum* 2003 ; 70 : 836-841.
- [57] Reeve J, Hesp R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli JM, et al. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1976 ; I : 1035–8.
- [58] Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980 ; 280 : 1340–4.
- [59] Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2002 ; 13 : 267–77.
- [60] Lindsay R, Hodsman A, Genant H, Bolognese M, Ettinger M, for the PTH working group. A randomized controlled multi-center study of 1-84 hPTH for treatment of postmenopausal osteoporosis (abstract). *Bone* 1998 ; 23 (suppl1):S175.

[61] 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 Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2129–34.

[62] Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained Vertebral Fracture Risk Reduction After Withdrawal of Teriparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004 ; 164 : 2024–30.

[63] Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone(1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4528–35

[64] Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, 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 : 550–5.

[65] Roe EB, Sanchez SD, del Puerto GA, Pierini E, Bacchetti P, Cann CE, et al. Parathyroid hormone 1-34 (hPTH1-34) and estrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis. Results from a placebo-controlled randomised trial (abstract). *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 (suppl1) : S137 (abstract).

- [66] Kurland ES, Cosman F, McMahoo DJ et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3069–76
- [67] Vlaeminck-Guillem V, Wémeau JL. Pseudohypoparathyroïdies : hétérogénéité clinique et moléculaire. *Med Sci*. 1999 ; 15 : 1244–51
- [68] Thomas T. La parathormone en administration intermittente, un traitement anabolique osseux. *Rev Rhum* 2006 ; 73 : 444–452
- [69] <http://www.rhumatologie.asso.fr/data/FlashConfs/2003/007/index.htm>.
- [70] Fujita T, Meguro T, Fukuyama R, Nakamuta H, Koida M. New signalling pathway for parathyroid hormone and cyclic AMP action on extracellular-regulated kinase and cell proliferation in bone cells. Checkpoint of modulation by cyclic AMP. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 22191–200.
- [71] Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989 ; 83 : 60–5.
- [72] Hock JM. Anabolic PTH targets proliferating cells of the primary spongiosa in young rats and increases the number differentiating into osteoblasts. *J Bone Miner Res* 1994 ; 9 (Suppl1) : 5421.
- [73] Onyia JE, Miller B, Hulman J, Liang J, Galvin R, Frolik C, et al. Proliferating cells in the primary spongiosa express osteoblastic phenotype in vitro. *Bone* 1997 ; 20 : 93–100.

[74] Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 3632–8.

[75] Jilka RL, Gubrij A, Ali A, Wynne RA, Weinstein RS, O'Brien A, et al. Ablation of osteoblasts, but not lining cells, in 3.6Colla1-tk transgenic mice prevents the anabolic effect of intermittent PTH: evidence against the lining cell activation hypothesis. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 (Suppl1) : S105.

[76] 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 : 439–46.

[77] Chen HL, Demiralp B, Schneider A, Koh AJ, Silve C, Wang CY, et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein exert both pro- and antiapoptotic effects in mesenchymal cells. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 19374–81.

[78] Bradbeer JN, Arlot ME, Meunier PJ, Reeve J. Treatment of osteoporosis with parathyroid peptide (hPTH 1-34) and estrogen: increase in volumetric density of iliac cancellous bone may depend on reduced trabecular spacing as well as increased thickness of packets of newly formed bone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992 ; 37 : 282–9.

[79] Wronski TJ, Pun S, Liang H. Effects of age, estrogen depletion, and parathyroid hormone treatment on vertebral cancellous wall width in female rats. *Bone* 1999 ; 25 : 465–8.

- [80] Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone [1-34] [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 1932–41.
- [81] Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM. Intermittently administered human parathyroid hormone [1-34] treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2001; 16 : 157–65.
- [82] Hock JM. Stemming bone loss by suppressing apoptosis. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 371–3.
- [83] Tintut Y, Parhami F, Le V, Karsenty G, Demer LL. Inhibition of osteoblast-specific transcription factor *Cbfa1* by the AMPc pathway in osteoblastic cells. Ubiquitin/proteasome-dependent regulation. *J Biol Chem* 1999; 274 : 28875–9.
- [84] Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, Fu Q, Gubrij I, Roberson PK, et al. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced antiapoptotic signalling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem* 2003; 278 : 50259–72.
- [85] Ishizuya T, Yokose S, Hori M, Noda T, Suda T, Yoshiki S, et al. Parathyroid hormone exerts disparate effects on osteoblast differentiation depending on exposure time in rat osteoblastic cells. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2961–70.

- [86] Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003 ; 89 : 180–90.
- [87] Calvi LM, Sims NA, Hunzelman JL, Knight MC, Giovannetti A, Saxton JM, et al. Activated parathyroid hormone–parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblastic cells differentially affects cortical and trabecular bone. *J Clin Invest* 2001; 107 : 277–86.
- [88] Miao D, He B, Jiang Y, Kobayashi T, Soroceanu MA, Zhao J, et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2402–11.
- [89] Isogai Y, Akatsu T, Ishizuya T, Yamaguchi A, Hori M, Takahashi N, et al. Parathyroid hormone regulates osteoblast differentiation positively or negatively depending on the differentiation stages. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 1384–93.
- [90] Kream BE, Rowe DW, Gworek SC, Raisz LG. Parathyroid hormone alters collagen synthesis and procollagen mRNA levels in fetal rat calvaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 5654–8.
- [91] Partridge NC, Dickson CA, Kopp K, Teitelbaum SL, Crouch EC, Kahn AJ. Parathyroid hormone inhibits collagen synthesis at both ribonucleic acid and protein levels in rat osteogenic sarcoma cells. *Mol Endocrinol* 1989 ; 3 : 232–9.
- [92] Noda M, Rodan GA. Transcriptional regulation of osteopontin production in rat osteoblast-like cells by parathyroid hormone. *J Cell Biol* 1989 ; 108 : 713-8.

- [93] Yang R, Gerstenfeld LC. Signal transduction pathways mediating parathyroid hormone stimulation of bone sialoprotein gene expression in osteoblasts. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 29839–46.
- [94] Onyia JE, Bidwell J, Herring J, Hulman J, Hock JM. In vivo, human parathyroid hormone fragment (hPTH 1-34) transiently stimulates immediate early response gene expression, but not proliferation, in trabecular bone cells of young rats. *Bone* 1995 ; 17 : 479–84.
- [95] Wang YH, Liu Y, Buhl K, Rowe DW. Comparison of the action of transient and continuous PTH on primary osteoblast cultures expressing differentiation stage-specific GFP. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 5–14.
- [96] Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 4577–83.
- [97] Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2355–63.
- [98] Suda T, Udagawa N, Takahashi N. Cells of bone: osteoclast generation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology*. New York, NY, USA: Academic Press; 1996. p. 87–102.
- [99] Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, 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 ; 142 : 4047–54.

[100] Onyia JE, Miles RR, Yang X, Halladay DL, Hale J, Glasebrook A, et al. In vivo demonstration that human parathyroid hormone [1-38] inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 863–71.

[101] Koh AJ, Demiralp B, Neiva KG, Hooten J, Nohutcu RM, Shim H, et al. Cells of the osteoclast lineage as mediators of the anabolic actions of parathyroid hormone in bone. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 4584–96.

[102] Sato M, Westmore M, Clendenon J, Smith S, Hannum B, Zeng GQ, et al. Three-dimensional modelling of the effects of parathyroid hormone on bone distribution in lumbar vertebrae of ovariectomized cynomolgus macaques. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 871–80.

[103] Zhang L, Takahashi HE, Inoue J, Tanizawa T, Endo N, Yamamoto et al. Effects of intermittent administration of low dose human PTH (34) on cancellous and cortical bone of lumbar vertebral bodies in adult beagles. *Bone* 1997 ; 21 : 501– 6.

[104] Mosekilde L, Sogaard CH, Danielsen CC, Torring O. The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass are also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing: a comparison study between hPTH-(1-34) and hPTH-(1-84). *Endocrinology* 1991; 129 : 421-8.

- [105] Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 1846–53.
- [106] Hodsman AB, Steer BM. Early histomorphometric changes in response to parathyroid hormone therapy in osteoporosis: evidence for de novo bone formation on quiescent cancellous surfaces. *Bone* 1993 ; 14 : 523–7.
- [107] Hock JM, Hummert JR, Boyce R, Fonseca J, Raisz LG. Resorption is not essential for the stimulation of bone growth by hPTH-(1-34) in rats vivo. *J Bone Miner Res* 1989 ; 4 : 449–58.
- [108] Zhou H, Iida-Klein A, Lu SS, Ducayen-Knowles M, Levine LR, Dempster DW, et al. Anabolic action of parathyroid hormone on cortical and cancellous bone differs between axial and appendicular skeletal sites in mice. *Bone* 2003 ; 32 : 513–20.
- [109] Qi H, Li M, Wronski TJ. A comparison of the anabolic effects of parathyroid hormone at skeletal sites with moderate and severe osteopenia aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 948–55.
- [110] Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate: a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1277–9.
- [111] Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1207-15.

[112] Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1216–26.

[113] Sato M, Vahle J, Schmidt A, Westmore M, Smith S, Rowley E, et al. Abnormal bone architecture and biomechanical properties with near-lifetime treatment of rats with PTH. *Endocrinology* 2002 ; 143 : 3230–42.

[114] Sato M, Ma YL, Hock JM, Westmore MS, Vahle J, Villanueva A, et al. Skeletal efficacy with parathyroid hormone in rats was not entirely beneficial with long-term treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 302 : 304–13.

[115] Sato M, Westmore M, Ma YL, Schmidt A, Zeng QQ, Glass EV, et al. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 623–9.

[116] Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodelling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* 2005; 20 : 1244–53.

[117] Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone [1-34]] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 539–43.

[118] Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone

mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 1150–6.

[119] Paschalis EP, Burr DB, Mendelsohn R, Hock JM, Boskey AL. Bone mineral and collagen quality in humeri of ovariectomized cynomolgus monkeys given rhPTH [1–34] for 18 months. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 769–75.

[120] Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 4644–9.

[121] Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 18–23.

[122] Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 1583–7

[123] Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 1027–34.

[124] Dore RK, Krege JH, Chen P, Glass EV, San Martin J, Miller PD. Reduction in back pain following teriparatide compared with alendronate treatment of postmenopausal women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(suppl1): S89.

- [125] Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006 ; 17 : 273–80.
- [126] Prince R, Sipos A, Hossain A et coll. Sustained fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J. Bone Miner. Res.* 2005 ; 20 : 1507–13.
- [127] Bogado CE, Mango A, Sato M, Zanchetta JR. Effects of discontinuation of teriparatide treatment on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18(suppl2) : S54 [abstract].
- [128] McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, et al. Opposite Bone Remodeling Effects of Teriparatide and Alendronate in Increasing Bone Mass. *Arch Intern Med.* 2005 ; 165 : 1762–1768
- [129] Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordaon S, Shen V, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 925–31.
- [130] Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20 : 1905–11.

[131] Ma YL, Bryant HU, Zeng Q, Schmidt A, Hoover J, Cole HW, et al. New bone formation with teriparatide [human parathyroid hormone-(1-34)] is not retarded by long-term pretreatment with alendronate, estrogen, or raloxifene in ovariectomized rats. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 2008–15.

[132] Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 745–51.

[133] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 555–65.

[134] Hodsman AB, Fraher L, Adachi J. A clinical trial of cyclical clodronate as maintenance therapy following withdrawal of parathyroid hormone, in the treatment of post-menopausal osteoporosis (abstract). *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 (suppl1) : S200.

[135] Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 283–91.

[136] Cosman F, Nieves J, Zion M, Woelfert L, Luckey M, Lindsay R. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 566–75.

[137] Cosman F, Nieves JW, Zion M, Barbuto N, Lindsay R. Effects of PTH rechallenge 1 year after the first PTH course in patients on long-term alendronate. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 (suppl1) : S21 [abstract].

[138] Iida-Klein A, Hughes C, Shou Lu S, Moreno A, Shen V, Dempster DW, et al. Effects of cyclic versus daily hPTH (1-34) regimens on bone strength in association with BMD, biochemical markers, and bone structure in mice. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 274–82.

ANNEXES

Conseils aux patients

- Le tériparatide est un médicament qui augmente la résistance des os et prévient ainsi les risques de fractures.
- Avant la première injection il est important de lire et de s'assurer de bien comprendre les instructions du manuel de l'utilisateur.
- L'injection doit être faite une fois par jour au niveau de la cuisse ou de la paroi abdominale. Il est recommandé de faire une rotation des points d'injection.
- Conservez le stylo au réfrigérateur. Ne le congelez pas.
- L'injection peut être donnée dès la sortie du stylo du réfrigérateur et il doit être remis au froid dès la fin de l'injection.
- Le stylo doit être jeté 28 jours après l'administration de la première dose, et ce, même s'il contient encore de la solution.
- La solution injectable est incolore. Ne pas injecter si la solution est colorée ou trouble.
- L'aiguille du stylo doit être changée avant chaque injection.
- Il est possible que vous ressentiez des nausées, des maux de tête, des crampes dans les jambes ainsi que des étourdissements à la suite de l'utilisation de ce médicament.
- Consultez un professionnel de la santé si les symptômes suivants surviennent et persistent: nausées, vomissements, constipation, léthargie, faiblesse musculaire. Ces symptômes peuvent signifier que votre calcium sanguin est élevé.

- Le traitement par le tériparatide doit être associé a de bonnes habitudes de vie [exercices réguliers, consommation d'alcool limitée, cesser de fumer] afin de prévenir les fractures
- A moins d'un avis contraire de votre médecin, vous devez poursuivre la prise quotidienne de vos suppléments de calcium et de vitamine D.