

L2 - UE8 - Nutrition - 2016

# Métabolisme Phosphocalcique

Caroline Schmitt

# PLAN

## I - Calcium et Phosphore de l'organisme

1/ Rôles

2/ Besoins

3/ Répartition dans l'organisme

4/ Cycles

## II - L'homéostasie phosphocalcique

1/ Les sites de régulation

2/ Les hormones régulatrices

## III - Pathologies du métabolisme phosphocalcique

1/ Variations pathologiques du calcium

2/ Variations pathologiques du phosphore

3/ Perturbations du métabolisme osseux

# I - Calcium et Phosphore de l'organisme

## 1/ Rôles



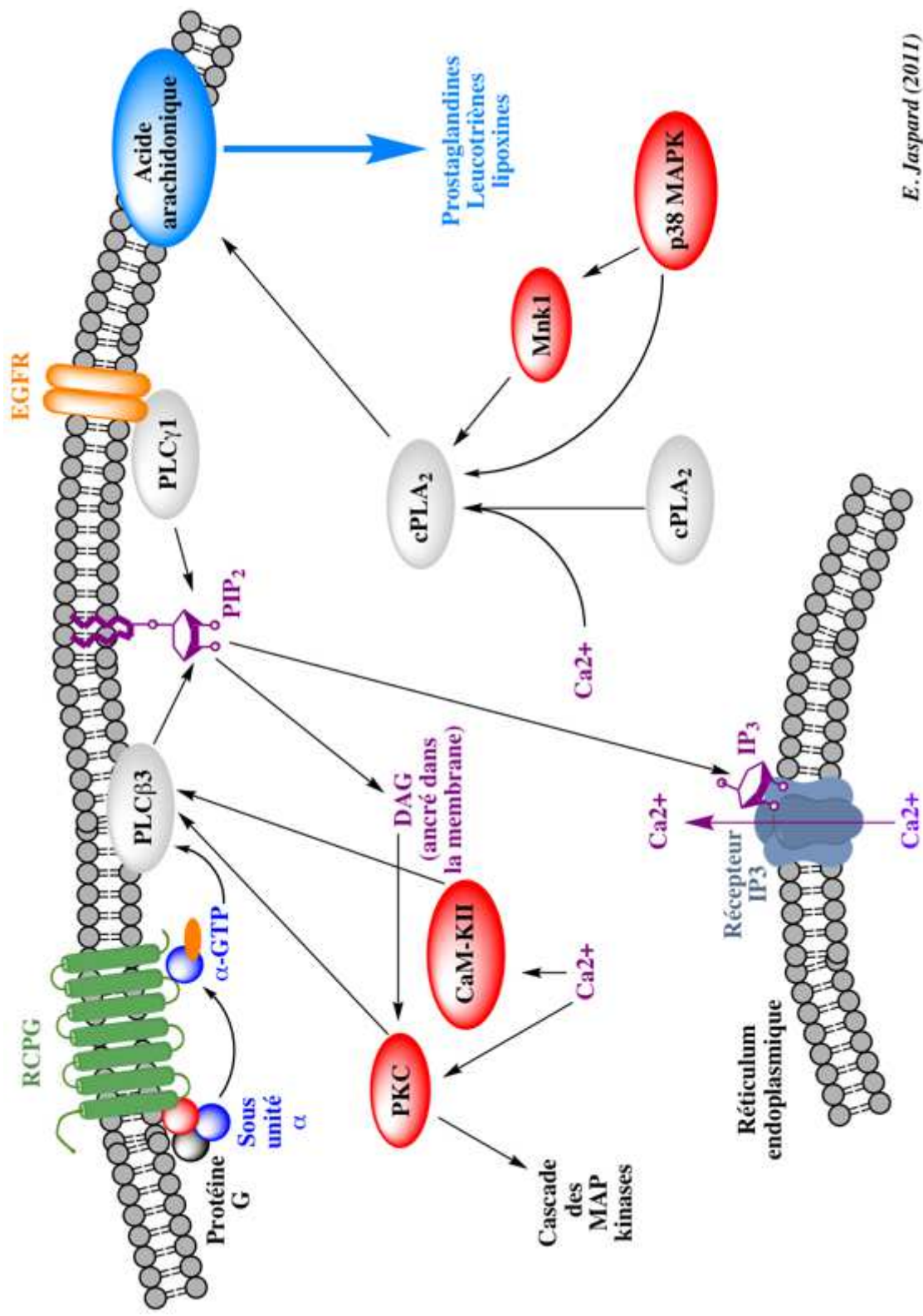
- **Excitabilité neuromusculaire**

  - Libération de neurotransmetteurs

  - Contraction musculaire

- **Second messenger intracellulaire**

  - Voie de signalisation



*E. Jaspard (2011)*

# I - Calcium et Phosphore de l'organisme

## 1/ Rôles



### - Excitabilité neuromusculaire

Libération de neurotransmetteurs  
Contraction musculaire

### - Second messenger intracellulaire

Voie de signalisation

### - Cofacteur enzymatique

Coagulation sanguine

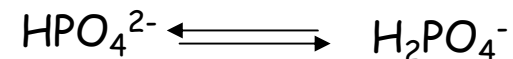
### - Constituant de molécules biologiques indispensables

ATP, acides nucléiques, phospholipides

### - Régulation des protéines

Phosphorylation réversible

### - Pouvoir tampon



## 2/ Besoins

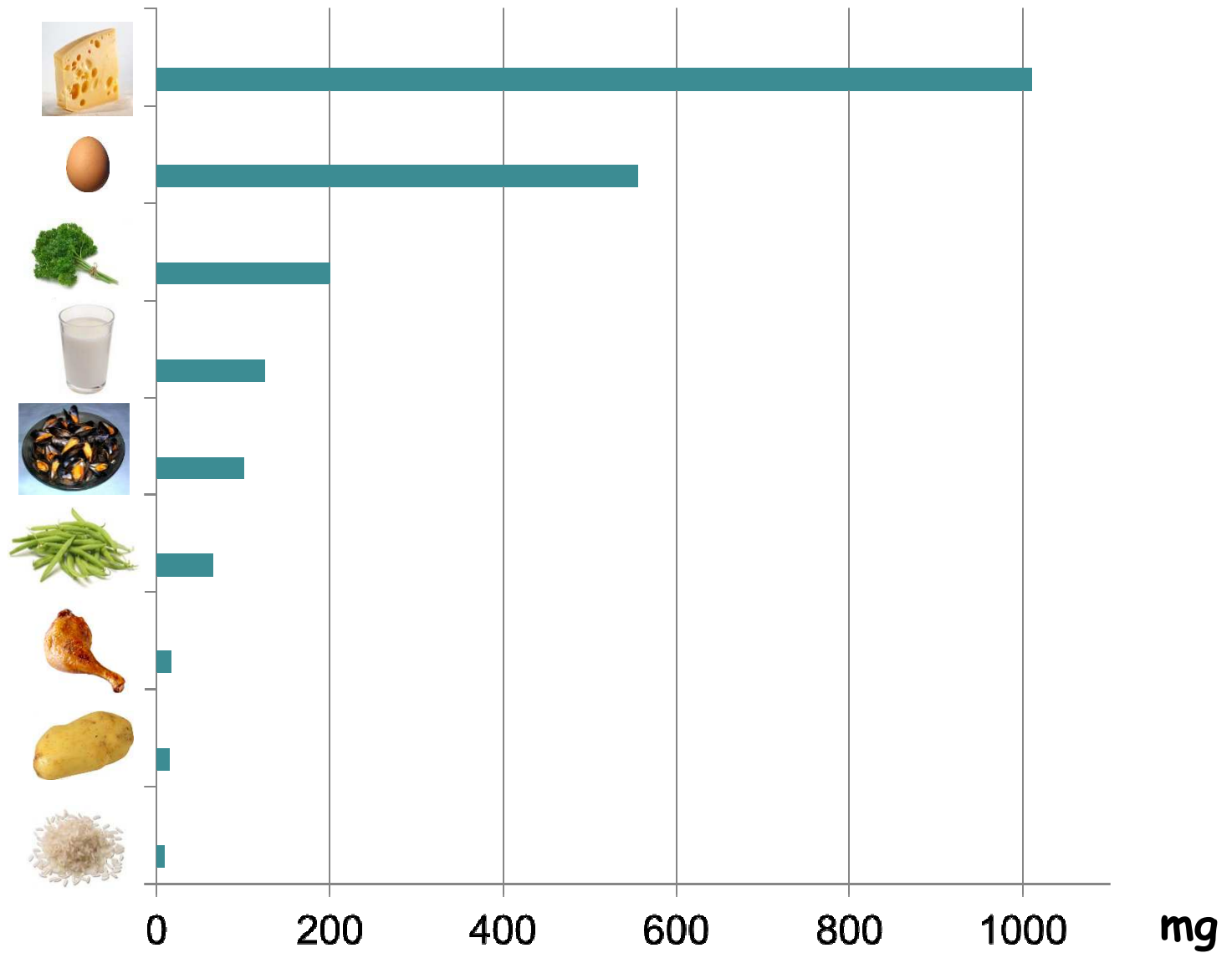
### ■ Calcium

- Adulte : 1g/j
- Enfant, adolescent, pers. âgées : 1,2 g/j

Besoins largement couverts en Europe

Apports essentiellement par le lait et les fromages

# Teneur en calcium pour 100 g d'aliment



## ■ Phosphates

- Adulte : 1g/j
- Enfant, femme enceinte ou qui allaite : 1,2 - 1,4 g/j

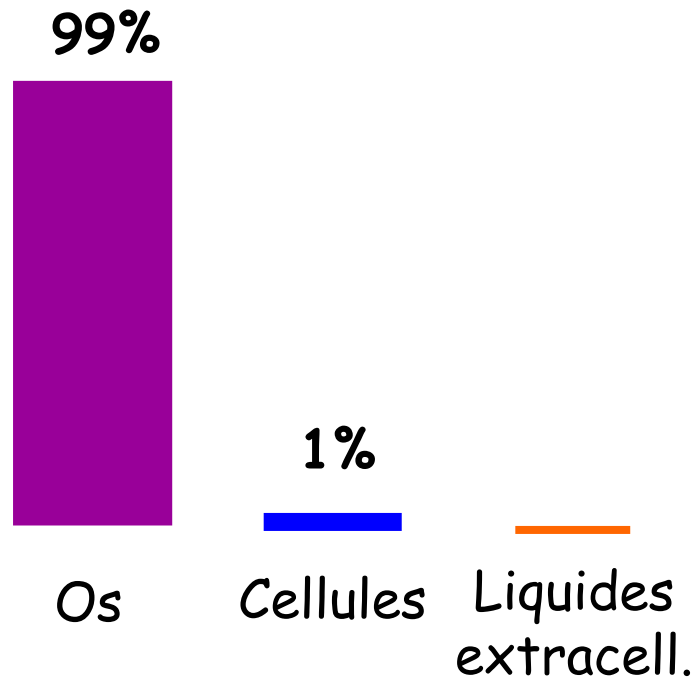
Une alimentation « normale » couvre largement les besoins

Apports essentiellement par lait, œufs,  
viandes, céréales

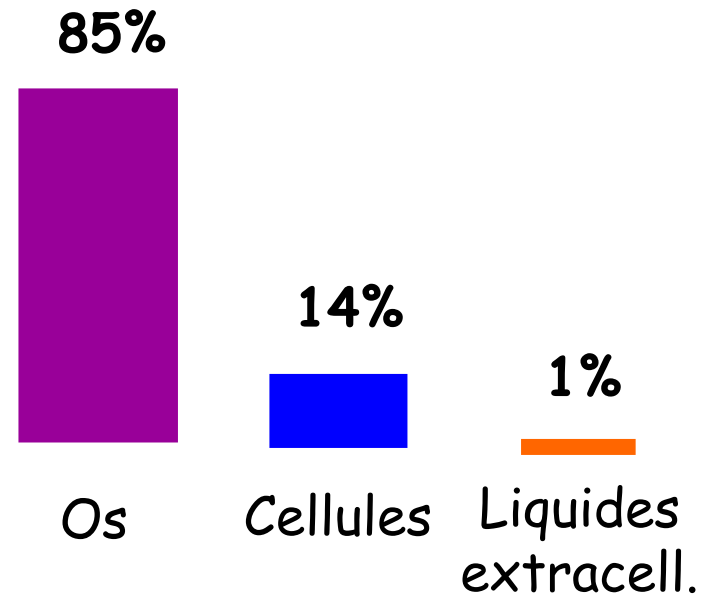


### 3/ Répartition dans l'organisme

#### Calcium



#### Phosphates



# Formes

## ■ Dans l'os

Dépôts sur la trame protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$

## ■ Dans le plasma

### ■ Calcium

<b>Calcémie</b> 2,20-2,60 mmol/L	→ <b>Ca<sup>2+</sup></b> : calcium ionisé = forme active	<b>50%</b>
	→ Calcium complexé (citrates...)	10%
	→ Calcium lié aux protéines (albumine)	40%



**Interprétation des résultats de la calcémie**

# Interprétation des résultats de la calcémie

Calcium plasmatique total = « Calcémie » dosée au laboratoire

2,20 - 2,60 mmol/L

## Patient 1

Calcémie : 2,50 mmol/L

Albuminémie : 42 g/L

Calcémie corrigée = 2,45 mmol/L

→ calcémie normale

## Patient 2

Calcémie : 2,50 mmol/L

Albuminémie : 28 g/L

Calcémie corrigée = 2,80 mmol/L

→ hypercalcémie

## Patient 3

Calcémie : 1,96 mmol/L

Albuminémie : 28g/L

Calcémie corrigée = 2,26 mmol/L

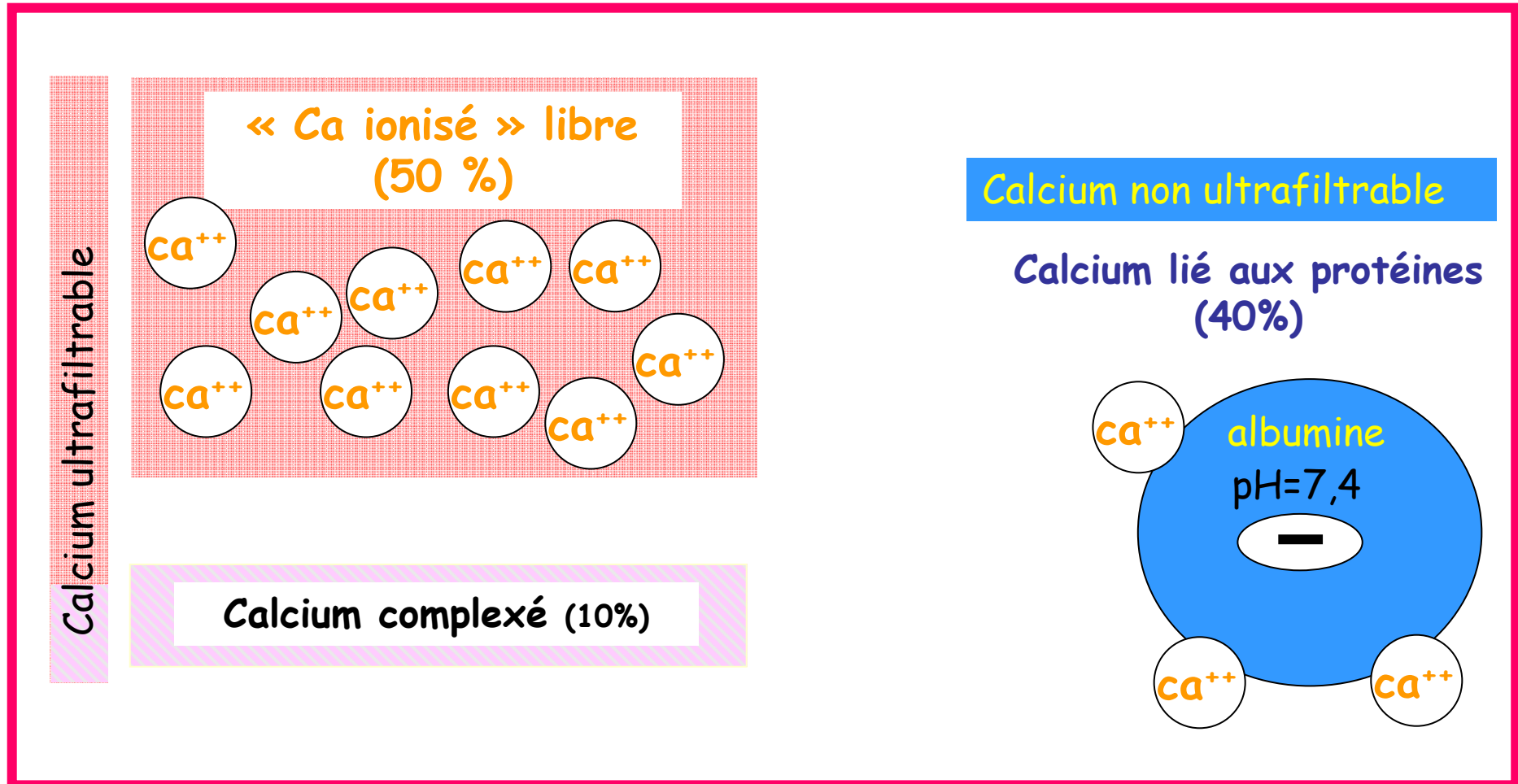
→ calcémie normale

**Calcémie corrigée**

= calcémie mesurée +  $\frac{(40 - \text{albuminémie})}{10}$

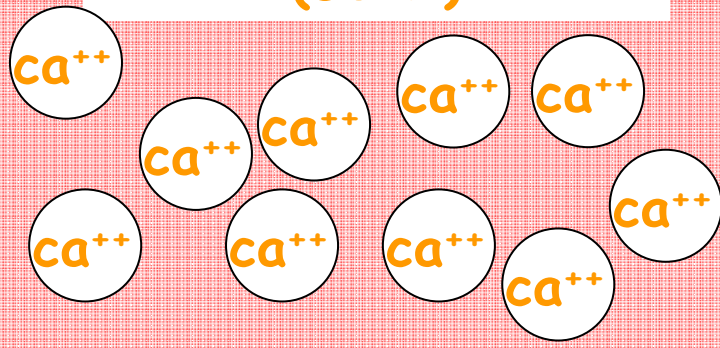
# Calcium plasmatique total = « Calcémie » dosée au laboratoire

2,20 - 2,60 mmol/L



Calcium ultrafiltrable

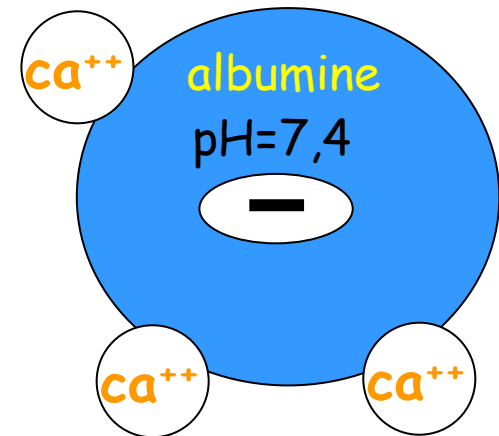
« Ca ionisé » libre  
(50 %)



Calcium complexé (10%)

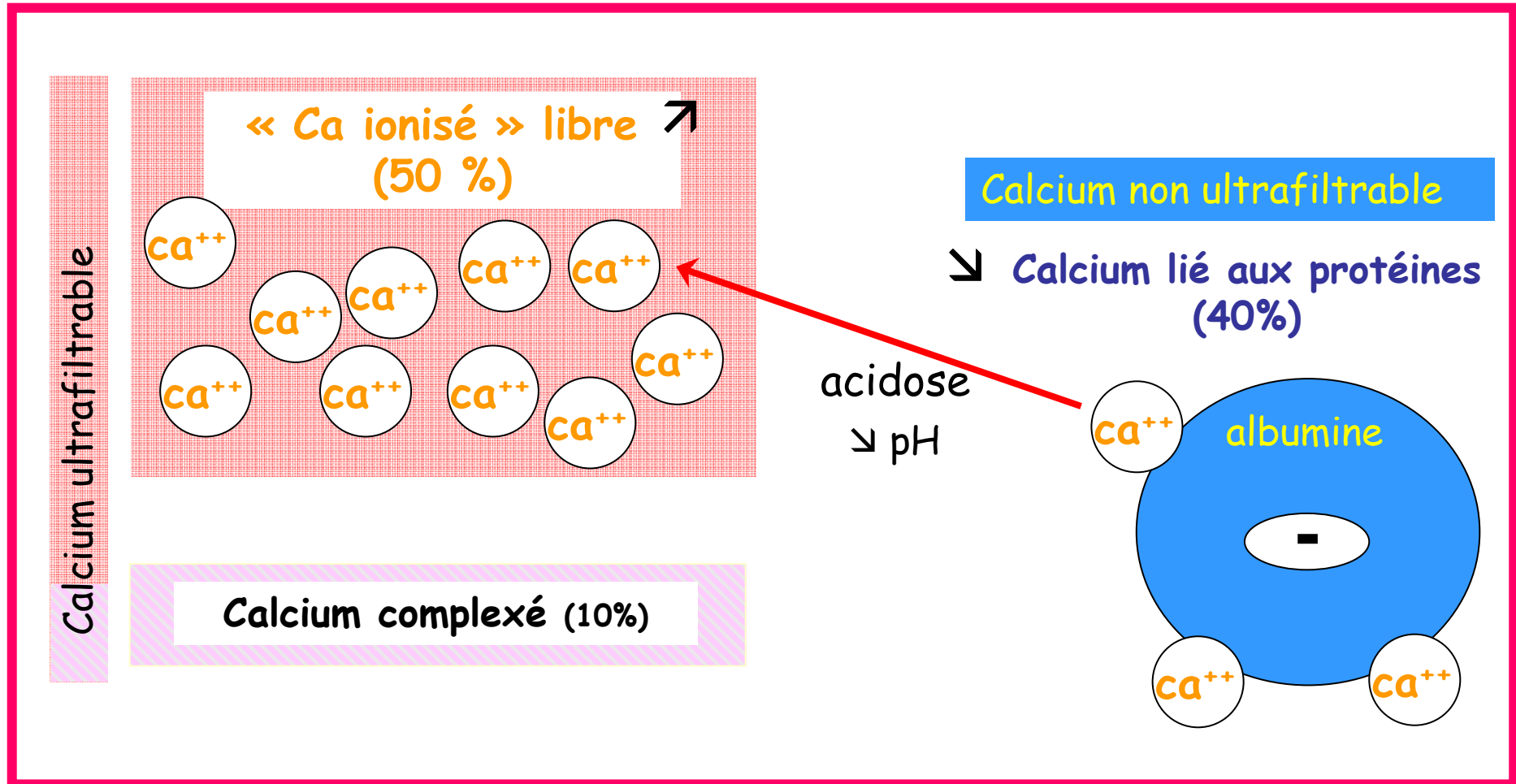
Calcium non ultrafiltrable

Calcium lié aux protéines  
(40%)



# Calcium plasmatique total = « Calcémie » dosée au laboratoire

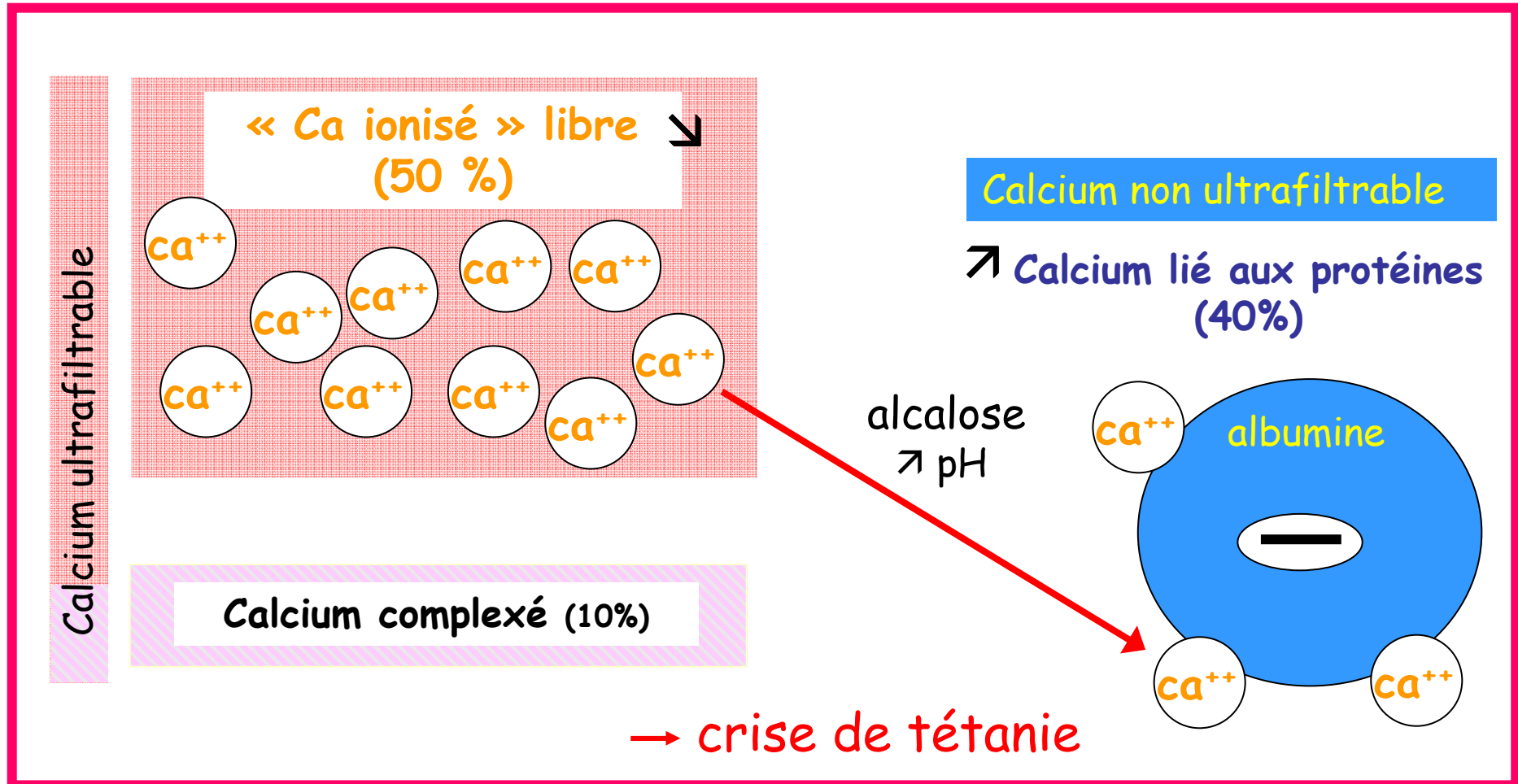
2,20 - 2,60 mmol/L



**Calcémie totale inchangée**

# Calcium plasmatique total = « Calcémie » dosée au laboratoire

2,20 - 2,60 mmol/L



Calcémie totale inchangée

## En résumé

Causes	Calcium lié aux protéines	Calcium ionisé	Calcium total
Hypoalbuminémie	↘	N	↘
Hyperalbuminémie	↗	N	↗
Acidose aiguë	↘	↗	N
Alcalose aiguë	↗	↘	N

## Le calcium ionisé plasmatique $\text{Ca}^{2+}$

- Forme libre
- Forme filtrable au niveau rénal
- Forme régulée par les hormones
- Forme physiologiquement active

dosable au laboratoire



# Formes

## ■ Dans l'os

Dépôts sur la trame protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$

## ■ Dans le plasma

### ■ Calcium

<b>Calcémie</b> 2,20-2,60 mmol/L	→ <b>Ca<sup>2+</sup></b> : calcium ionisé = forme active	<b>50%</b>
	→ Calcium complexé (citrates...)	10%
	→ Calcium lié aux protéines (albumine)	40%



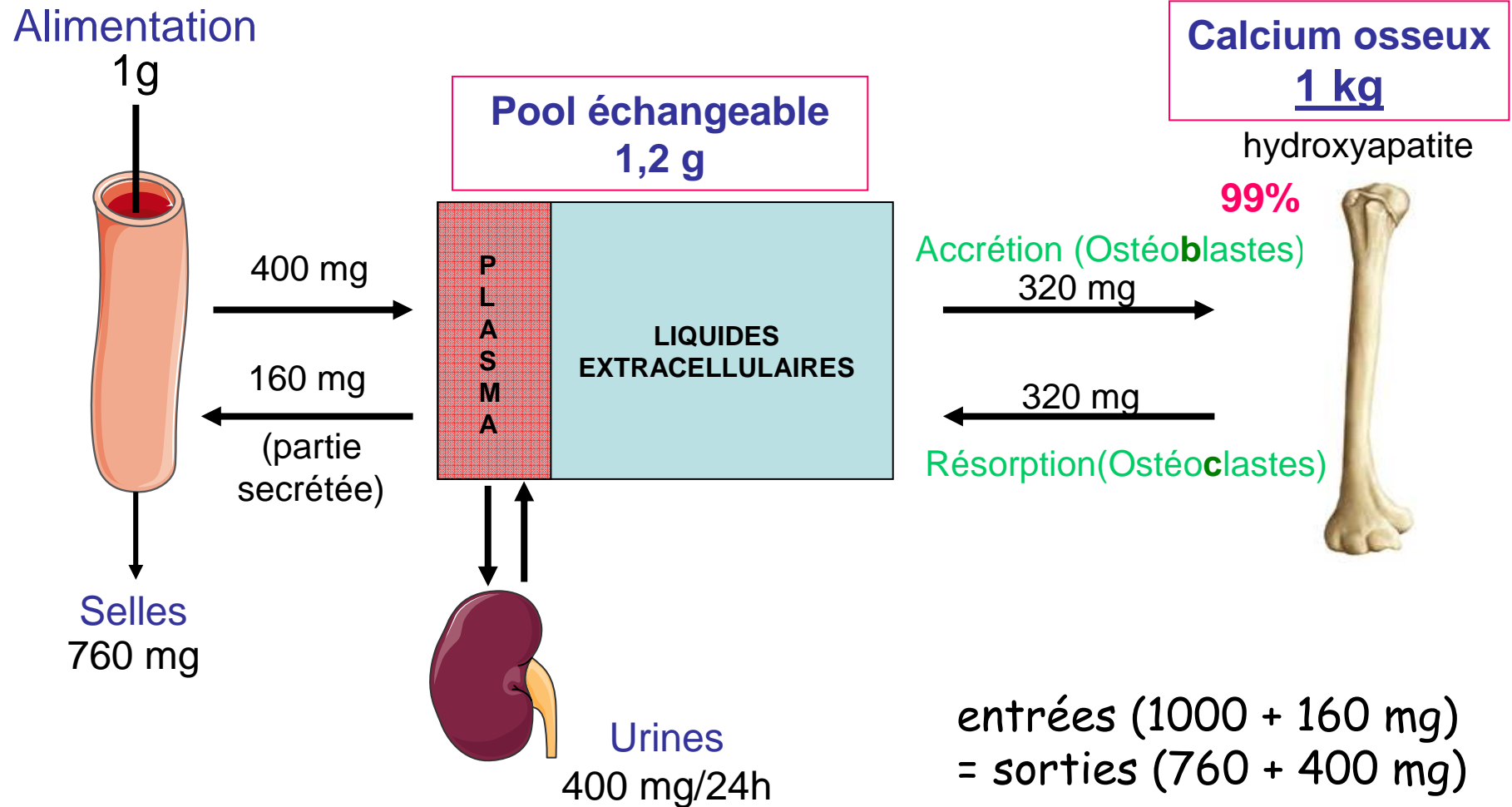
**Interprétation des résultats de la calcémie**

### ■ Phosphates

- Phosphates organiques (ATP, phospholipides...)
- Phosphates inorganiques  $\text{Pi} = \text{PO}_4^{3-}$  = phosphatémie ou phosphorémie 0,8-1,6 mmol/L

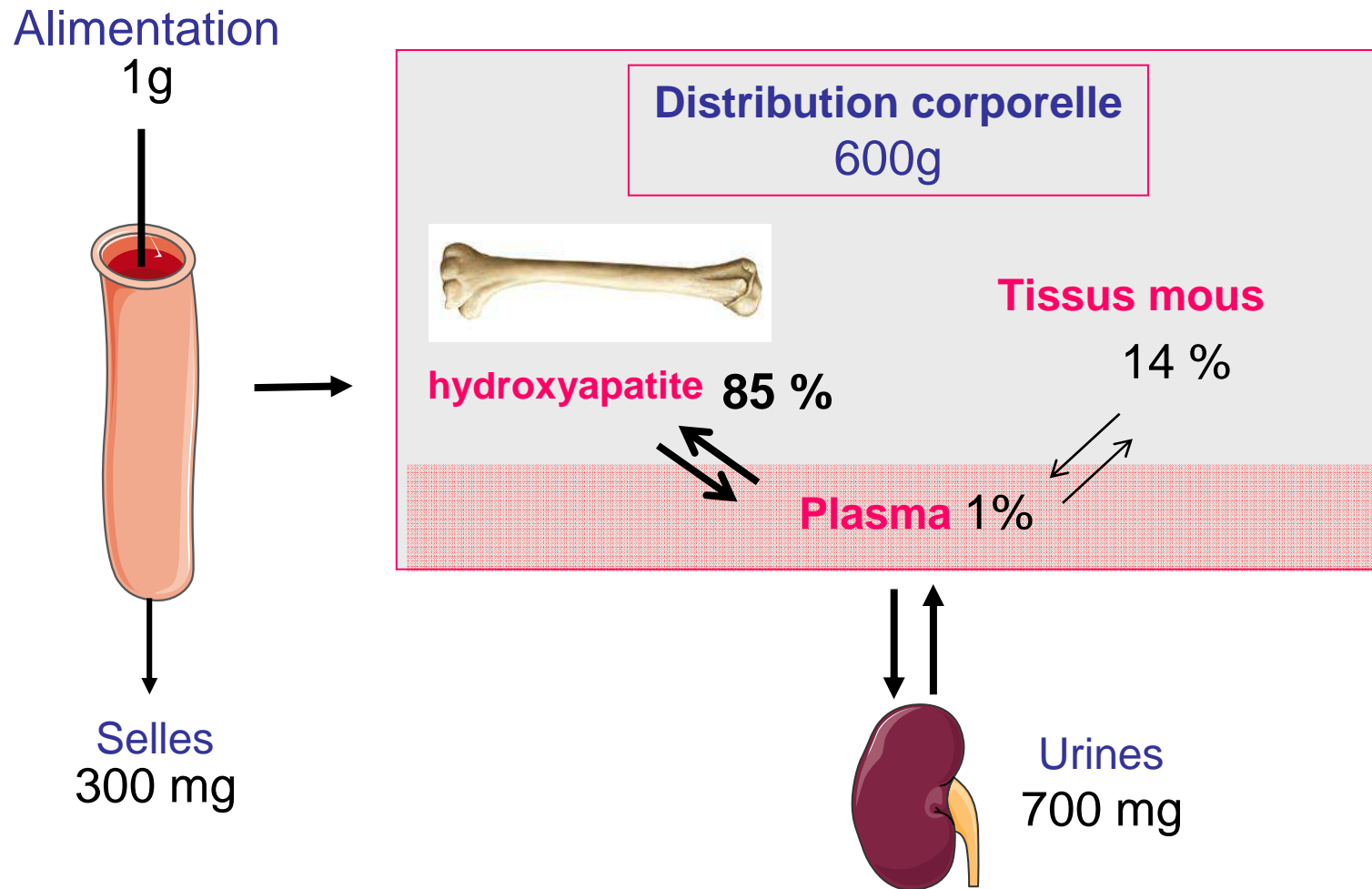
# 4/ Cycles chez un adulte

## ■ Cycle du calcium sur 24h



Régulation hormonale au niveau du tube digestif, des reins et des os

# ■ Cycle du phosphore sur 24h



Régulation hormonale au niveau du tube digestif, des reins et des os

## II - L'homéostasie phosphocalcique

Rôle fondamental du calcium et du phosphore dans l'organisme.

Maintien de la concentration sanguine du calcium ionisé dans des limites étroites.

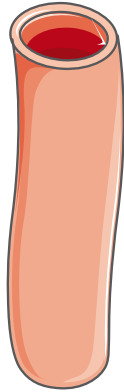
Leurs métabolismes sont étroitement liés du fait de la grande insolubilité du phosphate tricalcique.

→ contrôle hormonal qui porte à la fois sur l'entrée intestinale et la sortie rénale.

**Squelette** : réserve rapidement mobilisable de calcium et de phosphate.

**Contrainte** : la régulation des entrées et des sorties de calcium et de phosphore doit permettre le **maintien de l'homéostasie phosphocalcique** mais aussi la **minéralisation optimale du squelette**.

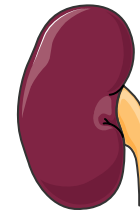
■ 3 sites de régulation



Intestin



Os



Reins

■ 3 hormones

PTH

Calcitonine

Vitamine D3

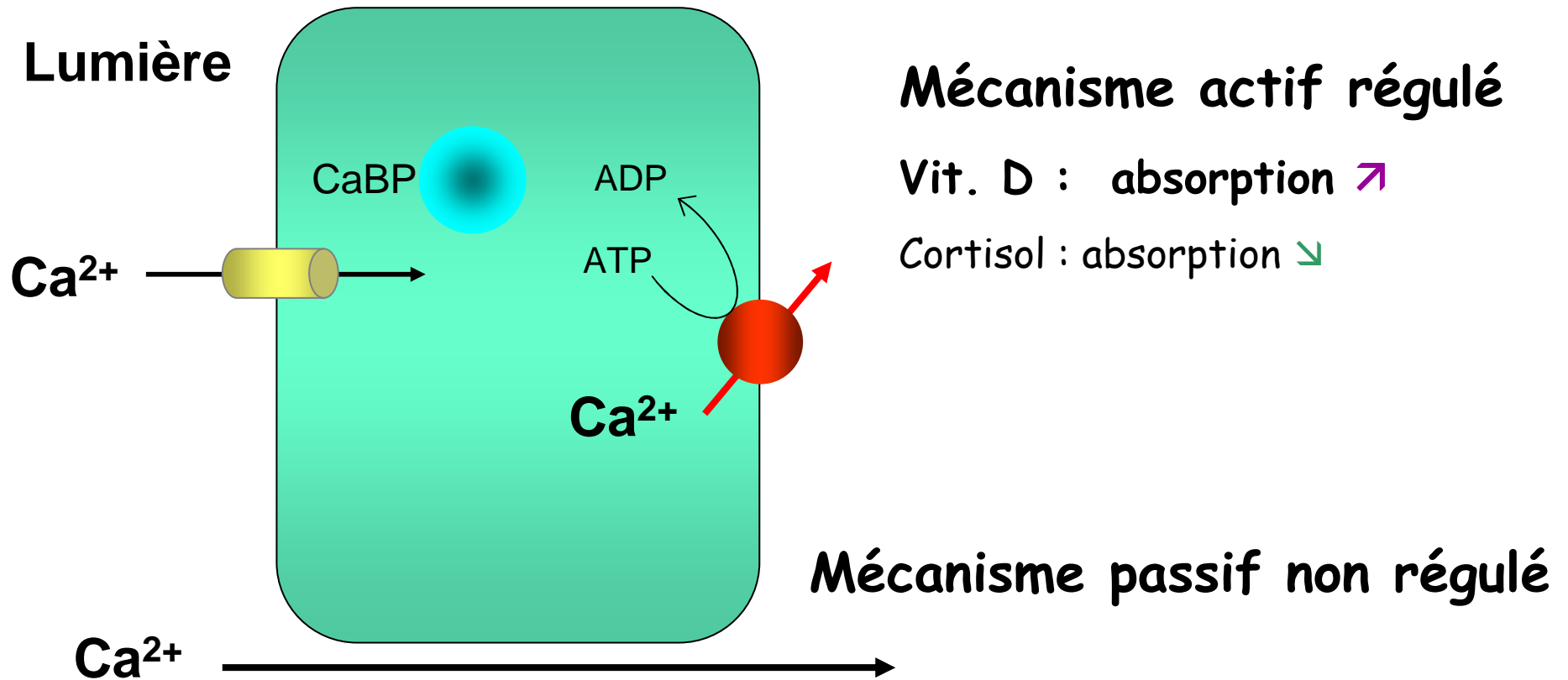
# 1/ Les sites de régulation

## ① Le tube digestif : absorption

### Calcium

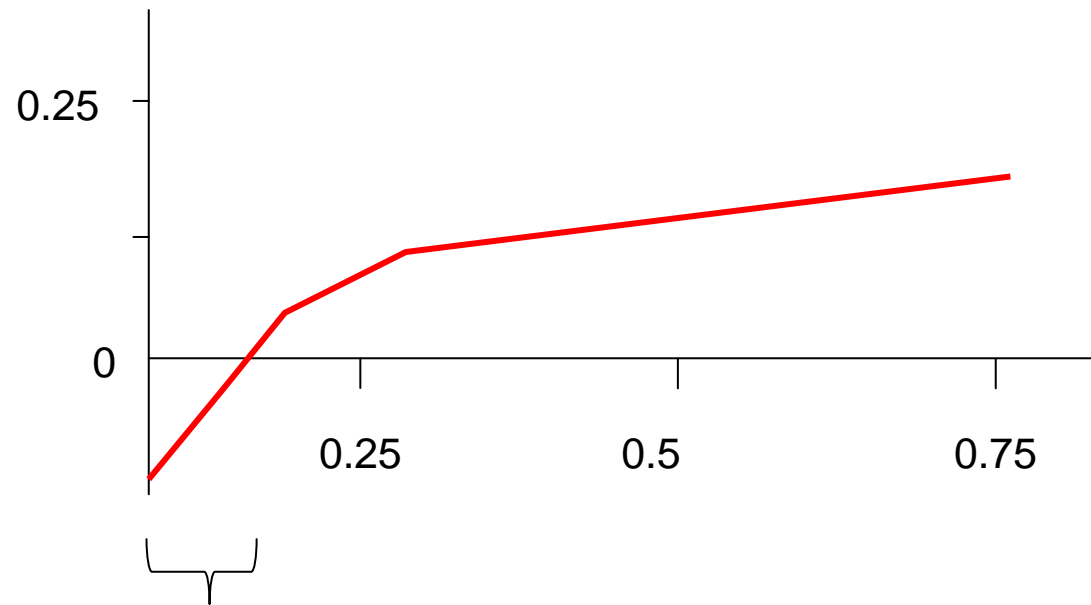
- Principalement duodénum
- Régulée par vitamine D3  
→ augmente l'absorption
- Augmente si pH ACIDE
- Diminue si précipitation dans TD  
par
  - excès de **phosphates**
  - présence de **phytates** (céréales complètes)
  - présence d'**oxalates** (thé, cacao, amandes, haricots verts...)

# Absorption intestinale du calcium



# Absorption intestinale du calcium

Absorption nette de Ca = **apports** - **élimination fécale**  
(mmoles/kg/j)



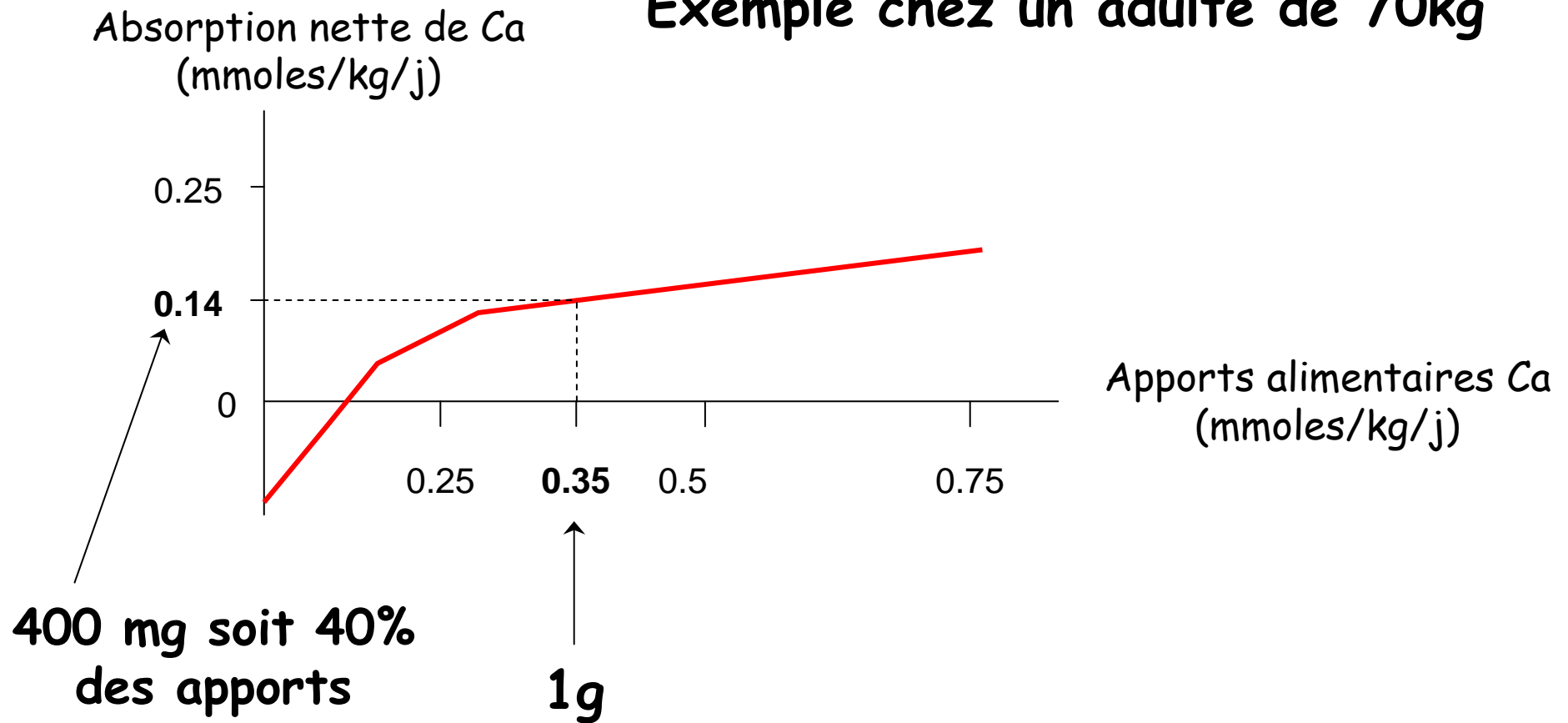
Apports alimentaires Ca  
(mmoles/kg/j)

**Sorties > entrées**  
**→ carence**



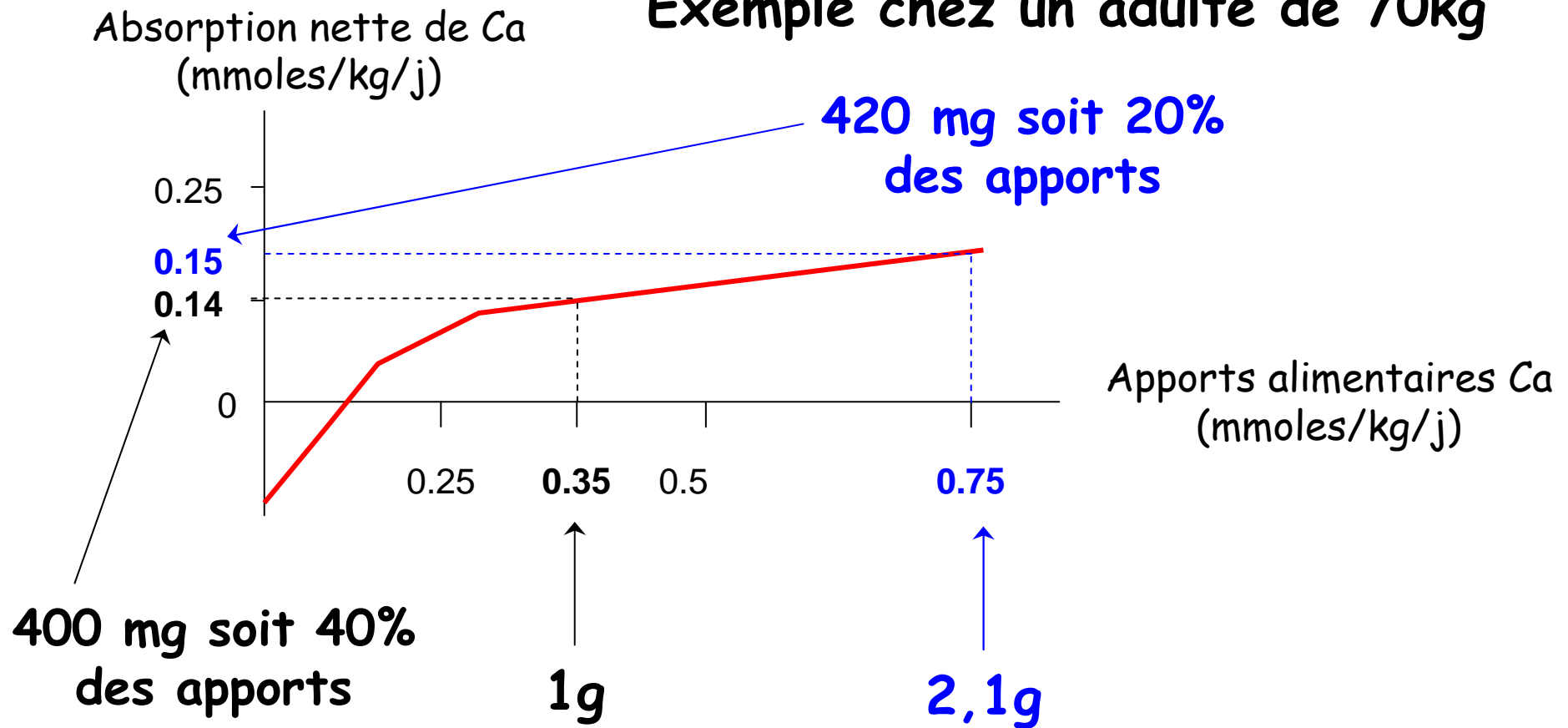
# Absorption intestinale du calcium

Exemple chez un adulte de 70kg



# Absorption intestinale du calcium

Exemple chez un adulte de 70kg



# Absorption intestinale du calcium

## Conclusion :

- Augmentation des apports → l'absorption nette n'augmente que faiblement

- **Mécanisme de régulation** : si ↗ des apports en calcium  
→ calcémie ↗  
→ sécrétion PTH ↓  
et production vit. D ↓  
→ absorption intestinale du Ca ↓

# 1/ Les sites de régulation

## ① Le tube digestif : absorption

### Calcium

- Principalement duodénum
- Régulée par vitamine D3  
→ augmente l'absorption
- Augmente si pH ACIDE
- Diminue si précipitation dans TD  
par
  - excès de phosphates
  - présence de phytates
  - présence d'oxalates

### Phosphore

- Jéjunum, iléon
- Absorption dépendante de la vit. D3
- Mais absorption moins régulée  
que pour le calcium



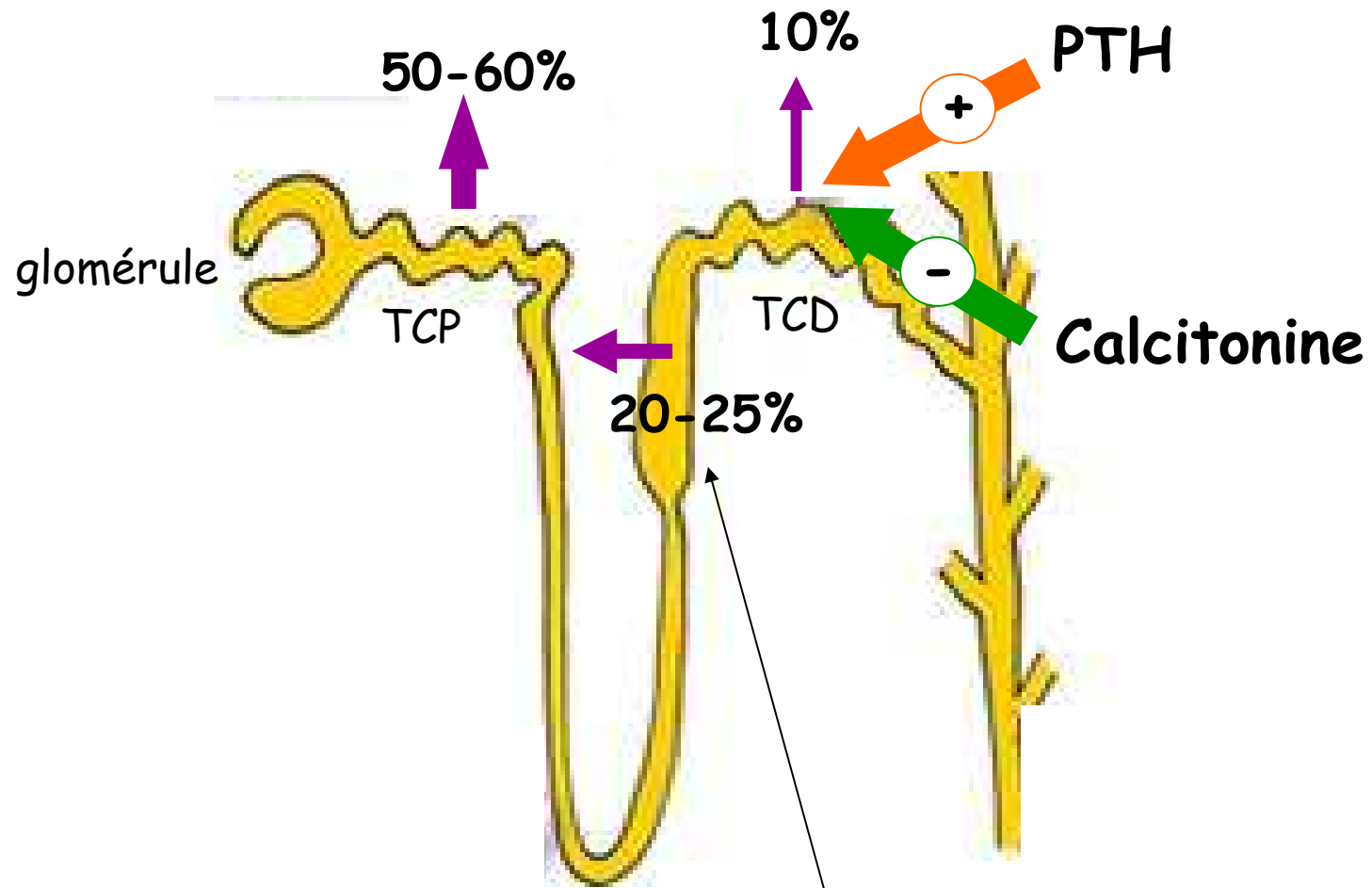
Absorption augmente si les apports alimentaires augmentent

## ② Le rein : élimination

### Calcium

- calcémie normale : 95 % du Ca filtré est réabsorbé
- calcémie basse : tout est réabsorbé
- calcémie élevée : 50% réabsorbé  
50% éliminé

# Réabsorption rénale du calcium



↑ réabsorption calcique

branche ascendante de l'anse de Henlé

## ② Le rein : élimination

### Calcium

- calcémie normale : 95 % du Ca filtré est réabsorbé
- calcémie basse : tout est réabsorbé
- calcémie élevée : 50% réabsorbé  
50% éliminé

### Phosphore

90% des Pi filtrés sont réabsorbés

**MAIS** : Il existe un  $Tm_{Pi}$   
(taux max de réabsorption)

parathormone (PTH) → ↗ réabsorption rénale  $Ca^{2+}$  → **HYPERCALCEMIANTE**

↘ réabsorption rénale Pi → **HYPOPHOSPHOREMIANTE**

calcitonine → ↘ réabsorption rénale  $Ca^{2+}$  → **HYPOCALCEMIANTE**

### ③ L'os

2 fonctions :

1. **mécanique** : le squelette est la charpente du corps.
2. **métabolique** : le squelette est un réservoir de calcium.

Pour assurer ces deux fonctions, l'os n'est pas un tissu inerte mais vivant : **il se renouvelle en permanence tout au long de la vie.**

Le renouvellement est indispensable pour que l'os reste solide.

Mais un dérèglement du remodelage osseux est la cause de nombreuses maladies de l'os.

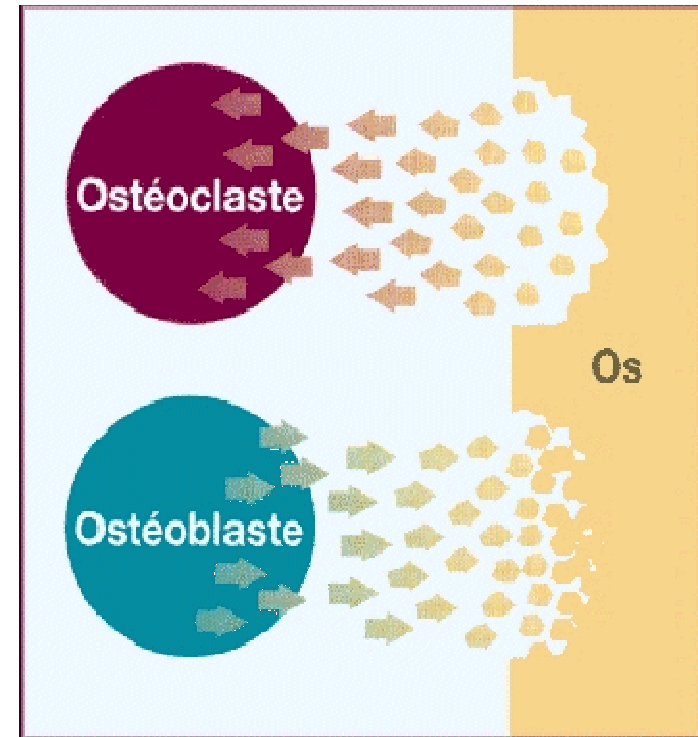


■ Les os sont constitués :

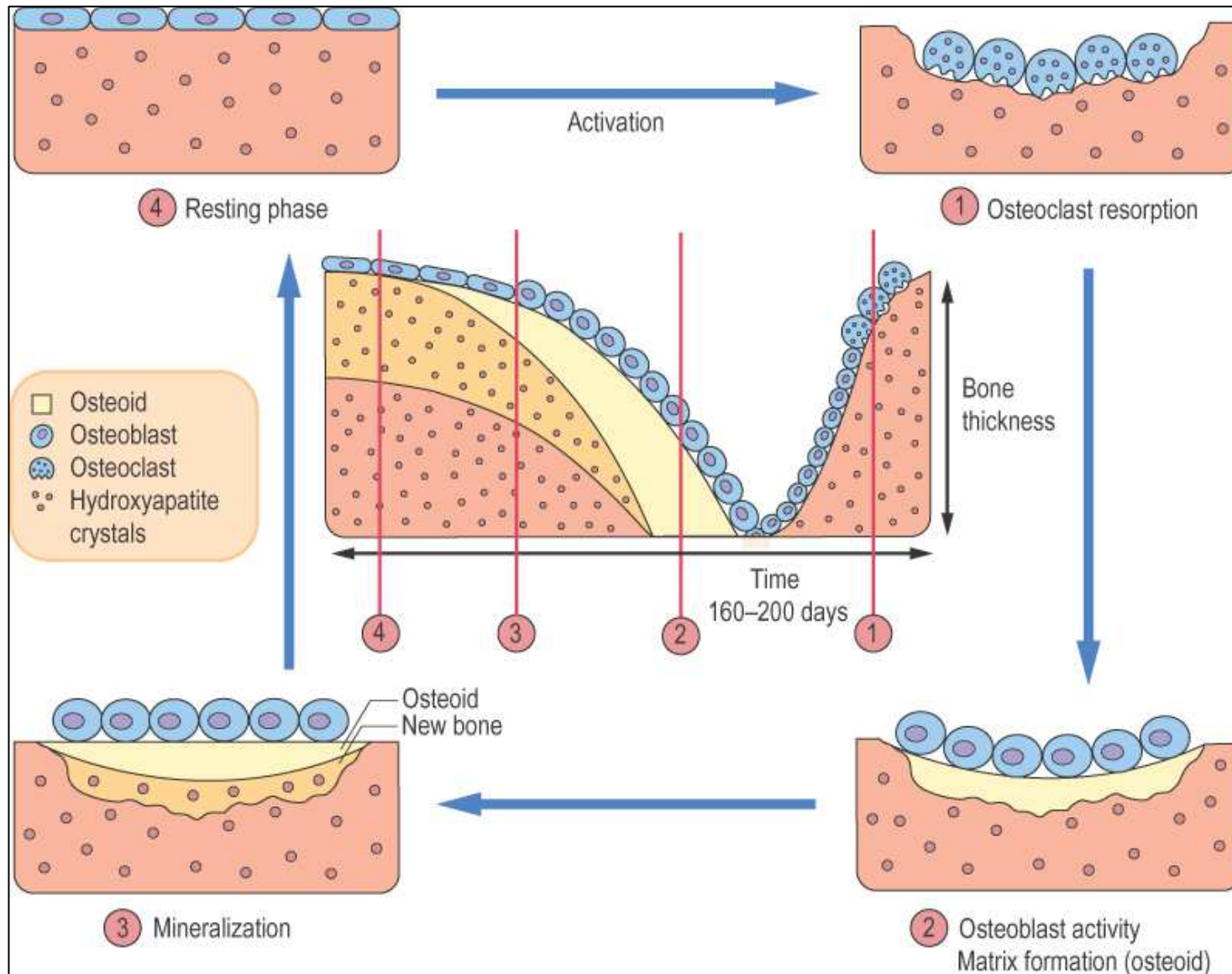
- de protéines, en particulier du **collagène**
- de minéraux (calcium, phosphore), organisés en un cristal, appelé **hydroxyapatite**. C'est ce minéral qui solidifie le tissu osseux.

■ Au sein de l'os on trouve, comme dans tous les tissus, des cellules, des vaisseaux et des nerfs.

- L'os = tissu vivant qui se renouvelle en permanence (remodelage osseux) grâce au fonctionnement couplé de deux types de cellules osseuses : les ostéoclastes et les ostéoblastes.
- Les **ostéoclastes** doivent d'abord détruire l'os ancien en creusant des lacunes = résorption osseuse
- Les **ostéoblastes** vont ensuite fabriquer un os nouveau : en comblant de protéines les lacunes (formation osseuse). Ce tissu osseux jeune = tissu ostéoïde, va ensuite se calcifier (minéralisation osseuse).

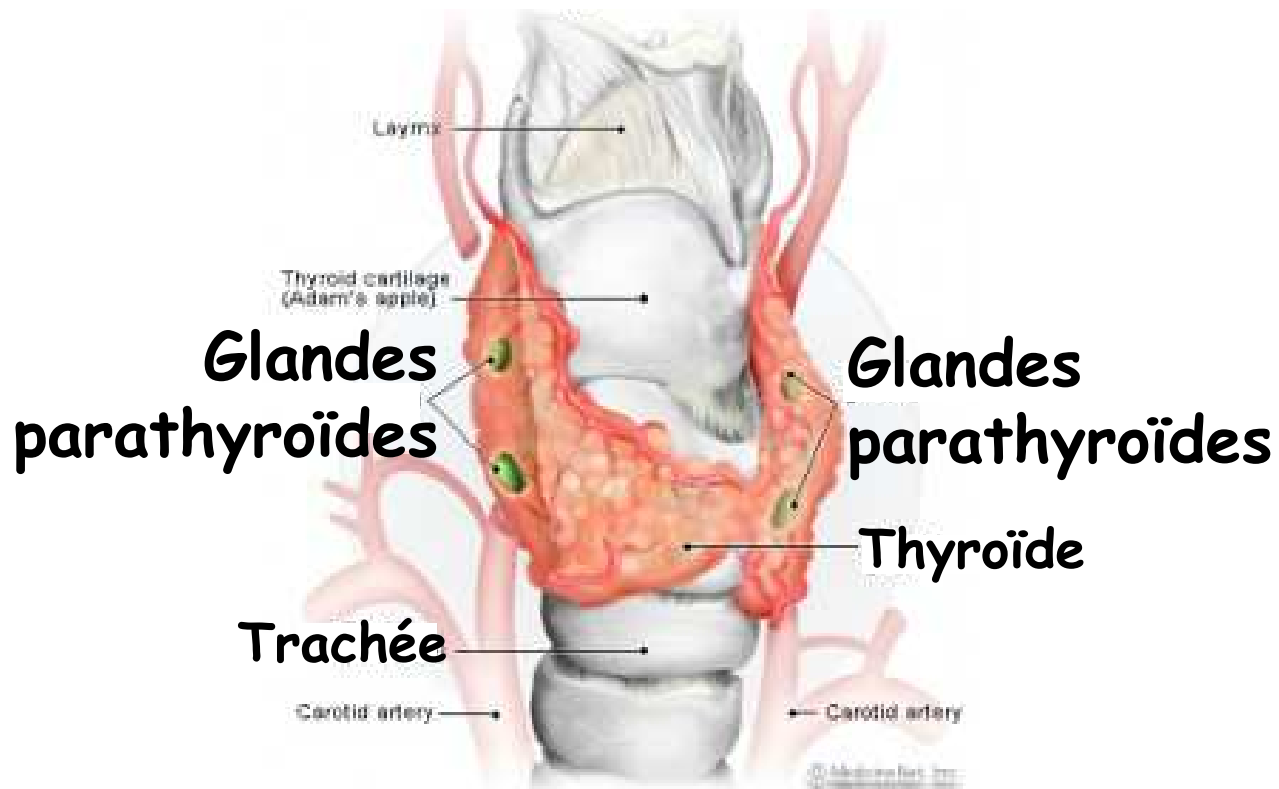


# Remodelage osseux

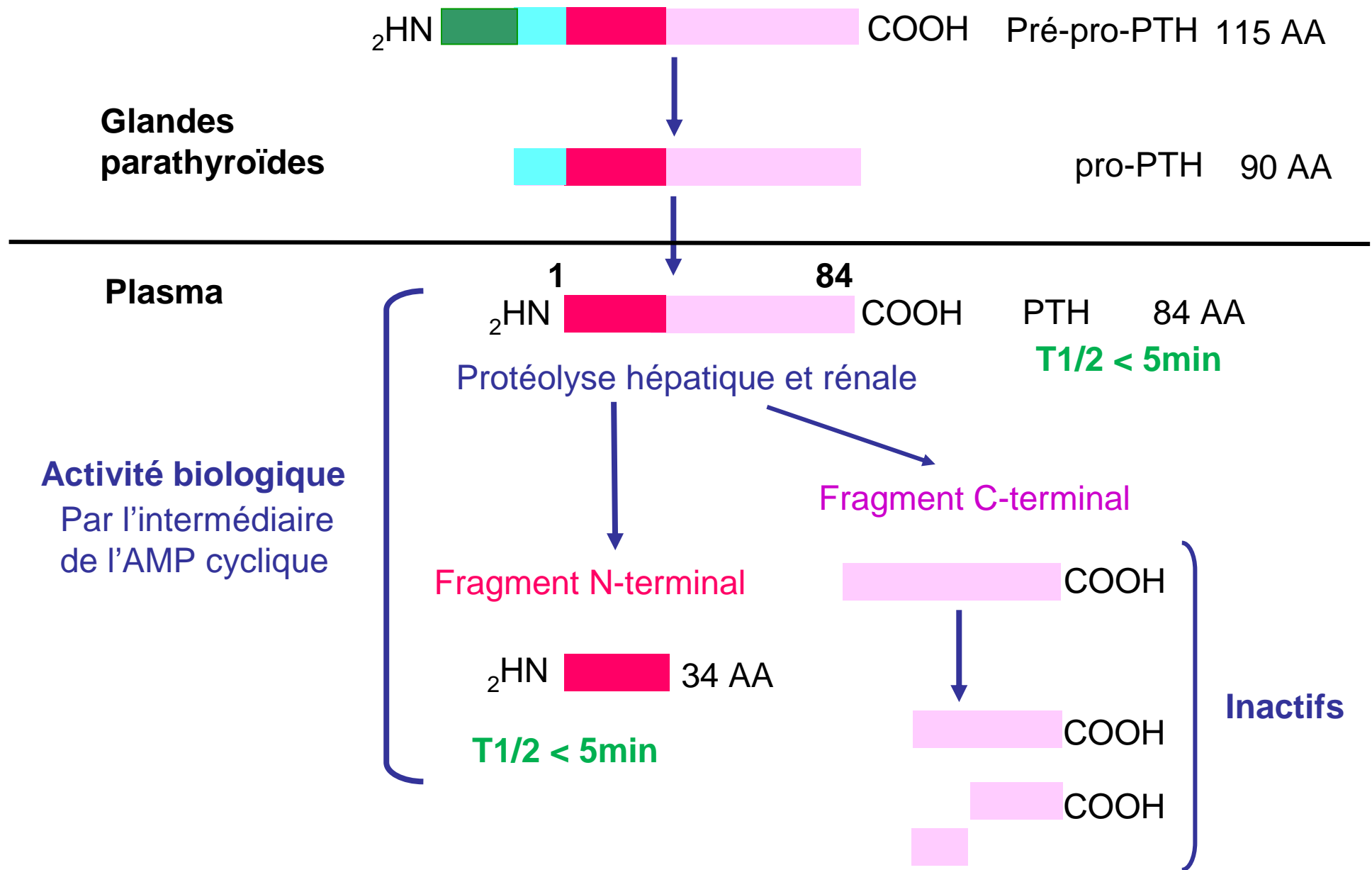


## 2/ Les hormones régulatrices

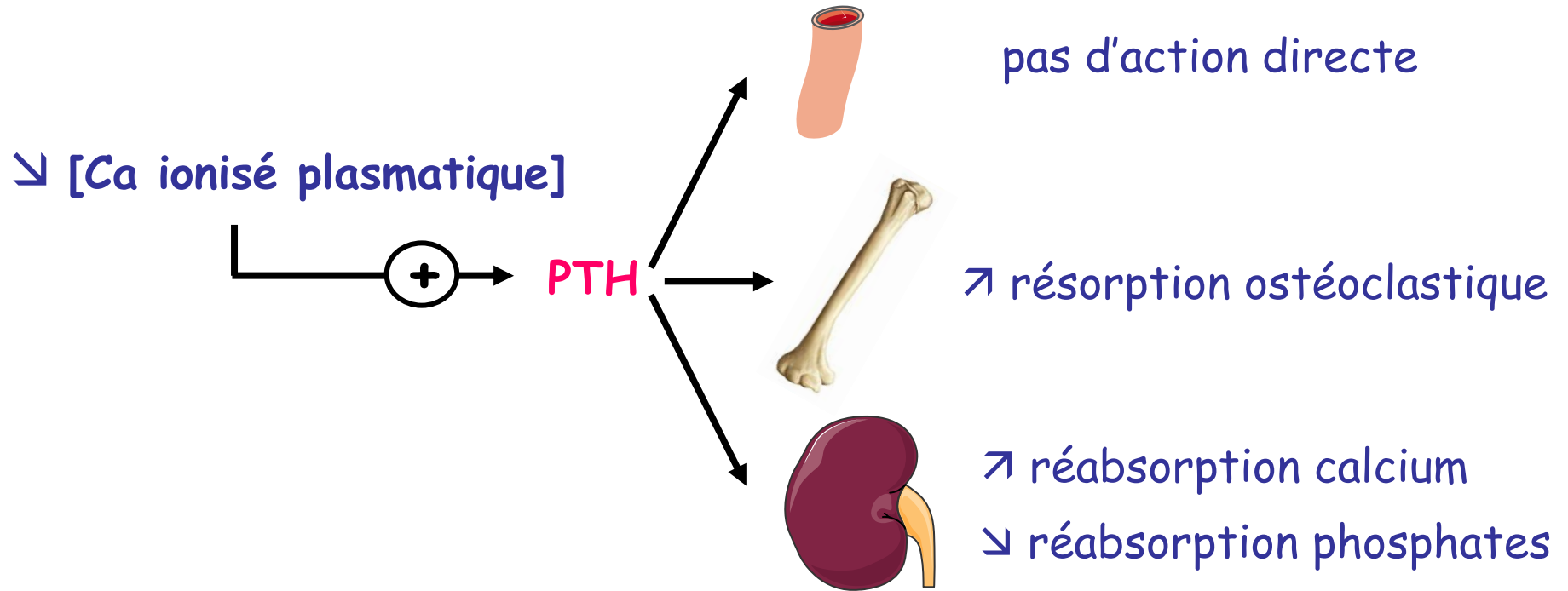
### ① La parathormone : PTH



# Synthèse de la PTH



# Rôles de la PTH



PTH = hormone

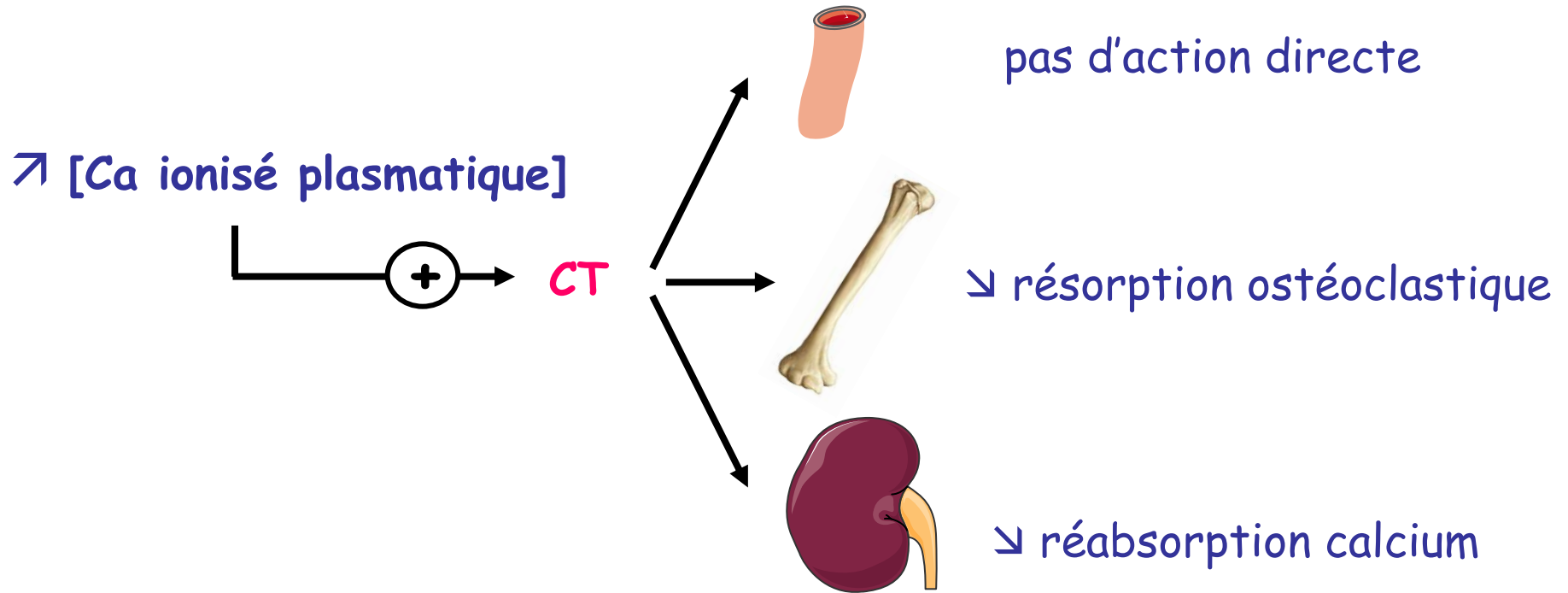
**HYPERCALCEMIANTE**  
**HYPOPHOSPHOREMIANTE**

www.researchgate.net/publication/312222222

## ② La calcitonine

- Hormone peptidique de 32 AA
- Synthétisée sous forme de pro-hormone par les **cellules C de la thyroïde** (cellules parafolliculaires)

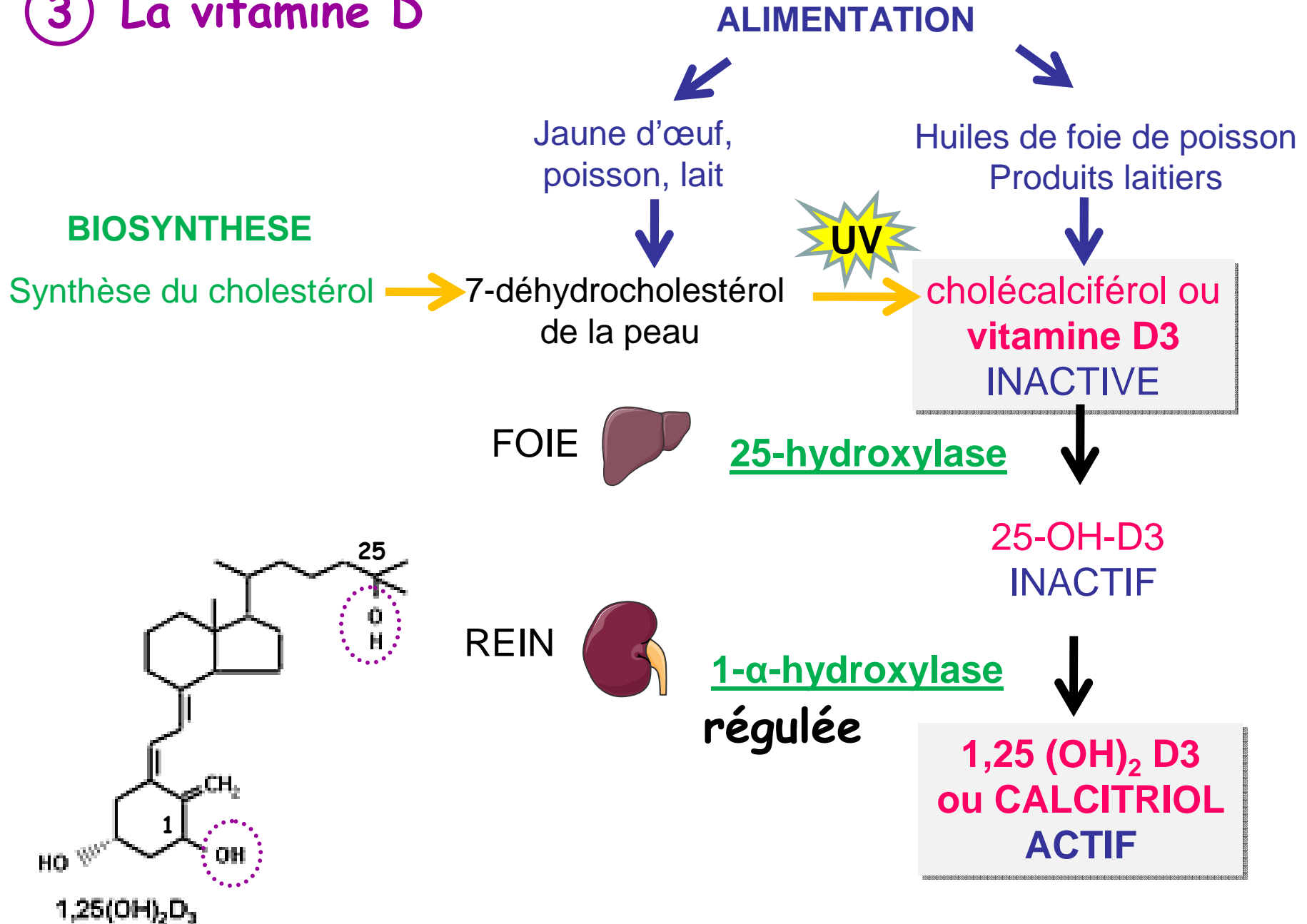
# Rôles de la calcitonine



**CALCITONINE = hormone HYPOCALCEMIANTE**

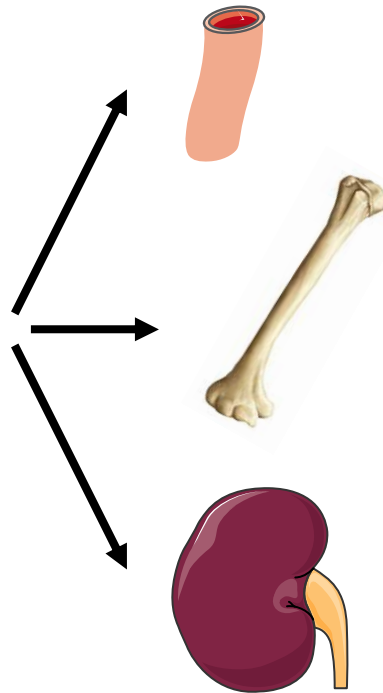


### ③ La vitamine D



# Rôles de la vitamine D $\Rightarrow$ minéralisation osseuse

**CALCITRIOL**



- ↗ absorption du calcium
- ↗ absorption des phosphates

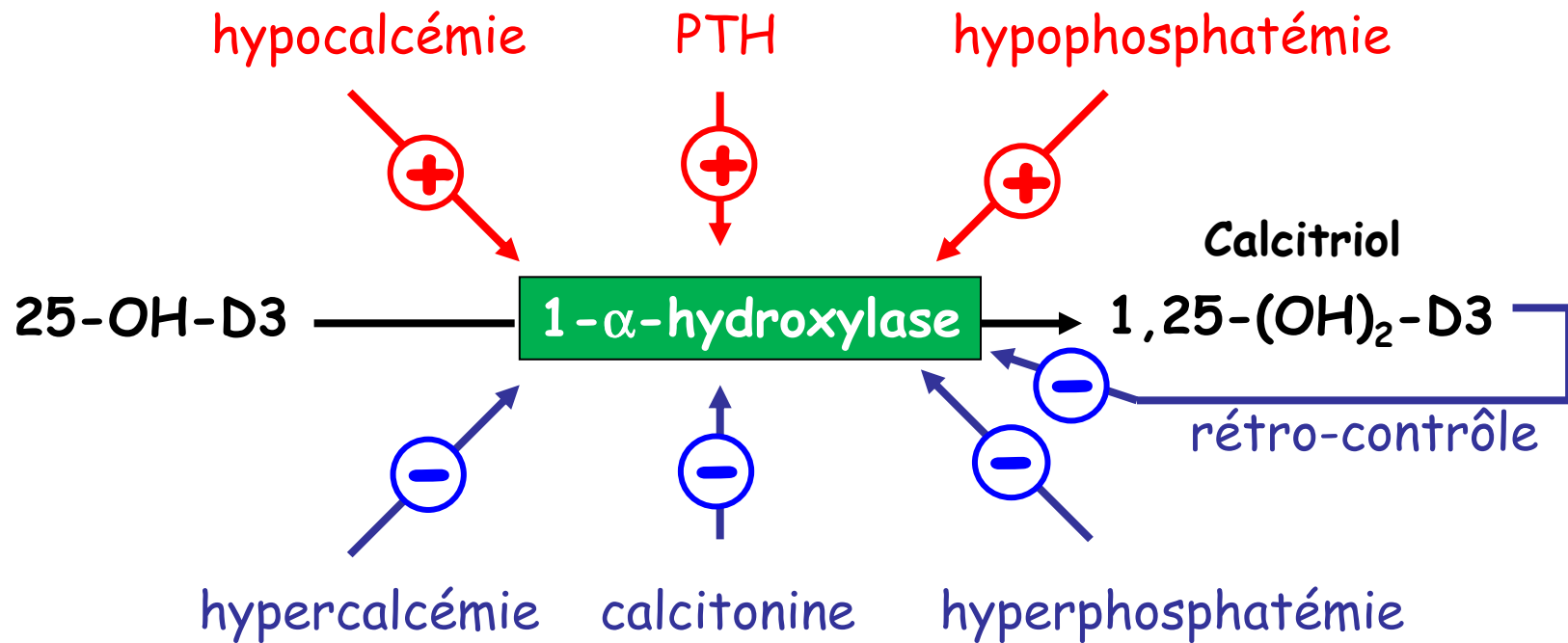
- ↗ résorption ostéoclastique de l'os ancien
- ↗ minéralisation osseuse



**CALCITRIOL = hormone**

**HYPERCALCEMIANTE  
HYPERPHOSPHOREMIANTE**

# Régulation de la 1 $\alpha$ hydroxylase



## ④ Les autres hormones

### ■ Oestrogènes

↗ absorption intestinale du calcium

↗ la synthèse protéique et la minéralisation de l'os

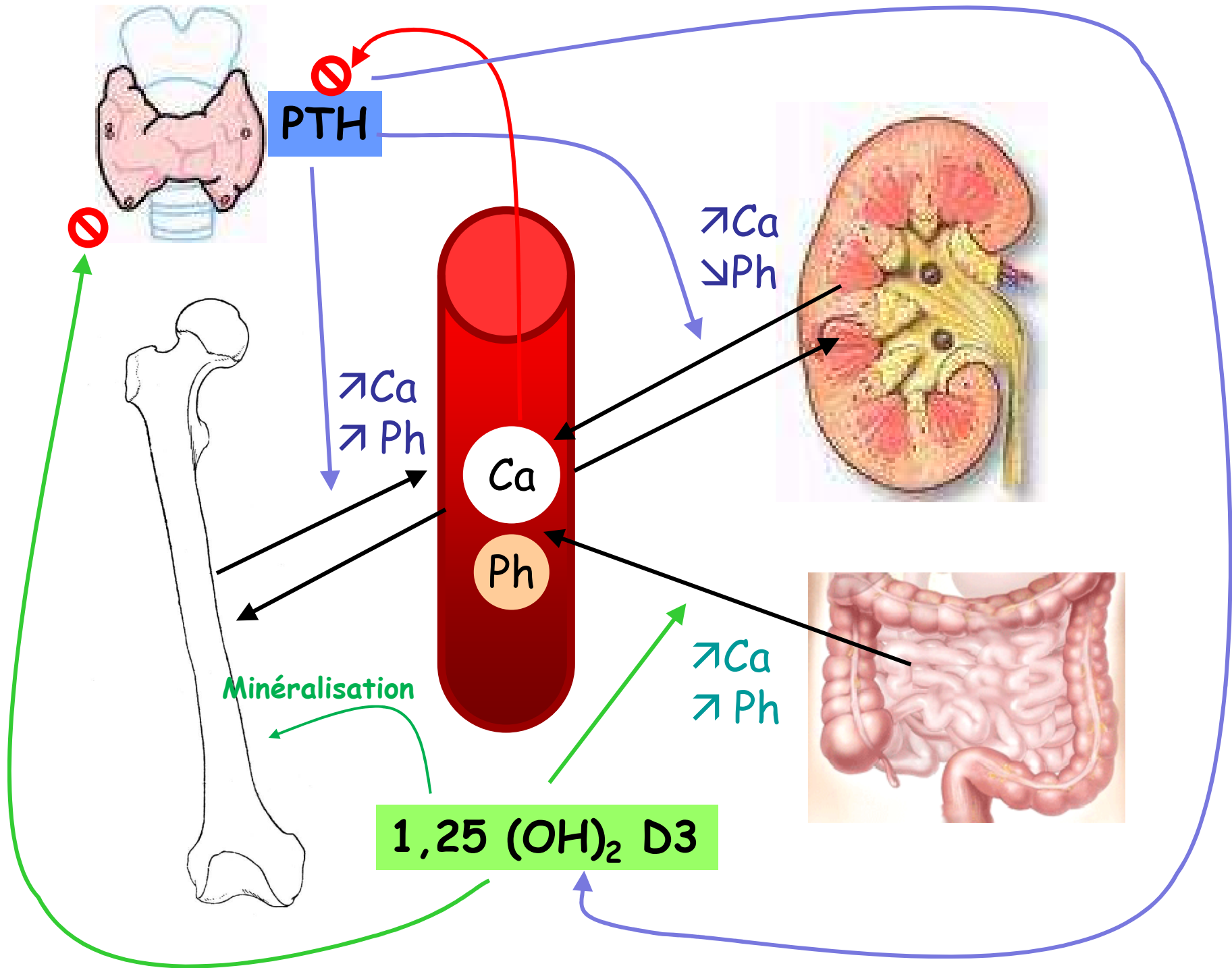
↪ ostéoporose post-ménopausique

### ■ Cortisol

↘ minéralisation de l'os

↘ synthèse protéique de l'os

↪ Hypercorticisme iatrogène ou syndrome de cushing  
→ ostéoporose secondaire



PTH

$\nearrow Ca$   
 $\searrow Ph$

$\nearrow Ca$   
 $\nearrow Ph$

Ca

Ph

$\nearrow Ca$   
 $\nearrow Ph$

$1,25(OH)_2 D3$

Minéralisation

# III - Pathologies du métabolisme phosphocalcique

## 1/ Variations pathologiques du calcium

Calcémie: 2,20- 2,60 mmol/l

### Hypercalcémies

CLINIQUE : Peu spécifique

- Signes digestifs (anorexie, nausées, vomissement)
- Signes neurologiques (asthénie physique et psychique)
- Signes cardio-vasculaires (troubles du rythme, hypertension)

↪ Hypercalcémie très élevée (> 3,5 mmol/l) peut entraîner la mort par fibrillation ventriculaire

### ■ Hypercalcémies néoplasiques (60 %)

#### - Hypercalcémies néoplasiques par ostéolyse locale (10 %)

- **Cancers** (métastases osseuses) : sein, poumon, rein, thyroïde
- **Myélome multiple** des os (maladie de KAHLER) : synthèse par les plasmocytes médullaires d'une immunoglobuline monoclonale

#### - Hypercalcémies paranéoplasiques par sécrétion d'un peptide PTH-like (50 %)

tumeur sécrétant un peptide « **PTH rp** (related peptide) » (**PTH like**) qui a la même activité que la PTH (poumons, col utérin, peau, vessie, ovaires...)

### ■ Hypercalcémies non néoplasiques (40 %)

#### - Hyperparathyroïdie primaire (25 %)

#### - Causes rares :

- Intoxication à la Vit D
- Syndrome des « buveurs de lait »
- Immobilisation prolongée

## Hypocalcémies

CLINIQUE : Signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire

↪ Crises de tétanie

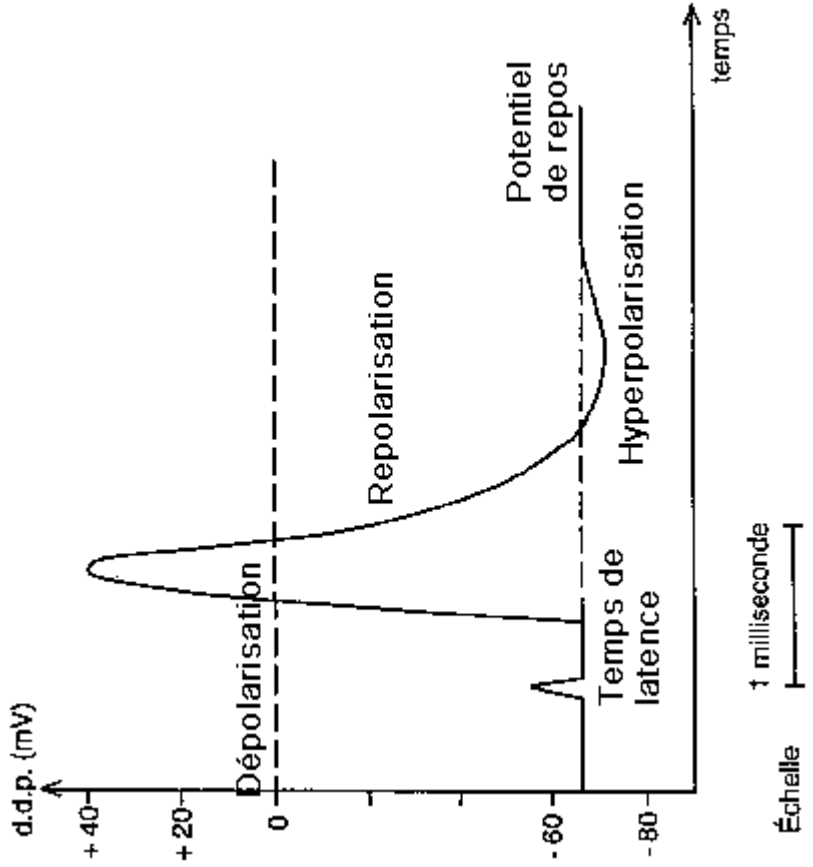
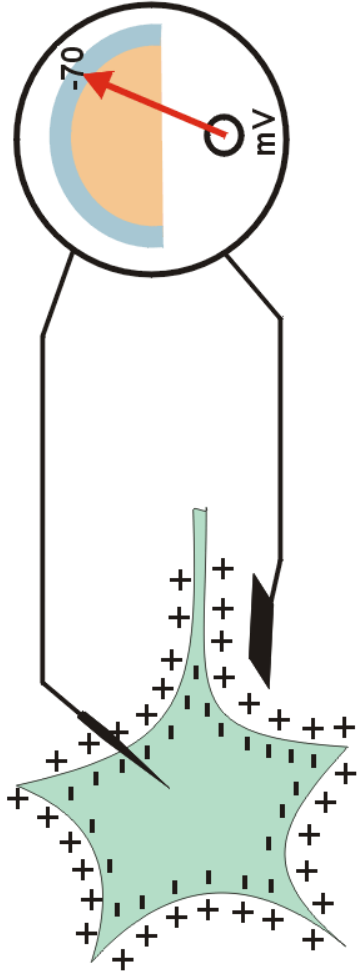
(contracture symétrique des extrémités avec « main d'accoucheur »)

L'intensité des signes cliniques dépend de la brutalité des changements de la calcémie





# POTENTIEL DE REPOS DU NEURONE



# Hypocalcémies

## ETIOLOGIES

### ■ Hypocalcémies extraparathyroïdiennes

- Défaut d'apport (rare dans nos pays)

- Déficit en vitamine D → Ostéomalacie (adulte)  
→ Rachitisme (enfant)

Carence d'apport (rare dans pays développés)

Carence d'exposition au soleil (sujets âgés)

Malabsorption (maladie coeliaque...) / Alcoolisme

- Insuffisance rénale (déficit en 1- $\alpha$  hydroxylase)

- Pancréatite aiguë

### ■ Hypocalcémies parathyroïdiennes Hypoparathyroïdie → primitive → chirurgicale

### ■ Hypocalcémies pseudo-parathyroïdiennes

Résistance à la PTH → sécrétion de PTH normale

→ mais défaut dans la voie de signalisation

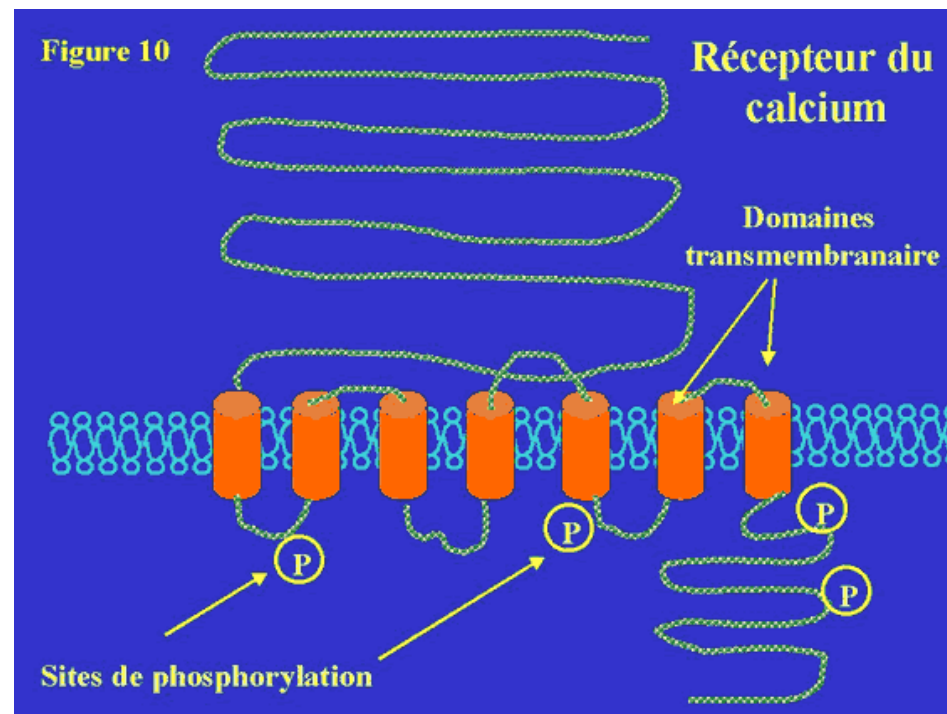
→ absence de réponse des organes cibles

= pseudo-hypoparathyroïdie

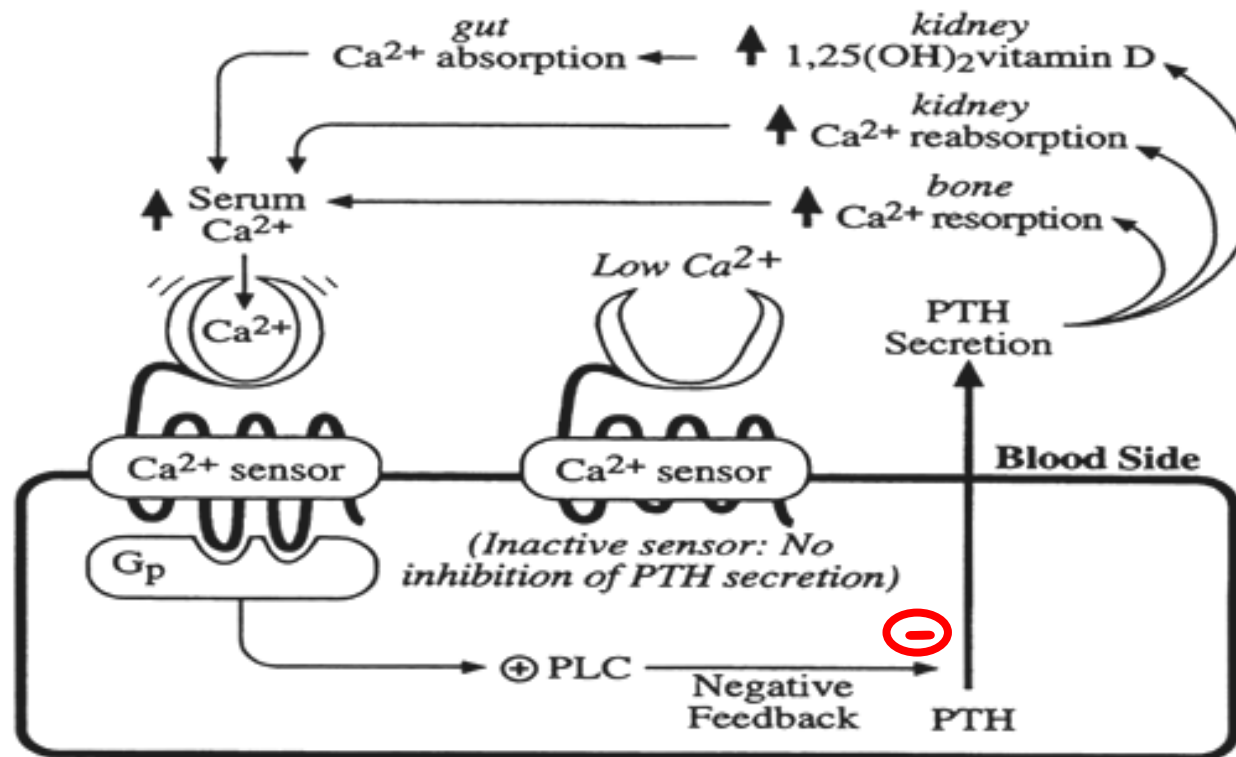
# Récepteur sensible au calcium CaSR

Récepteur couplé aux protéines G, présent :

- **dans le rein:** régulation de la calciurie : inhibe la réabsorption de calcium quand la calcémie est trop élevée
- **les parathyroïdes:** inhibe sécrétion de PTH quand calcémie trop élevée



# Récepteur sensible au calcium CaSR



# Anomalies du calcium sensor

## Hypercalcémie hypocalciurique familiale

ou hypercalcémie familiale bénigne

Autosomique dominant, mutation inactivatrice du gène *CASR*

PTH N → **PTH inappropriée à la calcémie** (absence de freinage)

Calciurie basse → **inappropriée** (car ↑ réabsorption rénale)

## Hyperparathyroïdie primitive sévère néonatale

Hypercalcémie sévère + hyperparathyroïdie majeure

Mutations homozygotes inactivatrices du gène *CASR*

## Hypocalcémie hypercalciurique

Autosomique dominant, mutation activatrice du gène *CASR*

→ hypocalcémie

## 2/ Variations pathologiques du phosphore

Phosphorémie (phosphatémie, phosphore sanguin) :  
0,80 - 1,60 mmol/l

### Hyperphosphorémies

#### CLINIQUE

pas de signe clinique patent  
calcifications rein, pancréas, peau, vaisseaux...

#### ETIOLOGIES

- Insuffisance rénale (diminution de la filtration glomérulaire)
- Hypoparathyroïdie (augmentation de la réabsorption rénale)
- Résistance à la PTH (pseudo-hypoparathyroïdie)
- Consommation excessive de Vit D

# Hypophosphorémies

## CLINIQUE

(déplétion cellulaire en ATP)

- **SNC** : tremblements, irritabilité, confusion et convulsions
- faiblesse **musculaire**
- **cardiaques**: atteinte de la contractilité myocardique
- **respiratoire**: diminution de la contractilité du diaphragme
- **os**: augmentation de la résorption osseuse, ostéomalacie

## ETIOLOGIES

- Hyperparathyroïdie  
→ Fuite urinaire du phosphore par diminution de la réabsorption rénale
- Diabète phosphoré = syndrome de Fanconi  
= Trouble primitif de la réabsorption du phosphore
- Déficit en Vit D

# Désordres du métabolisme phosphocalcique

## Explorations

- calcémie (albuminémie), calcium ionisé, phosphorémie
- créatinine P et U
- calciurie, phosphaturie des 24 h
  
- ECG
  
- dosage de PTH et de vitamine D (25OH et 1-25OH<sub>2</sub>)
  
- Radiographies osseuses, ostéodensitométrie
- échographie, scintigraphie des parathyroïdes



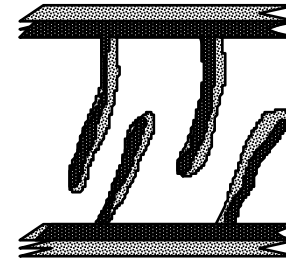
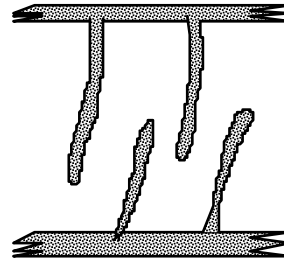
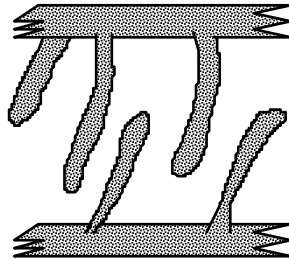
# 3/ Perturbations du métabolisme osseux

Os normal

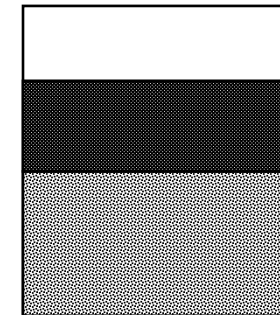
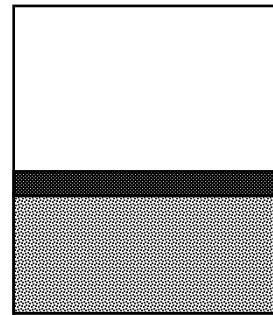
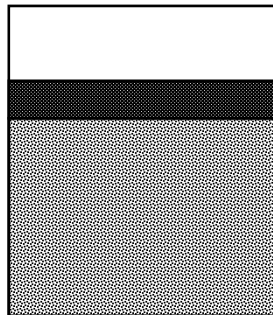
OS  
ostéoporotique

OS  
ostéomalacique

Coupe histologique  
d'un os



Volume  
osseux



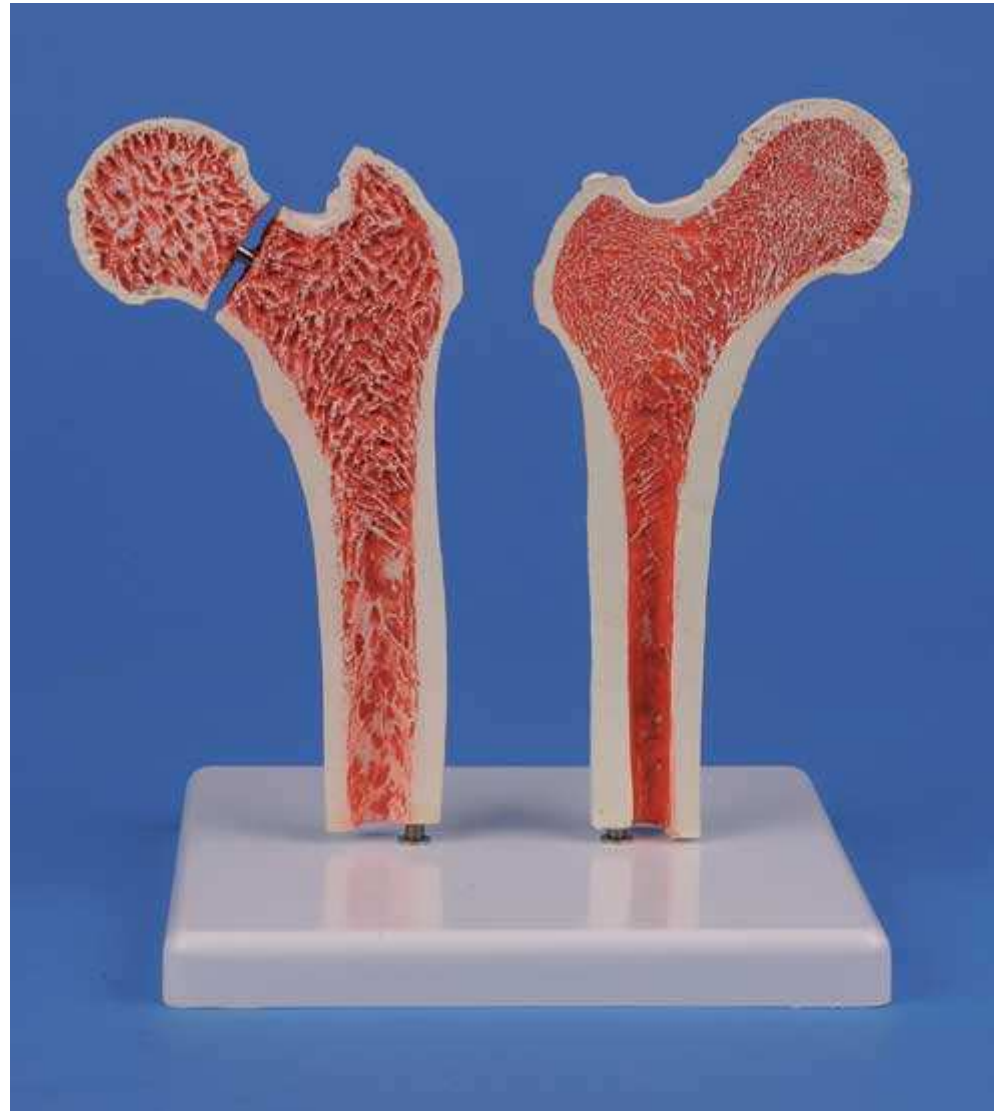
cavité de l'os  
tissu ostéoïde  
tissu calcifié

Hypo-ostéoïdose

Hyperostéoïdose

Os ostéoporotique

Os normal



# ① **Ostéomalacie** (Rachitisme chez l'enfant) = défaut de minéralisation osseuse

## ETIOLOGIES

- Carence en vitamine D
- Insuffisance rénale chronique (ostéodystrophie rénale)

## CLINIQUE

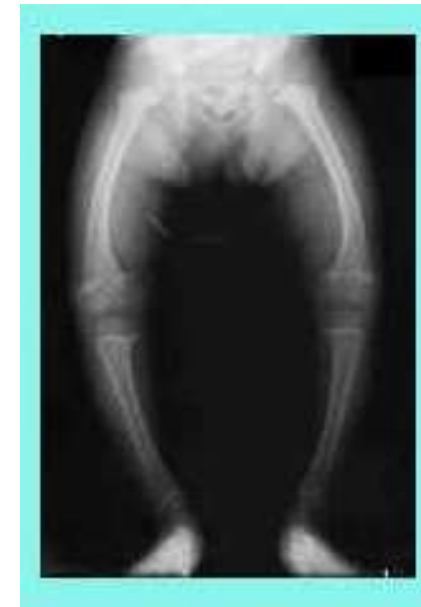
- souvent rien
- douleurs osseuses
- déformations osseuses

## RADIOLOGIE

Déminéralisation importante  
Stries de Looser-Milkman

## BIOLOGIE

- hypocalcémie
- hypophosphorémie
- hypocalciurie
- hypovitaminose D



Rachitisme

## ② **Ostéoporose** = perte de la masse osseuse

### ETIOLOGIES

- Ostéoporose post-ménaupose → 30 % des femmes de plus de 60 ans  
→ 50 % des femmes de plus de 70 ans
- Ostéoporose secondaire
  - Hypercorticisme iatrogène ou syndrome de cushing
  - Immobilisation prolongée

- ### CLINIQUE
- Passe souvent inaperçue
  - Tassements vertébraux, fractures (col du fémur)

### RADIOLOGIE Déminéralisation osseuse diffuse

- ↳ Mesure de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie  
(quantité d'hydroxyapatite en g/cm<sup>2</sup> de surface osseuse)

### BIOLOGIE

- Bilan phosphocalcique standard normal
- Mesure des marqueurs du remodelage osseux

# Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse

## Hydroxyproline urinaire

- Acide aminé constitutif du collagène libéré en cas de dégradation du collagène
- Inc. : peu spécifique

## Les molécules de pontage du collagène

- Pyridinolines (Pyd)
  - Désoxypyridinoline (Dpd)
- Dosage urinaire

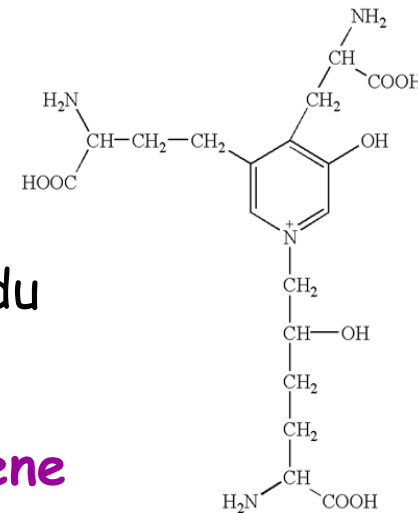
Libérées dans la circulation après dégradation du collagène puis excrétées dans les urines

Les télopeptides (N ou C terminaux) du collagène extrémités libres, non hélicoïdales

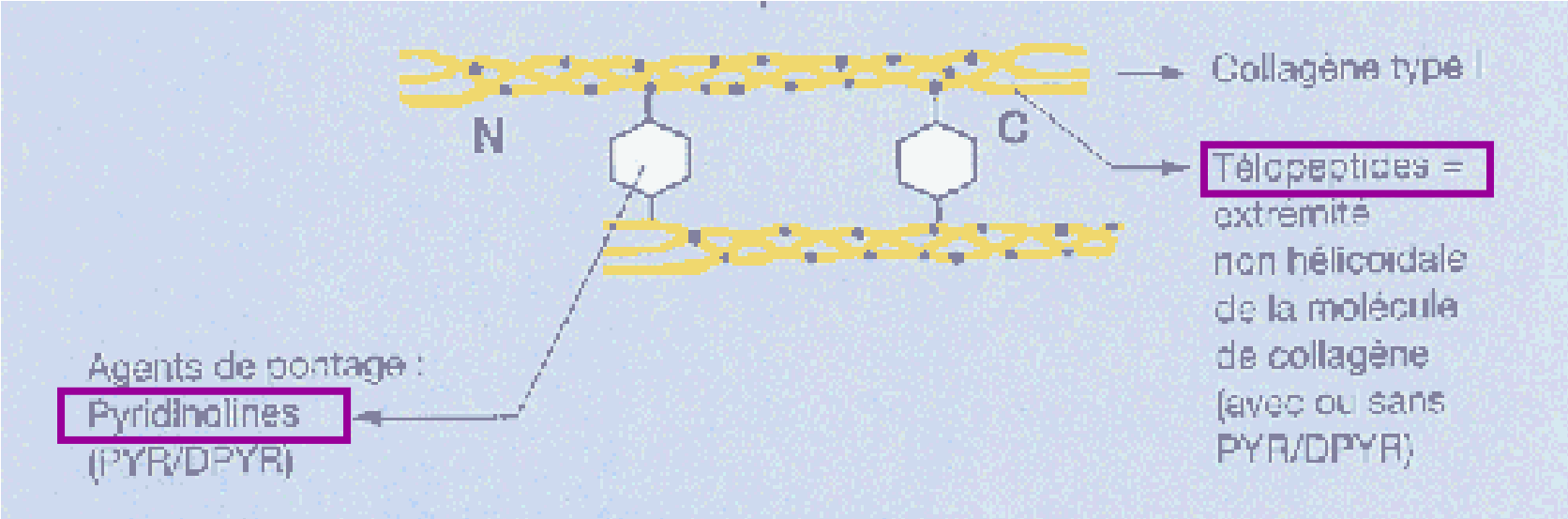
NTX : Fragment du télopeptide N ter dosé dans les urines

CTX ou cross laps

Peptide en position C ter dosé dans urines et sang



# Collagène de type I



### ③ Maladie de Paget

= remaniement osseux excessif et anarchique aboutissant à une désorganisation de la structure osseuse et de la morphologie des os

ETIOLOGIES Mal connues

- Virus?
- Mutation dans gène TNFRSF11A code pour la protéine RANK (protéine des ostéoclastes)

CLINIQUE Le plus souvent asymptomatique (découverte fortuite : radio, PAL)  
Douleurs osseuses, déformation d'un membre

RADIOLOGIE Hypertrophie osseuse  
os atteints : bassin, crâne, os longs, rachis

BIOLOGIE Elévation des phosphatases alcalines (PAL) traduisant l'activité ostéoblastique