

P. Ureña^{1,3}
N. Legoupil²
M.-C. de Vernejoul²

Les calcimimétiques, mécanismes d'action et applications thérapeutiques

Key points

Calcimimetics, mechanisms of action and therapeutic applications

- The extracellular calcium-sensing receptor (CaR) on the parathyroid cell surface negatively regulates secretion of parathyroid hormone (PTH).
- Its activation by small changes in the extracellular concentration of ionized calcium ($_{\text{cc}}[\text{Ca}^{2+}]$) decreases PTH secretion and secondarily bone turnover.
- CaR is an ideal target for compounds that may be developed to modulate its activity – activating calcimimetics and inhibiting calcilytics. Calcimimetics can amplify the sensitivity of the CaR to $_{\text{cc}}(\text{Ca}^{2+})$, thereby suppressing PTH levels and in turn reducing blood Ca^{++} . They dose-dependently reduce the secretion of PTH in cultured parathyroid cells, in animal models and in humans.
- In uremic animals, these compounds prevent parathyroid cell hyperplasia when given at the onset of the disease and stop cell proliferation if they are administered afterwards, when the hyperplasia already exists. They normalize plasma PTH levels and bone remodeling.
- In uremic patients undergoing hemodialysis, calcimimetics reduce plasma PTH concentrations in the short (12 weeks) and long (2 years) terms. They also reduce serum levels of calcium-phosphorus product. Calcimimetics are therefore an alternative for the treatment of secondary hyperparathyroidism, particularly in dialysis patients, when increased serum levels of calcium-phosphorus product, the attendant risk of cardiovascular calcification, and its lack of efficacy limit use of the standard treatment.

Points essentiels

- Le récepteur membranaire du calcium (CaR), présent à la surface des cellules parathyroïdiennes, permet la régulation négative de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH).
- Son activation par des changements minimes dans la concentration extracellulaire de calcium ($_{\text{cc}}[\text{Ca}^{2+}]$) diminue la sécrétion de PTH et secondairement le remodelage osseux.
- Le CaR est une cible idéale pour le développement pharmacologique de molécules capables de moduler son action: les agonistes ou calcimimétiques et les antagonistes ou calcilytiques.
- Les calcimimétiques augmentent l'affinité du CaR pour le calcium entraînant une baisse de la sécrétion de PTH et de la calcémie. Ils réduisent la sécrétion de PTH *in vitro*, chez l'animal et chez l'homme, de façon dose-dépendante. Chez l'animal insuffisant rénal, ils préviennent l'hyperplasie parathyroïdienne lorsqu'ils sont administrés dès le début de l'hyperparathyroïdie et ils arrêtent la prolifération cellulaire lorsqu'ils sont donnés en curatif si une hyperplasie est déjà présente. Ils normalisent le taux plasmatique de PTH et le remodelage osseux.
- Chez les patients insuffisants rénaux traités par dialyse, les calcimimétiques réduisent le taux plasmatique de PTH d'environ 40-50 % à court terme, après 12 semaines de traitement, et maintiennent cette diminution au terme de 2 ans. Ils diminuent le produit phosphocalcique.
- Les calcimimétiques sont une alternative potentielle dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire des dialysés, compte tenu des inconvénients et parfois de l'échec des traitements classiques par les analogues de la vitamine D et les inhibiteurs de l'absorption digestive du phosphore.

1 - Service de néphrologie-dialyse, Clinique de l'Orangerie, Aubervilliers (93)

2 - Inserm, unité 606, Hôpital Lariboisière, Paris (75)

3 - Service de physiologie et d'explorations fonctionnelles, Hôpital Bichat, Paris (75)

Correspondance: Marie-Christine de Vernejoul, Inserm, unité 606, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10. Tél.: 01 49 95 63 58 Fax : 01 49 95 84 52 christine.devernejoul@inserm.lrb.ap-hop-paris.fr

P. Ureña, N. Legoupil, M.-C. de Vernejoul
Presse Med 2005; 34: 1095-100 © 2005, Masson, Paris

La concentration du calcium extracellulaire ($_{\text{cc}}[\text{Ca}^{2+}]$) est maintenue dans des valeurs quasi-constantes grâce à un système homéostatique complexe qui fait intervenir les glandes parathyroïdiennes, les cellules C sécrétant la calcitonine, l'os, le rein et l'intestin. Le calcium ionisé est responsable du rétrocontrôle et de la régulation de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et de la vitamine D,

hormones calcitropes. La PTH a un rôle physiologique majeur dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique par ses actions rénales et osseuses.

Il existe une relation sigmoïde inverse entre la concentration extracellulaire de calcium et la sécrétion de PTH. Une diminution de la calcémie ionisée entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH alors qu'une augmentation de la calcémie ionisée l'inhibe. Les variations de la calcémie

modifient la sécrétion de PTH en quelques secondes et s'accompagnent également d'une variation de la synthèse de seconds messagers dans les cellules parathyroïdiennes (phospholipase C, inositols triphosphates et AMP cyclique intracellulaire)¹. Cette étroite régulation de la sécrétion de PTH par la calcémie ainsi que ces variations des seconds messagers sous l'effet de la calcémie ont fait évoquer, par analogie avec certains récepteurs membranaires, l'existence d'un récepteur membranaire couplé à des protéines G au niveau des cellules parathyroïdiennes.

En 1993, Brown *et al.*² ont cloné le récepteur du calcium (CaR) à partir de glande parathyroïde bovine. Ce récepteur du calcium³ ne s'exprime pas seulement dans les cellules

parathyroïdiennes⁴ mais également dans les cellules C de la thyroïde sécrétant la calcitonine⁵, dans certaines cellules rénales⁶, dans les cellules intestinales et dans certaines zones du cerveau. Le gène du CaR a été localisé chez l'homme sur le chromosome 3 en position 3q21.3-24⁷. Il s'agit d'une glycoprotéine de 120 kDa, constituée de 3 domaines :
- un domaine N-terminal extracellulaire (613 acides aminés) ;
- sept domaines transmembranaires (250 acides aminés) ;
- un domaine C-terminal intracytoplasmique (222 acides aminés).

Ce CaR est, chez les mammifères, le premier cas de récepteur protidique pouvant se lier et être activé par un anion inorganique, le calcium, et non par une hormone, comme c'est le cas habituellement. Il s'agit d'un récepteur de faible affinité, sensible à des variations de la concentration extracellulaire de calcium ionisé de 1 mmol/L, contrastant avec la grande sensibilité du récepteur hormonal à son agoniste (concentrations nanomolaires). Il est également peu sélectif puisqu'il peut être stimulé par d'autres cations, divalents comme le magnésium ou trivalents comme le gadolinium, l'aluminium et le lanthane, et par d'autres composés polycationiques comme la néomycine, la spermine et des nombreux acides aminés.

La découverte et le clonage du CaR ainsi que la meilleure compréhension de son rôle dans le métabolisme du calcium ont été des progrès scientifiques majeurs. Ils ont permis de mieux comprendre la pathogénie de maladies congénitales et acquises, dues à des mutations du gène du CaR. Des mutations inactivatrices du CaR sont responsables de l'hypercalcémie-hypocalciurie familiale^{8,9} et de l'hyperparathyroïdie néonatale sévère¹⁰. Des mutations activatrices du CaR sont à l'origine de l'hypocalcémie-hypercalcémie familiale¹⁰. Le clonage du CaR a permis de découvrir puis de développer de nouvelles molécules pouvant moduler son activité : les agents calcimimétiques.

Définition et structure des calcimimétiques

Les calcimimétiques augmentent l'affinité du CaR pour le calcium et entraînent une diminution de la sécrétion de PTH sans augmenter la calcémie ni la phosphatémie. Ces composés pourraient donc être intéressants dans le traitement médical de l'hyperparathyroïdie primitive ou secondaire.

Les calcimimétiques sont divisés en 2 groupes. Les calcimimétiques de type I sont des molécules pouvant stimuler directement le CaR. Les calcimimétiques de type II sont des activateurs allostériques du CaR, c'est-à-dire des produits capables de changer sa conformation structurale et d'augmenter de façon stéréosélective sa sensibilité au calcium¹¹. Ils ne peuvent agir en l'absence de calcium extracellulaire. Les calcimimétiques de type II comprennent les calcimimétiques de 1^{re} (NPS R-568, KRN-568) et 2^e génération (AMG-073 et calindol)¹².

Leur site d'action sur le CaR est probablement localisé au niveau du 7^e domaine transmembranaire comme l'ont suggéré les études de mutations spontanées et de mutagenèse dirigée¹³. Les calcimimétiques de type II ont fait l'objet d'études *in vitro* puis *in vivo* chez l'animal sain et insuffisant rénal avec hyperparathyroïdie secondaire. Ils ont été étudiés chez l'homme volontaire sain, chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ou de cancer parathyroïdien et chez des insuffisants rénaux avec hyperparathyroïdie secondaire.

Études expérimentales animales

CHEZ L'ANIMAL SAIN

L'administration du calcimimétique NPS R-568, par gavage, chez le rat sain provoque une diminution rapide et dose-dépendante (ED₅₀ de 1,1 ± 0,7 mg/kg) de la concentration plasmatique de la PTH et parallèlement du calcium, mais avec une ED₅₀ (*Effective Dose*) légèrement supérieure pour le calcium (10,4 ± 3,7 mg/kg). À la dose de 3,3 mg/kg, la PTH atteint son taux minimum à la 15^e minute. Aux doses de 10 à 100 mg/kg, la survenue de l'hypocalcémie est presque immédiate, souvent avant la 30^e minute, et persistante au terme des 24 heures. Dans ces études, la néphrectomie bilatérale ne modifiait ni la cinétique ni le degré de l'hypocalcémie, suggérant que l'effet hypocalcémiant du calcimimétique ne passe pas par l'activation du CaR tubulaire rénal mais essentiellement par la suppression de la sécrétion de PTH. Chez ces mêmes animaux, la parathyroïdectomie, à calcémie maintenue normale par une perfusion continue de calcium, prévient l'effet hypocalcémique du calcimimétique¹⁴. Les calcimimétiques pourraient diminuer l'absorption intestinale de calcium *via* la réduction de l'expression des protéines impliquées dans le transport intestinal de calcium¹⁵.

Glossaire

AMG-073, calindol

Calcimimétiques de 2^e génération

CaR

récepteur membranaire du calcium

[Ca²⁺]_{ec}

concentration extracellulaire de calcium

NPS R-568, KRN-568

calcimimétiques de 1^{re} génération

PTH

hormone parathyroïdienne

PTHi

hormone parathyroïdienne intacte

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9303519>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9303519>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)