

# 3

## Calcitonine et hormones calciotropes

La calcitonine, hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde, agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante, mais transitoire, pour diminuer la résorption osseuse.

Les hormones calciotropes (parathormone et vitamine D) constituent un système endocrine, régulateur majeur du métabolisme du calcium et du turnover osseux. Quand le calcium est nécessaire, les glandes parathyroïdes sont stimulées pour sécréter la parathormone. Cette hormone agit sur l' $\alpha$  hydroxylase dans le rein qui synthétise la 1,25 dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)<sub>2</sub> D3, calcitriol), métabolite actif de la vitamine D qui régule l'absorption intestinale du calcium et agit sur la sécrétion de parathormone. La vitamine D a une action importante sur la différenciation des cellules osseuses in vitro, ce qui indique qu'elle pourrait être impliquée dans la régulation de la densité osseuse.

En raison de l'altération de la fonction rénale avec l'âge, les taux sériques de 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 diminuent lors du vieillissement, de même que l'absorption intestinale du calcium. Du fait de cette carence et de la diminution de la fonction rénale, l'augmentation des taux de parathormone qui survient lors du vieillissement n'est plus corrigée par l'apport de vitamine D.

Bien que des variations des taux circulants des hormones influant sur le métabolisme phosphocalcique aient été décrites depuis de nombreuses années, le rôle des récepteurs à ces hormones, qui pourrait s'avérer tout aussi déterminant dans la genèse de la perte osseuse, n'a fait l'objet que d'une ébauche.

### Calcitonine

La calcitonine est une hormone peptidique de 32 acides aminés, sécrétée par les cellules C (para-folliculaires) de la thyroïde. C'est la seule hormone qui agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante, mais tran-

sitoire, pour diminuer la résorption osseuse. Elle diminue le calcium sérique *in vivo*. En raison de ces actions, la calcitonine est considérée comme un antagoniste physiologique de la PTH. Cependant, le rôle précis de la calcitonine endogène sur le métabolisme de l'os n'est pas clairement établi.

Le rôle de la calcitonine, est discuté dans le cadre du développement de l'ostéoporose (Mc Dermott, 1987). Si son taux demeure moins élevé chez la femme que chez l'homme, la plupart des études ne trouvent cependant pas d'effet de l'âge sur la sécrétion basale de calcitonine, ni sur la réponse au calcium. Pour certains auteurs, la carence œstrogénique s'accompagnerait d'une diminution de la réserve en calcitonine. Cependant, la comparaison entre des femmes ménopausées ayant une ostéoporose et des femmes ménopausées de même âge ne présentant pas d'ostéoporose ne révèle aucune carence en calcitonine (Prince, 1989). Pour la plupart des auteurs, les situations de carence dues à une thyroïdectomie ne sont d'ailleurs pas associées à une ostéoporose.

Il existe donc une controverse quant à la diminution des taux de calcitonine liée à la carence en œstrogènes et encore plus, au vieillissement. Les études réalisées tant chez l'homme que chez l'animal ne permettent pas d'affirmer que la calcitonine endogène exerce une action protectrice vis-à-vis de l'os. Enfin, récemment, Yamamoto et coll. (1995) ont montré chez le rat que, en présence d'une administration de PTH, la calcitonine avait un effet protecteur sur l'os trabéculaire.

Des récepteurs aux œstrogènes sont présents sur les cellules C de la thyroïde. La synthèse des récepteurs à la calcitonine au cours de la différenciation des ostéoclastes est régulée par la calcitonine elle-même (Takahashi et coll. 1995). Ce phénomène pourrait expliquer l'efficacité transitoire de la calcitonine constatée dans les essais cliniques.

## Vitamine D

La présence de récepteurs de la 1,25 dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ou calcitriol) (*Vitamin D Receptors* ou VDR) sur les ostéoblastes et les précurseurs des ostéoclastes suggère que ce métabolite actif de la vitamine agit directement sur l'os. Il se lie à des récepteurs spécifiques sur les ostéoblastes et exerce des effets génomiques sur la synthèse de collagène de type I, l'activité phosphatase alcaline et la synthèse des protéines non collagéniques, telles que l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la fibronectine. Cependant, les effets de ce métabolite varient selon le degré de différenciation des ostéoblastes, ce qui lui confère un rôle modulateur vis-à-vis de l'activité de ces derniers.

De plus, il a récemment été montré que le calcitriol a des effets membranaires non génomiques faisant intervenir le calcium intracellulaire. Cette hormone modifie également le métabolisme des phospholipides membranaires des ostéoblastes, mécanisme qui pourrait être impliqué dans le processus de calcification de la matrice osseuse.

Lorsqu'il existe une carence en vitamine D, les taux de tous ses métabolites, notamment les taux de 25(OH) D et de 24, 25(OH)<sub>2</sub> D diminuent. Cependant, en présence d'anomalies nettes de la minéralisation, le taux de calcitriol, quoique faible, demeure normal.

En réponse aux hormones calciotropes, les ostéoblastes libèrent des cytokines qui activent les ostéoclastes (Suda, 1992). Il est connu que l'IGF-I stimule la formation osseuse *in vitro* et *in vivo*. Plusieurs études ont montré que la vitamine D renforce l'action de l'IGF-I en augmentant les récepteurs de l'IGF-I (Kurose et coll., 1990). Le calcitriol stimule la différenciation des ostéoblastes, mais pourrait avoir un effet délétère à long terme par inhibition des stades finaux de la formation osseuse. En plus du rôle joué par le calcitriol, il convient d'envisager la notion de résistance des tissus et donc le rôle des récepteurs VDR.

*In vitro*, en cultures d'organes, le calcitriol induit une résorption osseuse se traduisant par une augmentation des ostéoclastes et de leur activité, alors qu'il n'existe pas de récepteurs VDR sur les ostéoclastes. *In vivo*, cette action sur les ostéoclastes n'est pas démontrée. En effet, la carence en vitamine D entraîne un trouble de la minéralisation et l'excès de calcitriol ne conduit pas *in vivo* à une augmentation de la résorption osseuse, mais à une accumulation d'os ostéoïde accompagnée d'une déplétion en ostéoclastes (Gallagher, 1986).

## Parathormone

La parathormone (PTH) est connue pour son action catabolique sur l'os. Depuis plusieurs années, un effet anabolique a été démontré indépendamment de la sécrétion de calcitonine. Le mécanisme par lequel la PTH augmente la masse osseuse reste à élucider. Pour certains, cet effet anabolique impliquerait la stimulation de la synthèse de facteurs de croissance comme l'IGF-I (Canalis et coll., 1989).

Les fragments 10-15 et 24-34 de la PTH sont impliqués dans la liaison de cette hormone à son récepteur et la région 28-34 augmente la prolifération des ostéoblastes *via* l'activation de la protéine kinase C membranaire. La PTH influence la synthèse du récepteur du calcitriol *via* l'activation de la protéine kinase A dans les cellules osseuses.

Lorsqu'il y a carence œstrogénique, la résorption osseuse est accrue. Elle s'accompagne d'une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium,

cependant le taux de PTH demeure inchangé. Ceci est cohérent avec le fait que la perte osseuse est une conséquence et non une cause des changements de taux de PTH. Certains paramètres, comme la consommation de tabac et de café, entraînent une diminution du taux de PTH (Landin-Wilhemsen et coll., 1995). Avec le vieillissement, la balance calcique négative est responsable d'une augmentation du taux de PTH. Une comparaison du système endocrine PTH-vitamine D, effectuée chez les femmes blanches et noires de même statut socio-économique et nutritionnel, n'a pas mis en évidence de différence dans les taux de calcium sérique, de 25(OH) D et de PTH (Meier et coll., 1991)

De nombreuses études ont tenté de démontrer un effet thérapeutique de la PTH. Lorsqu'elle est administrée à petites doses et de manière intermittente, la PTH a un effet mitogène *in vitro* sur les ostéoblastes (Tam et coll., 1982 ; Dempster et coll., 1993). *In vivo* et en administration intermittente, elle a un effet anabolique. En revanche, en administration continue, elle a un effet délétère, proche de celui observé au cours d'une hyperparathyroïdie. Chez l'homme, le gain de masse trabéculaire s'accompagne d'une augmentation de la porosité corticale qui semble corrigée par l'administration conjuguée d'œstrogènes (Reeve et coll., 1991).

## Conséquences pour l'ostéoporose

L'ostéoporose n'est pas une maladie résultant d'un déficit en vitamine D. Cependant, une insuffisance en vitamine D peut être associée avec les effets d'autres facteurs endocriniens. En dehors des grands déficits vitaminocalciques responsables de l'ostéomalacie, des déficiences modérées en vitamine D sont en effet responsables d'une diminution de l'absorption digestive du calcium et d'une hyperparathyroïdie modérée. Les études faisant état de variations du contenu minéral osseux et des hormones calciotropes en fonction des saisons (Krall et coll., 1989 ; Lukert et coll., 1992), et donc en fonction du stock en vitamine D, suggèrent que la déficience en vitamine D n'est pas sans effet sur l'os. Ces carences modérées ne sont pas propres aux personnes âgées et institutionnalisées (Lips et coll., 1988) puisque l'on retrouve des carences en calcium importantes ainsi que des carences en vitamine D dans des populations plus jeunes. Par contre, dans la population âgée institutionnalisée, la fréquence de l'insuffisance en vitamine D est plus grande. Ainsi, une étude portant sur une population de 539 femmes en post-ménopause, mais âgées de moins de 65 ans, a permis de mettre en évidence chez 49 femmes l'existence d'une corrélation entre une masse osseuse basse et la carence en vitamine D (Villaréal et coll., 1991).

A la ménopause, la carence en œstrogènes est responsable d'un accroissement de la résorption osseuse, d'une diminution de la réabsorption

tubulaire du calcium et d'une diminution du phosphore. Le taux de PTH est inchangé, mais il existe une modification de la sensibilité à la PTH avec, en particulier, une réduction de la fréquence de l'amplitude des pulses de PTH (Harms et coll., 1994). Le suivi de populations en pré-ménopause, puis post-ménopause, a permis de constater une diminution des taux de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , métabolite actif de la vitamine D, essentiellement chez les femmes ayant eu une ovariectomie (Gennari et coll., 1990) ou chez les femmes traitées par inhibiteur de la LH-RH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) (Hartwell et coll., 1990). Chez ces femmes, ce déficit s'accompagne également d'une résistance au  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ . Par ailleurs, l'apport d'œstrogènes provoque une augmentation du  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  accompagnée d'une augmentation du phosphore, sans modification du taux de PTH.

Chez les femmes ayant une carence en œstrogènes, on a pu identifier un sous-groupe présentant la masse osseuse plus basse qui, simultanément, montre des taux élevés à la fois en PTH et en  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  (Gallagher et coll., 1980). Certaines femmes ont donc une double carence, en calcium et en vitamine D, ce qui peut modifier leur profil biologique de base.

La réponse à l'apport en œstrogènes dépend également du taux de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ . Cette observation est à rapprocher d'autres données montrant que, malgré un apport en œstrogènes à doses connues comme conservatrices pour l'os, certaines patientes présentent une perte osseuse atteignant 5 à 20 %. S'agit-il d'une résistance aux œstrogènes, d'un manque de compliance ou d'une interférence des œstrogènes avec d'autres facteurs de risque, tels le tabagisme ou des apports vitamino-calciques insuffisants ?

En post-ménopause, si le calcium et la vitamine D ne peuvent remplacer l'œstrogénothérapie, le contrôle d'apports suffisants constitue cependant un élément nécessaire à une bonne réponse osseuse.

Les patients ayant une ostéoporose sont plus sensibles à la PTH, et sont donc plus vulnérables vis-à-vis de régimes pauvres en calcium, ce qui expliquerait la relative efficacité des traitements par le calcium et la vitamine D (Kotowicz et coll., 1990). D'une étude à l'autre, les taux de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  sont très différents. En revanche, la réponse de la  $1-\alpha$  hydroxylase à certains stimuli serait modifiée. Ainsi, chez certains patients, on a pu mettre en évidence une réponse inadaptée de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  au phosphore.

Le fait que les carences vitamino-calciques et les effets des autres facteurs de risque (carence en œstrogènes) soient intriqués peut expliquer l'hétérogénéité des réponses thérapeutiques dans les populations en post-ménopause tardive.

Par ailleurs, du fait d'une action directe des bisphosphonates sur la réabsorption tubulaire des phosphates responsables d'une hyperphosphatémie et du fait de l'apparition d'une hypocalcémie liée à une élévation

initiale de la PTH, on peut se demander quel serait l'effet des bisphosphonates dans une population présentant simultanément une carence en calcium et une carence en vitamine D.

L'ampleur de l'insuffisance en vitamine D est attestée par le ralentissement de l'activité de la parathyroïde observé dans les populations recevant un apport en vitamine D. L'apport supplémentaire s'avère en effet efficace chez les sujets institutionnalisés chez lesquels l'activité de la parathyroïde est ralentie (Chapuy et coll., 1992). En revanche, elle se révèle inefficace chez des patientes ambulatoires chez lesquelles on ne note pas de variation des taux de PTH (Lips, 1994).

#### BIBLIOGRAPHIE

BIKLE D. Role of vitamine D, its metabolites and analogs in the management of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994, **20** : 759-775

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** : 60-65

CHAPUY MC, ARLOT ME, DUBOEU F, BRUN J, CROUZET B, ARNAUD S, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1637-1642

DEMPSTER DW, COSMAN F, PARIEN M, SHEN V, LINDSAY R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. [Published erratum appears in *Endocr Rev* 1994, **15** : 261]. *Endocr Rev* 1993, **14** : 690-709

GALLAGHER JC, RIGGS BL, JERPAK CM, ARNAUD CD. The effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and osteoporotic women. *J Lab Clin Med* 1980, **95** : 373-385

GALLAGHER JA, BENETON M, HARVEY L, LAWSON DE. Response of rachitic rat bones to 1.25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> : biphasic effects on mineralization and lack of effect on bone resorption. *Endocrinology* 1986, **119** : 1603-1609

GENNARI C, AGNUSDEI, NARDI P, CIVITELLI R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1.25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 1288-1293

HARMS HM, NEUBAUER O, KAYSER C, WÜSTERMANN PR, HORN R, BROSA U, SCHLINKE E, KÜLPMANN WR VON ZUR MÜHLEN A. Pulse Amplitude and Frequency Modulation of Parathyroid Hormone in Early Postmenopausal Women before and on Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 48-52

HARTWELL D, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 127-132

- KOTOWICZ MA, MELTON LJ, CEDEL SL, O'FALLON WM, RIGGS BL. Effect of age on variables relating to calcium and phosphorus metabolism in women. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 345-352
- KRALL EA, SAHYOUN N, TANNENBAUM S, DALLAL GE, DAWSON-HUGHES B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1777-1783
- KUROSE H, YAMAOKA K, NAKAJIMA S, SEINO Y. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) increases insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors in clonal osteoblastic cells. Study on interaction of IGF-I and 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Endocrinology* 1990, **126** : 2088-2094
- LANDIN-WILHELMSSEN K, WILHELMSSEN L, LAPPAS G, ROSEN T, LINDSTEDT G, LUNDBERG PA, WILSKE J, BENGTTSSON BA. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women : relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1995, **56** : 104-108
- LINDSAY R. Why do oestrogens prevent bone loss ? [Review]. *Baillieres Clin Obst Gynecol* 1991, **5** : 837-852
- LIPS P, WIERSINGA A, VAN GINKEL FC, JONGEN MJ, NETELENBOS JC, HACKENG WH, DELMAS PD, VAN DER VIJGH WJ. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, **67** : 644-650
- LIPS P. The effect of vitamin D supplementation on the incidence of hip fractures in elderly people. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : S 148
- LUKERT B, HIGGINS J, STOSKOPF M. Menopausal bone loss is partially regulated by dietary intake of vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 173-179
- MCDERMOTT MT, KIDD GS. The role of calcitonin in the development and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 1987, **8** : 377-390
- MEIER DE, LUCKEY MM, WALLENSTEIN S, CLEMENS TL, ORWOLL ES, WASLIEN CI. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women : association with racial differences in Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72** : 703-710
- PRINCE RL, DICK IM, PRICE RI. Plasma calcitonin levels are not lower than normal in osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **68** : 684-687
- RIGGS BL, O'FALLON WM, LANE A, HODGSON SF, WAHNER HW, MUHS J, CHAO E, MELTON LJ. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women : extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 265-275
- REEVE J, BRADBEER JN, ARLLOT M, DAVIES UM, GREEN JR, HAMPTON L, EDOUARD C, HESP R, HULME P, ASHBY JP et coll. hPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy : biochemical, kinetic and histological responses. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 162-170
- SUDA T, TAKAHASHI N, MARTIN TJ. Modulation of osteoclast differentiation [published erratum appears in *Endocr Rev* 1992, **13** : 191]. *Endocr Rev* 1992, **13** : 66-80
- TAKAHASHI S, GOLDRING S, KATZ M, HILSENBECK S, WILLIAMS R, ROODMAN GD. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest* 1995, **95** : 167-171
- TAM CS, HEERSCHE JN, MURRAY TM, PARSONS JA. Parathyroid hormone stimulates bone apposition rate independently of its resorptive action : differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982, **110** : 506-512

VILLAREAL DT, CIVITELLI R, CHINES A, AVIOLI LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72** : 628-634

YAMAMOTO M, SEEDOR JG, RODAN GA, BALENA R. Endogenous calcitonin attenuates parathyroid hormone-induced cancellous bone loss in the rat. *Endocrinology* 1995, **136** : 788-795