

Article

« Ostéomalacie consécutive à la prise prolongée de médicaments : sur la piste de PXR, un récepteur impliqué dans la détoxification / Drug-induced osteomalacia : possible role of PXR, a receptor involved in detoxification »

Jean-Marc Pascussi et Marie-José Vilarem

M/S : médecine sciences, vol. 21, n°6-7, 2005, p. 582-583.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/011185ar>

DOI: 10.7202/011185ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org

Ostéomalacie consécutive à la prise prolongée de médicaments

Sur la piste de PXR, un récepteur impliqué dans la détoxication

Jean-Marc Pascussi, Marie-José Vilarem

Inserm U.632; IFR 122;
Université de Montpellier 1;
Campus CNRS, 1919,
route de Mende,
34293 Montpellier, France
pascussi@montp.inserm.fr

> Le facteur de transcription PXR (*pregnane X receptor*, NR1I2) coordonne la fonction de détoxication, ensemble de voies métaboliques chargées d'éliminer les molécules lipophiles potentiellement toxiques pour l'organisme [1]. En association avec le récepteur des rétinoïdes RXR, il induit la transcription de gènes cibles en se fixant sur leur promoteur, sur de courtes séquences d'ADN (NRE). Il est exprimé dans le foie, le tube digestif et les reins. Contrairement à la majorité des récepteurs nucléaires «classiques» chargés de reconnaître une hormone endogène en vue de régler une fonction physiologique, ce récepteur semble être dédié à la reconnaissance de molécules toxiques de structures et d'origines diverses. En effet, son domaine de fixation des ligands, à la fois vaste et flexible, lui permet de se lier à des molécules endogènes (stéroïdes, acides biliaires) et exogènes (toxines végétales, polluants, pesticides). Ses gènes cibles englobent les acteurs de la fonction de détoxication: notamment les cytochromes P450 2B6, 2C8 et 3A4, et les transporteurs membranaires MDR-1 et MRP2. Par analogie avec le système immunitaire, PXR peut être assimilé à un récepteur chargé de reconnaître de nombreux agresseurs de nature chimique afin d'induire l'expression des gènes chargés de les inactiver et de les éliminer.

Ce récepteur joue aussi un grand rôle en clinique car il est à l'origine d'interactions médicamenteuses indésirables: modifications des paramètres pharmacocinétiques, augmentation de la clai-

rance ou de la toxicité des traitements co-administrés [2]. En effet, PXR est activé par de nombreux médicaments et il contrôle, par ailleurs, l'expression des enzymes et transporteurs ayant un impact direct sur la biodisponibilité, l'efficacité ou la toxicité de nombreuses molécules thérapeutiques (Tableau 1). Par ailleurs, l'activation de PXR par certains médicaments semble perturber l'activité biologique de certaines hormones, dont la vitamine D₃. En effet, de nombreuses observations cliniques montrent un lien entre la prise prolongée de phénobarbital ou de rifampicine et l'apparition d'ostéomalacie chez des patients [3, 4]. L'ostéomalacie est une forme de déminéralisation osseuse généralisée par insuffisance de minéralisation calcique de la substance osseuse. La conséquence possible est que, même sous des contraintes mécaniques normales, l'os peut fléchir. Les mécanismes moléculaires à l'origine de ces cas d'ostéomalacie restent inexplicables. Cependant, une caractéristique biochimique commune est la réduction de la concentration de pro-vitamine D₃ (25-OH-VitD₃) et du calcitriol (ou 1,25-[OH]₂VitD₃, hormone active) chez ces patients. Or, le calcitriol est essentiel au maintien de l'équilibre phosphocalcique de l'organisme et à la bonne minéralisation des os. En effet, après l'activation de son récepteur, le VDR (*vitamin D receptor*, NR1I1), le calcitriol stimule l'absorption du calcium et du phosphate dans le duodénum, la réabsorption du calcium et du phosphate par le néphron et, enfin, induit la différenciation des

ostéoblastes (cellules chargées de la synthèse de la matrice osseuse) [5]. La concentration circulante de 25-OH-VitD₃ et 1,25-(OH)₂VitD₃ est étroitement contrôlée par le couple calcitriol/VDR qui règle l'expression de la CYP24, enzyme clé du catabolisme de la vitamine D responsable de l'inactivation de la 25-(OH)VitD₃ et du calcitriol [6]. Or, il a été récemment observé que la CYP24 est un gène cible du PXR [7, 8]. En effet, la rifampicine et le phénobarbital augmentent le niveau d'expression de l'ARNm de la CYP24 ainsi que son activité enzymatique dans des cultures primaires d'hépatocytes humains. Ces travaux font suite à des observations antérieures montrant, d'une part, que les récepteurs PXR et VDR partagent des gènes cibles (*CYP3A4*, *2B6* et *2C8*), et, d'autre part, qu'ils utilisent les mêmes NRE présents au niveau du promoteur de ces gènes [9]. À l'inverse, l'expression des enzymes de la biosynthèse de la vitamine D₃ (c'est-à-dire *CYP27A*, *CYP27B* et *CYP27R1*) ou du VDR restent inchangés. Chez la souris, les agonistes du PXR, comme le PCN ou la dexaméthasone, provoquent *in vivo* une augmentation de l'ARNm de la CYP24 rénale ainsi que de la concentration de 24,25-dihydroxyvitamine D₃ dans le sérum. L'expression ectopique du PXR dans des cellules rénales humaines (HEK293) permet une induction de l'expression de la CYP24 par la rifampicine. Enfin, des études de retard sur gel et de co-transfection transitoire ont montré que les récepteurs PXR et VDR se lient aux mêmes séquences NRE du promoteur de



la CYP24 et augmentent la transcription de cette enzyme.

Selon ces nouvelles données, certaines ostéomalacies induites par des médicaments pourraient être dues à l'augmentation de l'expression de la CYP24 provoquée par l'activation du PXR qui se substituerait au VDR. Il s'ensuivrait une accélération incontrôlée de l'inactivation de la vitamine D₃ essentielle au maintien de l'équilibre phosphocalcique et à la minéralisation osseuse (Figure 1). Ce mécanisme pourrait expliquer les effets secondaires d'autres médicaments plus actuels tels que les inhibiteurs des protéases virales (VIH), dont certains sont des ligands connus du PXR et provoquent des perturbations du métabolisme osseux. Enfin, ces résultats mettent à jour un nouveau mécanisme de toxicité des médicaments *via* la perturbation d'une voie de régulation physiologique.

Drug-induced osteomalacia: possible role of PXR, a receptor involved in detoxification

RÉFÉRENCES

1. Klierer SA. The nuclear pregnane X receptor regulates xenobiotic detoxification. *J Nutr* 2003; 133 (suppl 7): S2444-7.
2. Moore JT, Klierer SA. Use of the nuclear receptor PXR to predict drug interactions. *Toxicology* 2000; 153: 1-10.
3. D'Erasmus E, Ragno A, Raejntroph N, Pisani D. Drug-induced osteomalacia. *Recenti Prog Med* 1998; 89: 529-33.
4. Gascon-Barré M. Antiepileptic drugs and bone health. In: Dawson-Hughes B, Holick MF, eds. *Nutrition and bone health*. Totowa-New Jersey-USA: Humana Press, 2004: 647-66.
5. Carlberg C, Polly P. Gene regulation by vitamin D₃. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8: 19-42.
6. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1263: 1-9.
7. Pascucci JM, Robert A, Nguyen M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115: 177-86.
8. Holick MF. Stay tuned to PXR: an orphan actor that may not be D-structive only to bone. *J Clin Invest* 2005; 115: 32-4.
9. Drocourt L, Ourlin JC, Pascucci JM, et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J Biol Chem* 2002; 277: 25125-32.

Activateurs de PXR

Rifampicine	antituberculeux
Artémisinine	antipaludéen
Clotrimazole	antifongique
Phénobarbital	anti-épileptique
Hyperforine	antidépresseur
Paclitaxel	anticancéreux
Ritonavir	inhibiteur de protéases virales
Amprénavir	inhibiteur de protéases virales
Troglitazone	hypoglycémiant
Nifédipine	inhibiteurs de canaux calciques

Gènes cibles

CYP3A4	métabolisme des médicaments
CYP2C8	métabolisme des médicaments
CYP2B6	métabolisme des médicaments
MDR-1	efflux de médicaments
UGT1A1	glycuronidation

Tableau 1. Activateurs et gènes cibles du PXR humain. La liste n'est pas exhaustive.

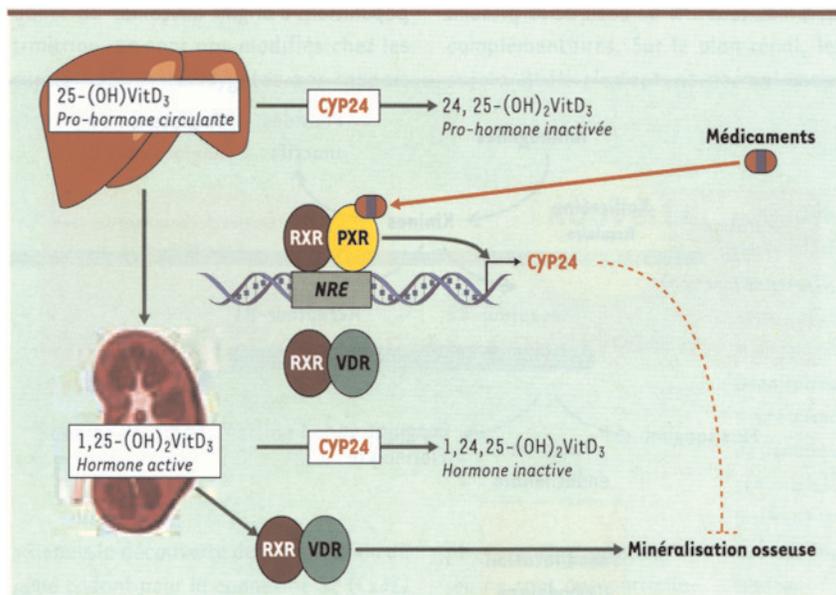


Figure 1. Relations entre pregnane X receptor (PXR) et vitamin D receptor (VDR) influençant l'homéostasie de la vitamine D et la bonne minéralisation des os. L'activation du PXR par des médicaments tels que la rifampicine ou le phénobarbital provoque la surexpression de la CYP24, enzyme majeure du catabolisme de la vitamine D (1,25-[OH]₂VitD₃) pouvant provoquer une déficience en vitamine D et une déminéralisation osseuse.