

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

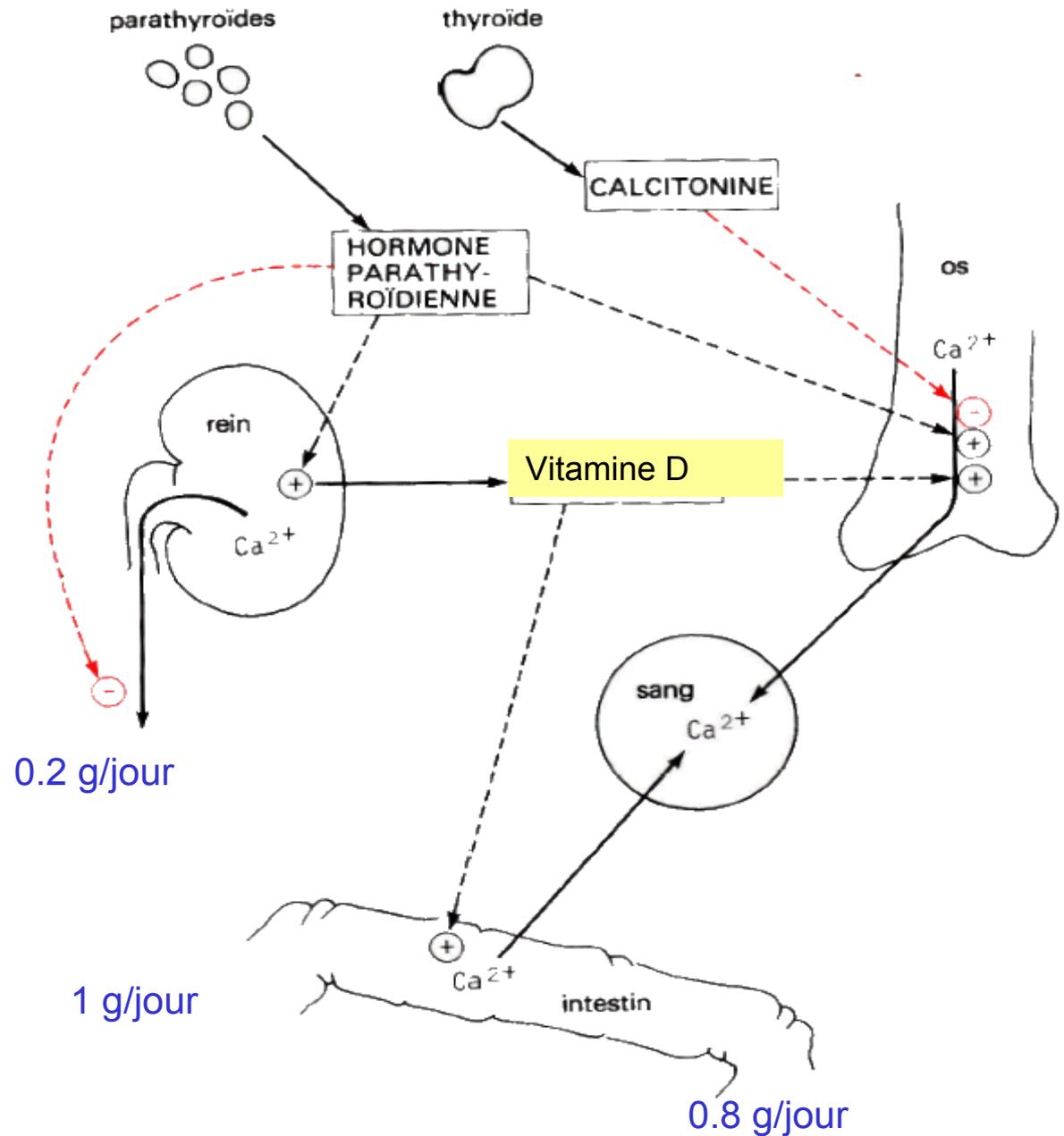


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



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



perles = apports

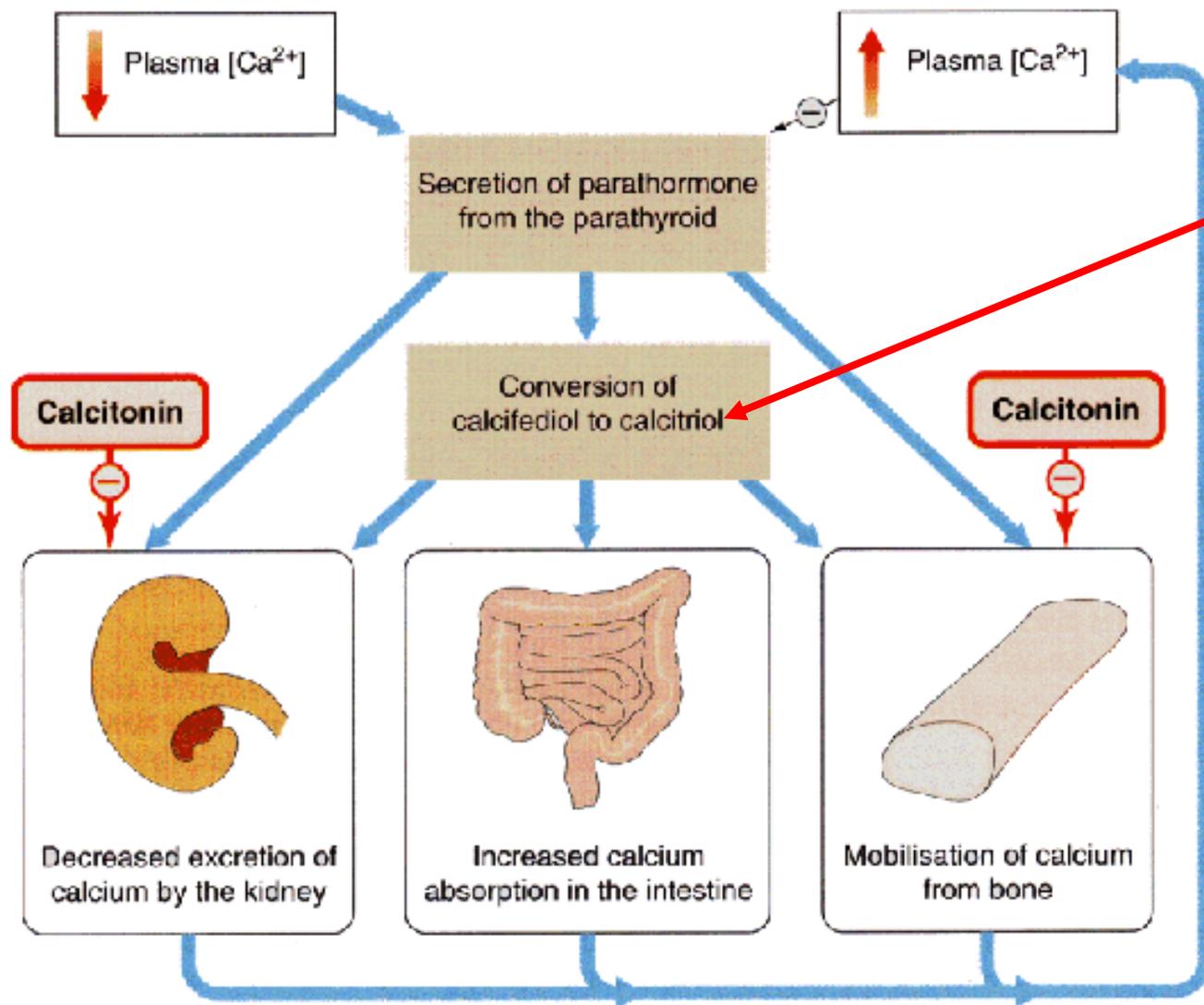
Contrôle hormonal de l'homéostasie phospho-calcique

hormone	Effet sur Ca ²⁺			résultat	
	résorption osseuse (*)	absorption intestinale (**)	excrétion rénale	calcémie	Ca total
calcitonine	↘			↘	=
Vit D	↗	↗	(↘)	↗	↗
PTH	↗	↗	↘	↗	↗
T3	↗			↗ si hyperthyroïdie	
Glucocorticoïdes (aigu)	↘	↘		↘	
Glucocorticoïdes (chron.)	↗			↘	
oestrogènes	↘			prévient ostéoporose	
GH		↘		↘	

* perte de Ca⁺⁺ par l'os

** gain de Ca⁺⁺ à partir de l'alimentation

Contrôle hormonal de l'homéostasie phospho-calcique



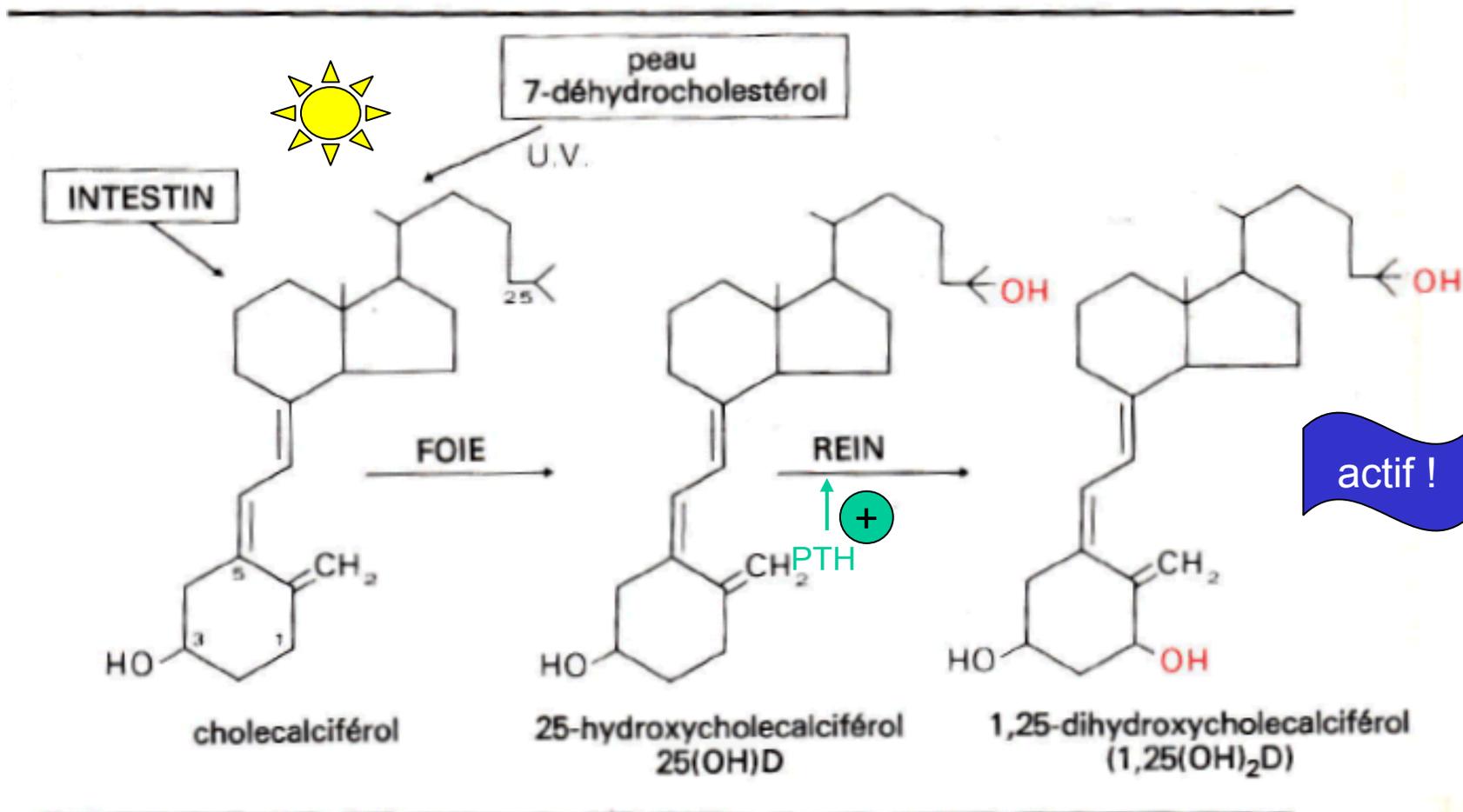
1,25-hydroxyvitamine D3

Fig. 30.3 The main factors involved in maintaining the concentration of calcium in the plasma. Calcifediol and calcitriol are metabolites of vitamin D₃ and constitute the 'hormones' 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-hydroxyvitamin D₃, respectively. Endogenous calcitonin, secreted by the thyroid, inhibits Ca²⁺ mobilisation from bone and decreases its resorption in the kidney, thus reducing blood Ca²⁺ concentrations. Calcitonin is also used therapeutically in osteoporosis.

Hypercalcémie et hypocalcémie

	hypercalcémie	hypocalcémie
symptômes	Troubles du rythme cardiaque	Neuromusculaires (crampes, tétanies, laryngospasme)
étiologies	Hyperparathyroïdie Intoxication vit D Immobilisation prolongée Thyrotoxicose Cancers sarcoïdose	Hypoparathyroïdie Déficit en vit D Malabsorption Insuffisance rénale
traitement	sausal symptomatique	- Calcium IV (gluconate) / PO (carbonate) - Diminuer PO_4^{3-} : anti-acides complexant 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 Ca^{2+}
 - os: ↑ résorption osseuse
 - rein: faible ↑ de la résorption du 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 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 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 et inhibe ostéoclastes [**effet paradoxal si administration intermittente**])

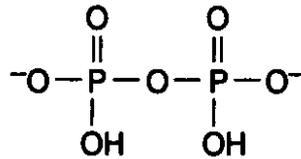
Effets secondaires

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

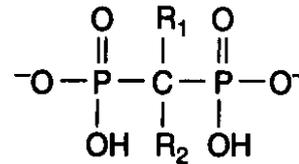
bisphosphonates

Analogues
non hydrolysables
du pyrophosphate

pyrophosphate



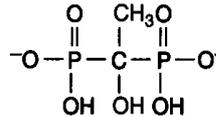
bisphosphonate



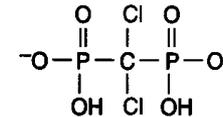
« P-C-P » lie le calcium
⇒ Tropisme osseux
et ostéoblastique

1^{ère} génération: chaîne latérale non azotée ⇒ apoptose des ostéoclastes

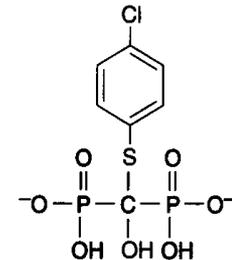
etidronate



clodronate

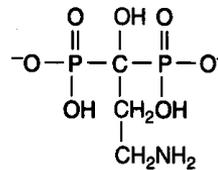


tiludronate

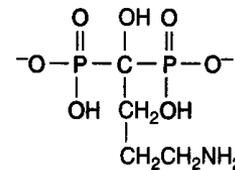


2^{ème} génération: chaîne latérale aminée ⇒ inhibition de la prénylation des protéines G (ras);
10-100 x plus actifs

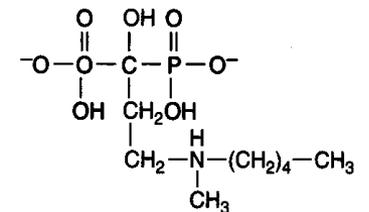
pamidronate



alendronate

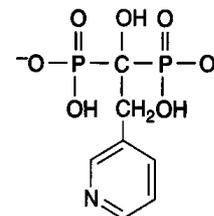


ibandronate

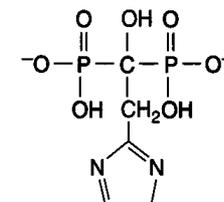


3^{ème} génération : chaîne latérale = cycle azoté ; 10000 x plus actifs

risedronate



zoledronate



bisphosphonates

Pharmacodynamie :

incorporation dans la matrice osseuse et absorption par les ostéoclastes

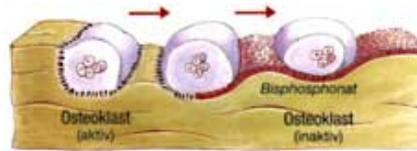
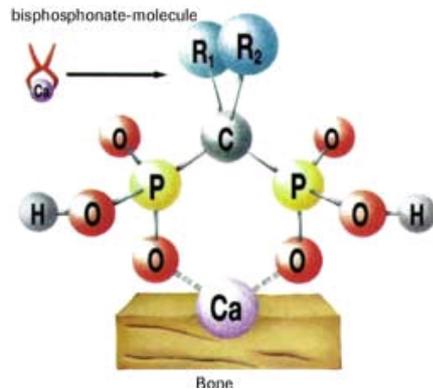
=> Inhibition de l'activité des ostéoclastes

=> Inhibition du remodelage osseux

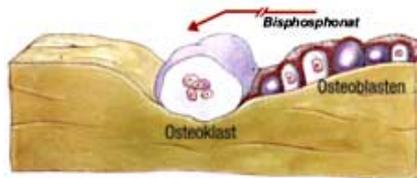
=> Diminution de la perte de masse osseuse par rapport aux sujets non traités

=> 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.

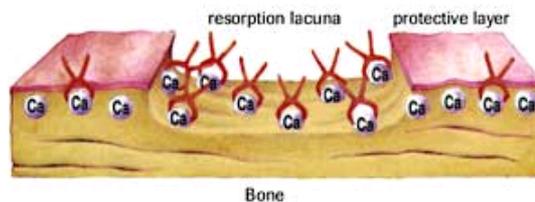


2. Indirect inhibition of osteoclasts via reduction of osteoclast-stimulating activity of osteoblasts.



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

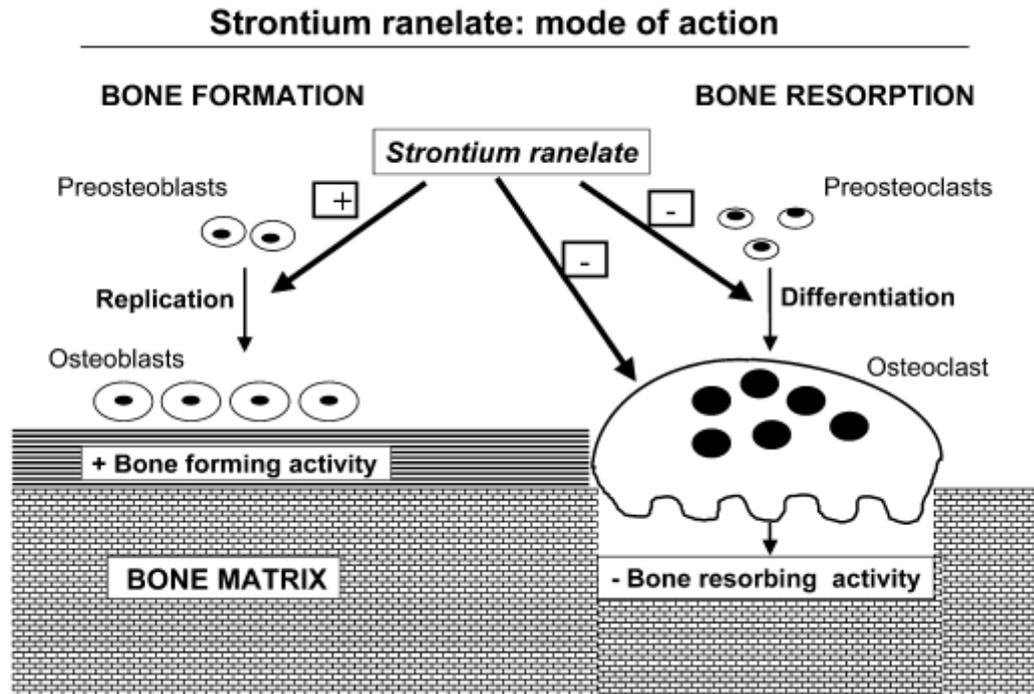
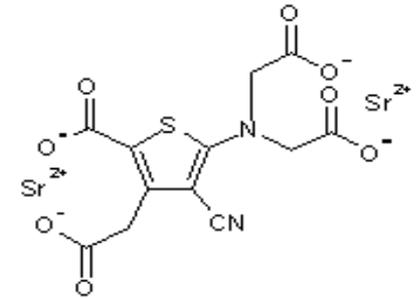
Le Sr^{2+} est incorporé à la surface de la matrice osseuse sans altérer la morphologie et la minéralisation osseuses.

=> 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

