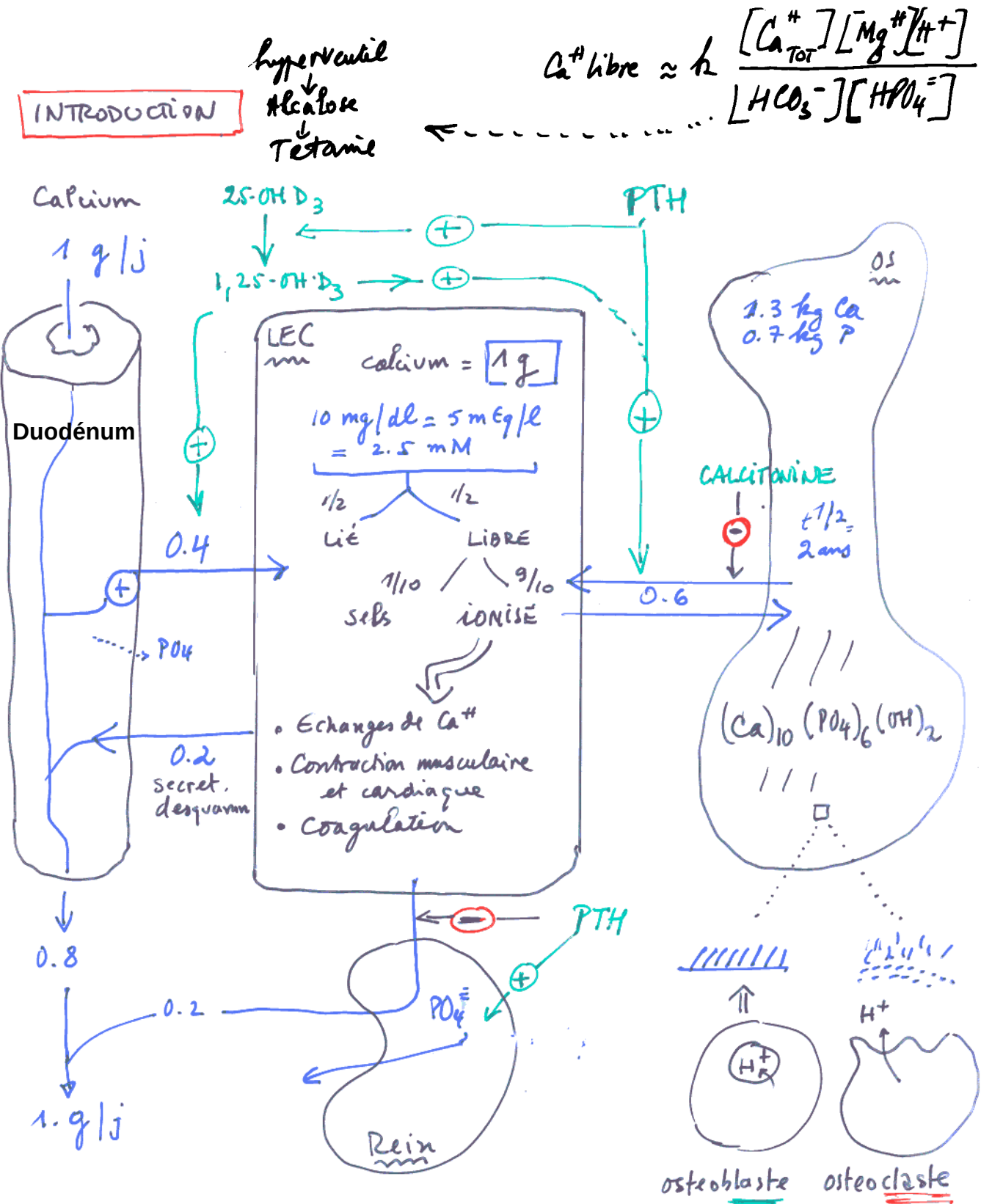
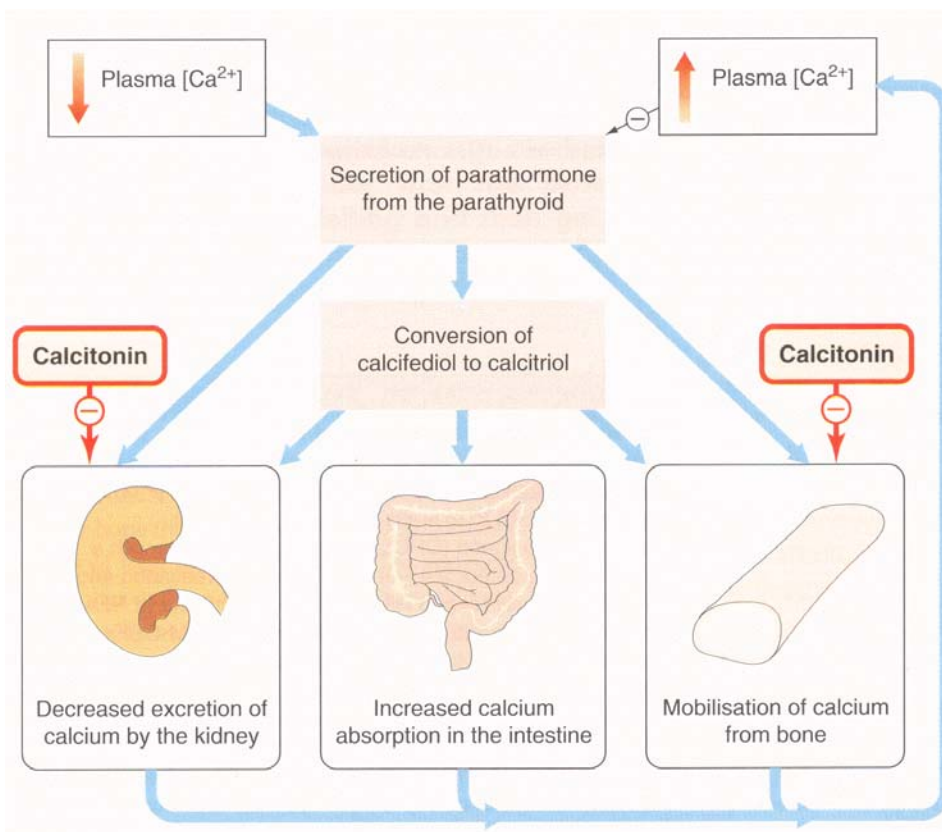


Equilibre phosphocalcique chez l'adulte



## Contrôle hormonal de l'homéostasie phosphocalcique

| HORMONE           | EFFET sur $\text{Ca}^{++}$ |                               |                         | Résultat            |                      |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
|                   | <u>Résorption osseuse</u>  | <u>Absorption intestinale</u> | <u>Excrétion rénale</u> | Calcémie            | Ca total             |
| Calcitonine       | ↓                          |                               |                         | ↓                   | =                    |
| Vit. D            | ↑                          | ↑                             | (↓)                     | ↑                   | ↑                    |
| PTH               | ↑                          | ↑                             | ↓                       | ↑                   | ↑                    |
| <hr/>             |                            |                               |                         |                     |                      |
| T <sub>3</sub>    | ↑                          |                               |                         | ↑ si hyperthyroïdie |                      |
| Glucocortic aigus | ↓                          | ↓                             |                         | ↓                   | } pharmacologique    |
| " chroniques      | ↑                          |                               |                         |                     |                      |
| Estragènes        | ↓                          |                               |                         |                     | préviend 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.

## 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.

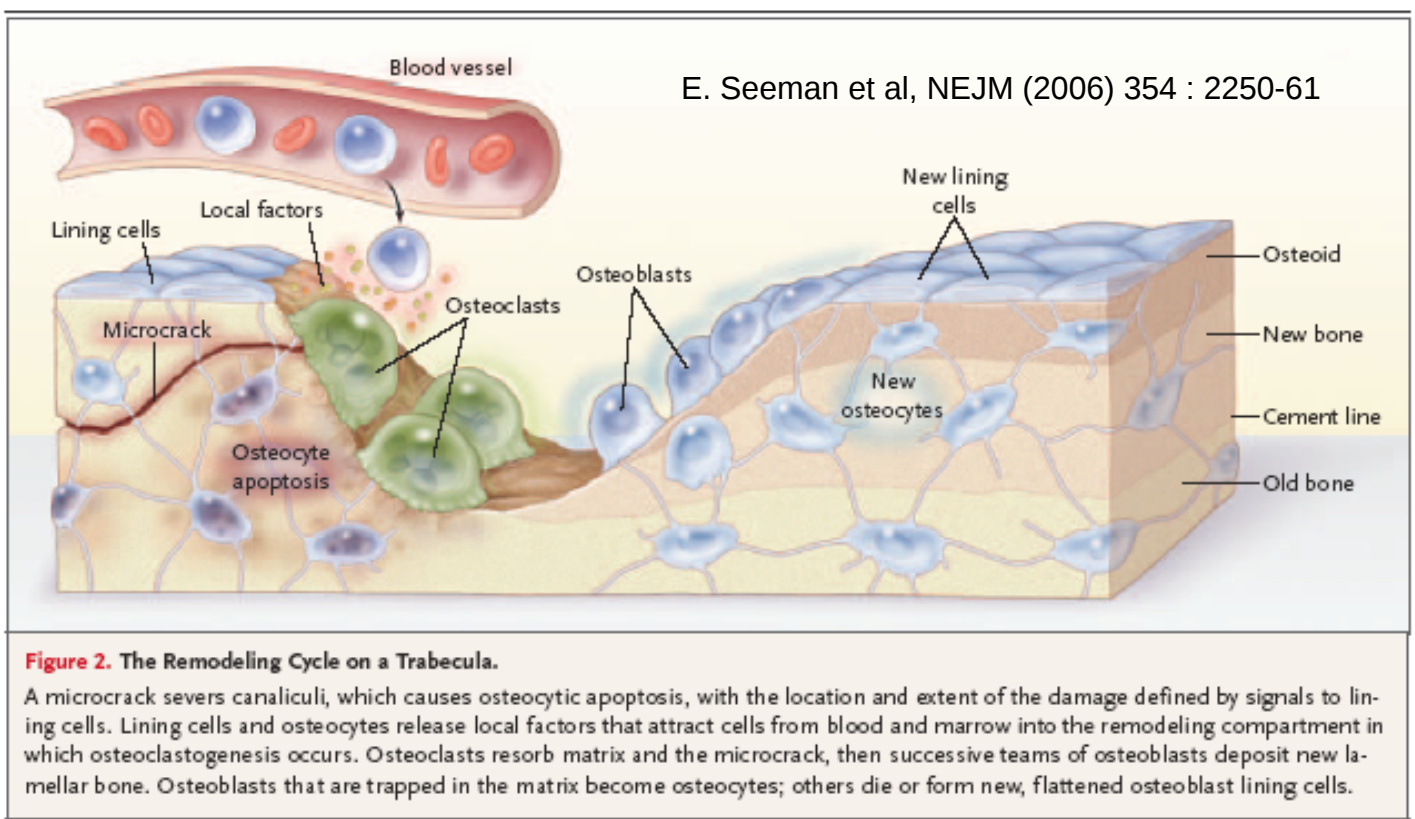
Ostéocytes : anciens ostéoblastes insérés dans la matrice osseuse

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



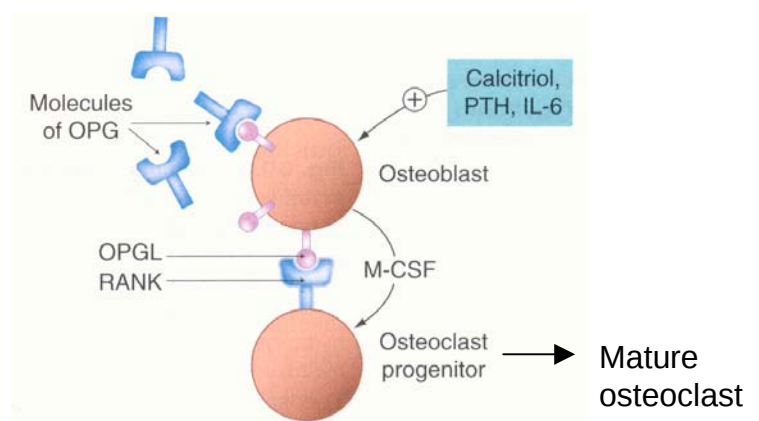
### Recrutement des ostéoclastes par les ostéoblastes

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  $\text{PO}_4$  : Antiacides qui complexent phosphate alimentaire  
 $\text{Al}(\text{OH})_3$ .
  - Vitamine D

Vitamine D (1)1. Chimie (cf. p.)

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

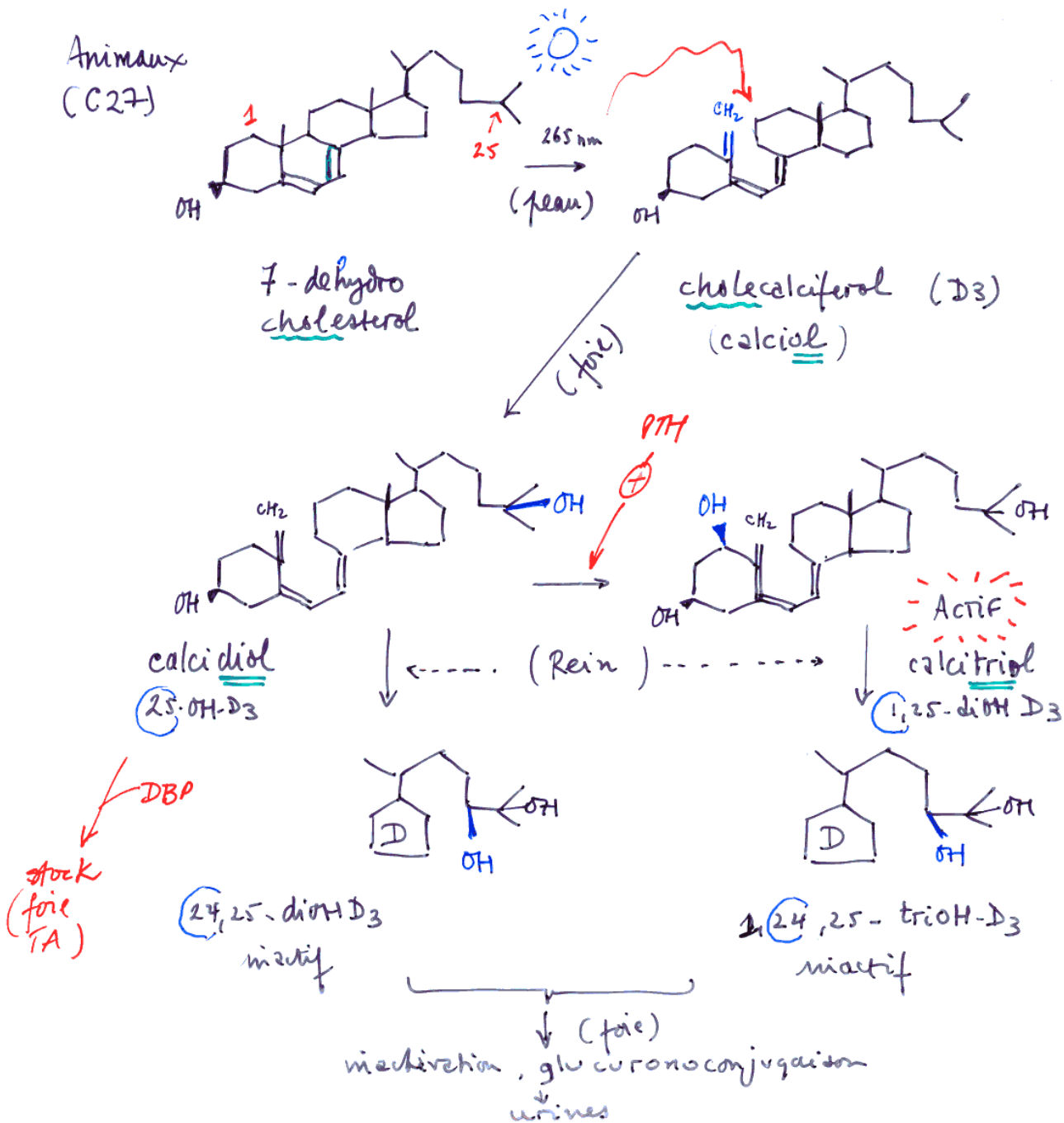
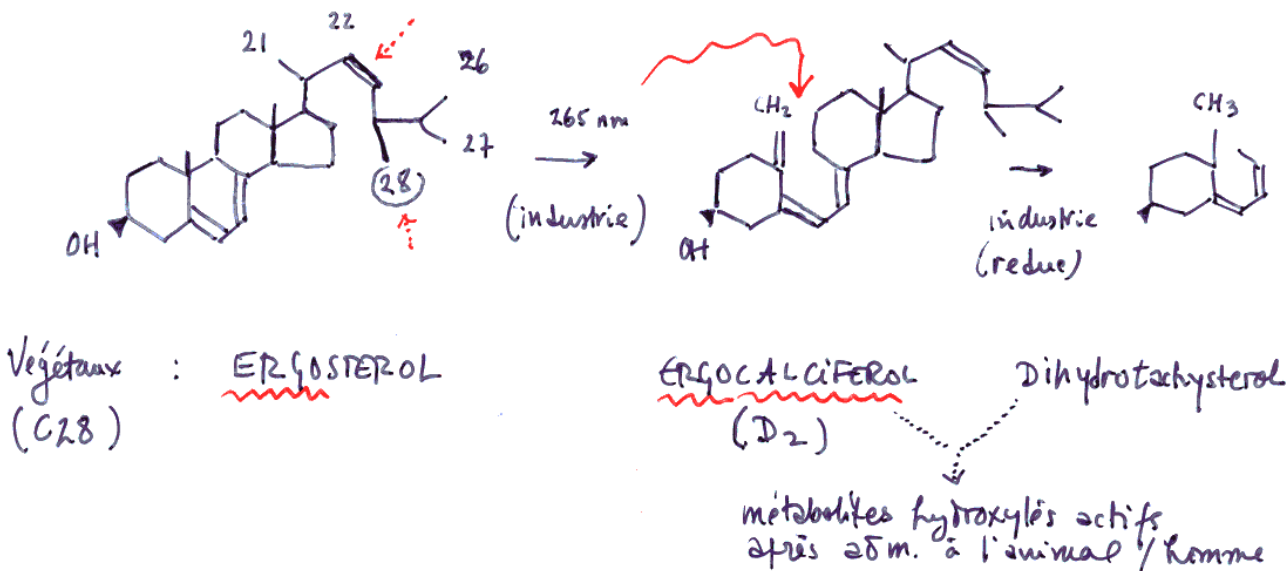
a, b, e = pas naturels

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

2. Pharmacocinétique *tous actifs per os*

- calcifediol : tr. plasmatique (DBP)   
 stockage foie, T. adipeux }  $t_{1/2}$  ~ 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)



## Vitamine D (3)

### 3. Pharmacodynamie

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

- Intestin :  $\uparrow$  synthèse du transporteur de  $\text{Ca}^{++}$
- os :  $\uparrow$  de la résorption osseuse !  $\text{Ca}$  et  $\text{PO}_4$  mobilisés
- rein : faible  $\uparrow$  de réabs. du  $\text{Ca}^{++}$

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

### 4. Indications

// A-vitaminose D + ostéomalacie

- rachitisme      prévention : 400 UI/j  
                         traitement : 4000
- malabsorption intestinale (de  $\text{Ca}^{++}$ , avec ostéodystrophie)
- hypocalcémie suite, p. ex, à défaut de calcitriol
  - hypoparathyroïdie I<sup>a</sup>ire
  - insuffisance rénale  $\rightarrow$  l'hypocalcémie peut entraîner HYPER PARATH<sup>a</sup>IRIE
- 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 (MICALCIC) 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

① Hypercalcémie (aiguë)

② maladie de PAGET ; on peut y associer un DIPHOSPHONATE  
ex ETIDRONATE = DIDRONEZ® (p.o.)

③ ostéoporose - post ménopausique  
- post corticothérapie

Pas le premier choix !

④ métastases ostéolytiques

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  
HYPOPHOSPHATÉMIÉ 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
  - Hypoparathyroïdie → Tétanie
  - Pseudo hypoparathyroïdie : résistance périphérique à PTH (qui est haute) → Test  
à h PTH 1-38 : le CAMP urinaire n'augmente pas.

### Utilisation thérapeutique

#### 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

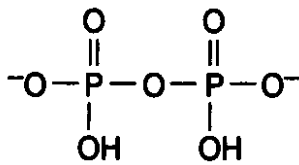
Effets secondaires :

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

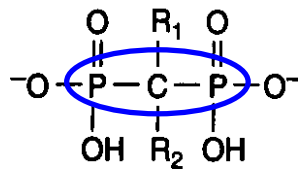
## Les diphosphonates (1)

**Chimie** : analogues non-hydrolysables du pyrophosphate

**pyrophosphate**



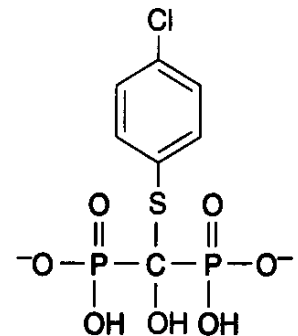
**bisphosphonate**



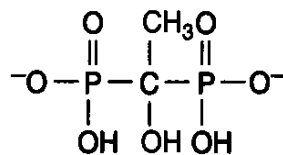
$\text{P}-\text{C}-\text{P}$  ... lie le  $\text{Ca}^{2+}$  : donc  
tropisme osseux et  
ostéoclastique

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

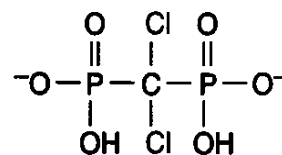
**tiludronate**



**etidronate**

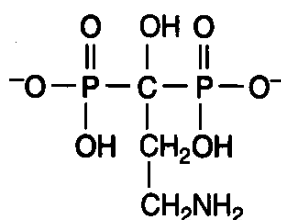


**clodronate**

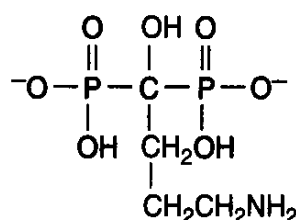


2<sup>ème</sup> génération : chaîne latérale amine => Inhibition de la prénylation des protéines G (ras)  
10-100 x plus actifs que 1<sup>ère</sup> génération

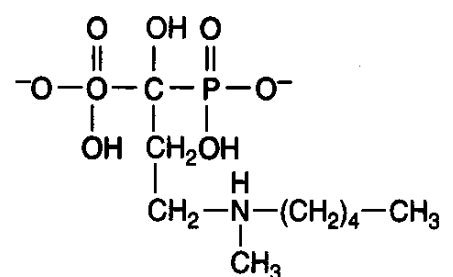
**pamidronate**



**alendronate**

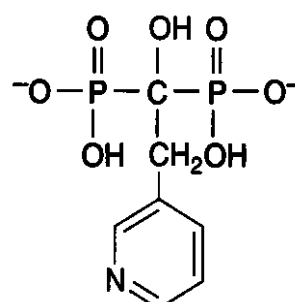


**ibandronate**

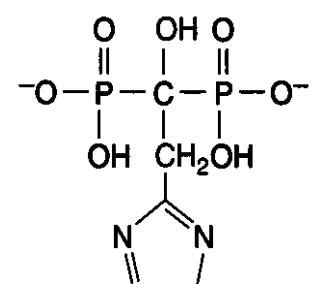


3<sup>ème</sup> génération : chaîne latérale cycle azoté  
10000 x plus actifs que 1<sup>ère</sup> génération

**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**

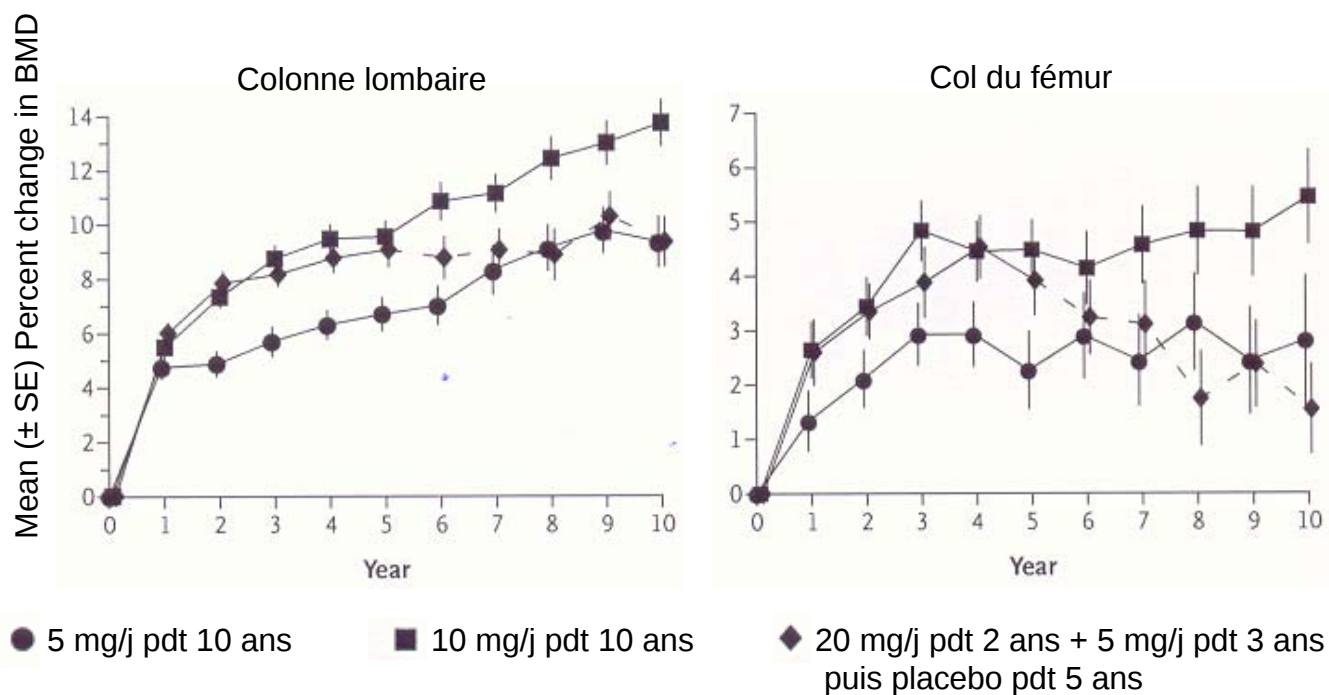
alendronate : diarrhée, ulcère oesophagien => prise debout avec un grand verre d'eau  
attendre 1h avant de se coucher

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



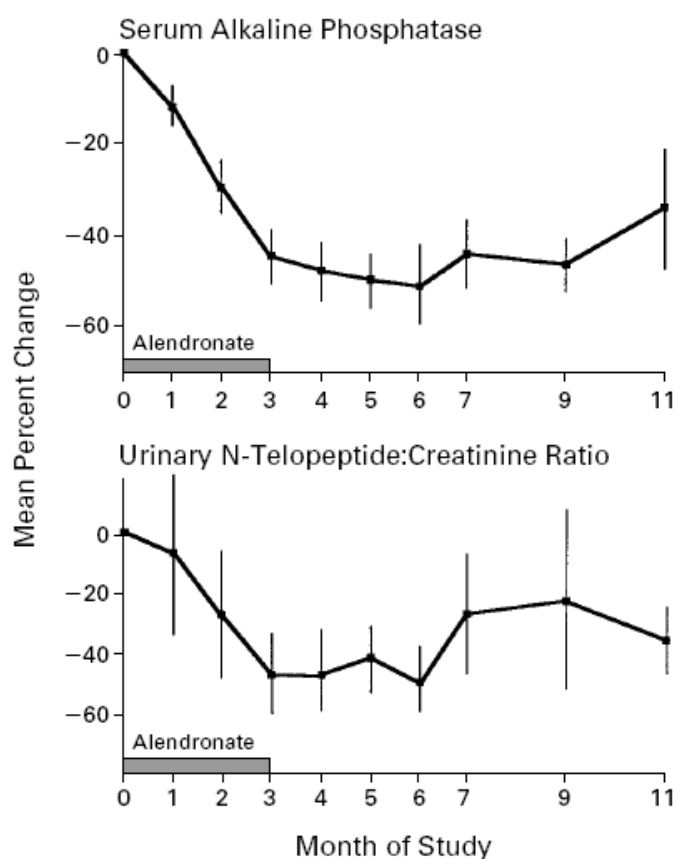
## Les diphosphonates (3)

### 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.<sup>31</sup>



**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.

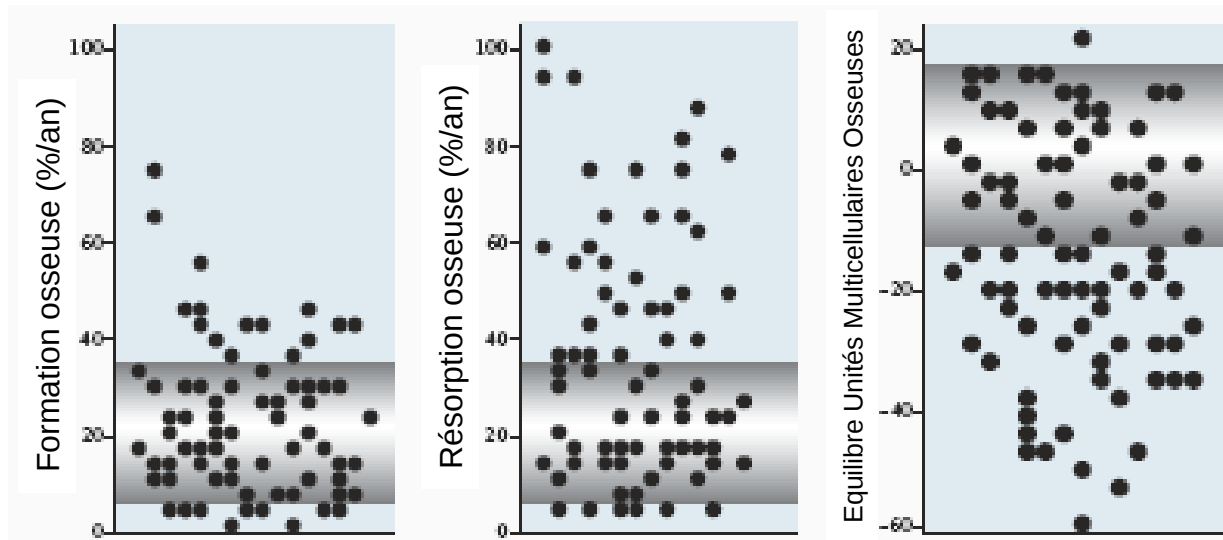
## Traitement de l'ostéoporose (1)

Ménopause, hypogonadisme, corticothérapie :

résorption osseuse >> formation osseuse

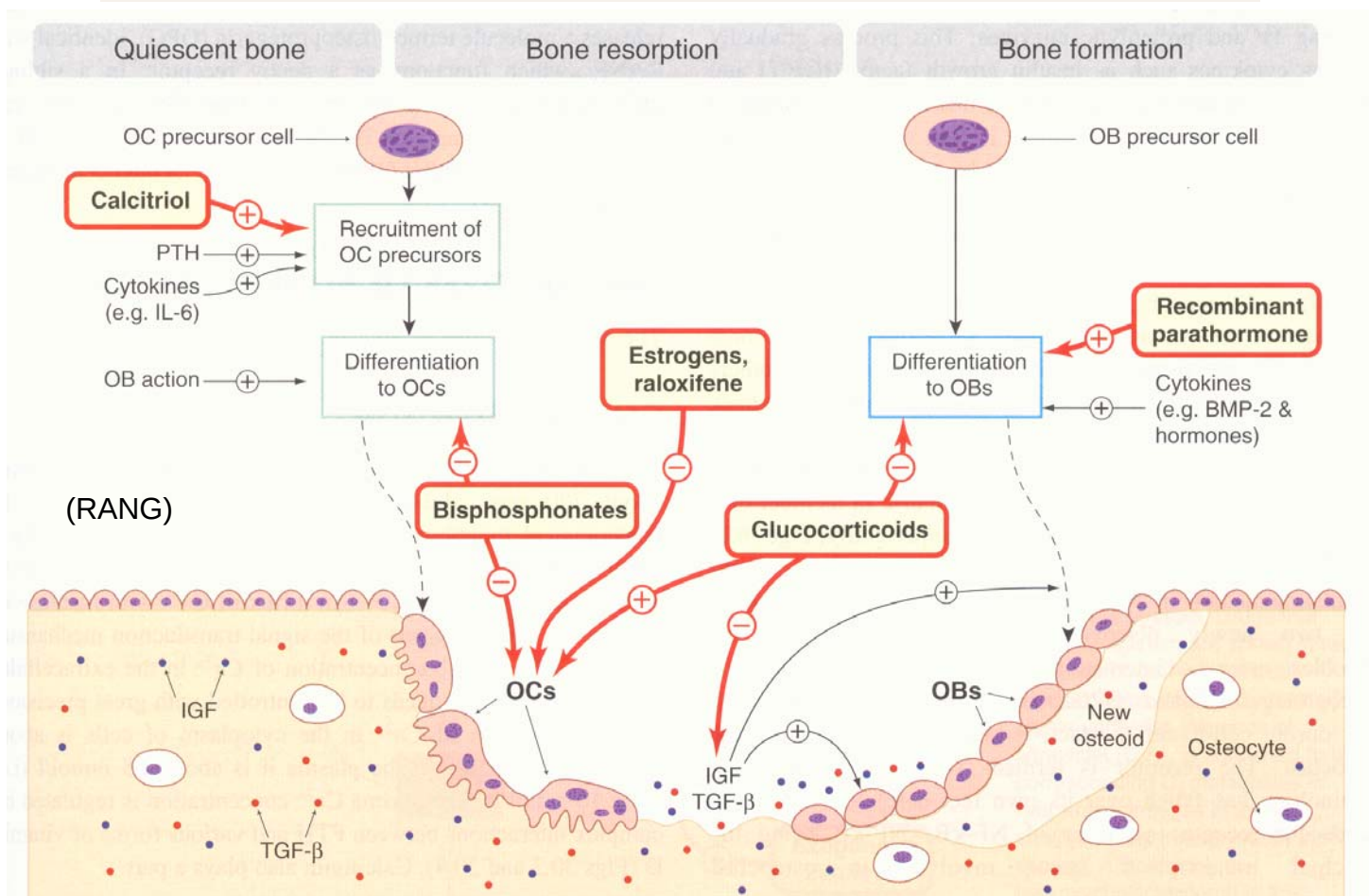
=> diminution de masse osseuse s'accélère

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

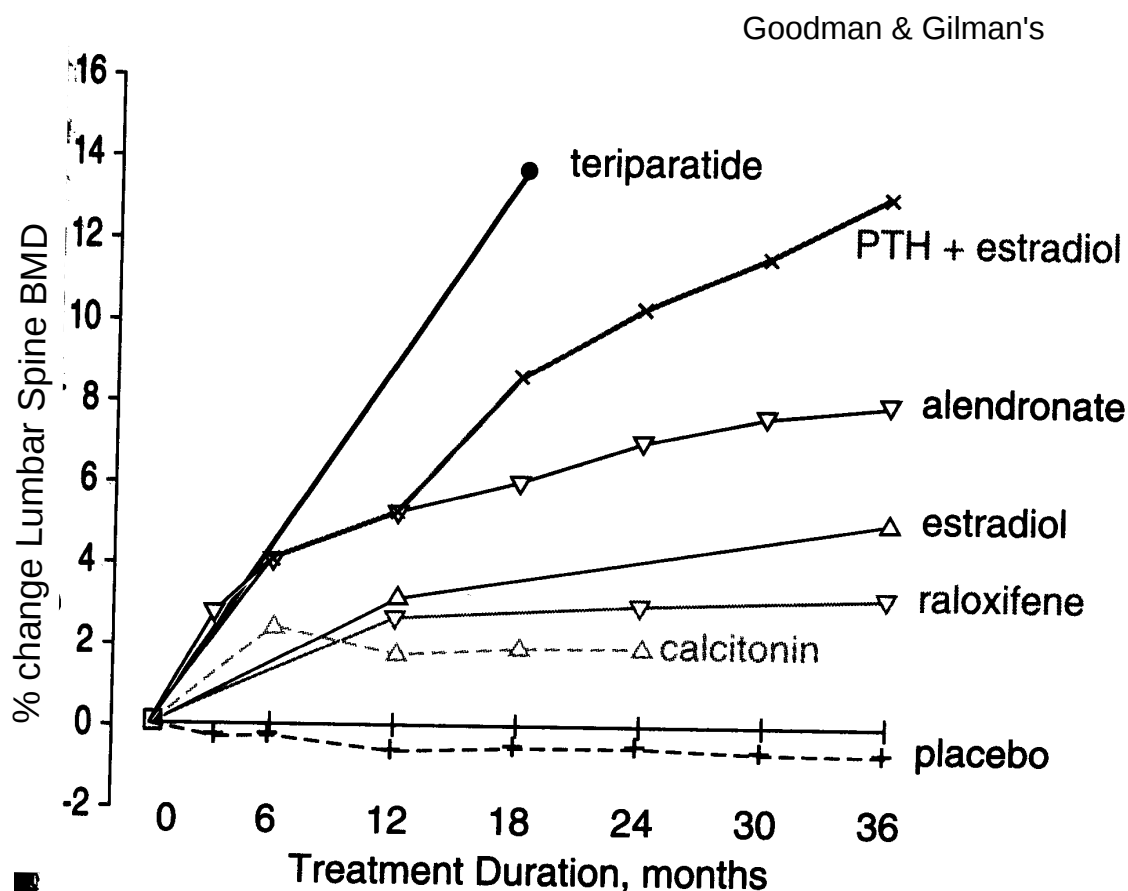


**Figure 3.** Heterogeneity in the Pathogenesis of Bone Fragility in Women with Fractures.

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.<sup>74</sup> E. Seeman et al, NEJM (2006) 354 : 2250-61



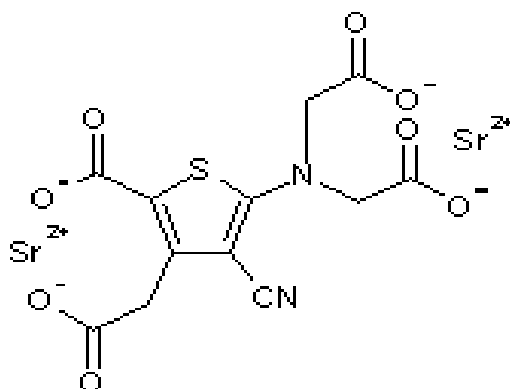
## Traitement de l'ostéoporose (2)



**Figure 61–13. Relative efficacy of different therapeutic interventions on bone mineral density of the lumbar spine.** Teriparatide (40  $\mu$ g) (Neer *et al.*, 2001), PTH (25  $\mu$ g) + estradiol (Lindsay *et al.*, 1997), alendronate (10 mg) (Liberian *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  $\text{Sr}^{2+}$  est incorporé dans les cristaux d'hydroxyapatite à la place du  $\text{Ca}^{2+}$  ( $<1/10$ ) 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

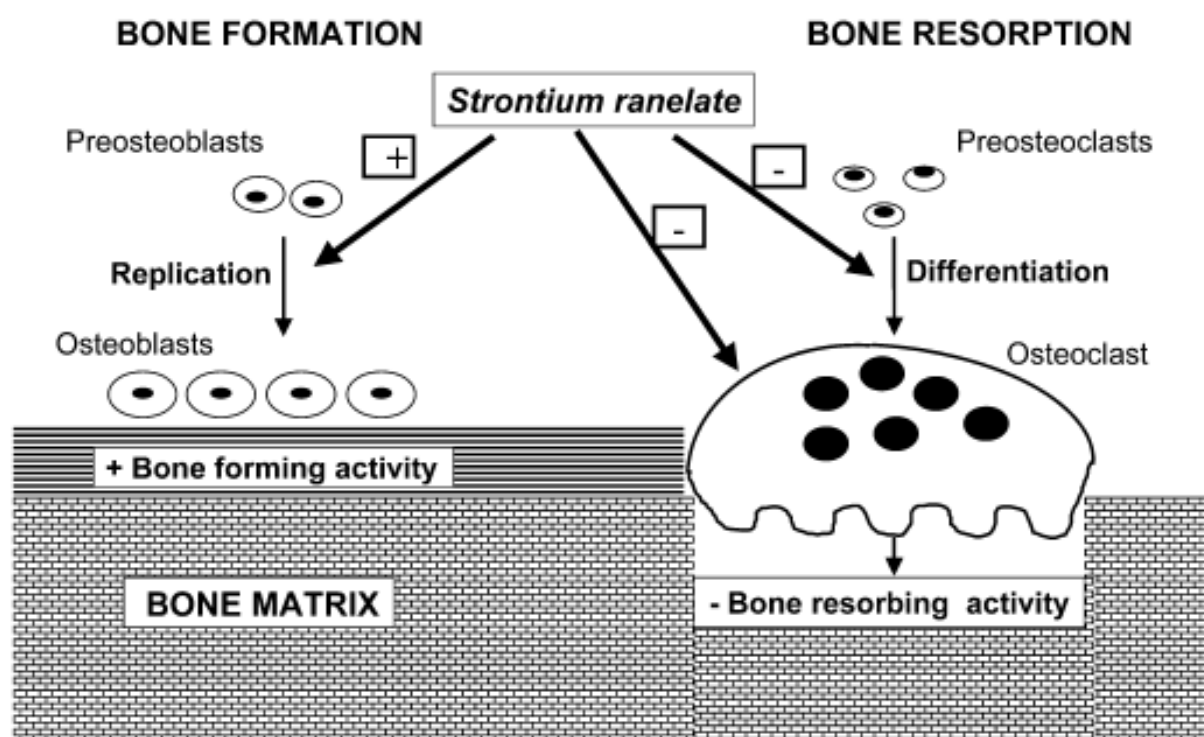
**Posologie :** p.o. 2g/j, administration à distance des suppléments de Ca et Vit D.

**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

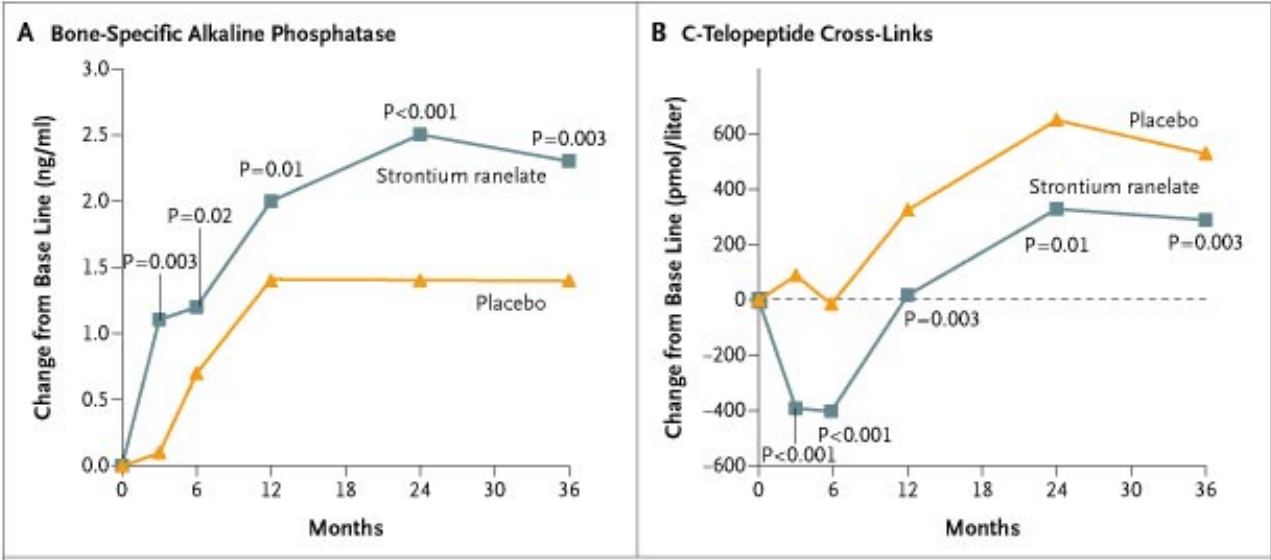


Ranélate de strontium (2)

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

Anabolisme osseux

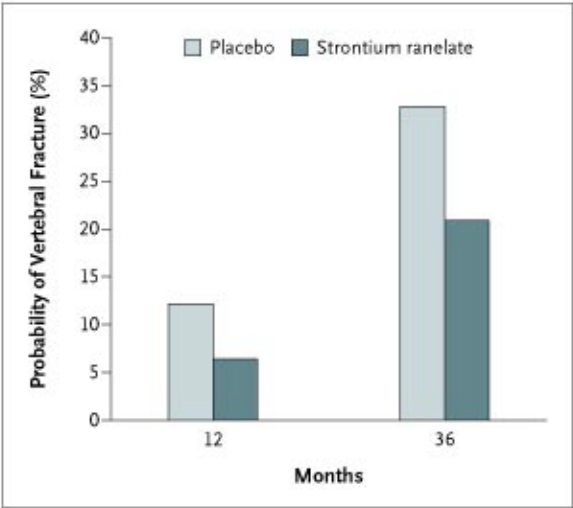
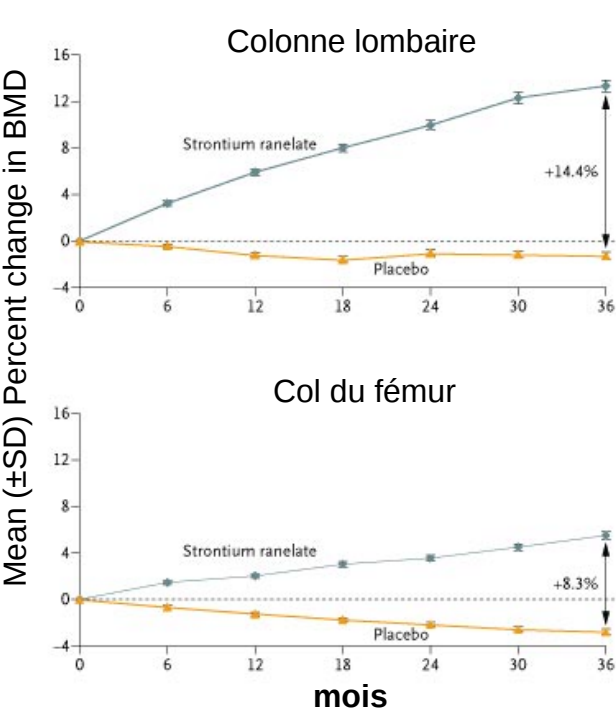
Catabolisme osseux



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