

CALCIMIMÉTIQUES

par

J. CUNNINGHAM*

Introduction et historique

Les agents calcimimétiques et calcilytiques représentent une nouvelle classe de médicaments capables de moduler la fonction du récepteur extracellulaire du calcium (RCa). Les calcimimétiques stimulent l'activité de ce récepteur, alors que les calcilytiques l'inhibent. Bien que leur développement et leur évaluation soient relativement au stade initial, ces agents ouvrent des possibilités passionnantes de traitement adapté des patients souffrant de désordres des fonctions parathyroïdiennes et donc potentiellement chez un plus grand nombre d'individus atteints d'ostéoporose.

L'existence d'un RCa dans les glandes parathyroïdes a été confirmée en 1993, quand ce récepteur a pu être identifié et cloné par Brown et coll. [1].

Cette découverte avale et explique l'aptitude des cellules parathyroïdiennes à fonctionner dans un environnement calcique. Il existe de nombreux cas illustrant les conséquences de l'augmentation (calcimimétiques) ou de la diminution (calcilytiques) de la sensibilité du RCa au calcium extracellulaire. Les familles ayant des mutations inactivant le gène du RCa développent un syndrome d'hypercalcémie hypocalciurique familiale (HHF) alors que les mutations activatrices du gène entraînent une hypoparathyroïdie familiale [2, 3]. Dans le syndrome HHF le RCa nécessite une concentration de calcium extracellulaire plus importante que la normale pour son activation, alors que le processus inverse se produit dans l'hypoparathyroïdie familiale.

Le récepteur est largement distribué dans l'organisme, et a pu être identifié dans les cellules parathyroïdiennes, thyroïdiennes et tubulaires rénales, dans le myocarde, le cerveau et l'os. C'est cependant dans les glandes parathyroïdes et le rein que le RCa a la fonction la plus significative, et c'est par le biais de ces organes

* Department of nephrology St Bartholomew's and the Royal London Hospitals, London, UK.

que les calcimimétiques agissent principalement. Dans le tubule rénal, le RCa est le médiateur du transport du calcium, et durant une hypercalcémie il permet la diminution de la réabsorption tubulaire de calcium [4]. Encore récemment, on a montré un lien du RCa avec le système endocrine vitamérique D : la modification de l'expression du RCa influence l'activité de la 25-hydroxyvitamine-D3-1 alpha-hydroxylase dans les cellules du tubule rénal proximal *in vitro* [5].

Ainsi on distingue deux catégories de calcimimétiques. Les agents de type I ont un rôle agoniste du RCa, dont le prototype est le ligand physiologique, le Ca^{2+} [6]. D'autres ions organiques ou inorganiques interagissent également avec le RCa comme les agents de type I, parmi eux le magnésium, les aminoglycosides, la spermine et d'autres amino-acides. Ces agents de type I sont tous capables d'activer le RCa en l'absence de calcium extracellulaire.

Les calcimimétiques de type II ne sont actifs qu'en présence d'agent de type I (habituellement le calcium). Les agents de type II sont des petits composés organiques qui modulent de façon allostérique la fonction du RCa et augmentent ainsi la sensibilité du RCa au calcium extracellulaire. Plusieurs agents de type II actifs par voie orale, du groupe des phénylalkylamines, ont été identifiés mais deux, surtout, ont été étudiés, le NPS R-568 et plus récemment le AMG 073.

Études *in vitro*

La première étude rapportée a été réalisée sur des oocytes de *Xenopus Laevis* exprimant le RCa de mammifère. Il a été montré que le NPS-568 déplace la courbe dose-réponse au calcium vers la gauche et seul le récepteur énantiomère révèle un potentiel élevé [7]. Dans les cellules du rein embryonnaire humain qui expriment le RCa parathyroïdien humain, le NPS R-568 peut augmenter le calcium intracellulaire, alors qu'il diminue la sécrétion de PTH dans les cellules parathyroïdiennes bovines. Ces propriétés sont dose-dépendant et sont aisément vérifiées avec des concentrations faibles (0,5 mmol) ou normales de calcium extracellulaire [8]. Les effets notés sont intenses et se produisent dans un intervalle de concentrations de calcium élevées – à 0,5 mmol de Ca^{2+} , l'inhibition par le NPS R-568 est similaire à celle observée avec un Ca^{2+} extracellulaire plus haut à 2 mmol. Il est démontré que ces actions sont spécifiques du RCa, et que les agents calcimimétiques n'ont aucun effet significatif sur les cellules exprimant un récepteur apparenté nommé mGluRs [8].

Études expérimentales *in vivo*

Chez le rat sain, le NPS R-568 entraîne la baisse simultanée de la concentration du calcium extracellulaire et de l'hormone parathyroïdienne, tout en augmentant celle de la calcitonine. Des effets similaires sont observés chez les animaux néphrectomisés, alors que l'on n'observe aucune réponse chez les animaux ayant subi une thyroparathyroïdectomie ; ce qui illustre le rôle primordial du RCa des parathyroïdes dans la médiation de tels effets [9].

Chez les animaux ayant une insuffisance rénale chronique et une hyperparathyroïdie secondaire, le NPS R-568 réduit donc les concentrations de la PTH et du calcium sérique. Chez ces animaux, la concentration sérique des phosphates augmente, conduisant à une phosphaturie. L'activité proliférative des cellules

parathyroïdiennes est diminuée et on n'a pas montré de modifications dans le taux d'apoptose [10]. Les altérations osseuses observées chez les animaux urémiques traités par le NPS R-568 sont moins dépendantes de la PTH, en particulier dans l'ostéite fibreuse [11].

Études cliniques

Le champ clinique principal ayant fait l'objet d'études est celui de l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire des patients insuffisants rénaux chroniques. Ces études se développent en deux périodes, la première dominée par le NPS R-568 et la seconde par le AMG 073.

Le développement clinique du NPS R-568 est maintenant abandonné en raison d'une innocuité moins sûre que son efficacité. Le polymorphisme dans le système du cytochrome P 450 est associé à de grandes variations pharmacocinétiques du NPS R-568 et exclut l'usage répandu de cet agent dans le cadre clinique général [12]. De ce fait, la littérature la plus récente est dominée par un autre agent calcimimétique, de classe 2, AMG 073.

Dans l'hyperparathyroïdie primaire, l'utilisation du NPS R-568 conduit à la réduction de la PTH et du calcium chez la plupart des patients [13]. Cependant, cette réduction est assez variable, reflétant peut-être l'imprévisible pharmacocinétique de cet agent. On n'observe pas de tendance à l'hypercalciurie. Dans une observation rapportée, l'administration du NPS R-568 a entraîné une réponse impressionnante chez un patient présentant un carcinome des parathyroïdes antérieurement réfractaire [14].

Les travaux les plus récents concernant l'utilisation de AMG 073 dans l'hyperparathyroïdie primaire font état d'une réponse manifeste avec une baisse significative de la PTH et de la calcémie sans modification significative du rapport Ca/Créatinine urinaire [15]. Aujourd'hui donc, cet agent semble très prometteur comme alternative thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire, en particulier chez les patients chez qui la chirurgie est inappropriée.

Les patients urémiques avec une hyperparathyroïdie secondaire, traités par le NPS R-568, répondent bien mais de façon quelque peu variable. On observe une réduction significative de la calcémie et de la PTH, et une augmentation concomitante de la calcitonine [16]. C'est la première étude qui montre, qu'une seule manipulation thérapeutique conduit à la baisse simultanée de la calcémie et de la PTH chez les patients urémiques. Ceci ouvre la voie d'une amélioration possible de la stratégie, quelque peu complexe, du traitement de l'hyperparathyroïdie des patients urémiques. Les études de l'administration de AMG 073 dans l'insuffisance rénale chronique ont ainsi rapporté des résultats impressionnants de réduction simultanée de la calcémie et de la PTH [17]. Un point important de cette étude est la baisse de la phosphorémie et du produit calcium x phosphore. Ces observations ont potentiellement une grande importance dans le contexte des dépôts calciques des tissus mous, des vaisseaux et autres calcifications indésirables. Une petite minorité de patients présente une hypocalcémie significative, qui s'amende rapidement après réduction des doses ou l'arrêt de l'agent calcimimétique. Dans les principales études, les doses varient de 30 à 180 mg et sont administrées habituellement en une seule prise par jour. Dans la dernière étude, la dose efficace typique, rétrospectivement bénéfique n'excède pas 100 mg par jour. Dans les études contrôlées ultérieures, chez un plus grand nombre de patients avec une PTH

supérieure à 300 pg/ml et malgré un traitement standard, l'ascension des doses est autorisée jusqu'à 180 mg par jour. Ce schéma thérapeutique a permis d'obtenir une réduction de la PTH de 30 p. 100 ou plus chez environ 50 p. 100 des patients, et le taux de réponse le plus important est observé avec les doses les plus fortes autorisées [18]. Dans toutes les études, les données concernant le produit calcium x phosphore montrent l'absence de modification ou sa diminution chez les patients traités par AMG 073.

Autres questions

L'influence des calcimimétiques sur l'os dans la pratique clinique est une grande inconnue aujourd'hui. D'autres travaux plus détaillés doivent être poursuivis. Il existe une forte présomption que AMG 073 améliore l'atteinte osseuse de l'hyperparathyroïdie, mais il est possible que le calcimimétique ait une action directe sur l'os, indépendante de la concentration des ions minéraux ou de la PTH. Le RCa est peut être exprimé dans les cellules osseuses mais son rôle n'est pas du tout clair, et notre étude suggère que l'expression du RCa dans les cellules MG 63 est très faible et sans fonction détectable [19]. Il est évident que d'autres travaux sont nécessaires dans ce domaine.

Il est probable, bien que cela reste à démontrer, que les agents calcimimétiques peuvent être intéressants dans l'objectif de limiter les calcifications vasculaires. Les calcimimétiques réduisent la concentration de PTH sans entraîner l'augmentation du calcium ou des phosphates. Dans un milieu où la concentration du calcium et du phosphore est moindre, ces agents pourraient diminuer la tendance aux calcifications des tissus mous.

Les principaux objectifs de ce traitement est de maintenir un niveau de PTH approprié, de prévenir l'hyperplasie parathyroïdienne, de prévenir les calcifications des tissus mous, et finalement de permettre un métabolisme osseux normal, remodelage et structure, sachant qu'aujourd'hui il est admis par plusieurs autorités que la cible de PTH doit être à un niveau supraphysiologique. Ceci semble nécessaire, en partie à cause des limites méthodologiques du dosage de PTH, et alors peut être sera montré un rôle supplémentaire d'anabolisme osseux dans un environnement urémique. Avec les calcimimétiques, notre arsenal thérapeutique offre la possibilité de réduire la PTH à un niveau normal ou supraphysiologique avec une plus grande facilité que par le passé. Il est possible que l'ostéopathie adynamique soit un risque important chez ces patients, et l'utilisation de ces agents ne doit pas entraîner une inhibition excessive du métabolisme osseux.

Il est probable que les calcimimétiques soient utilisés en association avec les métabolites de la vitamine D. Les deux agents diminuent effectivement la PTH chez les patients hyperparathyroïdiens, mais la différence cruciale est la survenue d'effets associés sur la calcémie et la phosphorémie. La question importante qui surgit concerne l'initiation du traitement par l'agent approprié, sachant que certains patients n'auront besoin que d'un seul de ces médicaments et d'autres des deux. Un algorithme est proposé dans la figure 1, et selon lequel le choix initial du traitement des patients hyperparathyroïdiens est principalement défini par la calcémie. Chez les individus ayant une calcémie basse ou à la limite inférieure de la normale, il n'est pas logique d'administrer un calcimimétique et on risque d'entraîner ou d'exacerber l'hypercalcémie. Chez de tels patients, il est préférable de commencer

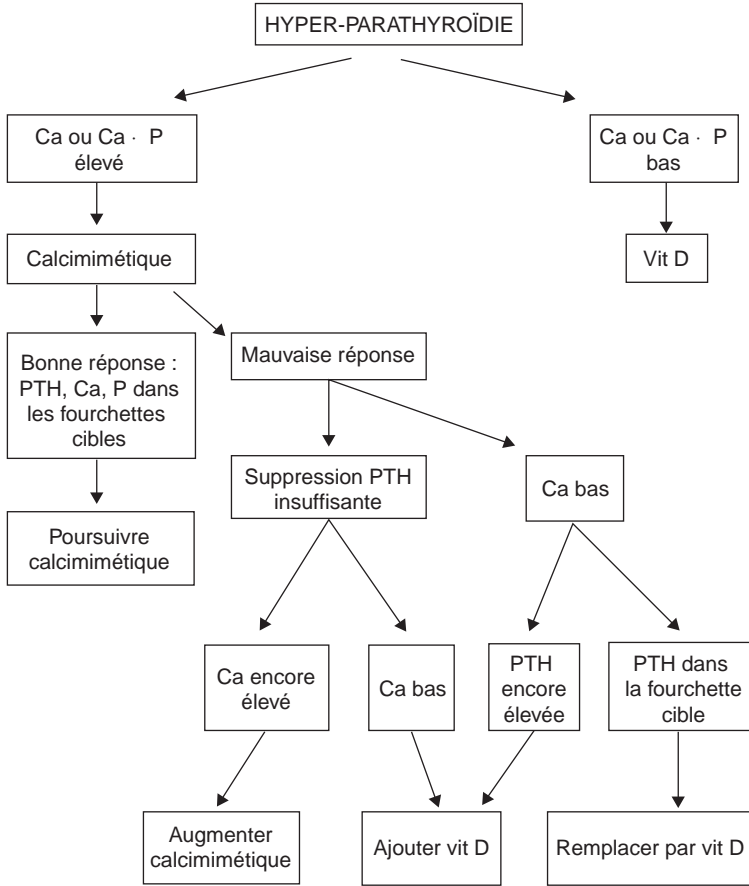


FIG. 1. — Interaction possible entre le traitement à base de vitamine D et les agents calcimimétiques chez les patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire.

le traitement par les dérivés de la vitamine D. Au contraire, les patients hyperparathyroïdiens, ayant une calcémie à la limite supérieure de la normale ou une franche hypercalcémie, doivent logiquement en premier lieu un calcimimétique, avec l'espoir d'améliorer la PTH et la calcémie en même temps. L'utilisation des dérivés de la vitamine D chez de tels patients permet pendant une courte période le contrôle de l'hyperparathyroïdie, mais accentue l'hypercalcémie. Ces mêmes considérations, mais de façon probablement moins marquée, peuvent être appliquées à la phosphorémie. Chez certains patients, il est probable que la sévérité de l'hyperparathyroïdie est telle qu'il est difficile d'obtenir son contrôle par les dérivés de la vitamine D ou par le calcimimétique. Dans ce scénario, les deux traitements peuvent être utilisés parallèlement pour un meilleur effet, exploitant ainsi l'addition des effets sur l'activité des cellules parathyroïdiennes et la PTH, tout en opposant leur influence sur la calcémie.

CONCLUSION

L'arrivée imminente des agents calcimimétiques dans l'arène thérapeutique est une perspective excitante pour les néphrologues. Il est probable que les calcimimétiques s'adjugent une place importante dans le traitement des patients souffrant d'ostéodystrophie rénale, par eux-mêmes et par le renforcement de l'efficacité et de la sûreté des dérivés de la vitamine D actuellement utilisés.

Remerciements

Nous remercions très vivement le Docteur Malik Touam qui a bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. BROWN EM, GAMBA G, RICCARDI D et al. Cloning and characterisation of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 1993, **366**, 575-580.
2. HEATH H 3rd. Familial benign hypercalcemia – from clinical description to molecular genetics. *West J Med*, 1964, **160**, 554-561.
3. PEARCE SH, WILLIAMSON C, KIFOR O et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium sensing receptor. *New Engl J Med*, 1996, **335**, 1115-1122.
4. RICCARDI D, PARK JL, LEE WS et al. Cloning and functional expression of a rat kidney extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**, 131-135.
5. BLAND R, ZEHNDER D, HUGHES SP et al. Modification of calcium sensing receptor expression modulates 25-hydroxyvitamin D_3 -1, α -hydroxylase activity in a human proximal tubule cell line. *J Am Soc Nephrol* (abstract).
6. NEMETH EF, FOX J. Calcimimetic compounds : a direct approach to controlling plasma levels of parathyroid hormone in hyperparathyroidism. *Trends Endocrinol Metab*, 1999, **10**, 66-71.
7. HAMMERLAND LG, GARRETT JE, HUNG BC et al. Allosteric activation of the Ca^{2+} receptor expressed in *Zenopus laevis* oocytes by NPS 467 or NPS 568. *Mol Pharmacol*, 1998, **53**, 1083-1088.
8. NEMETH EF, STEFFEY ME, HAMMERLAND LG et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**, 4040-4045.
9. FOX J, LOWE SH, PETTY BA et al. NPS R-568 : a type 2 calcimimetic compound that acts on parathyroid cell calcium receptor of rats to reduce plasma levels of parathyroid hormone and calcium. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, **290**, 473-479.
10. WADA M, FURUYA Y, SAKIYAMA JI et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency – control of parathyroid cell growth via calcium receptor. *J Clin Invest*, 1997, **100**, 2977-2983.
11. WADA M, ISHII H, FURUYA Y et al. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uraemic rats. *Kidney Int*, 1998, **53**, 448-453.
12. GOODMAN WG, FRAZAO JM, GOODKIN DA et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2000, **58**, 436-445.
13. SILVERBERG SJ, BONE HG 3rd, MARRIOTT TB et al. Short term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1506-1510.

14. COLLINS MT, SKARULIS MC, BILEZIKIAN JP et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **83**, 1083-1088.
15. PEACOCK M, SHOBACK DM, GRETH WE et al. The calcimimetic AMG 073 reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 2001, **16** : S163.
16. ANTONSEN JE, SHERRARD DJ, ANDRESS DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 1998, **53**, 223-227.
17. GOODMAN WG, HLADIK GA, TURNER SA et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1017-1024.
18. MOE SM, SPRAGUE SM, ADLER S et al. Two year treatment with a calcimimetic AMG 073 in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). Proc 35th Annual Meeting of the Am Soc Nephrol Philadelphia, 2002.
19. SCHROEDER NJ, BURRIN JM, CUNNINGHAM J. Is the calcium-sensing receptor (CaR) expressed in bone ? Proc Renal Assn London 2001.