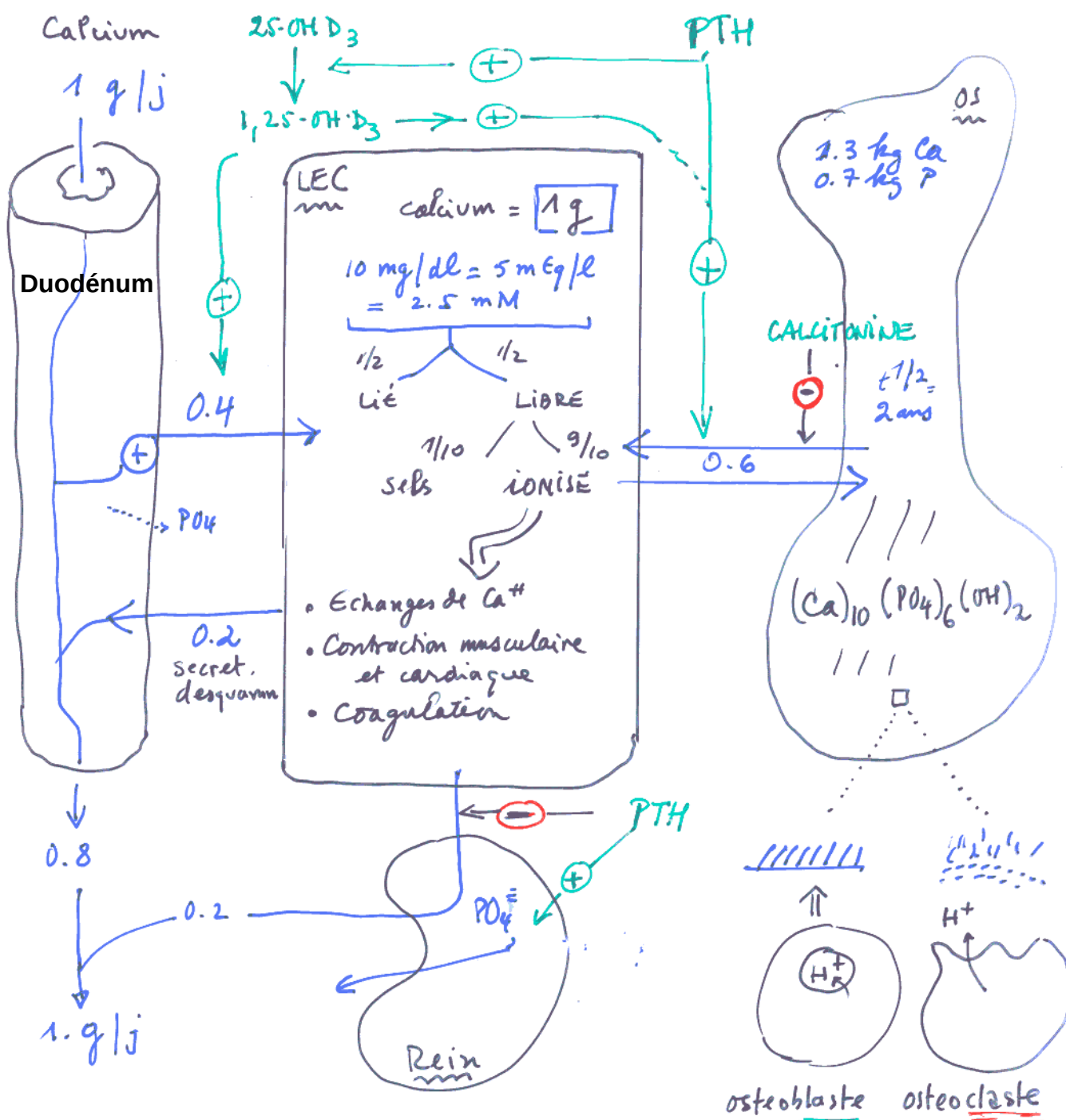


Equilibre phosphocalcique chez l'adulte

INTRODUCTION

hyperventilé
↓
alcalose
↓
Tétanie

$$Ca^{++} libre \approx \frac{1}{2} \frac{[Ca_{TOT}^{++}][Mg^{++}][H^{+}]}{[HCO_3^{-}][HPO_4^{=}]}$$



Contrôle hormonal de l'homéostasie phosphocalcique

HORMONE	EFFET sur Ca^{++}			Résultat	
	Résorption osseuse	Absorption intestinale	Excrétion rénale	Calcémie	Ca total
Calcitonine	↓			↓	=
Vit. D	↑	↑	(↓)	↑	↑
PTH	↑	↑	↓	↑	↑
T ₃	↑			↑ si hyperthyroïdie	
Glucocortic aigus	↓	↓		↓	} pharmacologique
" chroniques	↑				
Estragènes	↓				préviend osteoporose
GH		↑			↑

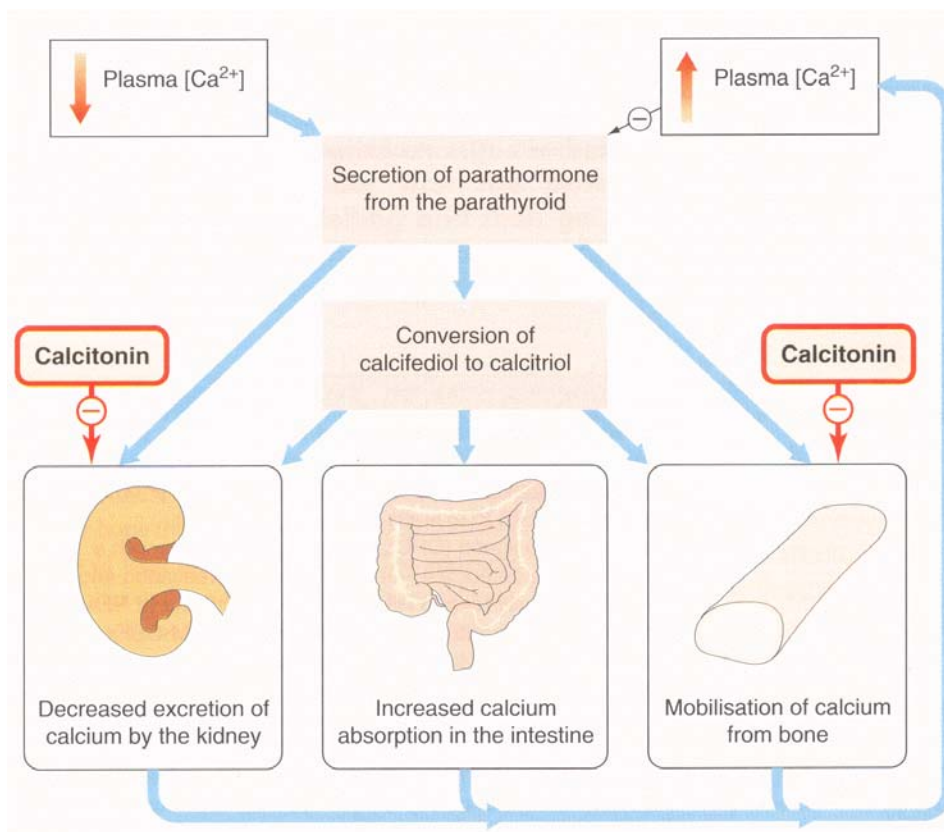


Fig. 30.3 The main factors involved in maintaining the concentration of calcium in the plasma. Calcifediol and calcitriol are metabolites of vitamin D₃ and constitute the 'hormones' 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-hydroxyvitamin D₃, respectively. Endogenous calcitonin, secreted by the thyroid, inhibits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

Remodelage osseux

Unité de base multicellulaire (UBM)

Ostéoblastes : synthétisent la matrice osseuse = ostéoïde (surtout collagène type I)

l'ostéoïde est ensuite minéralisé

Ostéoclastes : dégradent la matrice osseuse, sont recrutés par les ostéoblastes.

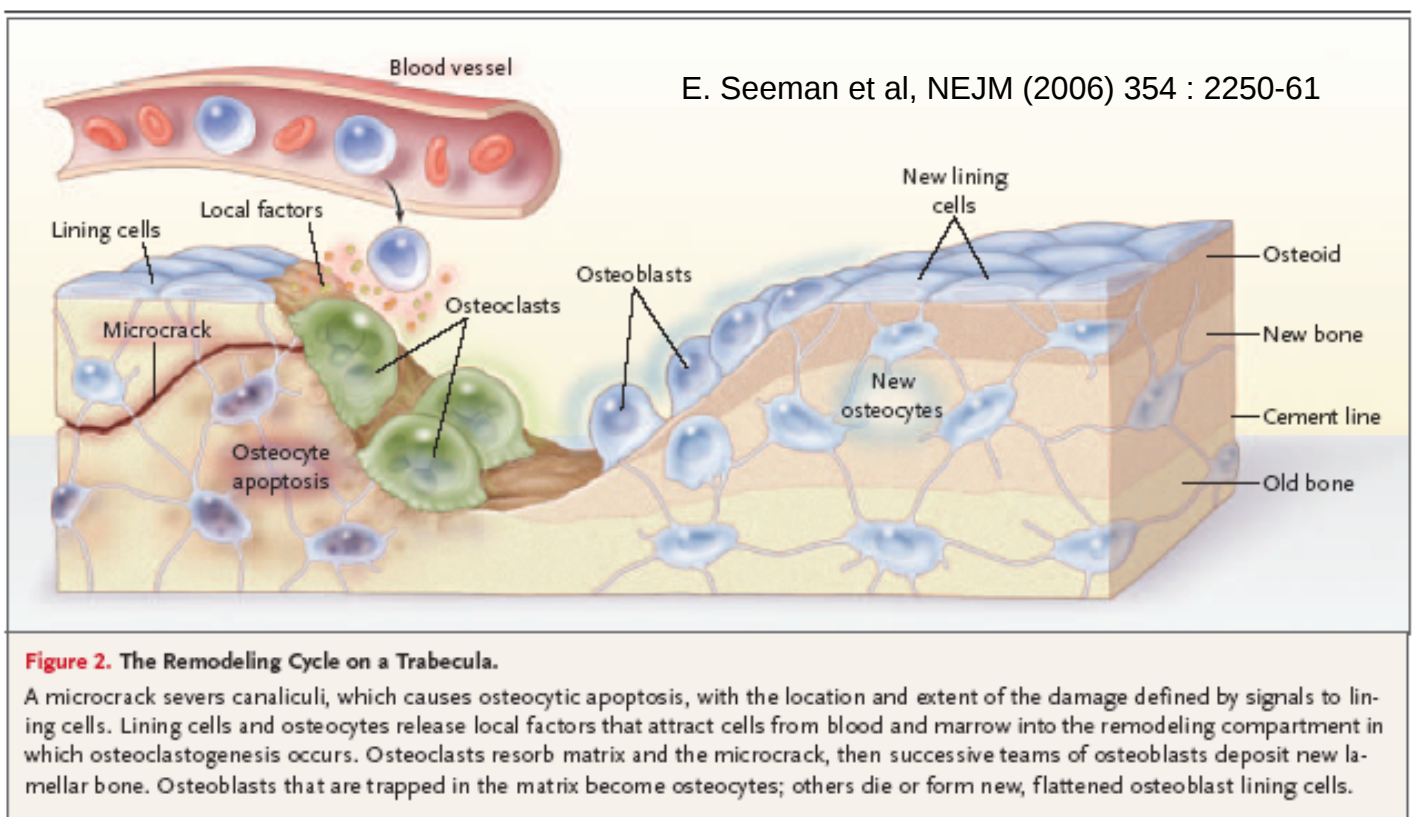
Ostéocytes : anciens ostéoblastes insérés dans la matrice osseuse

rôle dans le recrutement d'UBM sur les sites de microfractures ?

Cellules bordantes : croissance périostale...

En période de croissance : résorption < formation => augmentation de la masse osseuse

Après la croissance : résorption > formation => diminution lente de la masse osseuse



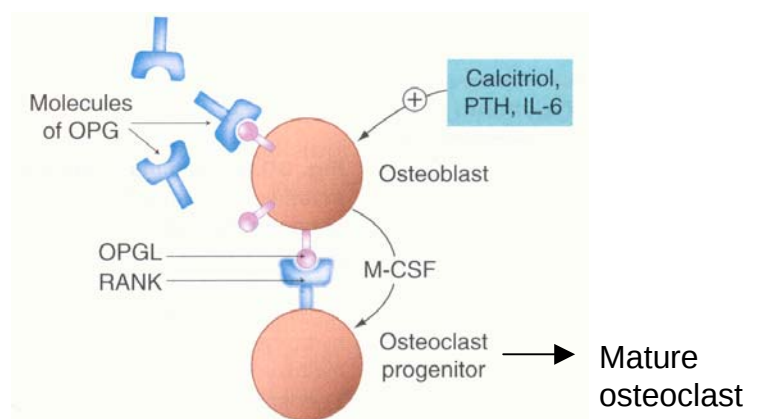
Recrutement des ostéoclastes par les ostéoblastes

OPG = ostéoprotégérine

OPGL = OPG ligand = RANKL

RANK = récepteur activateur de NFκB

(RANG)



Pathologies de l'homéostasie phosphocalcique

3.1 HYPERCALCEMIE

- a) Symptômes : troubles du rythme cardiaque
- b) Étiologie :
- hyper parathyroïdie
 - intoxication à la vitamine D
 - immobilisation prolongée
 - thyrotoxicose
 - cancers (PTH ectopique, métastases osseuses)
 - sarcoidose
- c) traitement : causal ou (et) symptomatique
↓
voir plus loin

3.2 HYPOCALCEMIE

- a) Symptômes : neuro-musculaires : paresthésies, crampes, laryngospasme, tétanie, convulsions, $\pm$
- b) Étiologie
- hypo parathyroïdie
 - déficience en vitamine D
 - malabsorption
 - insuffisance rénale ($\text{Reabs Ca}^{++} \downarrow$)
- c) traitement
- calcium :
 - iv (Gluconate)
 - po (Carbonate)
 - Diminuer PO_4 : Antiacides qui complexent phosphate alimentaire
 $\text{Al}(\text{OH})_3$.
 - Vitamine D

Vitamine D (1)

1. Chimie (cf. p.)

C 28	(a)	ERGOCALCIFEROL (D ₂)	= STEROXYL	
	(b)	DIHYDROTACHYSTEROL (retiré du marché)	= AT ₁₀ , DIHYDRAL	
				<u>µg / j</u>
C 27	(c)	COLECALCIFEROL (D ₃)	D-CURE	~ 100
	(d)	CALCIDIOL, CALCIFEDIOL (25-OH-D ₃)	DEDROXYL	~ 10
	(e)	ALPHACALCIDOL (1-OH-D ₃)	1-ALPHAED	~ 1
	(f)	CALCITRIOL (1,25-OH-D ₃)	ROXALTROL	~ 0.25

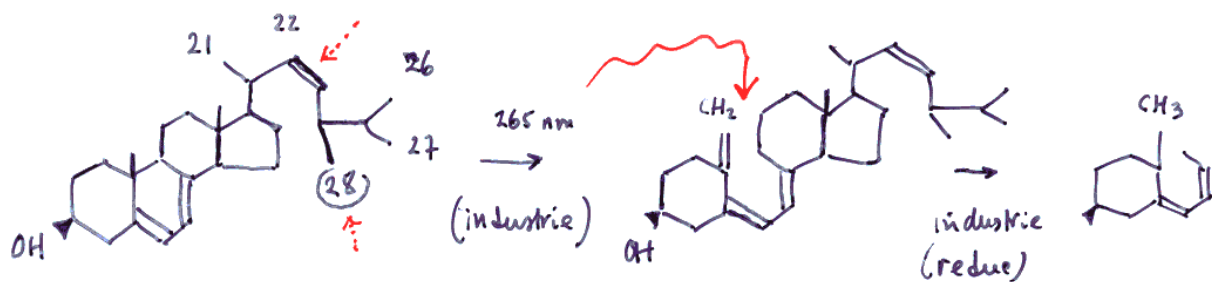
a, b, e = pas naturels

a - e = "actifs" in vivo en 1,25-OH dérivé.

2. Pharmacocinétique tous actifs per os

- calcifediol : tr. plasmatique (DBP) } $t_{1/2}$
stockage foie, T. adipeux } ~ 3 semaines!
- calcitriol - - - - - ~ 1 h
- Régulation Hypocalcémie → PTH → stimule de 1-OHase rénale
- si foie malade : donner calcifédiol
- si rein malade : donner calcitriol ou α-calciol
- métabolisme : cf. p. suiv.

Vitamine D (2)



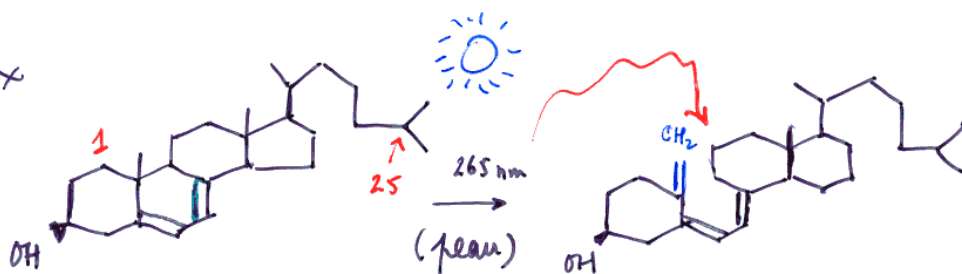
Végétaux : ERGOSTEROL
(C28)

ERGOCALCIFEROL
(D₂)

Dihydroergocalciferol

métabolites hydroxylés actifs
après 28 m. à l'animal / homme

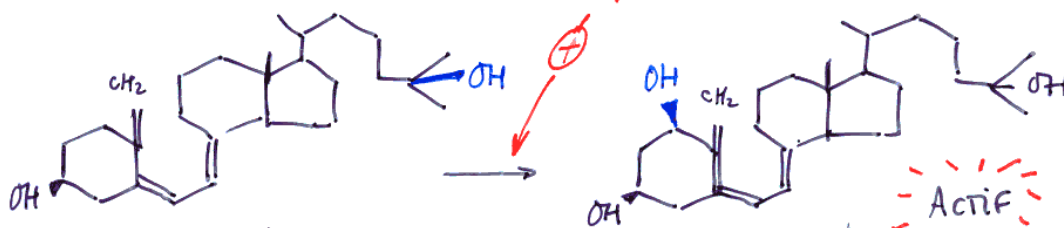
Animaux
(C27)



7-dehydro
cholesterol

cholecalciferol (D₃)
(calciol)

(foie)



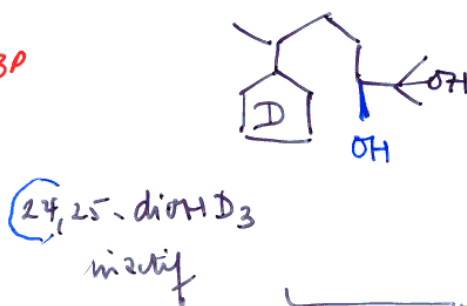
calcidiol
(25-OH-D₃)

(Rein)

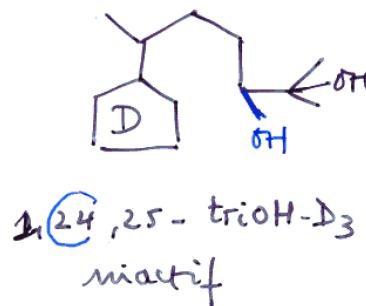
Actif
calcitriol
(1,25-dihydroxy-D₃)

DBP

stock
(foie
TA)



(24,25-dihydroxy-D₃)
inactif



1,24,25-trihydroxy-D₃
inactif

(foie)
inactivation, glucuronocouplage
urines

Vitamine D (3)

3. Pharmacodynamie

Action à doses μg ($1000 \text{ U} = 25 \mu\text{g}$)
via récepteur nucléaire

- Intestin : $\uparrow$ synthèse du transporteur de Ca^{++}
- os : $\uparrow$ de la résorption osseuse ! Ca et PO_4 mobilisés
- rein : faible $\uparrow$ de réabs. du Ca^{++}

$\therefore$ $\uparrow$ de calcémie et phosphorémie
 $\uparrow$ du capital calcique de l'organisme

4. Indications

// A-vitaminose D $\rightarrow$ ostéomalacie

- rachitisme prévention : 400 UI/j
 traitement : 4000
- malabsorption intestinale (de Ca^{++} , avec ostéodystrophie)
- hypocalcémie suite, p. ex, à défaut de calcitriol
 - hypoparathyroïdie I^aire
 - insuffisance rénale $\rightarrow$ l'hypocalcémie peut entraîner HYPER PARATH^aIRIE
- ostéoporose post-ménop : 800 UI/j en association avec 1-1.5 g/j de carbonate de Calcium

d e f = à réserver aux insuffis. hépatique ou rénale
Ttt avec formes d-e-f : contrôler la calcémie !

5. Effets secondaires

Hypercalcémie, t. Gi, stupor

Calcitonine

1. Chimie Peptide de 32 aa des cellules C (para-folliculaires) de la thyroïde

Calcitonine de saumon synthétique = Salcatonine

2. Pharmacocinétique

- $t_{1/2}$ humaine = 10 min ; saumon = 30-60 min
- Adm : s.cut, im / nasale (Miacalcic) 100 UI/dose

3. Pharmacodynamie

INHIBITION DE :

- La fonction des OSTEOCLASTES et donc la résorption osseuse (↓ de calcémie et de phosphorémie)
- la sécrétion de gastrine

4. Indications

- Ⓐ Hypercalcémie (aiguë)
- Ⓑ maladie de PAGET ; on peut y associer un DIPHOSPHONATE
ex ETIDRONATE = DIDRONEZ® (p.o.)

- Ⓒ ostéoporose - post ménopausique
- post corticothérapie
- Ⓓ métastases ostéolytiques

Pas le premier choix !

5. Effets secondaires

- rougeurs, nausées, vomissements (sauf si nasal !)
- ab → résistance (sauf si humaine !)

Parathormone

1. Chimie : Peptide de 84 aa dérivé d'un propeptide de 115 aa
: fragment 1-34 est actif.
2. Pharmacocinétique $t_{1/2}$ 5 min.
l'hypocalcémie stimule la sécrétion.
3. Pharmacodynamie (via CAMP) → HYPERCALCÉMIE
HYPO⁺PHOSPHATÉMIÉ via:
 - Rein
 - réabsorption de Ca^{++}
 - excrétion de PO_4^{--}
 - 1. OHase de Vit D3
 - OS (via ostéoblastes → ? → ostéoclastes ↑ en nombre en activité)
 - intestin absorption de Ca^{++} et sécrétion de gastrine ↑
4. Pathologie
 - Hyperparathyroïdie primaire ou secondaire à l'hypocalcémie due à maladie rénale → fibrose kystique des os
 - Hypo parathyroïdie → Tétanie
 - Pseudo hypo parathyroïdie : résistance périphérique à PTH (qui est haute) → Test à h PTH 1-38 : le CAMP urinaire n'augmente pas.

Calcimimétiques (Cinacalcet = agoniste du Ca Sensing Receptor) diminue la sécrétion de PTH dans l'hyperPTH secondaire ou le cancer des glandes parathyroïdes

Utilisation thérapeutique de la PTH

Tériparatide

PTH 1-34 recombinante en administration intermittente

1 injection (20 µg) par jour

=> stimule la synthèse osseuse, inhibe ostéoclastes

Indication : ostéoporose post-ménopausique sévère

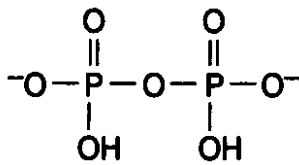
Effets secondaires :

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

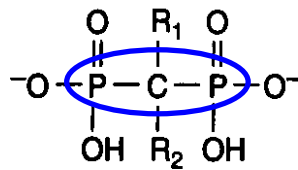
Les diphosphonates (1)

Chimie : analogues non-hydrolysables du pyrophosphate

pyrophosphate



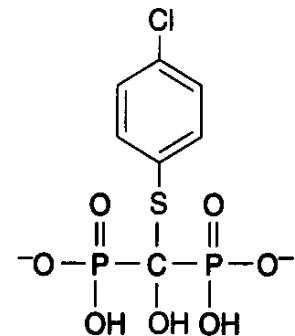
bisphosphonate



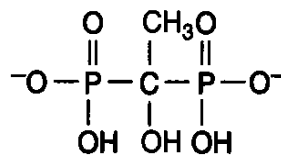
P-C-P ... lie le Ca^{2+} : donc
tropisme osseux et
ostéoclastique

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

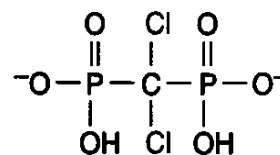
tiludronate



etidronate

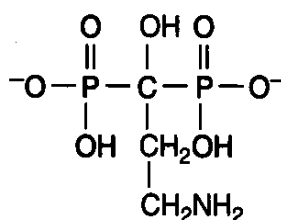


clodronate

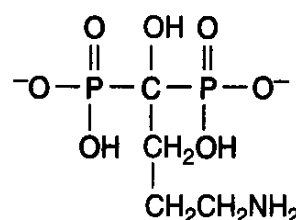


2^{ème} génération : chaîne latérale amine => Inhibition de la prénylation des protéines G (ras)
10-100 x plus actifs que 1^{ère} génération

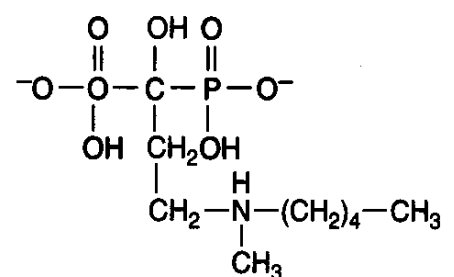
pamidronate



alendronate

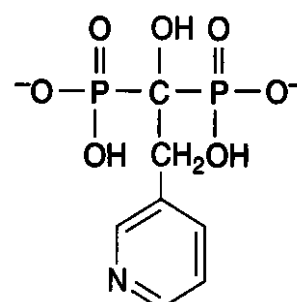


ibandronate

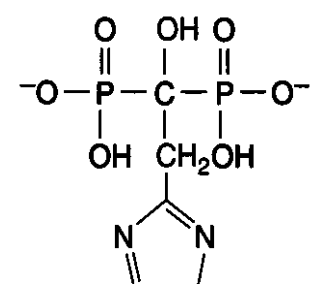


3^{ème} génération : chaîne latérale cycle azoté
10000 x plus actifs que 1^{ère} génération

risedronate



zoledronate



Les diphosphonates (2)

Pharmacodynamie :

Les diphosphonates sont incorporés dans la matrice osseuse et absorbés par les ostéoclastes aux sites de résorption

- => 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

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

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 Ca et Vit D

Pour favoriser une bonne compliance, préférer prise hebdomadaire à prise quotidienne

Autre solution en cours d'évaluation : zolédronate 4 mg perfusion IV 1x / an

Effets secondaires

alendronate : diarrhée, ulcère oesophagien => prise debout avec un grand verre d'eau
attendre 1h avant de se coucher

étidronate : augmentation du risque de fracture osseuse si traitement prolongé

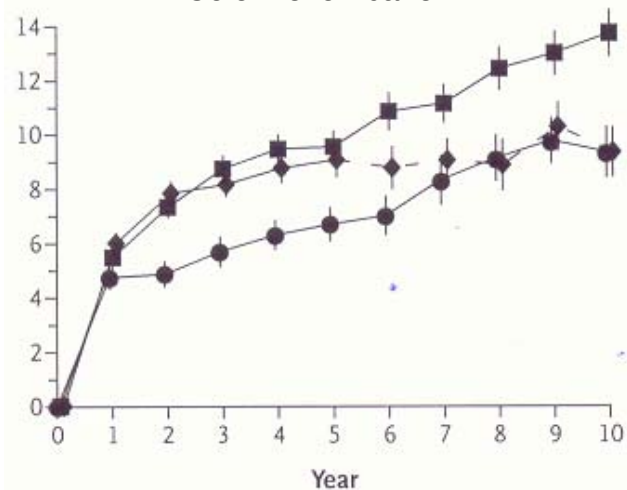
Les diphosphonates (3)

Effet d'un traitement de longue durée à l'alendronate
sur la densité minérale osseuse de femmes ménopausées

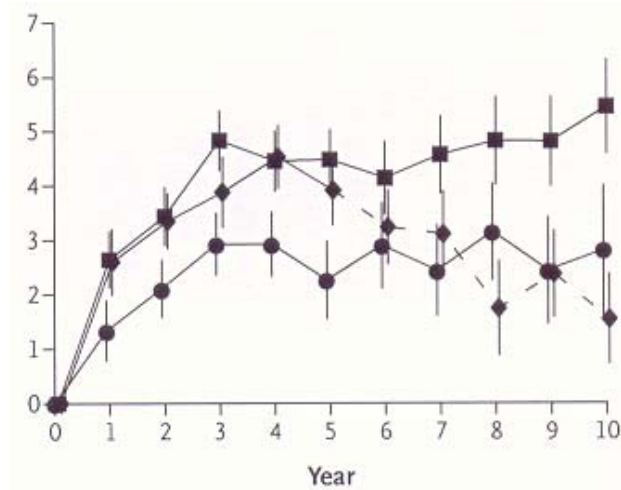
Bone H.G. et al. NEJM (2004) 350: 1189-1199

Mean ($\pm$ SE) Percent change in BMD

Colonne lombaire



Col du fémur



● 5 mg/j pdt 10 ans

■ 10 mg/j pdt 10 ans

◆ 20 mg/j pdt 2 ans + 5 mg/j pdt 3 ans
puis placebo pdt 5 ans

Les diphosphonates (3)

THE MANAGEMENT OF PAGET'S DISEASE OF BONE

PIERRE D. DELMAS, M.D., Ph.D.
AND PIERRE J. MEUNIER, M.D.

The New England Journal of Medicine

Volume 336 Number 8 558 • 566

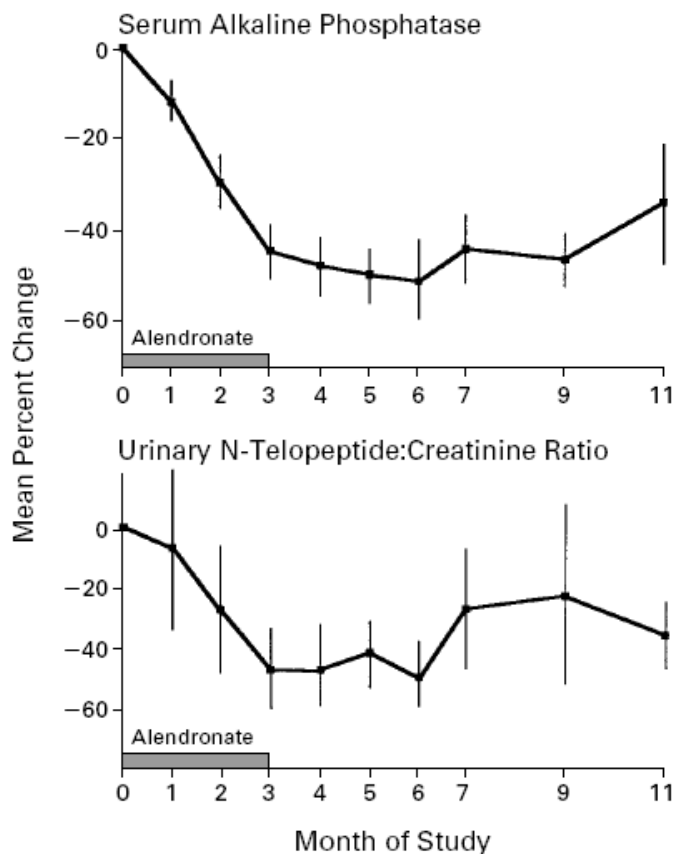


Figure 4. Changes from Base Line in the Serum Alkaline Phosphatase Concentration and Urinary N-Telopeptide:Creatinine Ratio after Treatment with Alendronate in 10 Patients with Paget's Disease.

Patients were given 40 mg of alendronate per day for three months. Values are means $\pm$ SD. Data are from Terreaux et al.³¹



Figure 5. X-Ray Films of the Tibia in a Patient with Paget's Disease before (Left) and Six Months after (Right) a Single Course of Intravenous Pamidronate.

The patient was given 60 mg of pamidronate per day for three days. The film on the right shows the filling of osteolytic lesions after therapy.

Traitement de l'ostéoporose (1)

Ménopause, hypogonadisme, corticothérapie :

résorption osseuse >> formation osseuse

=> diminution de masse osseuse s'accélère

=> augmentation du risque de fracture des os spongieux (col du fémur, corps vertébraux, os du poignet...)

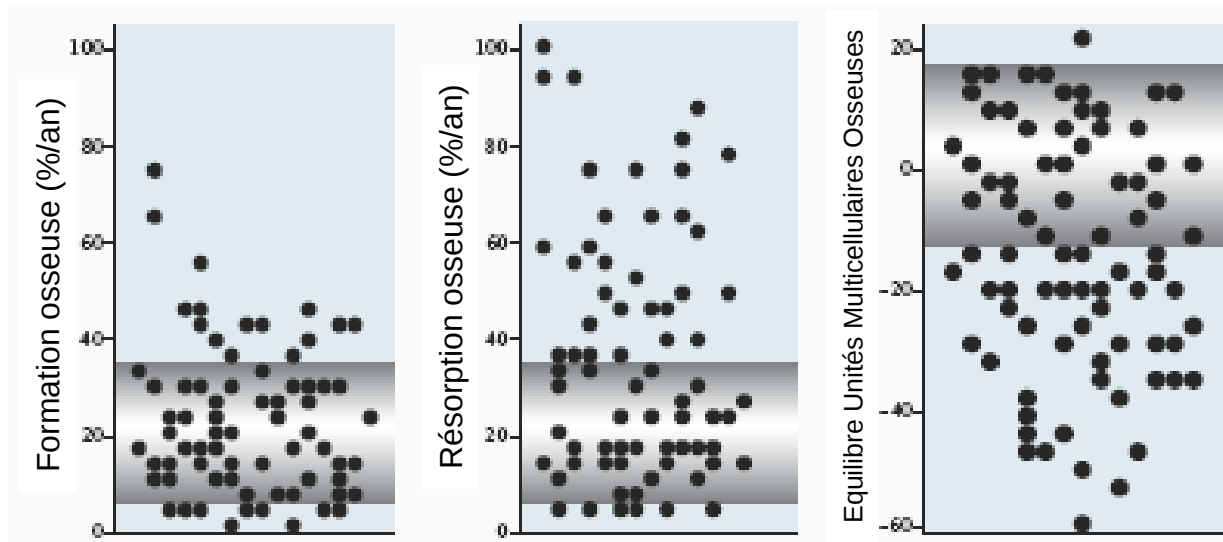
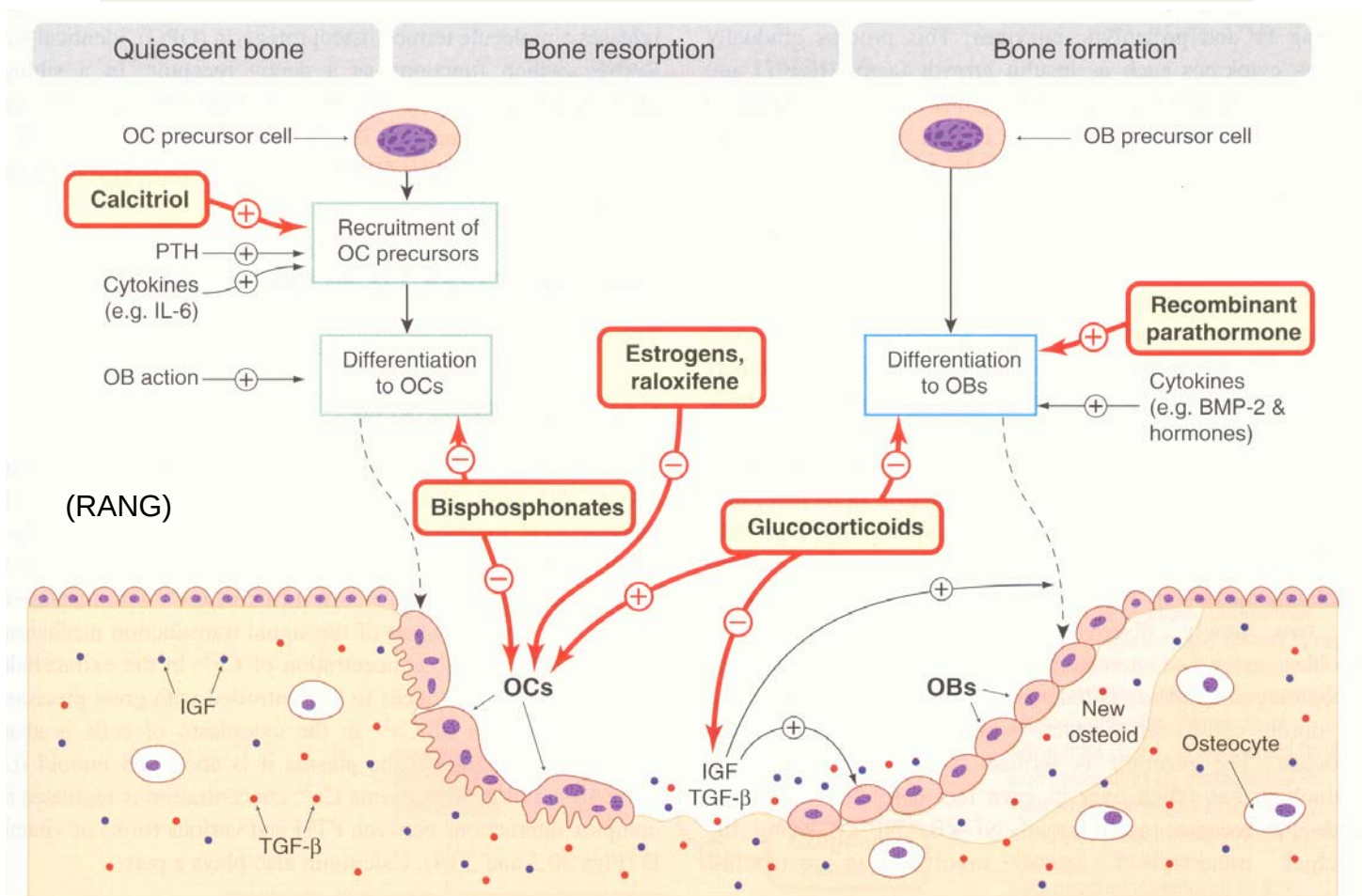


Figure 3. Heterogeneity in the Pathogenesis of Bone Fragility in Women with Fractures.

Women with fractures may have rates of bone formation and resorption that are high, normal, or low and a normal or negative bone multicellular unit balance. The shaded area in each graph depicts the normal range (the 10th to 90th percentile). Data are adapted from Eriksen et al.⁷⁴ E. Seeman et al, NEJM (2006) 354 : 2250-61



Traitement de l'ostéoporose (2)

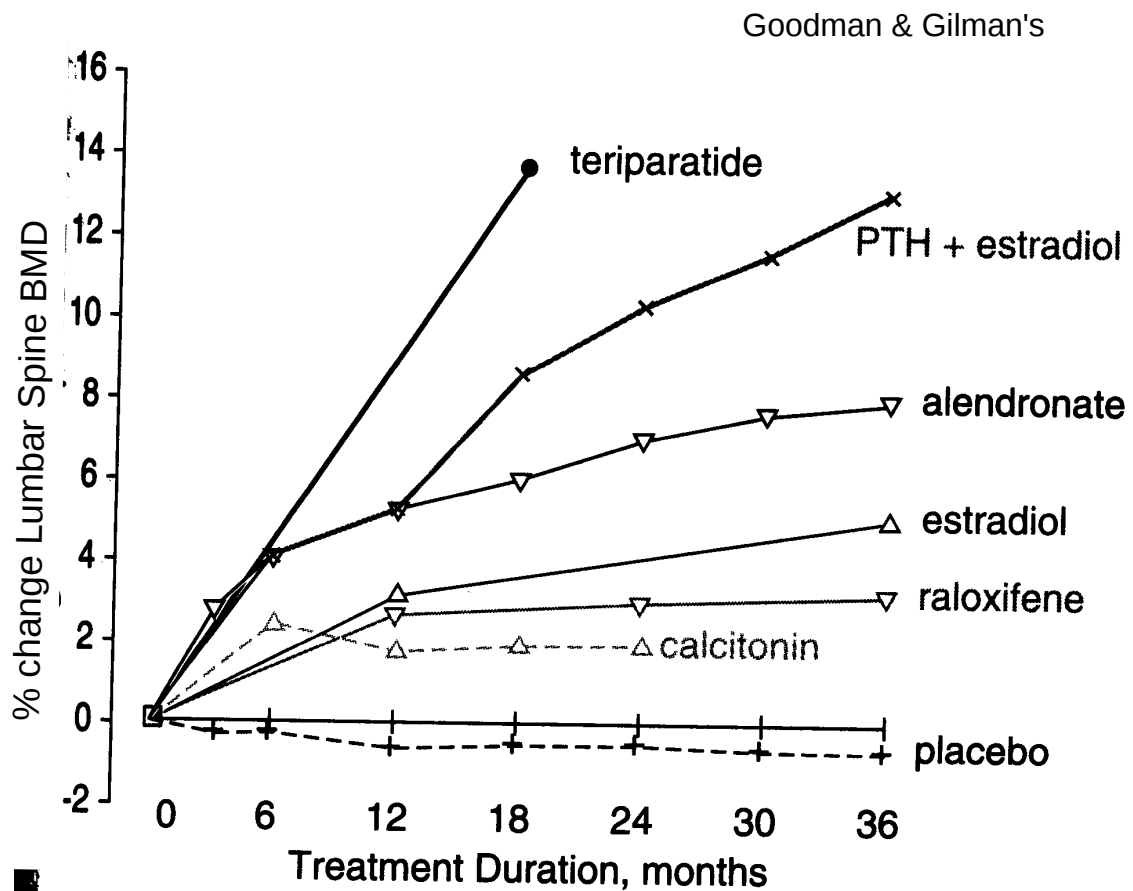
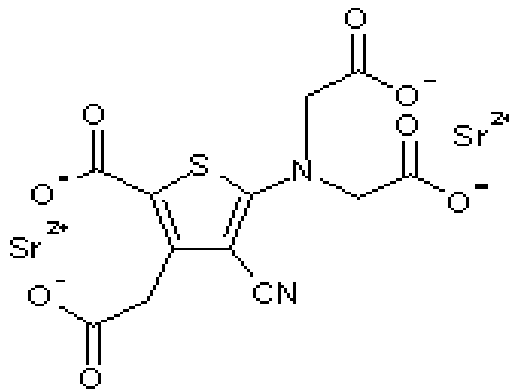


Figure 61-13. Relative efficacy of different therapeutic interventions on bone mineral density of the lumbar spine. Teriparatide (40 μ g) (Neer *et al.*, 2001), PTH (25 μ g) + estradiol (Lindsay *et al.*, 1997), alendronate (10 mg) (Liberman *et al.*, 1995), estradiol (0.625 mg/day) (Writing Group for the PEPI Trial, 1996), raloxifene (120 mg) (Ettinger *et al.*, 1999), calcitonin (200 IU) (Reginster *et al.*, 1995). Typical results with placebo treatment underscore the inexorable bone loss without intervention. Some of the indicated treatment interventions involved combination therapy, and absolute comparisons should not be made.

Ranélate de strontium (1)

Chimie :



Pharmacodynamie :

Le Sr^{2+} est incorporé dans les cristaux d'hydroxyapatite à la place du Ca^{2+} (<1/10) sans altérer la morphologie et la minéralisation osseuses.

=> Freine la résorption osseuse

Stimule la formation osseuse

Effets : Augmentation de la Densité Minérale Osseuse

Réduction du risque de fractures vertébrales et non-vertébrales

Indications : ostéoporose post-ménopausique

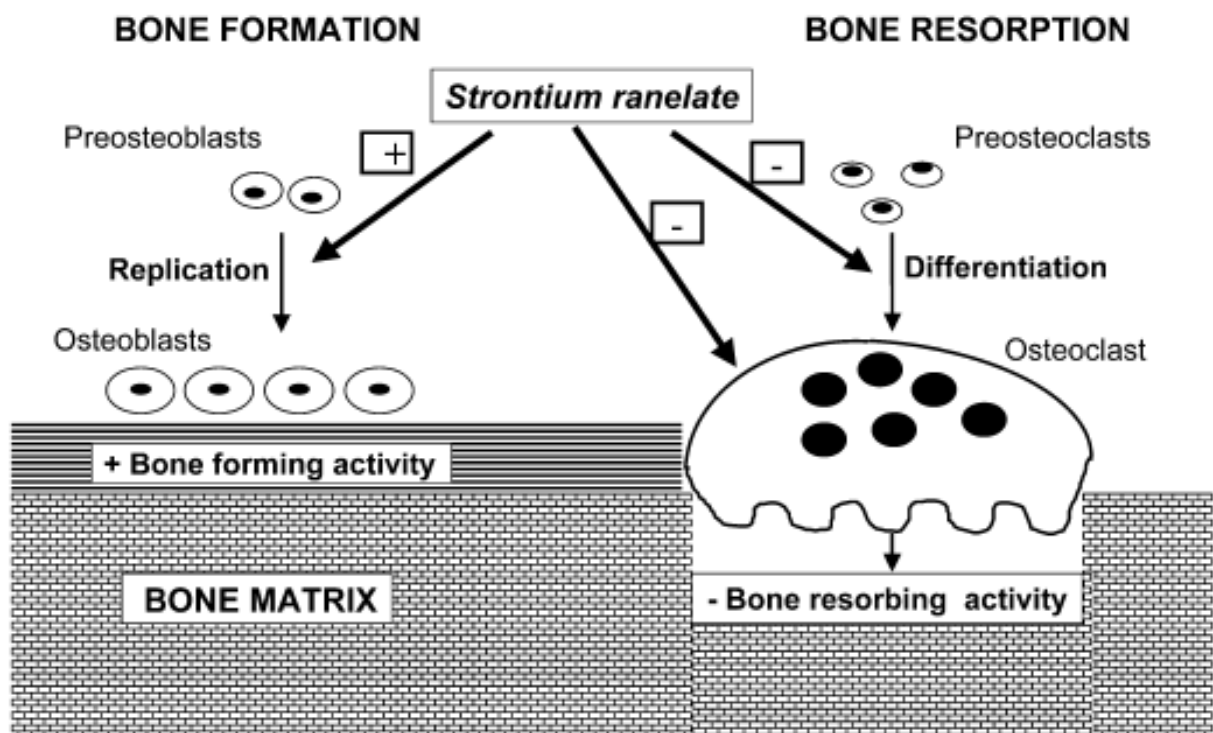
Posologie : p.o. 2g/j, administration à distance des suppléments de Ca et Vit D.

Effets secondaires : augmentation inexpliquée du risque thrombo-embolique veineux

Interactions médicamenteuses : diminution de résorption des quinolones et tétracyclines

Contre-indication : insuffisance rénale SEVERE

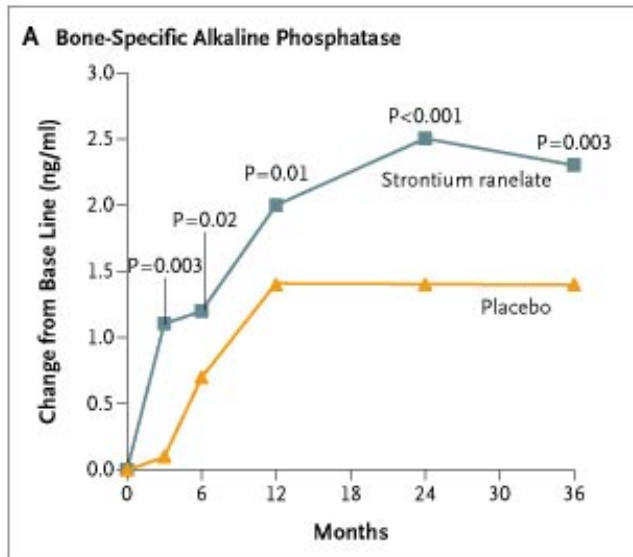
Strontium ranelate: mode of action



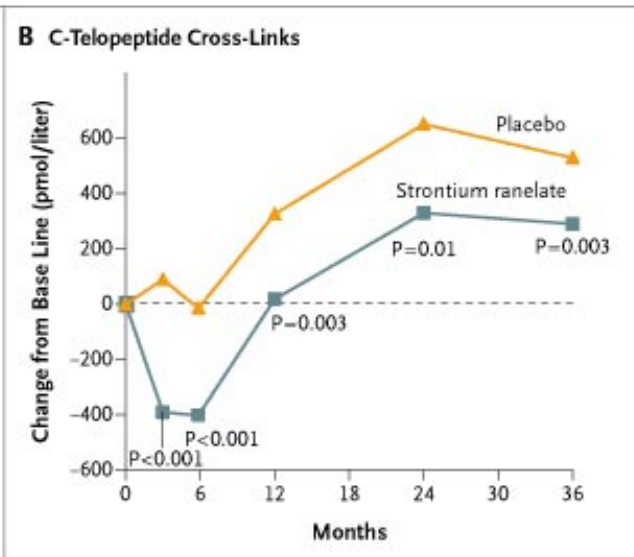
Ranélate de strontium (2)

Strontium Ranelate-Induced Changes in Serum Biochemical Markers of Bone Metabolism

Anabolisme osseux

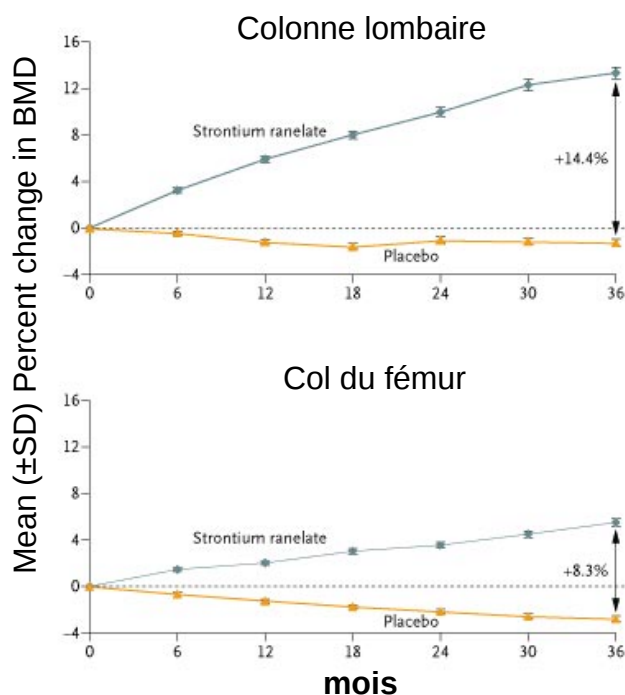


Catabolisme osseux

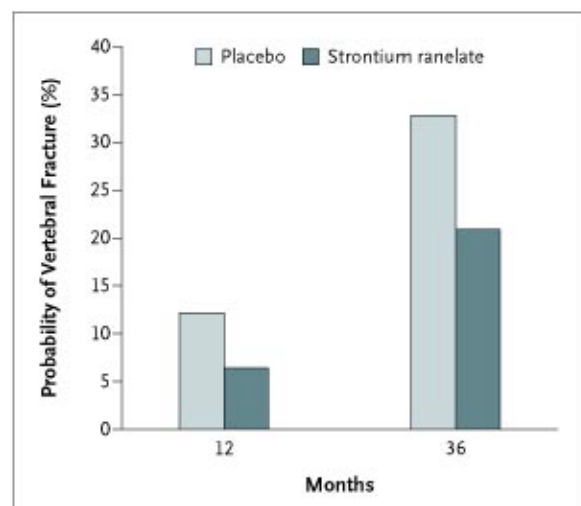


Meunier, P. J. et al. N Engl J Med (2004) 350 : 459-468

Changes in Bone Mineral Density in Patients Receiving 2 g/Day Strontium Ranelate



Proportion of Patients in the Intention-to-Treat Population Who Had One or More New Vertebral Fractures



Meunier, P. J. et al.
N Engl J Med (2004)
Vol 350, pp459-468