



● Rôle du récepteur sensible au calcium et formation osseuse

Résumé

Les méthodes permettant de lutter contre une déminéralisation osseuse se sont enrichies depuis quelques années du traitement discontinu par l'hormone parathyroïdienne (PTH).

Le principal inconvénient de cette thérapeutique est le mode d'administration de l'hormone, nécessairement parentéral, rendant ainsi son utilisation contraignante. La mise au point de substances capables de stimuler transitoirement la synthèse endogène de PTH en inactivant le récepteur sensible au calcium (substances dites « calcilytiques ») constitue une alternative potentiellement intéressante.¹ Administré quotidiennement par voie orale à des rates préalablement ovariectomisées, le NPS2143 augmente en effet la sécrétion endogène de PTH et le remodelage osseux global ; en revanche, et à la différence avec ce qui a été obtenu par l'injection quotidienne de PTH, la masse osseuse n'augmente pas sous l'influence du traitement par NPS 2143 seul.

L'administration conjointe de 17 β -estradiol et NPS 2143 augmente également le remodelage osseux global ainsi que la densité minérale osseuse ; le gain osseux observé est significativement supérieur à celui obtenu avec le 17 β -estradiol seul.

Commentaires

L'ostéoporose est une affection de prévalence élevée, responsable d'une importante morbidité et mortalité, et génératrice de considérables dépenses de santé. Ceci explique, et justifie, les efforts poursuivis à la recherche de traitements capables de diminuer la vitesse de perte osseuse, voire d'augmenter la masse minérale osseuse. La mise en évidence d'un effet anabolique osseux de la PTH administrée de manière discontinu a représenté une avancée potentiellement importante dans ce domaine mais le mode d'administration de l'hormone, nécessairement parentéral, en diminue considérablement l'intérêt en rendant son usage contraignant.²

L'identification du récepteur sensible au calcium (CaSR) puis la synthèse de molécules capables de leurrer ce récepteur offre une alternative d'approche extrêmement intéressante.³ Le NPS 2143 peut inactiver le CaSR et induire une augmentation transitoire de la sécrétion endogène de PTH ainsi que cela est clairement démontré dans l'article de Gowen et coll. Les conséquences osseuses sont évidentes, avec une augmentation franche du

remodelage osseux mais sans augmentation de la masse minérale osseuse trabéculaire ; ce dernier point contraste nettement avec ce qui est observé au cours de l'administration intermittente de la PTH exogène au cours de laquelle la masse minérale osseuse augmente. Ce point est fondamental et attire l'attention sur la pharmacocinétique des effets osseux de PTH. Lors d'une administration ponctuelle de PTH exogène, la concentration plasmatique de PTH s'élève de manière fugace, la concentration étant revenue à sa valeur basale 2 heures après injection. Au contraire, la stimulation de la sécrétion endogène de PTH s'accompagne d'une élévation relativement prolongée de la concentration de PTH (> 4 heures). Les effets osseux sont clairement différents dans les deux situations : la première s'accompagne d'un gain de masse osseuse alors que la seconde n'est associée qu'à une augmentation du remodelage, sans gain de masse osseuse, de manière analogue à ce qui est observé au cours des hyperparathyroïdies primitives. Il est maintenant important d'élucider les mécanismes qui expliquent cette variabilité temporelle des effets de la PTH. Il est également important d'obtenir des molécules calcilytiques dont la pharmacocinétique soit plus adaptée à l'effet recherché.

Finalement, le dernier point encourageant est la synergie qui existe entre les effets de la PTH et ceux des œstrogènes, en terme de gain osseux. Il est néanmoins surprenant que le site osseux choisi pour mettre en évidence l'effet bénéfique de l'association NPS 2143 et œstrogènes soit différent de celui choisi pour montrer l'absence d'effet anabolique du NPS 2143 utilisé seul.

Enfin, on peut s'interroger sur la raison pour laquelle, bien que la densité minérale osseuse ait été mesurée au rachis lombaire, les résultats ne sont pas présentés. S'il est confirmé, l'effet bénéfique de l'association NPS 2143 et œstrogènes pourrait aboutir à des modifications importantes des stratégies de traitement de l'ostéoporose féminine dans les prochaines années.

Adresse de correspondance :

Pr P. Houillier
Service de physiologie
Hôpital Broussais
96 rue Didot
F-75674 Paris Cedex 14



Références

1. Gowen M, Stroup GB, Dodds RA, James IE, Votta BJ, Smith BR, Bhatnagar PK, Lago AM, Callahan JF, DelMar EG, Miller MA, Nemeth EF, Fox J. Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. *J Clin Invest* 2000; 105: 1595-604.
2. Reeve J. PTH: A future role in the management of osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1996;11: 440-5.
3. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-80.

● Mise en évidence, dans le cerveau, de fonctions distinctes des isoformes du récepteur de l'angiotensine II

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle et de la volémie. Pendant longtemps, l'angiotensine II (Ang II) fut considérée comme le principal peptide du SRA, agissant par l'intermédiaire de récepteurs liés à une protéine G appartenant à deux classes pharmacologiquement distinctes: AT1 et AT2. L'activation des récepteurs AT1 exprimés dans le cerveau et les tissus périphériques est responsable des actions classiquement reconnues du SRA incluant le maintien de la pression artérielle et de la volémie à des valeurs normales, ainsi que la régulation de la soif.

Chez les rongeurs, deux isoformes de AT1 sont présentes: AT1A et AT1B. Ces deux récepteurs présentent une grande homologie de structure et ne peuvent être distingués par des études de liaison classique utilisant des outils pharmacologiques. Ils sont synthétisés à partir de gènes distincts: *Agtr1a* et *Agtr1b* qui sont exprimés et régulés de façon différente. Cependant une seule étude a démontré l'existence du récepteur AT1B chez l'homme. Malgré cette apparente différence génétique, les actions physiologiques des récepteurs AT1 sont identiques chez l'homme et chez les rongeurs. Chez le rat, ces isoformes AT1A et AT1B sont exprimées à des concentrations variables selon les différentes zones du cerveau, AT1A étant largement majoritaire. Cependant la contribution relative de ces deux sous-types de récepteurs aux réponses centrales à l'Ang II n'est pas connue.

Pour tester les rôles respectifs de AT1A et de AT1B en réponse à l'Ang II et dans le système nerveux central, l'équipe de Curt Sigmund (Département de médecine interne et Département de physiologie et biophysique de l'Université de l'Iowa),¹ a utilisé l'invalidation des gènes codant pour ces récepteurs en combinaison avec un système original permettant de maintenir des cathéters dans les ventricules cérébraux de souris conscientes. Les souris invalidées pour le gène du récepteur AT1A (*Agtr1a*^{-/-}) ou AT1B (*Agtr1b*^{-/-}) ont été créées par l'équipe de Thomas Coffman (Département de néphrologie de l'Université de Duke)² et sont comparées à des souris sauvages de même origine génétique. Les animaux subissent une opération chirurgicale dans le but d'implanter des cathéters dans les ventricules cérébraux afin d'injecter l'Ang II et dans l'artère carotidienne pour mesurer directement leur pression artérielle. Six jours après cette opération, les pres-

sions artérielles sont mesurées chez les différentes souris. Les valeurs moyennes de pression artérielle de base sont significativement plus basses chez les souris *Agtr1a*^{-/-} confirmant le rôle de AT1A dans le maintien normal de la pression sanguine. L'injection intracérébrale d'Ang II provoque une augmentation aiguë, dépendant de la dose, chez les souris sauvages et chez les souris *Agtr1b*^{-/-}, suggérant que le rôle de AT1B n'est pas essentiel dans cette réponse. Au contraire, l'injection intracérébroventriculaire d'Ang II chez les souris *Agtr1a*^{-/-} n'a pratiquement pas d'effet, montrant bien l'importance des récepteurs AT1A dans l'augmentation de pression artérielle induite par l'Ang II.

D'autre part il est établi que l'Ang II a un effet dipsogénique puissant, induisant une augmentation de la prise de boisson. Le nombre de prises de boisson a été étudié après injection intracérébroventriculaire d'Ang II chez les trois types de souris. Celui-ci est fortement augmenté chez les souris sauvages et chez les souris *Agtr1a*^{-/-} et, par contre, est peu modifié chez les souris *Agtr1b*^{-/-}, montrant l'importance des récepteurs AT1B dans la réponse dipsogénique à l'Ang II. De plus, dans les trois souches de souris, cet effet est inhibé par le losartan, antagoniste spécifique des récepteurs AT1, confirmant que cet effet nécessite la présence d'un récepteur AT1.

Dans cet article, les auteurs ont donc clairement montré, sur des modèles expérimentaux originaux, que les récepteurs AT1A et AT1B possèdent dans le cerveau des fonctions distinctes: AT1A étant responsable des effets de l'Ang II sur la pression sanguine et AT1B étant majoritairement responsable de ses effets sur la réponse à la soif. Il s'agit de la première mise en évidence d'une fonction physiologique directe de AT1B.

Ces résultats soulèvent plusieurs questions:

- Par quels mécanismes ces deux sous-types du récepteur AT1 aboutissent dans le cerveau à des effets distincts?
- Quelles sont leur localisation, concentration et régulation respectives dans les différentes zones du cerveau?
- Enfin, on peut se demander si ces fonctions distinctes, médiées par AT1A et AT1B chez les rongeurs, sont dues chez l'homme, à la présence d'un seul récepteur, ou s'il existe un autre récepteur de l'Ang II encore inconnu aujourd'hui.

Adresse de correspondance:

Dr D. Chansel
 Directeur de recherche
 INSERM U.489
 4, rue de la Chine
 F-75020 Paris
 E.mail: dominique.chansel@tnn.ap-hop-paris.fr



Références

1. Davisson RL, Oliverio MI, Coffman TM, Sigmund CD. Divergent functions of angiotensin II receptor isoforms in the brain. *J Clin Invest* 2000; 106: 103-6.

● **Compte rendu du X^e congrès international de la «Society of Renal Nutrition and Metabolism» Lyon, 6-8 juillet 2000**

A l'initiative de Denis Fouque (Lyon) et William Mitch (Atlanta) s'est tenu à Lyon le X^e congrès international de la «Society of Renal Nutrition and Metabolism», autrement dit la mise au point sur tous les points d'actualités des études sur la nutrition dans notre discipline.

L'événement fut mémorable, rassemblant 400 congressistes de plus de 40 nations. Grâce aux efforts de l'équipe lyonnaise cette Société savante se réunissait pour la troisième fois en France. Le programme incluait les grands chapitres de la nutrition que sont : rein et diabète ; rôle de la protéinurie dans la progression des maladies rénales ; métabolisme des protéines ; hypertension artérielle et sodium ; métabolisme du phosphore et orientation du traitement des dénutritions chez le dialysé.

A titre d'exemple, les travaux récents sur la pathogénie du diabète de type II décryptée par transgénèse chez la souris ont fait l'objet d'une présentation éblouissante de R. Kahn (Joslin Clinic, Boston) bien nécessaire pour compenser la redite de travaux déjà publiés sur les mécanismes d'action des monocytes des malades diabétiques ou des facteurs cliniques de progression de la néphropathie diabétique. On ne peut passer sous silence le débat qui opposa avec fair-play le défenseur et le pourfendeur de l'industrie du sel. Graham Mc Gregor, transformé en Torquemada, véritable accusateur public mettait au pilori l'industrie du sel, rendue responsable d'hypertension artérielle, véritable peste moderne. En

opposition à cette position passionnelle, se sont trouvés des partisans d'une humanité plus compatissante, ayant intégré l'évolution du goût et de la sapidité des aliments après plusieurs millénaires de tâtonnements gastronomiques, et défendue par Tilman Drüeke. Il apparaît qu'une nouvelle gabelle ne doit pas être imposée pour soulager l'humanité souffrante, tant qu'il n'y aura pas d'arguments scientifiques mieux établis. Michel Aparicio (Bordeaux) nous a montré, sans déroger aux recommandations de Molière qui rappelle que même quand il faut limiter les apports alimentaires en protéines et en phosphates pour maintenir un état nutritionnel satisfaisant au cours de l'insuffisance rénale chronique pré-dialytique, « *La parfaite raison fuit toute extrémité et veut que l'on soit sage avec sobriété* »

Ce congrès fut un lieu de rencontre et d'échange entre médecins et diététiciens, reflétant une organisation des soins typiquement anglo-saxonne, fort différente de ce qui se passe chez nous. Je ne sais quelle est l'évaluation de cette association technique qui reste à construire dans un grand nombre de centres de néphrologie français.

Adresse de correspondance :

Professeur J. Chanard
Service de néphrologie
Hôpital Maison Blanche
45, rue Cognacq Jay
F-51092 Reims Cedex