

# Systemes endocriniens:

## 7. Metabolisme phospho-calcique

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

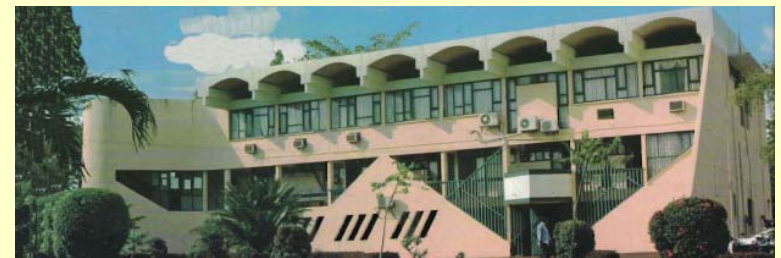
Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique

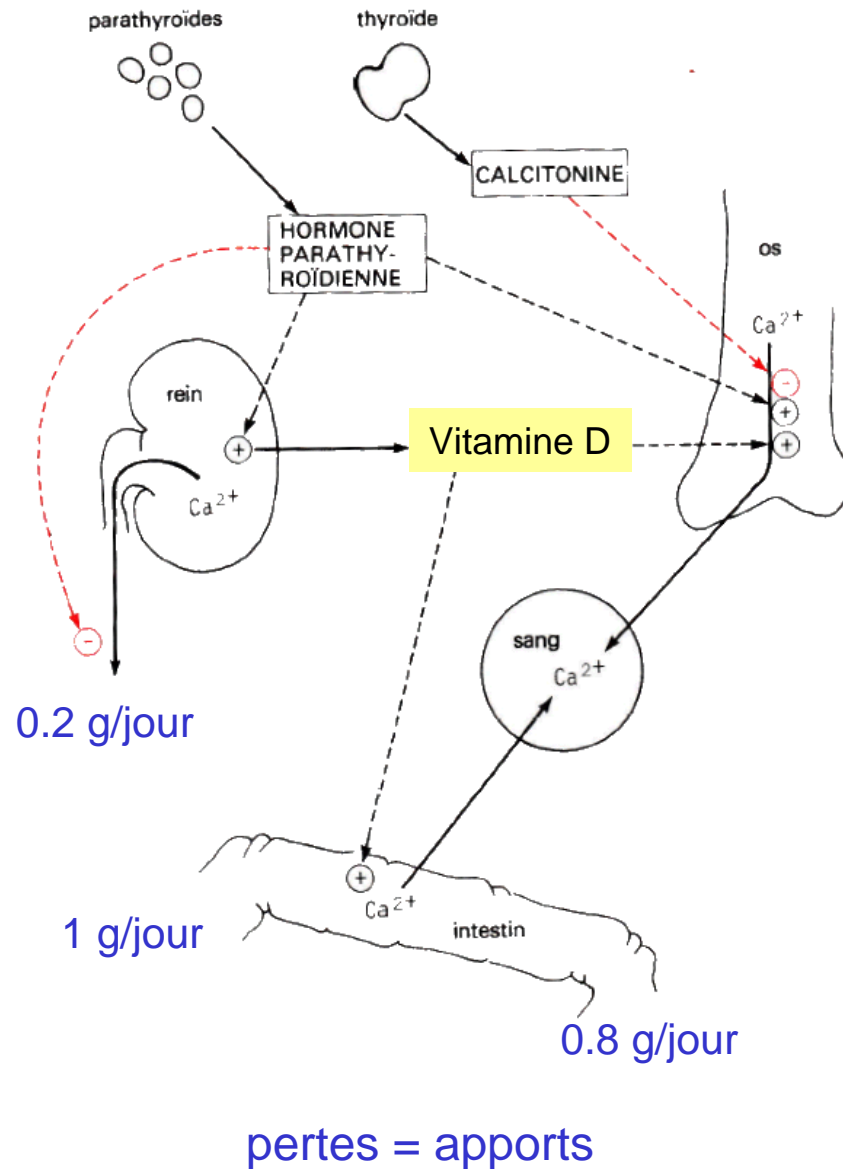


Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



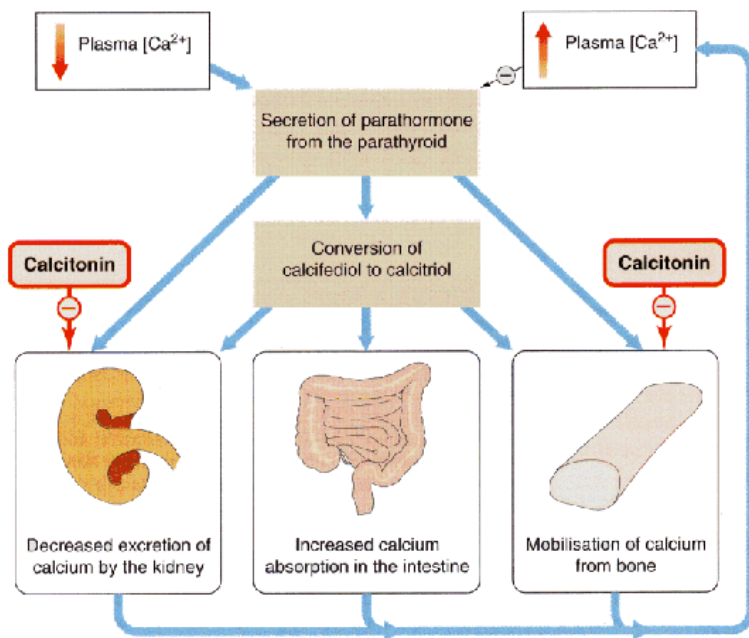
Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. J.C. Jonas (avec ajouts et avec l'aide du Prof. Van Bambeke)

# Equilibre phospho-calcique chez l'adulte



# Contrôle hormonal de l'homéostasie phospho-calcique

hormone	Effet sur Ca <sup>2+</sup>			résultat	
	résorpt. osseuse	absorpt. intestinale	excrétion rénale	calcémie	Ca total
calcitonine	↘			↘	=
Vit D	↗	↗	(↘)	↗	↗
PTH	↗	↗	↘	↗	↗
T3	↗			↗ si hyperthyroïdie	
Glucocort. aigu	↘	↘		↘	
Glucocort. chronique	↗			↘	
oestrogènes	↘			prévient ostéoporose	
GH		↘		↘	

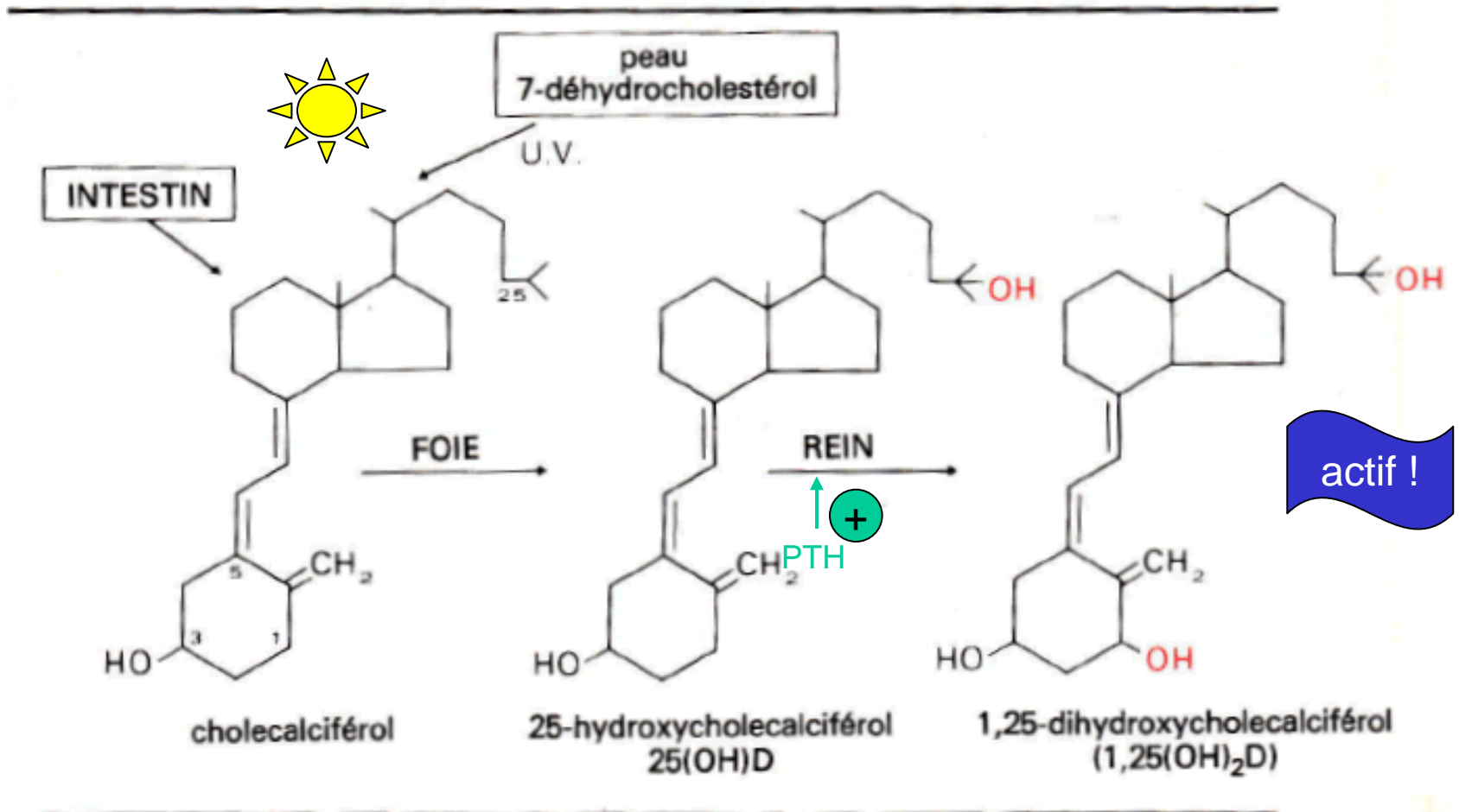


**Fig. 30.3** The main factors involved in maintaining the concentration of calcium in the plasma. Calcifediol and calcitriol are metabolites of vitamin D<sub>3</sub> and constitute the 'hormones' 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, respectively. Endogenous calcitonin, secreted by the thyroid, inhibits Ca<sup>2+</sup> mobilisation from bone and decreases its resorption in the kidney, thus reducing blood Ca<sup>2+</sup> concentrations. Calcitonin is also used therapeutically in osteoporosis.

# Hypercalcémie et hypocalcémie

	hypercalcémie	hypocalcémie
symptômes	Troubles du rythme cardiaque	Neuromusculaires (crampes, tétanies, laryngospasme)
étiologies	Hyper parathyroïdie Intoxication vit D Immobilisation prolongée Thyrotoxicose Cancers sarcoïdose	Hypo parathyroïdie Déficit en vit D Malabsorption Insuffisance rénale
traitement	sausal symptomatique	- Calcium IV (gluconate) / PO (carbonate) - Diminuer $\text{PO}_4^{3-}$ : anti-acides complexant $\text{PO}_4^{3-}$ alimentaire: $\text{Al}(\text{OH})_3$

# Métabolisme de la vitamine D



# vitamine D

## Pharmacodynamie

action à faible dose via récepteur nucléaire (1000 UI = 25 µg)

- intestin: ↑ synthèse transporteur de  $\text{Ca}^{2+}$
  - os: ↑ résorption osseuse
  - rein: faible ↑ de la résorption du  $\text{Ca}^{2+}$
- ⇒ ↑ calcémie et phosphatémie et capital calcique de l'organisme

## Indications

- rachitisme: prévention 400 UI/j; traitement 4000 UI/j
- malabsorption intestinale
- hypocalcémie (hypoparathyroïdie, insuffisance rénale)
- ostéoporose 800 UI/j en association avec 1-1.5 g  $\text{CaCO}_3$

## Effets secondaires

- hypercalcémie
- troubles gastro-intestinaux
- stupor

# calcitonine

- Peptide de 32 acides aminés produit par les cellules C parafolliculaires thyroïdiennes
- **Calcitonine de saumon synthétique (salcatonine)** : différente pour 13 AA, mais 20 x plus puissante que la calcitonine humaine chez l'homme

## Pharmacodynamie

- liaison à GPCR type Gs (récepteur couplé aux protéines GS)
- inhibition de la fonction des ostéoclastes, et donc de la résorption osseuse
- diminution de la calcémie et phosphorémie

## Pharmacocinétique

- T1/2 de 30 à 60 minutes pour salcatonine
- formes injectables IM, IV – SC à 50 ou 100 UI/mL

## Indications

- perte osseuse aiguë lors d'une immobilisation soudaine (2 à 4 sem maximum)
- forme évolutive de la maladie de Paget (max. 3 mois, préférer les biphosphonates)
- traitement aigu de l'hypercalcémie grave d'origine tumorale (métastases ostéolytiques)
- **traitement de l'ostéoporose : indication abandonnée en 2012**

## Effets secondaires

- rougeurs, nausées, vomissements
- hypocalcémie, tétanie (très rarement)
- production d'anticorps anti-calcitonine de saumon, résistance aux effets de l'hormone
- augmentation légère (de 0,7 à 2,4%) du risque de cancer de divers types

# parathormone

- Peptide de 84 acides aminés dérivé d'un propeptide de 115 acides aminés; fragment 1-34 actif produit par les cellules C parafolliculaires thyroïdiennes
- **Tériparatide** : PTH 1-34 recombinante en administration intermittente; 1 injection (20 µg) par jour

## Pharmacodynamie

- via AMPc : hypercalcémie et hypophosphatémie)
- rein: ↑ résorption de calcium, excrétion de  $\text{PO}_4^{3-}$  et hydrolyse vit D3
- os: ↑ nombre et activité des ostéoclastes
- intestin: ↑ absorption de Calcium et sécrétion de gastrine

## Pharmacocinétique

- T1/2 de 5 minutes, sécrétion stimulée par hypocalcémie

## Indications

ostéoporose post-ménopausique sévère  
(stimule la synthèse osseuse, inhibe ostéoclastes)

## Effets secondaires

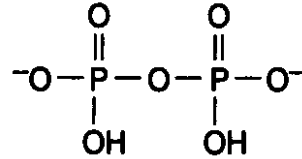
Risque d'ostéosarcome ? (observés chez le rat après traitement prolongé)



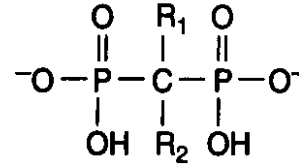
# bisphosphonates

Analogues  
non hydrolysables  
du pyrophosphate

pyrophosphate



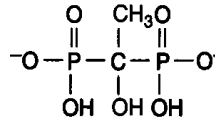
bisphosphonate



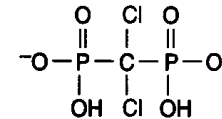
« P-C-P » lie le calcium  
⇒ Tropisme osseux  
et ostéoblastique

**1<sup>ère</sup> génération:** chaîne latérale non azotée ⇒ apoptose des ostéoclastes

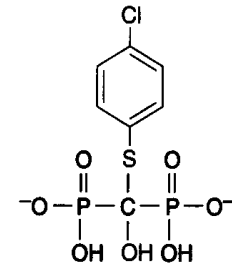
etidronate



clodronate

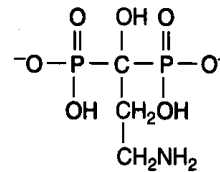


tiludronate

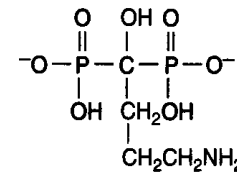


**2<sup>ème</sup> génération:** chaîne latérale aminée ⇒ inhibition de la prénylation des protéines G (ras);  
10-100 x plus actifs

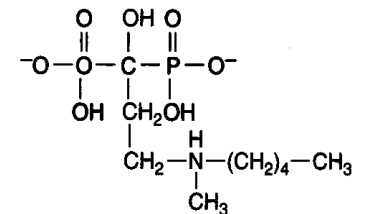
pamidronate



alendronate

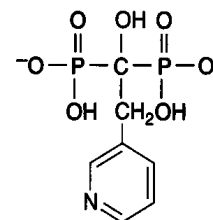


ibandronate

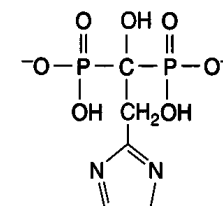


**3<sup>ème</sup> génération :** chaîne latérale = cycle azoté ; 10000 x plus actifs

risedronate



zoledronate



# bisphosphonates

## Pharmacodynamie :

incorporation dans la matrice osseuse et absorption par les ostéoclastes

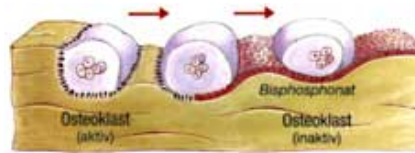
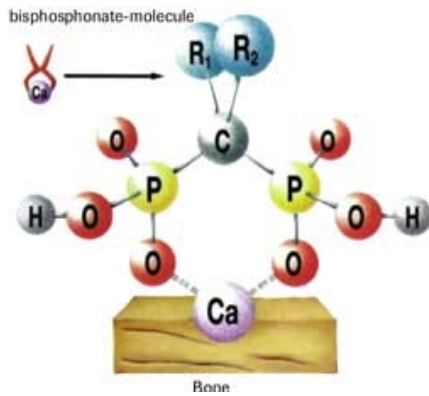
=> Inhibition de l'activité des ostéoclastes

=> Inhibition du remodelage osseux

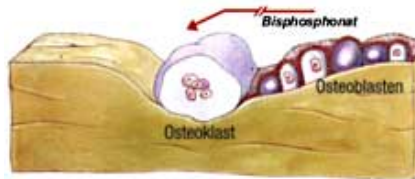
=> Diminution de la perte de masse osseuse par rapport aux sujets non traités

=> Augmentation de la Densité Minérale Osseuse

=> Réduction du risque de fractures vertébrales et non-vertébrales



1. Direct inhibition of osteoclasts when they take up bisphosphonate present on bone.

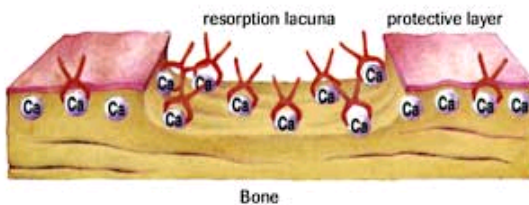


2. Indirect inhibition of osteoclasts via reduction of osteoclast-stimulating activity of osteoblasts.



3. Reduction of number of osteoclasts by influence on their recruitment or life-span.

Strong binding to bone due to high affinity for calcium-phosphate



# bisphosphonates

## Pharmacocinétique

- mauvaise biodisponibilité orale : prise à jeun avec un grand verre d'eau plate, ne pas manger pendant 30 min
- prise à distance des suppléments de Calcium et des cations en général
- formule hebdomadaire disponible (meilleure compliance)

## Indications

- maladie de Paget : ostéite déformante due à une activité ostéoclastiques exagérée avec douleurs par compression nerveuse, arthrose, fractures
- hypercalcémie tumorale (métastases osseuses) : zolédronate parentéral
- ostéoporose post-ménopausique : alendronate
- ostéoporose de la corticothérapie prolongée (plus de 3 mois) : prévention/traitement

## Effets secondaires

- alendronate : diarrhée, ulcère oesophagien => prise debout avec un grand verre d'eau plate; attendre 1h avant de se coucher
- risque accru de cancer de l'œsophage surtt si œsophage de Barrett et ttt prolongé?
- etidronate : augmentation du risque de fracture osseuse si traitement prolongé

## Interactions médicamenteuses

Complexation avec les cations => résorption réduite; séparer les prises

# rénilate de strontium

## Pharmacodynamie

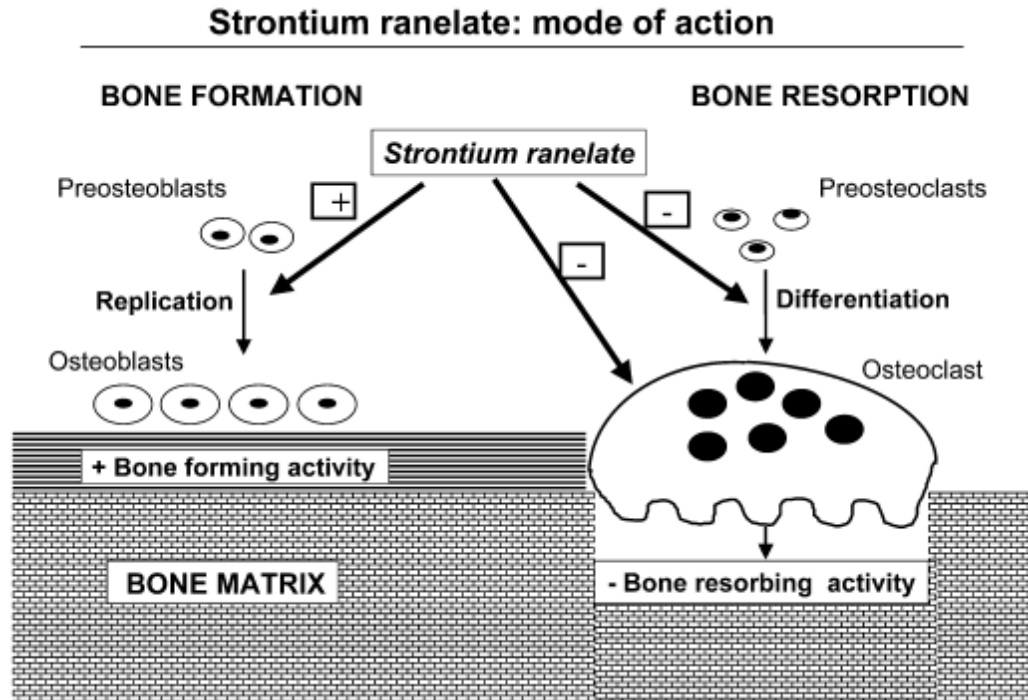
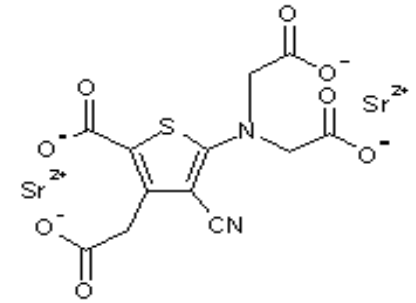
Le  $\text{Sr}^{2+}$  est incorporé à la surface de la matrice osseuse sans altérer la morphologie et la minéralisation osseuses.

=> Freine la résorption osseuse

Stimule la formation osseuse

Effets : ↑ Densité Minérale Osseuse

↓ risque de fractures vertébrales et non-vertébrales



# rénilate de strontium

## Indications :

ostéoporose post-ménopausique

## Posologie :

p.o. 2g/j, administration à distance des suppléments de Ca et Vit D.

## Effets secondaires :

- augmentation inexplicquée du risque thrombo-embolique veineux
- syndrome de Lyell (D.R.E.S.S.) :  
avertir le patient de consulter  
en cas de rougeur de la peau



## Interactions médicamenteuses :

diminution de résorption des quinolones et tétracyclines

## Contre-indication :

insuffisance rénale SEVERE

# Denosumab

Anticorps monoclonal humain (IgG2)  
dirigé contre RANK ligand  
(analogue de l'ostéoprotégérine)

## Pharmacodynamie :

bloque l'activation des ostéoclastes  
par les ostéoblastes en empêchant  
l'interaction RANK-RANKL

=> Freine la résorption osseuse

## Effets :

↑ Densité Minérale Osseuse

↓ risque de fractures vertébrales et non-vertébrales

## Indications :

- ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture
- ostéoporose chez les hommes traités par castration chimique (cancer de la prostate hormono-dépendant)

**Posologie** : 60 mg en injection sous-cutanée 2x par an.

## Effets secondaires :

- troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, infections
- rarement: hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire

