

MÉDECINE THÉRAPEUTIQUE

Parathormone : régulation et mécanismes d'action

Médecine thérapeutique. Volume 6, Numéro 3, 239-43, Mars 2000, Biologie

■ Résumé

Auteur(s) : Dominique Eladari, Michel Paillard, Pascal Houiller, .

Résumé : L'hormone parathyroïdienne (PTH) est un polypeptide de 84 acides aminés régulant le métabolisme calcique et le remodelage osseux des mammifères. Les cellules principales des glandes parathyroïdes réagissent de façon extrêmement sensible à de faibles variations du calcium extracellulaire ($[Ca^{2+}]_e$) en adaptant la sécrétion de PTH. Ainsi une diminution de la calcémie augmente la libération de PTH qui va tendre à corriger la calcémie (figure 1) par une action directe sur l'os, en stimulant la dissolution de l'os minéral, provoquant ainsi une augmentation du flux de calcium de l'os vers le liquide extracellulaire, et sur le rein en stimulant la réabsorption tubulaire rénale de calcium dans le néphron distal (branche large ascendante de l'anse de Henle et tube contourné distal). La coordination de l'action sur ces deux organes cibles est nécessaire pour éviter que le calcium libéré de l'os ne soit pas aussitôt excrété dans l'urine. Une troisième action de la PTH sur l'homéostasie du calcium est indirecte et différée ; en effet, en stimulant la production rénale de calcitriol, la PTH intervient dans la régulation de l'absorption intestinale du calcium.

Mots-clés : parathormone, récepteur sensible au calcium, PTHrP.

■ Illustrations

ARTICLE

La réponse des parathyroïdes à l'hypocalcémie est immédiate et survient dans les secondes suivant la baisse de $[Ca^{2+}]_e$. Elle correspond à la libération de la PTH préformée par les cellules principales des parathyroïdes. Dans les 15 à 30 min suivantes, une diminution de la dégradation intracellulaire de l'hormone permet une augmentation de la production nette de PTH, et si l'hypocalcémie persiste, ce mécanisme est amplifié par une augmentation de la transcription du gène codant pour la prépro-PTH. Enfin, une hypocalcémie prolongée, de plusieurs jours à plusieurs semaines, aboutit à une hyperplasie des glandes parathyroïdes augmentant ainsi la capacité globale de sécrétion de PTH par cet organe. Ainsi, cette séquence d'événements permet aux cellules des glandes parathyroïdes de s'adapter afin de sécréter de façon appropriée une grande quantité de PTH nécessaire à la correction de $[Ca^{2+}]_e$.

En marge de son action sur le métabolisme calcique, la PTH possède également des effets importants sur le métabolisme du phosphate inorganique (P_i). La dissolution de l'os minéral est responsable de la libération de P_i dans le liquide extracellulaire, mais la survenue d'une hyperphosphatémie, indésirable dans ces conditions, est évitée par la diminution simultanée de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates par la PTH.

Des découvertes récentes ont permis des avancées importantes dans la connaissance de la régulation de la sécrétion de PTH et de ses rôles physiologiques et physiopathologiques. L'identification dans les cellules parathyroïdiennes d'un nouveau type de récepteur transmembranaire sensible à la concentration

extracellulaire de calcium a permis d'expliquer la relation étroite existant entre la calcémie et la sécrétion de PTH. Le clonage récent du récepteur à la PTH/PTHrP (ou récepteur à la PTH de type 1), l'étude de sa distribution tissulaire, ainsi que les modèles d'inactivation (de l'un ou l'autre ligand, ou du récepteur lui-même) ont permis de préciser les rôles physiologiques respectifs de la PTH et de la PTHrP dans la régulation du métabolisme calcique et du développement ostéo-articulaire. Enfin, l'identification encore plus récente d'un nouveau type de récepteur sensible uniquement à la PTH (récepteur à la PTH de type 2) exprimé dans des tissus distincts de ceux qui constituent la cible classique de la PTH, soulève la question de nouvelles fonctions physiologiques pour cette hormone.

Régulation de la sécrétion de PTH : récepteur sensible au calcium

Il existe une étroite relation entre la concentration extracellulaire de calcium ionisé $[Ca^{2+}]_e$ et la sécrétion de parathormone. Des études *in vitro* ont permis de mettre en évidence une relation inverse entre $[Ca^{2+}]_e$ et la sécrétion de PTH par les cellules parathyroïdienne [1]. Des études *in vivo*, en particulier chez l'homme [2, 3] ont précisé que cette relation est une sigmoïde inverse qui peut être décrite à l'aide de quatre paramètres : les taux de sécrétion maximale et minimale, le point moyen de sécrétion de PTH (*set point*) et la pente maximale de la relation (*figure 2*). Ainsi une diminution de la concentration de calcium s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de PTH alors qu'une élévation de la calcémie inhibe la sécrétion. Du fait de la situation du *set point* dans la zone de plus forte pente de la relation, de faibles variations de la calcémie entraînent de grandes variations de la sécrétion de PTH, permettant de maintenir la calcémie à l'intérieur de valeurs étroites. La sécrétion maximale représente une réserve de sécrétion des parathyroïdes nécessaire en cas d'hypocalcémie aiguë intense. Cette réserve est d'autant plus importante que la calcémie d'équilibre à jeun (1,15 à 1,35 mmol/l) est supérieure à la valeur du *set point* des cellules parathyroïdiennes normales (1,10 à 1,15 mmol/l) et que dans ces conditions, la sécrétion basale de PTH est environ le quart de la sécrétion maximale. Enfin, la sécrétion minimale de PTH n'est jamais nulle même en cas d'hypercalcémie importante.

Les glandes parathyroïdes sont extrêmement sensibles aux variations de $[Ca^{2+}]_e$, et différentes études sur ces cellules avaient suggéré que $[Ca^{2+}]_e$ puisse réguler $[Ca^{2+}]_i$, ainsi que les voies de transductions intracellulaires impliquées dans la sécrétion de PTH, sans avoir à traverser la membrane plasmique, en agissant comme un ligand sur un récepteur transmembranaire [4]. Cette hypothèse a été confirmée par le clonage récent à partir de cellules parathyroïdiennes bovines d'une protéine transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, BoPCaR 1 (*bovine parathyroid calcium-sensing receptor*) [5]. Ce récepteur est exprimé dans plusieurs tissus dont les cellules sont sensibles au calcium (les parathyroïdes, les cellules C de la thyroïde et le rein), et possède plusieurs des propriétés attendues d'un authentique récepteur sensible au calcium couplé à la voie des inositolphosphates et du calcium intracellulaire. Les effets de la variation de la calcémie sur les cellules parathyroïdiennes sont extrêmement rapides (de l'ordre de la minute). Une augmentation de la calcémie provoque une activation de la phospholipase C, une hydrolyse des phosphoinositides membranaires, une accumulation d'inositol 1, 4, 5 triphosphate et une libération de calcium à partir des

sites de stockages intracellulaires ainsi qu'une entrée de calcium extracellulaire. Parallèlement, il existe une diminution de la production d'AMP cyclique cellulaire [4] (*figure 3*). L'étude de la séquence d'acides aminés de BoPCaR 1 a éclairé sa structure et son mécanisme d'action [5]. BoPCaR 1 possède trois domaines principaux : un grand domaine aminoterminal extracellulaire (613 acides aminés), un domaine de 250 acides aminés qui prédit les 7 segments transmembranaires caractéristiques de la super famille des récepteurs couplés aux protéines G et un domaine carboxyterminal intracytoplasmique de 222 acides aminés. Le domaine extracellulaire de BoPCaR 1 possède plusieurs régions riches en aminoacides chargés négativement qui pourraient lier le calcium mais le ou les sites précisément impliqués dans la liaison du ligand ne sont pas encore connus. Plus récemment, les récepteurs sensibles au calcium de l'homme (HuPCaR, pour *human parathyroid calcium-sensing receptor*) [6] et du rat (RaKCaR, pour *rat kidney calcium-sensing receptor*) [7] ont été identifiés, qui ont une très forte homologie avec BoPCaR 1 (plus de 90 % d'acides aminés identiques). De façon intéressante, les transcrits de ces récepteurs ont été observés dans de nombreux tissus : outre les parathyroïdes, les cellules C de la thyroïde, tous les segments du néphron, à l'exception des branches fines, avec une nette prédominance dans les segments médullaires et corticaux de la branche large ascendante de l'anse de Henle, le cerveau où ils prédominent dans le cervelet, l'hippocampe, les bulbes olfactifs, les zones épendymaires des ventricules et les artères cérébrales, les plexus myentériques de la paroi du tube digestif, les cellules épithéliales de l'intestin grêle, les cellules cryptiques du côlon, les cellules G de l'antra gastrique, les cellules épithéliales du cristallin. BoPCaR 1, HuPCaR et RaKCaR sont les premiers exemples, chez les mammifères, de récepteurs de surface couplés à une protéine G qui reconnaissent des ions inorganiques plutôt qu'une molécule organique comme ligand préférentiel.

Le rôle essentiel de la régulation de la sécrétion de PTH par la calcémie dans le contrôle de l'homéostasie du calcium, et l'intervention du récepteur sensible au calcium comme élément déterminant de cette régulation, sont confirmés par la constatation que les mutations de ce récepteur sont à l'origine de trois maladies génétiquement déterminées de l'homéostasie du calcium [8, 9] ; deux d'entre elles résultent d'une perte de fonction du récepteur (hypercalcémie familiale bénigne et hyperparathyroïdie néonatale sévère), la troisième d'un gain de fonction (hypocalcémie hypercalciurique familiale ou hypocalcémie autosomique dominante). La recherche de mutation du récepteur sensible au calcium doit être considérée comme étant un outil diagnostique indispensable tant en présence d'une hypercalcémie chronique asymptomatique, pour distinguer l'hypercalcémie familiale bénigne de l'hyperparathyroïdie primitive, qu'en présence d'une hypocalcémie chronique, pour distinguer l'hypocalcémie autosomique dominante d'une hypoparathyroïdie ; dans ces deux situations, hyper- et hypocalcémie chronique, établir le diagnostic exact a des conséquences thérapeutiques évidentes : la chirurgie parathyroïdienne est inutile en cas d'hypercalcémie familiale bénigne ; le traitement par calcium et vitamine D est dangereux chez les sujets atteints d'hypocalcémie autosomique dominante. Enfin, le développement actuel de molécules « calcimimétiques » (telles que le NPS R-568), capables de se lier au récepteur et d'inhiber la sécrétion de PTH, ouvre la perspective du traitement médical des hyperparathyroïdies primitives et secondaires [10].

Récepteurs à la PTH et effets cellulaires

La PTH, comme les autres hormones peptidiques exerce ses différents effets biologiques en se liant à des récepteurs transmembranaires. Le premier récepteur de la PTH à avoir été identifié et cloné est le récepteur de type 1 (PTH/PTHrP-1) [11]. Le récepteur PTH/PTHrP-1 appartient à une nouvelle famille de récepteurs couplés à une G protéine comptant également le récepteur de la sécrétine, du VIP, du glucagon, de la GHRH, du CRF et de la calcitonine [12]. Ces récepteurs ont une structure commune aux autres récepteurs couplés à des G protéines : sept domaines transmembranaires, un grand domaine N-terminal extracellulaire, trois boucles extracellulaire, trois boucles intracellulaires et une extrémité intracytoplasmique C-terminale. La région N-terminale ainsi que la première et la deuxième boucle extracellulaire semblent être déterminantes pour la liaison des hormones. La queue cellulaire C-terminale et les boucles intracytoplasmiques sont responsables de l'interaction avec une protéine Gs qui active l'adénylate cyclase et Gq qui active la phospholipase C [13].

La PTH est quasi exclusivement exprimée dans les parathyroïdes. Le récepteur PTH/PTHrP-1 a une forte expression dans l'os, et le rein. Ces localisations expliquent les effets classiques, endocrines, de la PTH sur le métabolisme phospho-calcique et sur le remodelage osseux. Cependant, le récepteur PTH/PTHrP-1 est également exprimé de façon plus faible dans un très grand nombre de tissus de l'adulte ou du fœtus, en particulier les chondrocytes des cartilages de conjugaison [14]. La large distribution tissulaire du récepteur PTH/PTHrP-1 (en particulier dans des tissus non impliqués dans la régulation de la calcémie) a suggéré qu'il pouvait exister un autre ligand physiologique que la PTH. Le peptide apparenté à la PTH (PTHrP) a été identifiée à partir de tumeurs associées à une hypercalcémie ayant les caractéristiques biologiques d'une hyperparathyroïdie primitive, mais avec cependant une valeur de PTH basse appropriée à l'hypercalcémie [15]. La PTH et la PTHrP ont une homologie structurale limitée à leur extrémité N-terminale, consistant en 8 résidus communs dans les 13 premiers acides aminés, le reste des deux protéines n'ayant aucune homologie. Ceci permet à la PTHrP de se lier au récepteur PTH/PTHrP-1 avec la même affinité que la PTH [11, 16] et d'être ainsi responsable de l'hypercalcémie constatée [17]. Cependant ce peptide, en dehors des situations d'hypercalcémie néoplasique est exprimé à l'état physiologique et semble jouer un rôle important dans le développement et la différenciation cellulaire après la naissance, ainsi que dans l'homéostasie du calcium chez le fœtus [18]. Son expression tissulaire est superposable à celle du récepteur PTH/PTHrP-1, dans une grande variété de tissus adultes ou fœtaux, suggérant que ses fonctions biologiques, passent par l'activation par voie para ou autocrine de ce récepteur.

L'hypothèse que le récepteur PTH/PTHrP-1 médie les effets endocrines de la PTH dans le contrôle de l'homéostasie du calcium et les effets autocrine ou paracrine de la PTHrP dans le développement a été confirmée par l'étude des souris chez qui le gène de la PTHrP ou du récepteur PTH/PTHrP-1 a été invalidé, ou par l'étude des effets d'une mutation activatrice du récepteur PTH/PTHrP-1. En effet, l'inactivation totale du gène de la PTHrP est responsable du décès des animaux à la naissance, par asphyxie, et d'anomalies disséminées du développement de l'os endochondral avec diminution de la prolifération et maturation prématurée des chondrocytes associée à une formation

osseuse accélérée [19]. L'inactivation du gène codant pour le récepteur PTH/PTHrP-1 est responsable des mêmes anomalies mais dans une forme encore plus grave [20]. À l'opposé, l'absence congénitale de sécrétion de PTH (aparathyroïdie isolée) n'est responsable que d'une hypocalcémie sans anomalie notable du développement. Enfin une mutation activatrice du récepteur PTH/PTHrP-1 a été identifiée chez un patient atteint de nanisme par chondrodysplasie métaphysaire de Jansen [21]. Cette mutation est responsable d'une activation constitutionnelle du récepteur qui peut rendre compte de l'hypercalcémie et hypophosphatémie constatées chez les patients, alors que la sécrétion de PTH ou de PTHrP sont très basses, appropriées à l'hypercalcémie, ainsi que du retard de développement des chondrocytes et de l'os métaphysaire responsables du nanisme.

Le récepteur PTH de type 2 a été identifié plus récemment [22] il présente 70 % d'homologie avec le récepteur PTH/PTHrP-1 et appartient également à la superfamille des récepteurs couplés à une G protéine. À la différence du récepteur PTH/PTHrP-1, il ne peut être activé que par la PTH et n'est pas sensible à la PTHrP. Il est exprimé dans de nombreux tissus (le cerveau, les testicules, le placenta, les vaisseaux mais surtout le pancréas, les cellules parafolliculaires de la thyroïde, et les cellules endocrines du tube digestif) ; son expression est très similaire à celle de la somatostatine [23]. Le rôle physiologique de ce récepteur reste inconnu et il n'est pas certain que la PTH soit son ligand naturel.

REFERENCES

1. Brown E.M., *et al.* 1979. Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism : studies *in vitro* with dispersed parathyroid cells. *Am J Med* 66 : 923-931.
2. Brent G.A., LeBoff M.S., Seely E.W., Conlin P.R., Brown E.M. 1988. Relationship between the concentration and rate of change of calcium and serum intact parathyroid hormone levels in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 67 : 944-950.
3. Paillard M., Gardin J.P., Borensztein P., Prigent A. 1989. Determinants of parathormone secretion in primary hyperparathyroidism. *Horm Res* 32 : 89-92.
4. Brown E.M. 1991. Extracellular Ca^{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca^{2+} and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71 : 371-411.
5. Brown E.M., *et al.* 1993. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366 : 575-580.
6. Garrett J.E., *et al.* 1995. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 270 : 12919-12925.
7. Riccardi D., Park J., Lee W.S., Gamba G., Brown E.M., Hebert S.C. 1995. Cloning and functional expression of a rat kidney extracellular calcium/polyvalent cation-sensing receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 131-135.
8. Pollak M.R., *et al.* 1993. Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75 : 1297-1303.

9. Pollak M.R., *et al.* 1994. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca^{2+} -sensing receptor gene mutation. *Nat Genet* 8 : 303-307.
10. Silverberg S.J., *et al.* 1997. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 337 : 1506-1510.
11. Juppner H., *et al.* 1991. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science* 254 : 1024-1026.
12. Juppner H. 1994. Molecular cloning and characterization of a parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor : a member of an ancient family of G protein-coupled receptors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3 : 371-378.
13. Abou-Samra A.B., *et al.* 1994. Structure, function, and expression of the receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Adv Nephrol Necker Hosp* 23 : 247-264.
14. Urena P., *et al.* 1993. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology* 133 : 617-623.
15. Stewart A.F., Horst R., Deftos L.J., Cadman E.C., Lang R., Broadus A.E. 1980. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia : evidence for humoral and nonhumoral groups. *N Engl J Med* 303 : 1377-1383.
16. Abou-Samra A.B., *et al.* 1992. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells : a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 2732-2736.
17. Suva L.J., *et al.* 1987. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia : cloning and expression. *Science* 237 : 893-896.
18. Wysolmerski J.J., Stewart A.F. 1998. The physiology of parathyroid hormone-related protein : an emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol* 60 : 431-460.
19. Karaplis A.C., *et al.* 1994. Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes Dev* 8 : 277-289.
20. Lanske B., *et al.* 1996. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science* 273 : 663-666.
21. Schipani E., Kruse K., Juppner H. 1995. A constitutively active mutant PTH-PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science* 268 : 98-100.
22. Usdin T.B., Gruber C., Bonner T.I. 1995. Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *J Biol Chem* 270 : 15455-15458.
23. Usdin T.B., Hilton J., Vertesi T., Harta G., Segre G., Mezey E. 1999. Distribution of the parathyroid hormone 2 receptor in rat : immunolocalization reveals expression by several endocrine cells. *Endocrinology* 140 : 3363-3371.

[Copyright © 2007 John Libbey Eurotext - Tous droits réservés](#)