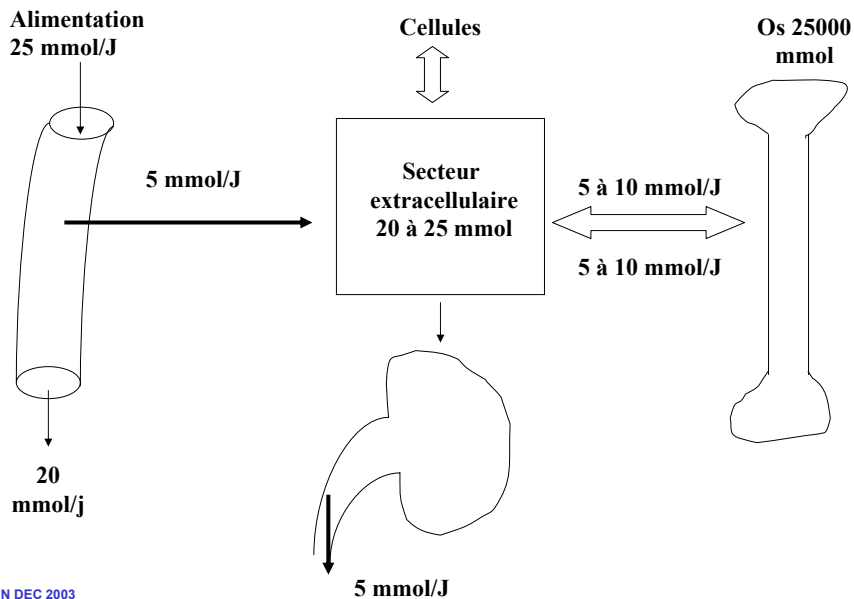


Hypercalcémies : Médiateurs et Cibles

Bertrand DUSSOL
Service de Néphrologie
CHU MARSEILLE

CUEN DEC 2003

Répartition du calcium dans l'organisme



CUEN DEC 2003

1er acteur: Entérocyte

Absorption digestive du Ca^{++}

- Voie paracellulaire: diffusion passive du Ca^{++} à travers les jonctions intercellulaires
 - elle dépend du gradient de concentration de Ca^{++} ionisé entre le plasma et la lumière digestive
 - si l'apport alimentaire est standard : \exists un flux passif de sécrétion

- Voie trans-cellulaire: absorption active du Ca^{++} à travers les membranes cellulaires
 - franchissement mbn luminale: canaux calciques???
 - transfert cytoplasmique: rôle des calbindins
 - franchissement mbn basolatérale:
 - pompes Ca^{++} ATPases et contre-transports $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$
 - canaux calciques???
- Influence majeure du calcitriol dont la concentration sérique est inversement proportionnelle aux apports alimentaires

Le calcitriol contrôle 70% de l'absorption digestive du Ca^{++}

- Recrutement des entérocytes des cryptes villositaires
- Augmentation de la perméabilité au Ca^{++} de la membrane luminale
- Augmentation de la synthèse et de l'activité des calbindins
- Activation des Ca^{++} ATPases basolatérales

CUEN DEC 2003

2ème acteur : les cellules osseuses

- Ostéoblastes
 - dérivent de cellules souches mésenchymateuses
 - ils possèdent des récepteurs au calcitriol et à la PTH
 - ils se différencient en ostéocytes dans le tissu ostéoïde
- Ostéocytes
 - acteur mineur de la résorption osseuse sous l'influence de la PTH et du calcitriol
 - ostéolyse minérale sans destruction tissu osseux

CUEN DEC 2003

- Ostéoclastes

- dérivent des précurseurs monocytaires (monocytes/macrophages) du système réticulo-endothélial (récepteur pour le calcitriol)
- différenciation sous l'influence de cytokines, de PG et de facteurs de croissance
- possèdent des récepteurs à la calcitonine mais pas à la PTH et au calcitriol
- principal acteur de la résorption osseuse

CUEN DEC 2003

3ème acteur: La cellule tubulaire rénale

Réabsorption tubulaire du Ca^{++}

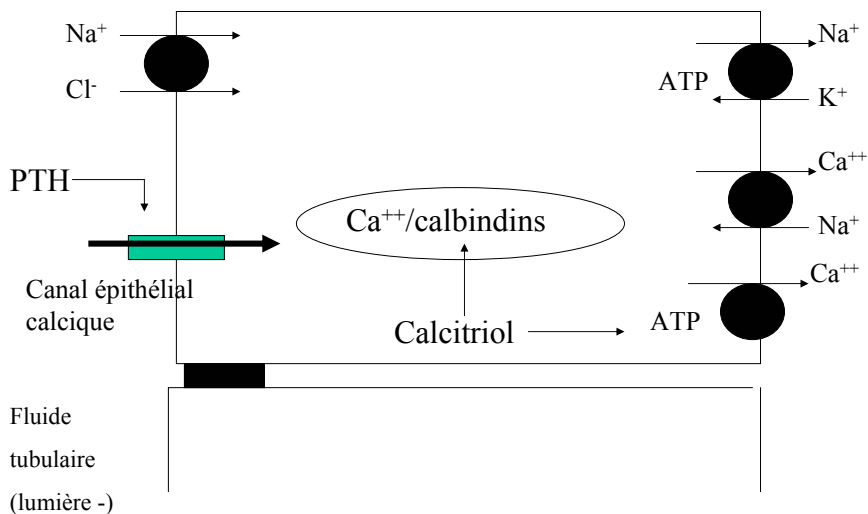
- TCP: strictement dépendante de la réabsorption du Na^+ (60%)
 - Diffusion paracellulaire le long du gradient physiochimique généré par la réabsorption du Na^+
 - pas de régulation hormonale

CUEN DEC 2003

- BAHL: (20 à 40%)
 - Diffusion paracellulaire le long du gradient physico-chimique généré par la réabsorption du Na^+ (+++)
 - transfert transcellulaire régulé par la PTH
- Tube distal:
 - réabsorption strictement trans-cellulaire
 - franchissement de la mbn luminale le long du gradient physicochimique (processus passif)
 - franchissement de la mbn basolatérale contre le gradient physicochimique (processus actif)
 - régulation hormonale par la PTH
 - pas d'action directe du calcitriol

CUEN DEC 2003

Cellule du tube distal



CUEN DEC 2003

Régulation de la calcémie par la PTH

- Délai d'action très bref
- Augmentation résorption osseuse par les ostéocytes et les ostéoclastes (coopération ostéoblastes/ostéoclastes) avec l'IL1
- Activation des ostéoblastes (conservation du couplage ostéoblastes/ostéoclastes)
- Augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium filtré (BAHL, TCD)

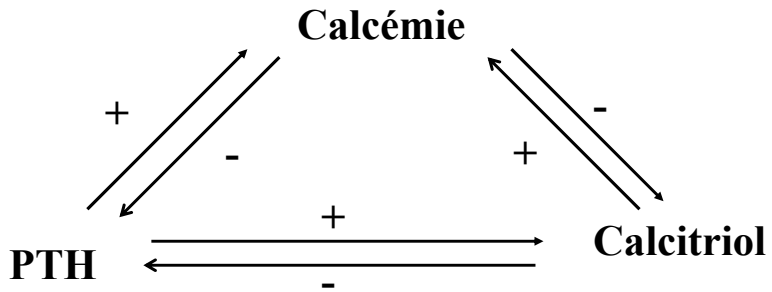
CUEN DEC 2003

Régulation de la calcémie par le calcitriol

- Hormone stéroïde : délai d'action plus long
- Augmentation de l'absorption digestive du Ca^{++} et du Ph ce qui permet la minéralisation osseuse
- Augmentation résorption osseuse
 - recrutement des monocytes ==> ostéoclastes (IL6)
 - activation des ostéoclastes et des ostéocytes
 - inhibition des ostéoblastes
- Nécessaire à l'expression normale des effets biologiques de la PTH (rein, os)

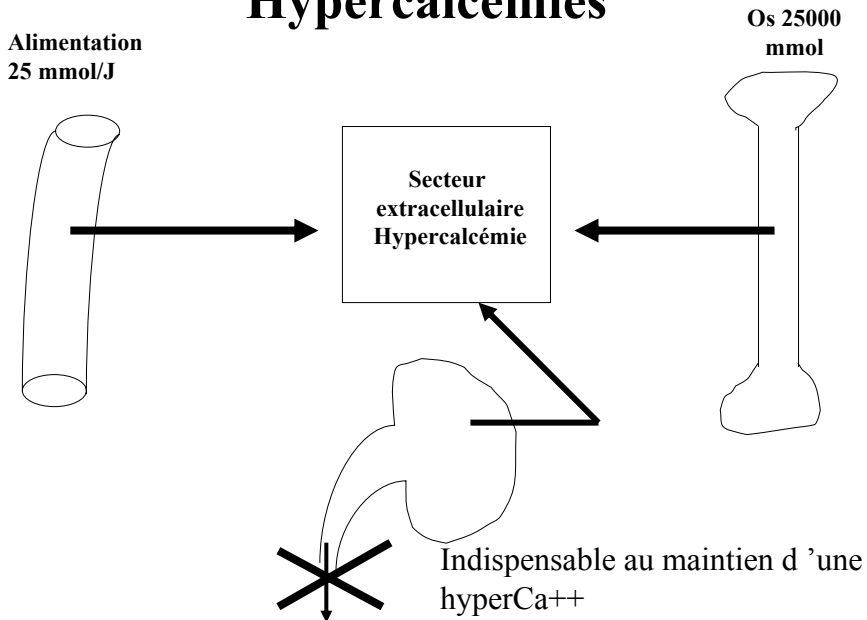
CUEN DEC 2003

Régulation de la calcémie



CUEN DEC 2003

Hypercalcémies



CUEN DEC 2003

Mécanismes des hypercalcémies

- Découplage entre résorption et formation osseuse
- Augmentation de l'absorption digestive
- Augmentation de la réabsorption tubulaire du Ca^{++}

Dans tous les cas: il faut une diminution des sorties rénales de Ca^{++}

CUEN DEC 2003

Entretien d'une hyper Ca^{++}

- Une hyper Ca^{++} ==> hypovolémie par diabète insipide néphrogénique (↓ adressage AQP 2)
vomissements associés dans toutes les hyper Ca^{++} sévères
- Hypovolémie augmente la réabsorption tubulaire proximale du Na^+ et du Ca^{++} ce qui entretient l'hypercalcémie

CUEN DEC 2003

La PTH

- Médiateur le plus souvent en cause (1ère cause d'hypercalcémie est l'hyperpara..)
- Polypeptide de 84 AA sécrété par les cellules parathyroïdiennes
- 1/2 vie brève : 5 min
- Métabolisme hépatique et rénal avec fragments N-terminaux actifs et C-terminaux inactifs

CUEN DEC 2003

Mécanismes des hyperCa⁺⁺ liée à la PTH

- Pas de découplage entre résorption et formation osseuse (dans la forme classique, 95% des malades); le volume osseux reste normal (+++)
- Augmentation de l'absorption digestive sous l'influence du calcitriol (20% de l'hyperCa⁺⁺)
- Augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium (explique 80% de l'hyperCa⁺⁺)

CUEN DEC 2003

- Dans 5% des cas : hyperparathyroïdie forme tumorale avec découplage ostéoclastes ostéoblastes ==> hypercalcémie sévère
- Exceptionnel : sécrétion ectopique de PTH par les tumeurs malignes
 - hypercalcémie sévère
 - moins de 10 cas rapportés
 - tumeur neuroendocrine, carcinome ovarien, cancer pulmonaire à petites cellules...
 - parfois sécrétion mixte : PTH et PTHrP

CUEN DEC 2003

Etiologies des hyperparathyroïdies

- Adénome parathyroïdien (lésion unique)
- Hyperplasie primitive des 4 glandes
- Très rare: cancer des parathyroïdes

CUEN DEC 2003

La PTH-rP (1)

- Principal médiateur des hypercalcémies néoplasiques = hypercalcémie humorale des néoplasies
- protéine d'origine tumorale proche de la PTH avec une homologie de séquence en particulier sur le fragment N terminal
- Tumeurs solides +++ parfois lymphomes
- gène (\neq de celui de la PTH) exprimé dans de nombreux tissus fœtaux et adultes (os, cartilage, dent, muscle lisse...)

CUEN DEC 2003

La PTH-rP (2)

- Taux sérique indosable chez le sujet sain (PTH-rP a un rôle local et non endocrine)
- elle a le même récepteur que la PTH et exerce tous les effets de la PTH en cas de sécrétion endocrine: activation ostéoclastes, \uparrow réabsorption tubulaire Ca^{++} , \uparrow calcitriol etc...
- Pas reconnu par le RIA de la PTH; Dosage spécifique

CUEN DEC 2003

La PTH-rP (3)

- Effet stimulant sur le TGF β (cercle vicieux) et sur certaines cytokines (TNF α , IL 5, IL6, IL8)
 - ostéolyse
 - croissance de la tumeur et des métastases (TGF β et VEGF)
 - effet catabolique systémique (cytokines)
 - asthénie/dépression (cytokines)
 - anorexie/perte de poids (cytokines)
- mlc anti PTH-rP = futur TRT des hyperCa⁺⁺ ?

CUEN DEC 2003

Calcitriol

- 25OH Vit D3 est en excès de substrat
- En cas d'activité 1 α -OHase ==> élévation du calcitriol (souvent sécrétion IL1 associée)
 - lymphomes
 - granulomes sarcoïdiques ou tuberculeux....
- Résorption osseuse +++ > augmentation de l'absorption digestive

CUEN DEC 2003

Les cytokines

- Certaines tumeurs (métastases des cancers du sein, myélomes) libèrent des cytokines pro-inflammatoires entraînant une ostéolyse locale :
 - IL1, IL6, TGF α , TNF α , TNF β , VEGF
 - PTH-rP
- les cellules de l'hôte participent aussi à cette ostéolyse à médiation locale

CUEN DEC 2003

HyperCa⁺⁺ néoplasiques

- Hypercalcémies humorales (pas de métastase)
 - PTH-rP (+++) (tumeurs solides...)
 - calcitriol (lymphomes avec activité 1 α -OH ase)
 - PTH (exceptionnel)
- Ostéolyse locale (myélomes, métastases des cancers sein..)
 - PTH-rP
 - cytokines (IL, TNF, TGF, VEGF)

CUEN DEC 2003

Autres médiateurs d'hyperCa⁺⁺

- Calcifédiol (25 OH VitD3) :
 - augmente la résorption osseuse
 - mécanismes:
 - interaction avec le récepteur du calcitriol
 - déplacement du calcitriol de sa protéine porteuse plasma
 - en cas d'intoxication à la Vit D
- Hormones thyroïdiennes
 - augmente la résorption osseuse
 - l'hyperCa⁺⁺ est rare car excrétion rénale Nle

CUEN DEC 2003

