

L2 - UE8 - Nutrition - 2011

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

- Cofacteur enzymatique

Coagulation sanguine

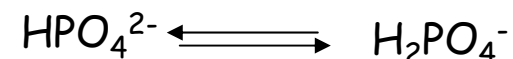
- Constituant de molécules biologiques indispensables

ATP, Phospholipides, acides nucléiques

- 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 en mg POUR 100 grammes de...



Gruyère.....1010
 Hollande....777
 Cantal.....776
 Roquefort...700



Lait entier... 125



2 œufs...555



Noix80
 Orange... 28
 Pomme.....6



Persil 200
 Haricots verts.... 65
 Poireau..... 60
 Pommes de terre..15
 Concombre.....10



Poulet.....16
 Bœuf.....10
 Jambon cuit..9



Moules100
 1 douzaine
 d'huîtres.....70
 Truite.....20



Pâtes.....22
 Pain blanc...20
 Riz..... 9



Vittel.....20
 Contrex....50

■ Phosphates

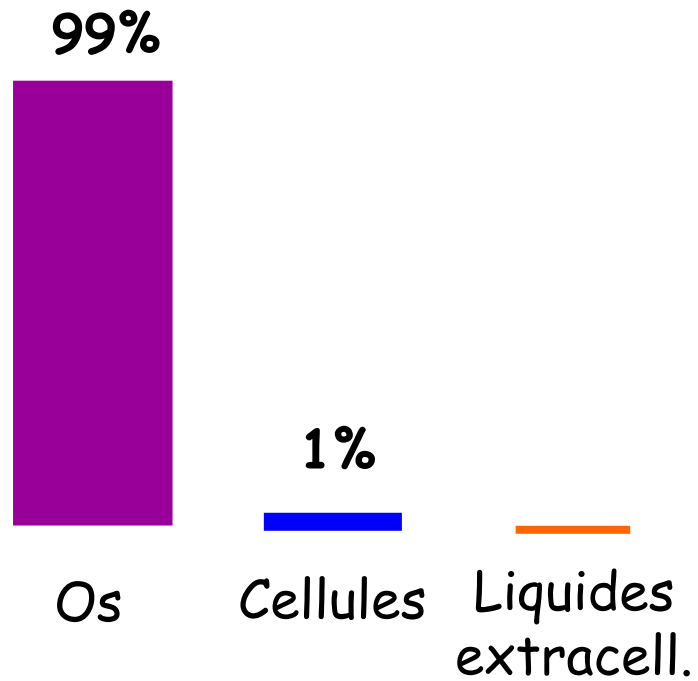
- Adulte : 1g/j
- Enfant, femme enceinte ou qui allaite : 1,2 - 1,4 g/j

Une alimentation « normale » couvre largement les besoins

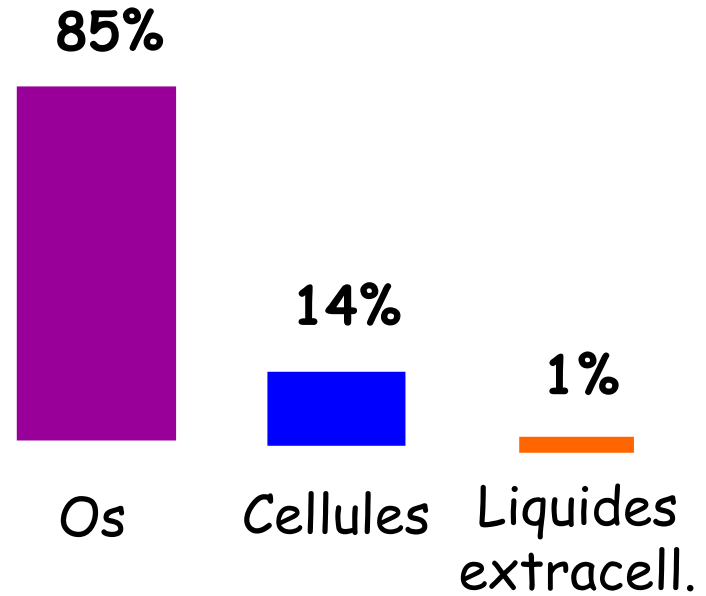
Apports essentiellement par lait, œufs,
viandes, céréales

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

Calcémie 2,20-2,60 mmol/L	→ Ca²⁺ : calcium ionisé = forme active	50%
	→ Calcium complexé (citrates...)	10%
	→ Calcium lié aux protéines (albumine)	40%



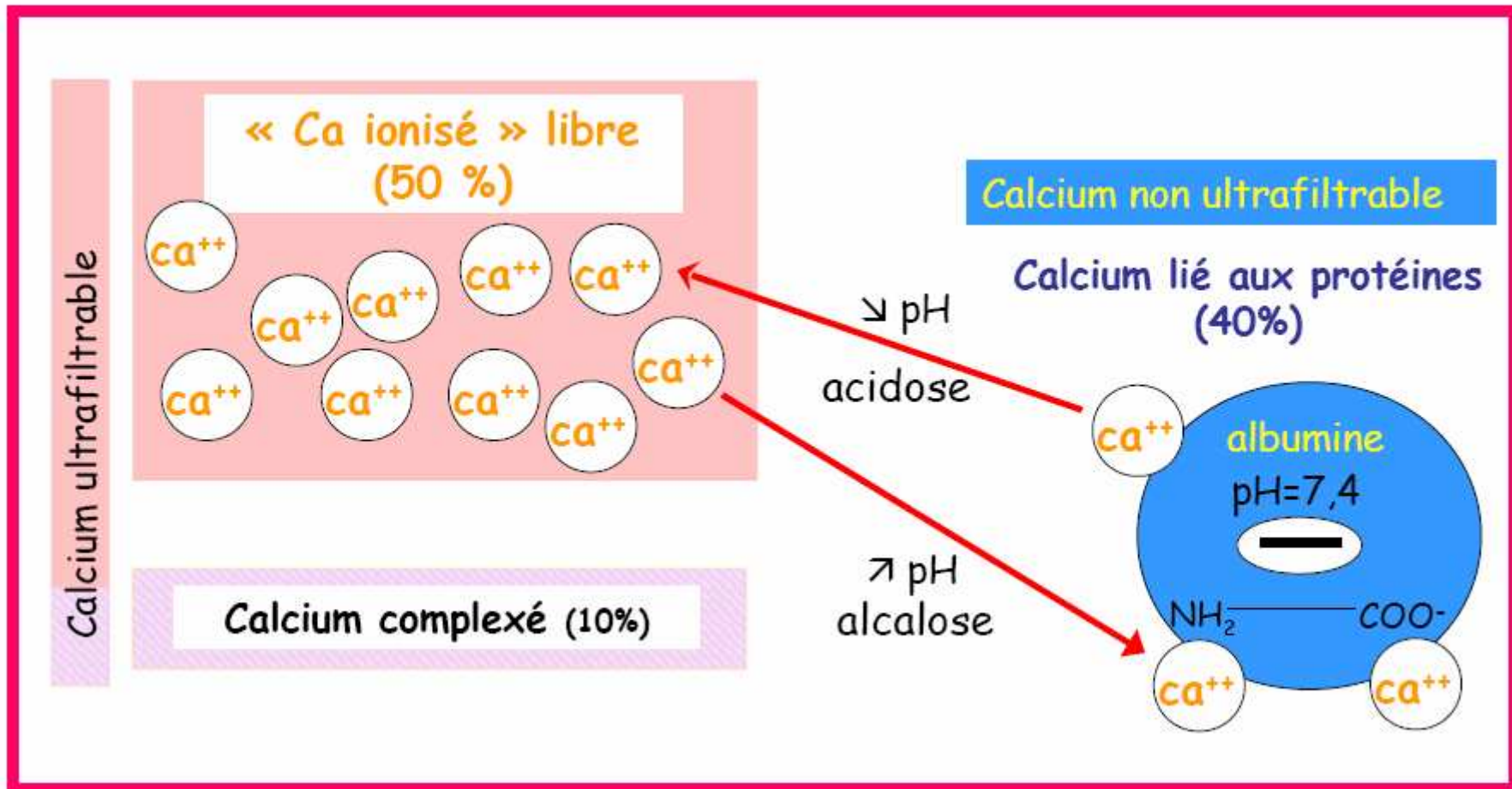
Interprétation des résultats de la calcémie

■ Phosphates

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

Calcium plasmatique total = « Calcémie » dosée au laboratoire

2,20 - 2,60 mmol/L



Le calcium ionisé plasmatique Ca^{2+}

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

Ex : hypocalcémie brutale en cas d'alcalose
(\nearrow pH) \rightarrow crise de tétanie

par \nearrow de l'excitabilité neuromusculaire

N.B : Calcium ionisé dosable au laboratoire

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

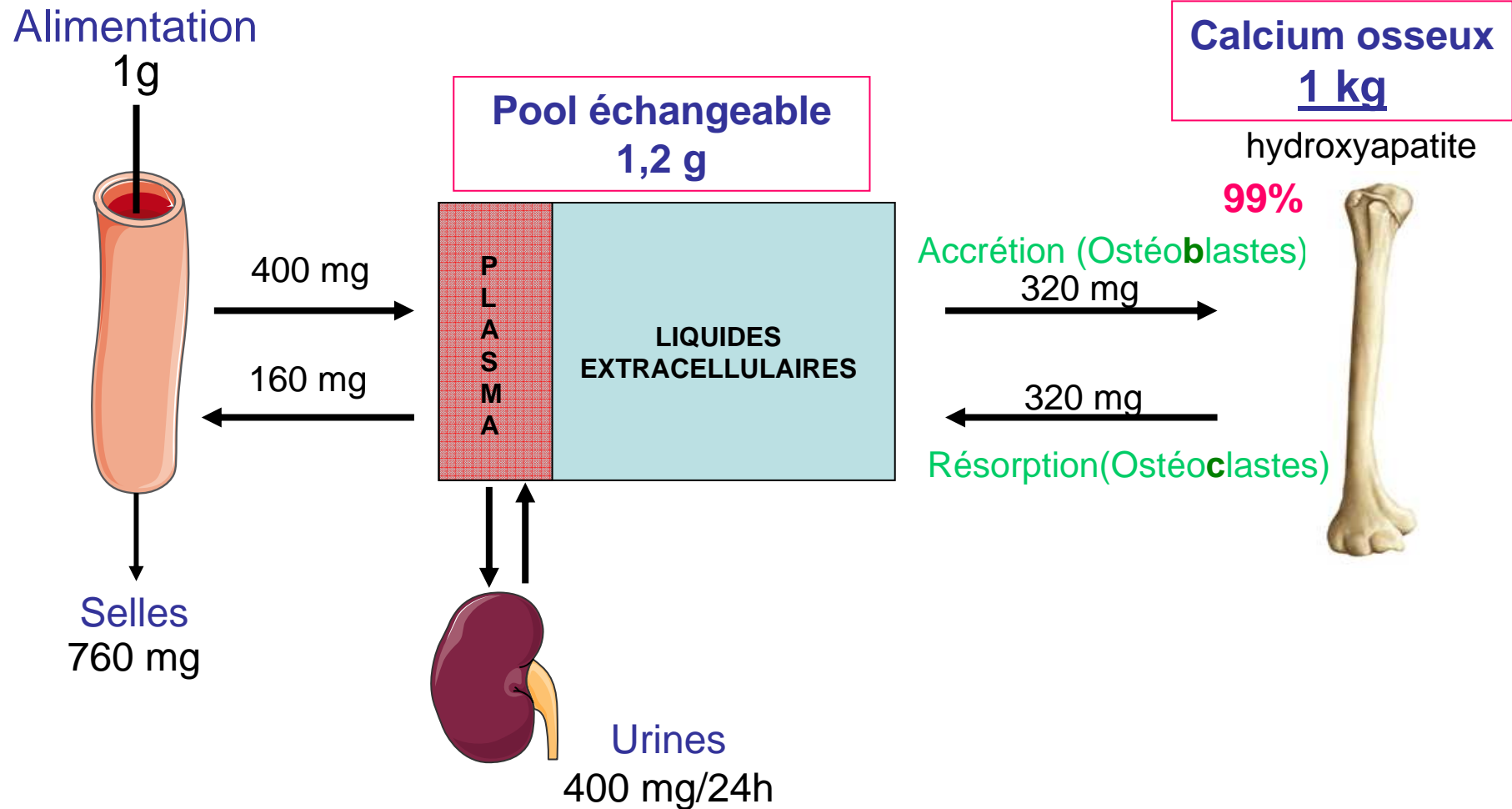
→ calcémie normale

Calcémie corrigée

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

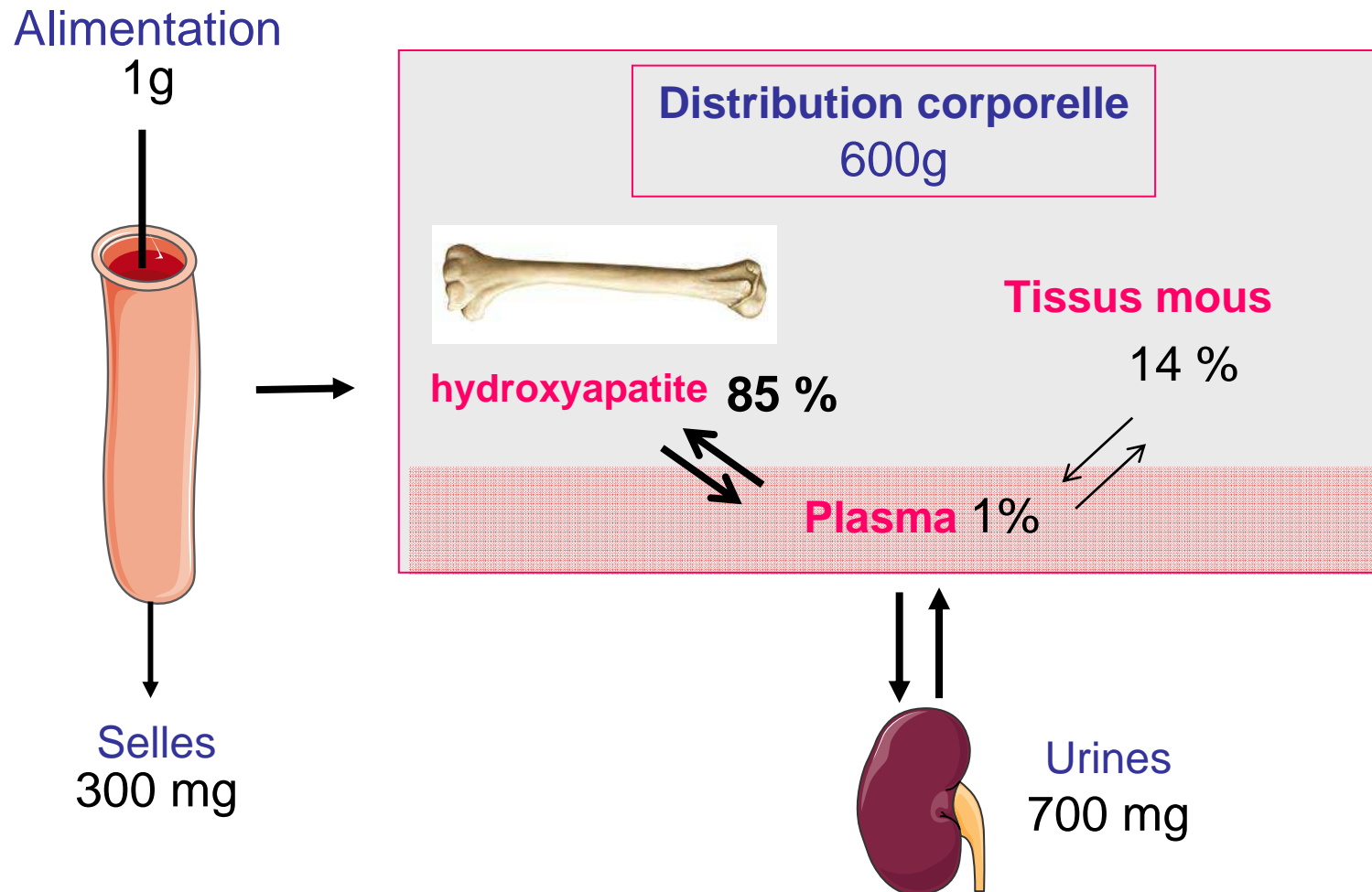
4/ Cycles chez un adulte

■ 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

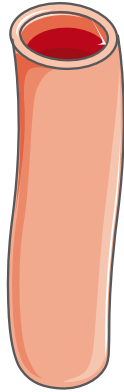
Leurs métabolismes sont étroitement liés du fait de la grande insolubilité du phosphate tricalcique

→ 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**

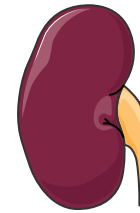
■ 3 sites de régulation



Intestin



Os



Reins

■ 3 hormones

PTH

Calcitonine

Vitamine D3

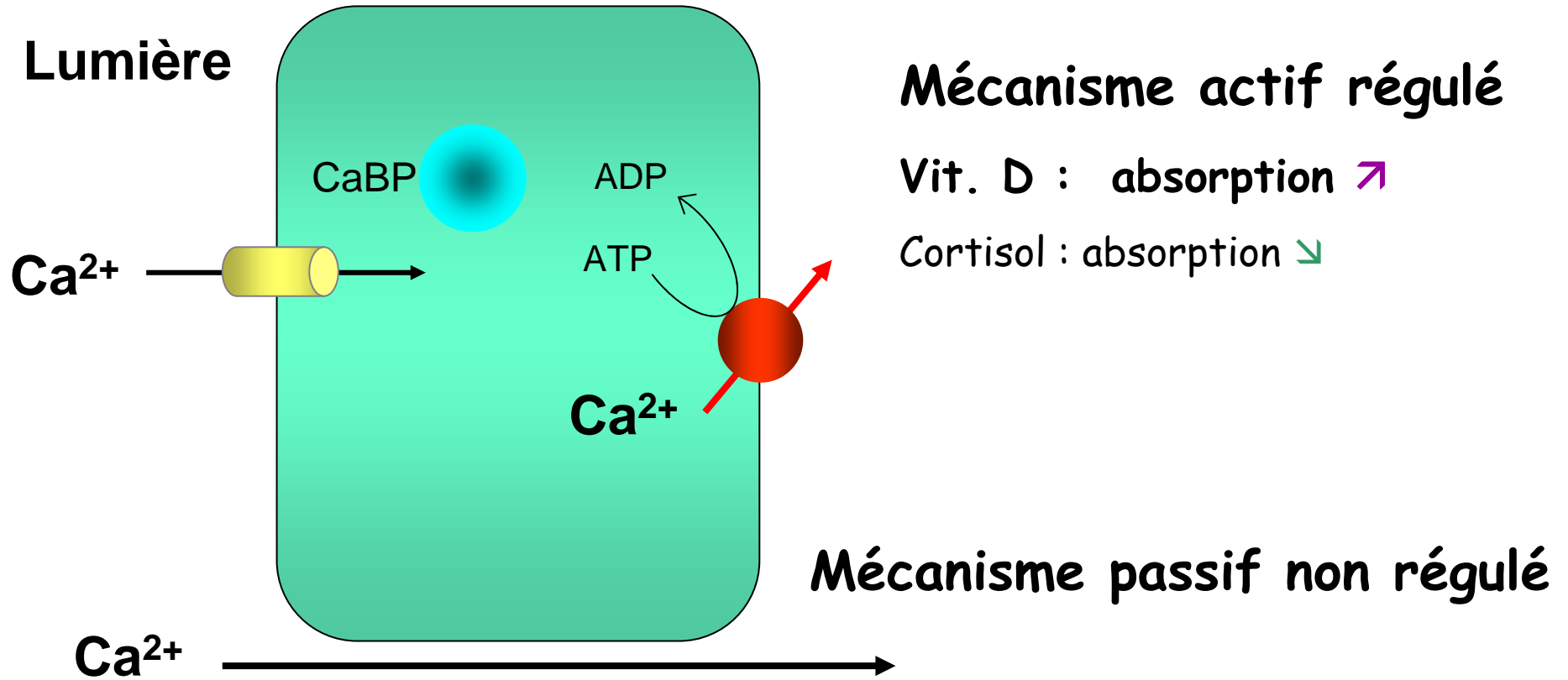
1/ Les sites de régulation

① Le tube digestif : absorption

Calcium

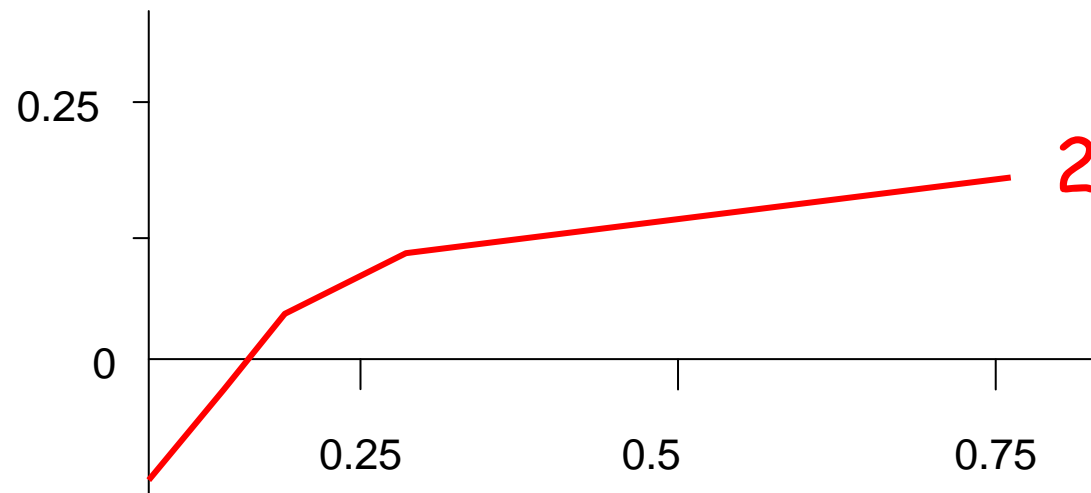
- Principalement duodénum
- Régulée par vitamine D3
→ augmente l'absorption
- Augmente si pH ACIDE
- Diminue si précipitation dans TD
par
 - excès de **phosphates**
 - présence de **phytates** (céréales complètes)
 - présence d'**oxalates** (thé, cacao, amandes, haricots verts...)

Absorption intestinale du calcium



Absorption intestinale du calcium

Absorption nette de Ca
(mmoles/kg/j)



20% des apports

Apports alimentaires Ca
(mmoles/kg/j)

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



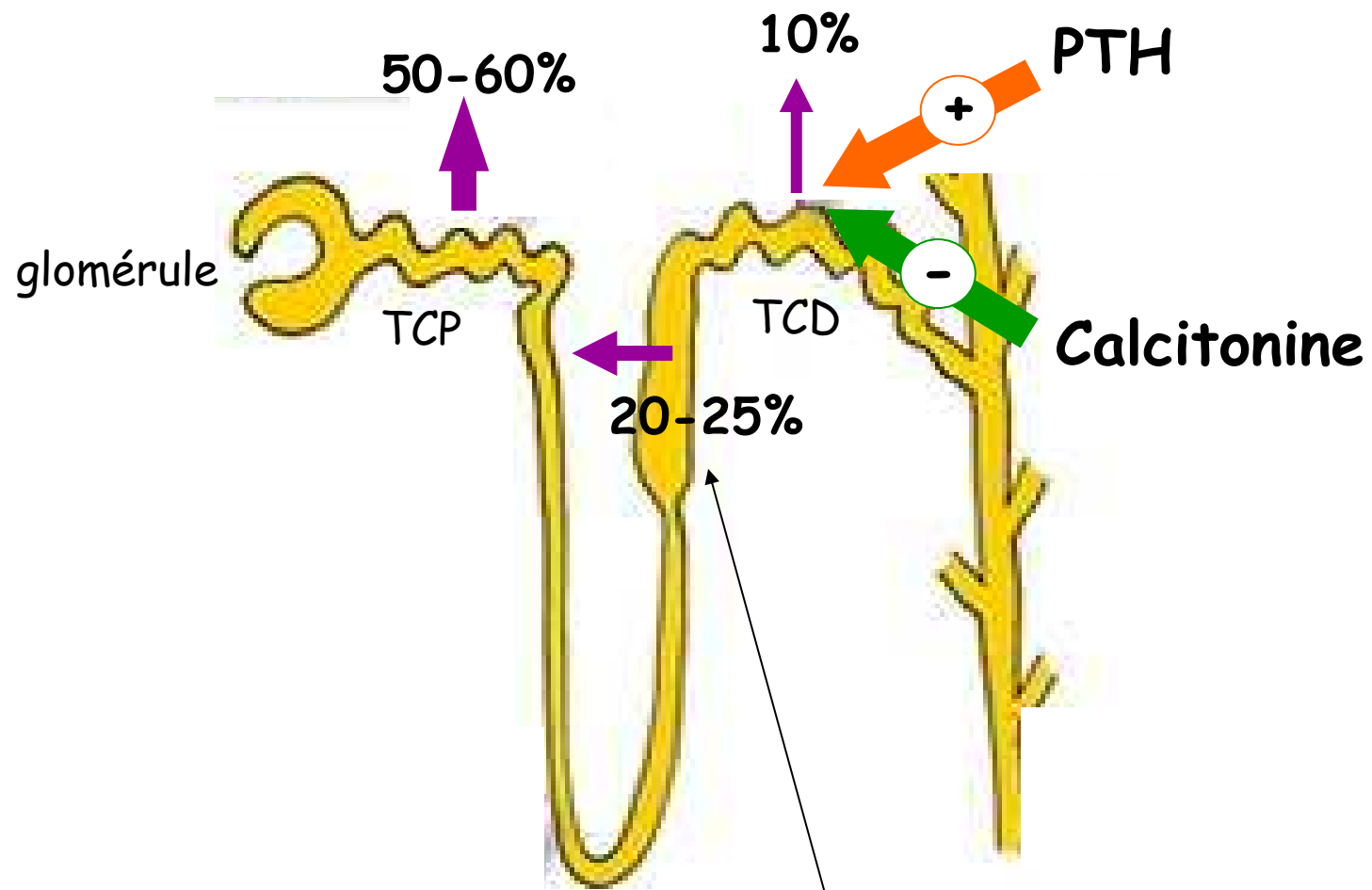
Absorption augmente si les apports alimentaires augmentent

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.

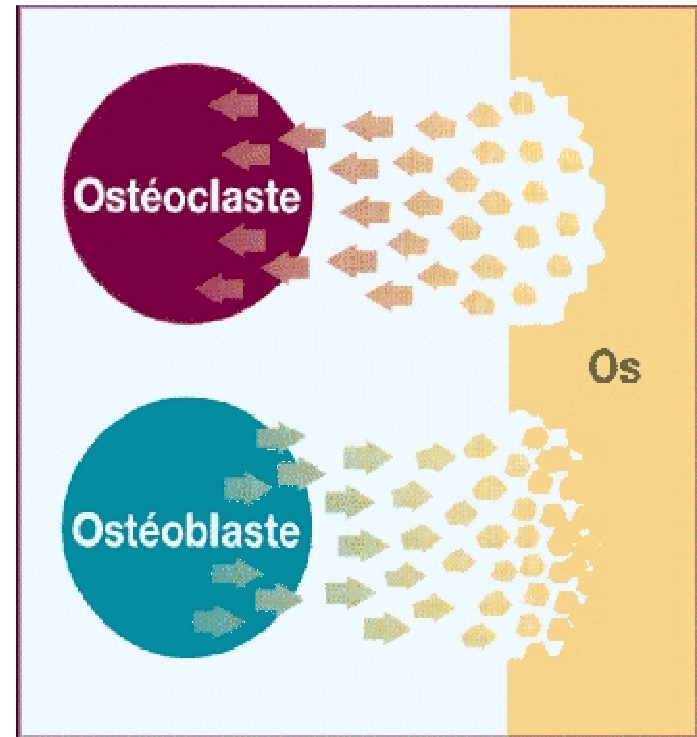
Mais un dérèglement du remodelage osseux est la cause de nombreuses maladies de l'os.

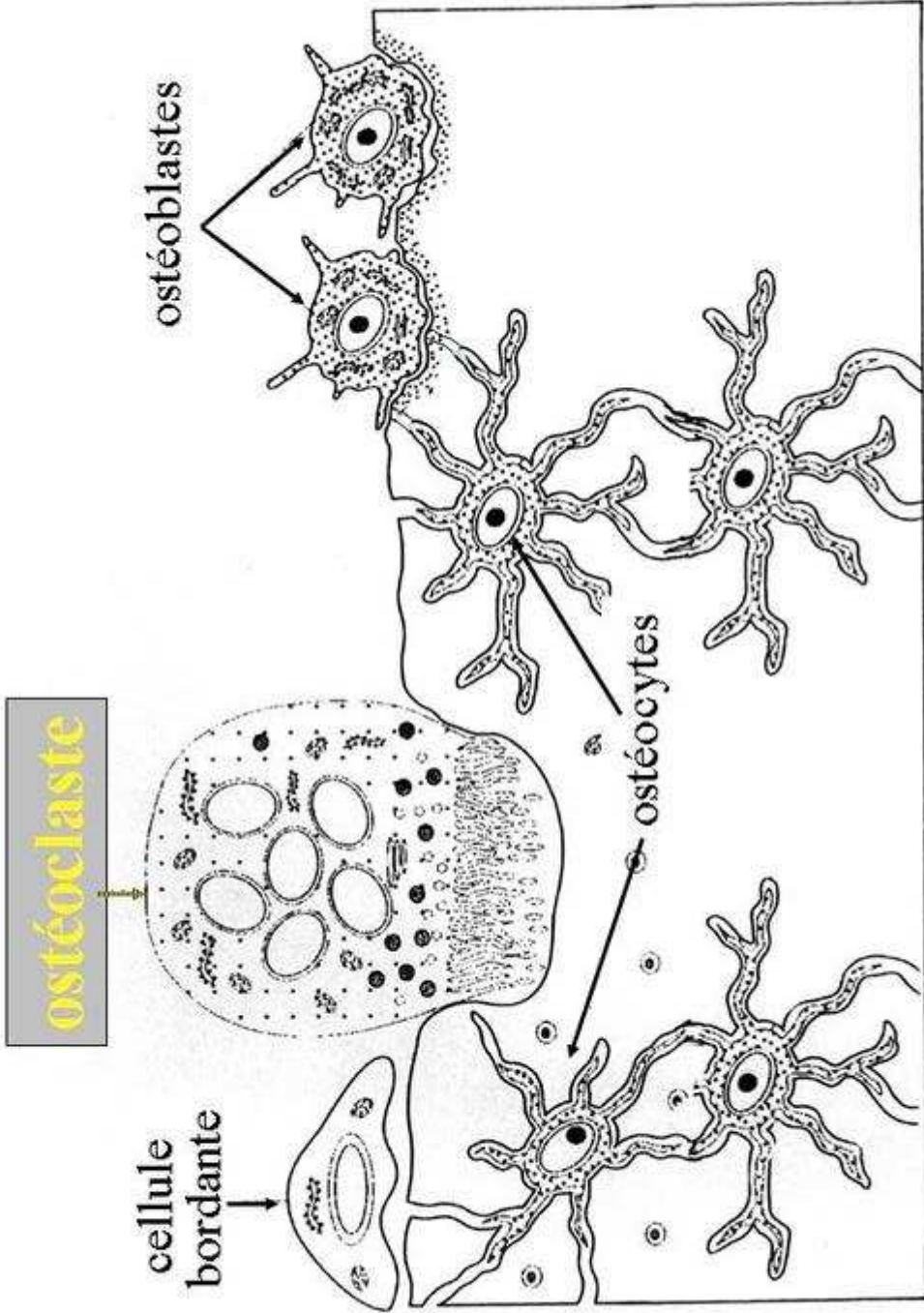
■ Les os sont constitués :

- 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.

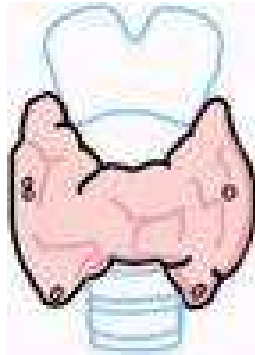
- L'os = tissu vivant qui se renouvelle en permanence (remodelage osseux) grâce au fonctionnement couplé de deux types de cellules osseuses : les ostéoclastes et les ostéoblastes.
- Les **ostéoclastes** doivent d'abord détruire l'os ancien en creusant des lacunes = résorption osseuse
- Les **ostéoblastes** 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).





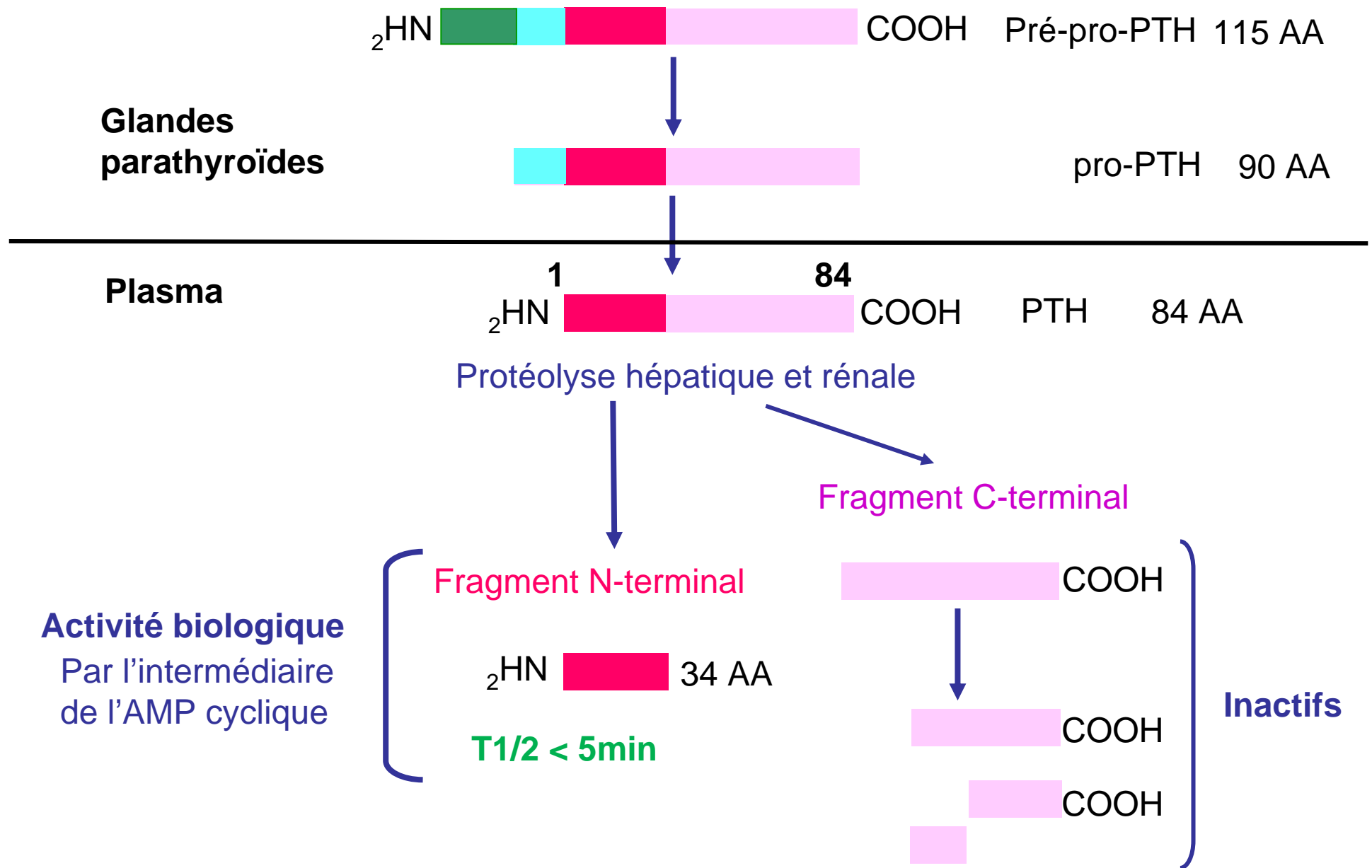
2/ Les hormones régulatrices

① La parathormone : PTH

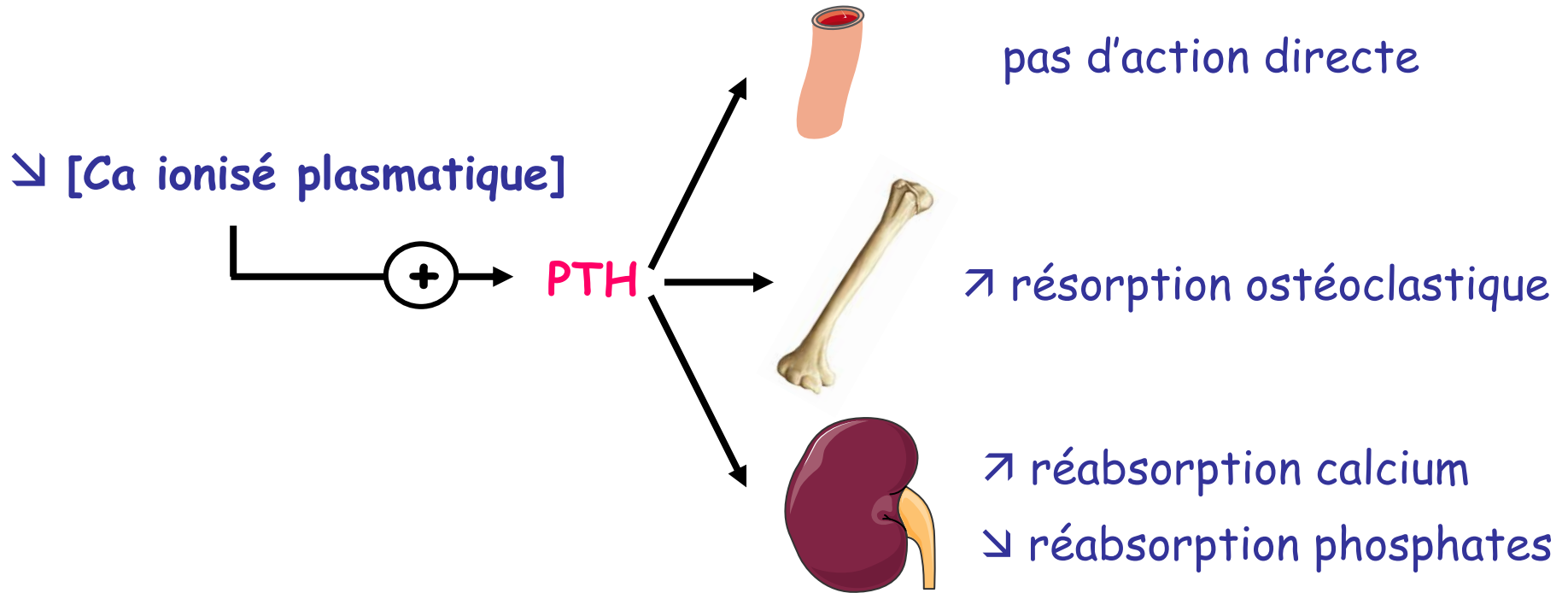


parathyroïdes

Synthèse de la PTH



Rôles de la PTH



PTH = hormone

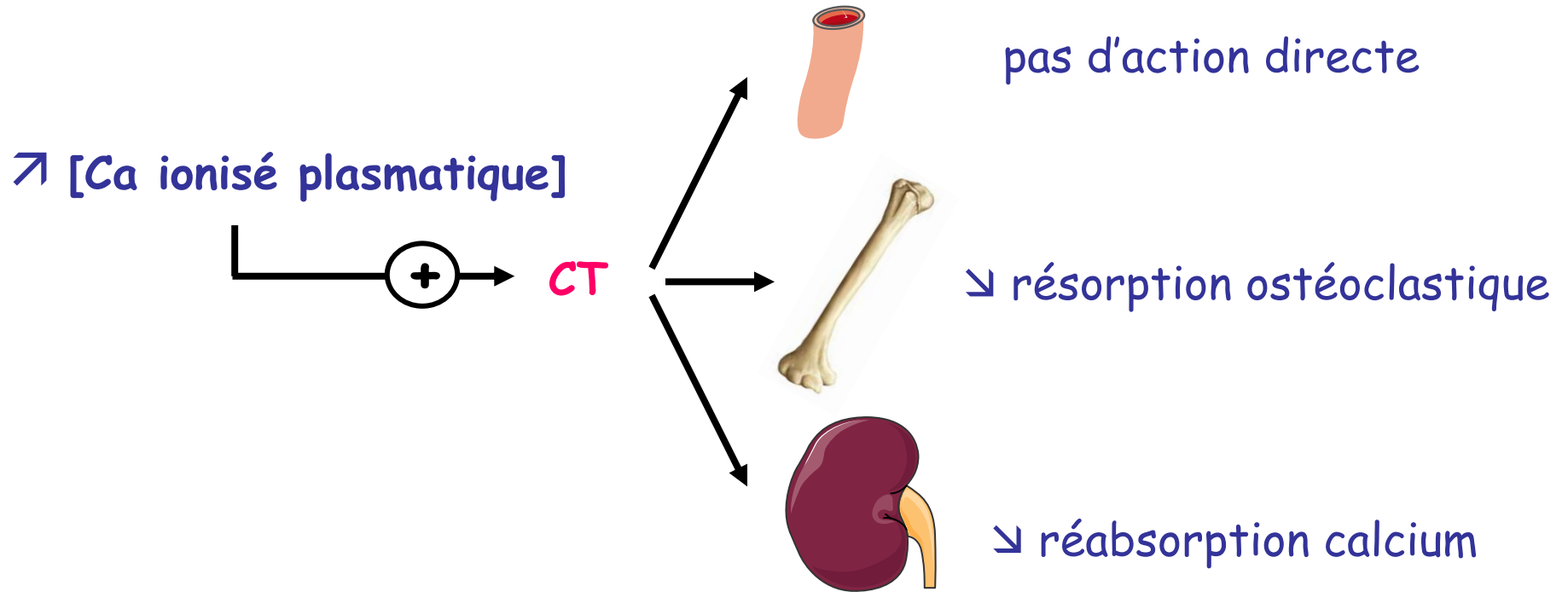
HYPERCALCEMIANTE

HYPOPHOSPHOREMIANTE

② La calcitonine

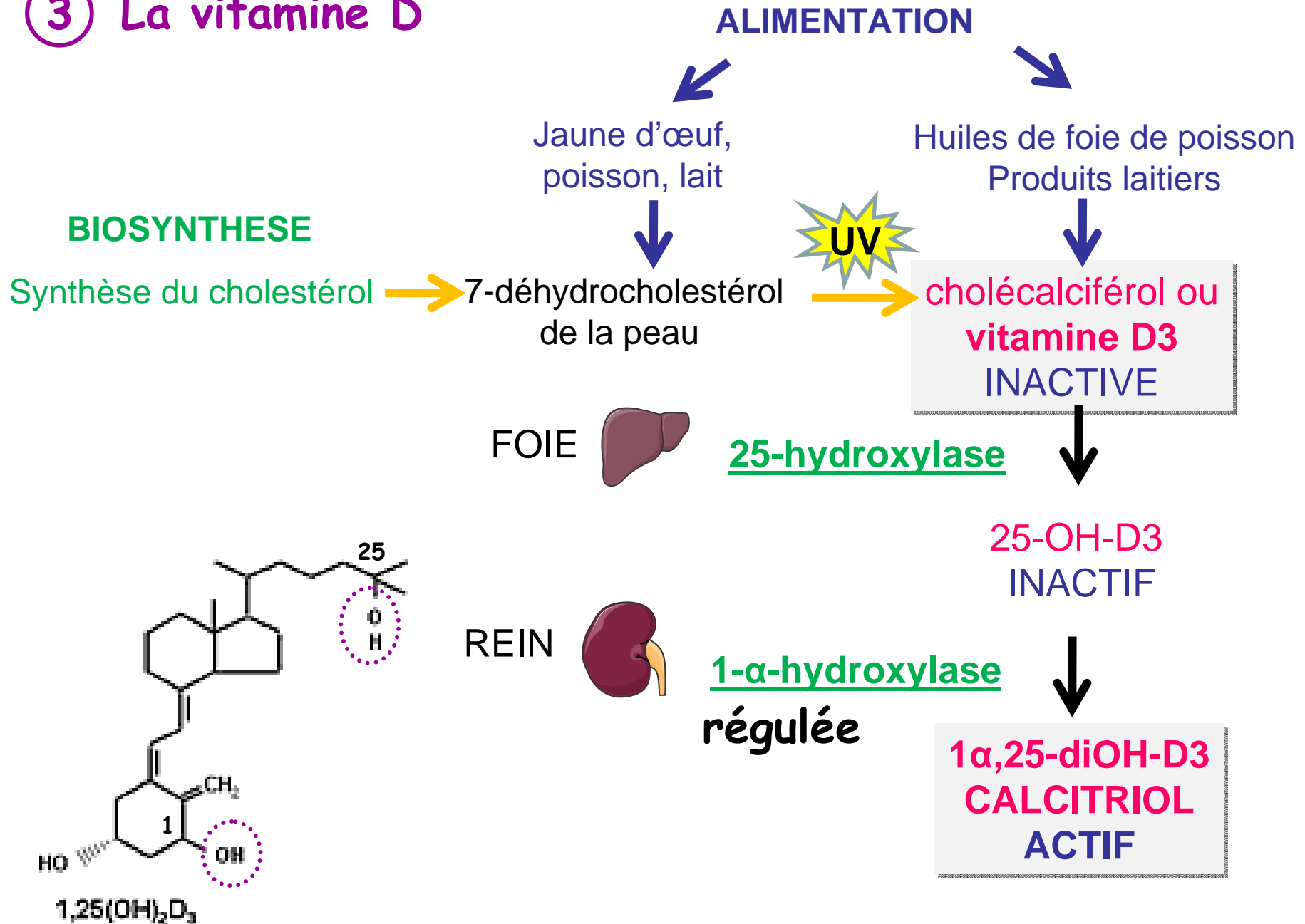
- Hormone peptidique de 32 AA
- Synthétisée sous forme de pro-hormone par les **cellules C de la thyroïde** (cellules parafolliculaires)

Rôles de la calcitonine



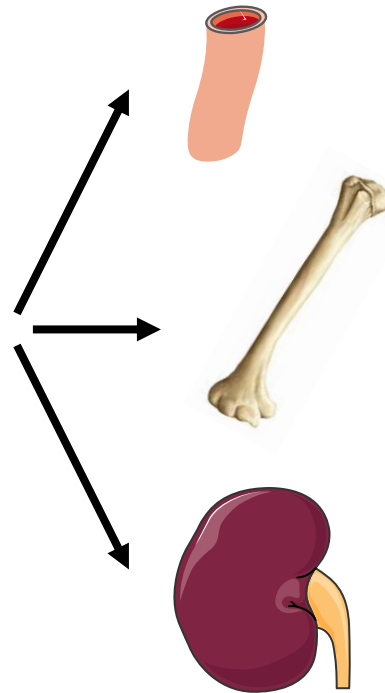
CALCITONINE = hormone HYPOCALCEMIANTE

③ La vitamine D



Rôles de la vitamine D \Rightarrow minéralisation osseuse

CALCITRIOL



- ↗ absorption du calcium
- ↗ absorption des phosphates

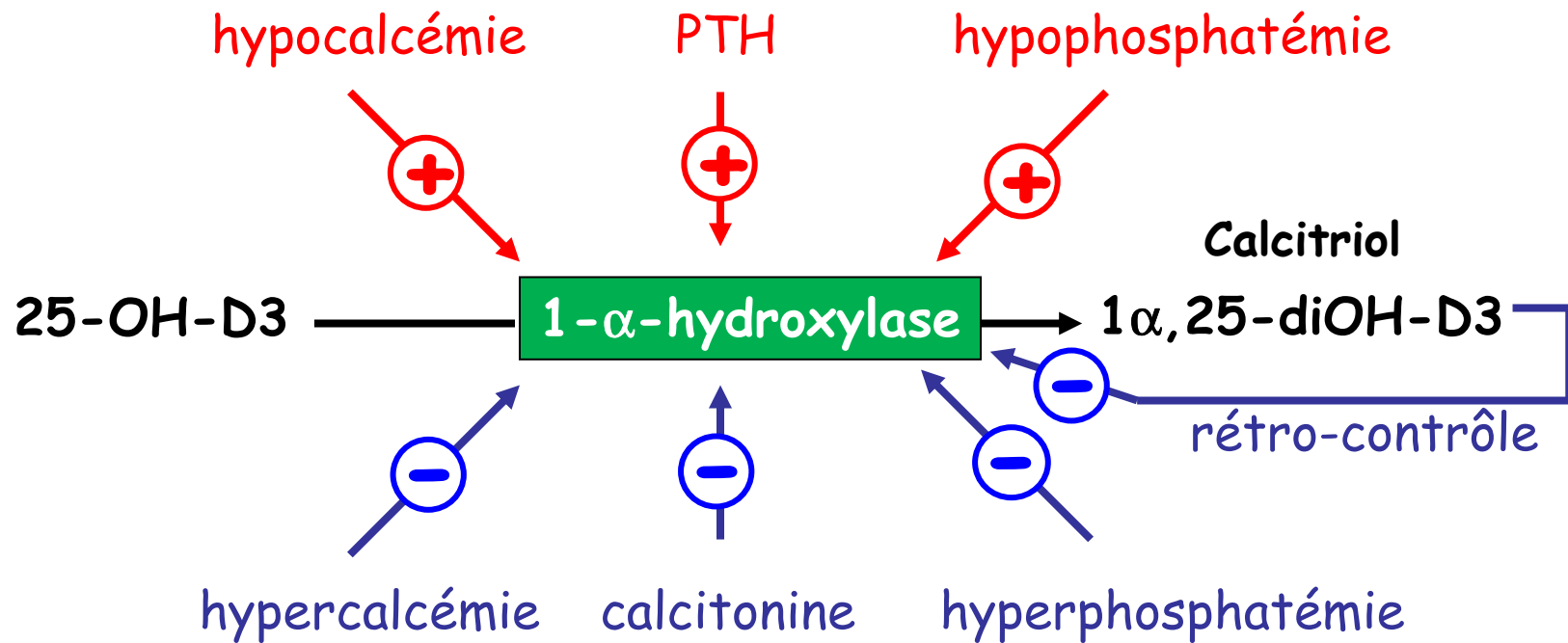
- ↗ résorption ostéoclastique de l'os ancien
- ↗ minéralisation osseuse



CALCITRIOL = hormone

**HYPERCALCEMIANTE
HYPERPHOSPHOREMIANTE**

Régulation de la 1 α hydroxylase



④ Les autres hormones

■ Oestrogènes

↗ absorption intestinale du calcium

↗ la synthèse protéique et la minéralisation de l'os

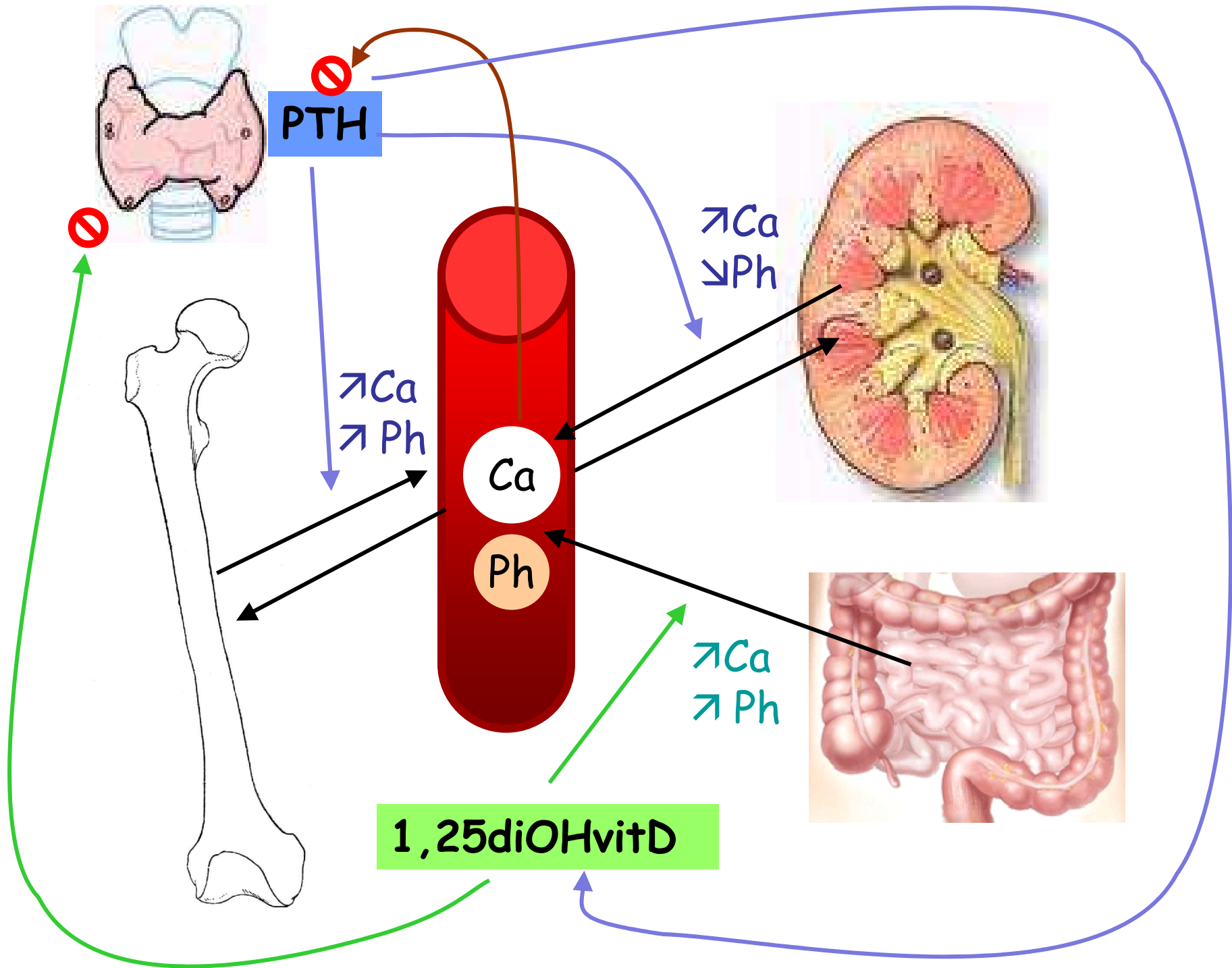
↪ ostéoporose post-ménopausique

■ Cortisol

↘ minéralisation de l'os

↘ synthèse protéique de l'os

↪ Hypercorticisme iatrogène ou syndrome de cushing
→ ostéoporose secondaire



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



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- α hydroxylase)

■ Hypocalcémies parathyroïdiennes Hypoparathyroïdie → primitive → chirurgicale

■ Hypocalcémies pseudo-parathyroïdiennes

Résistance à la PTH → sécrétion de PTH normale

→ mais défaut dans la voie de signalisation

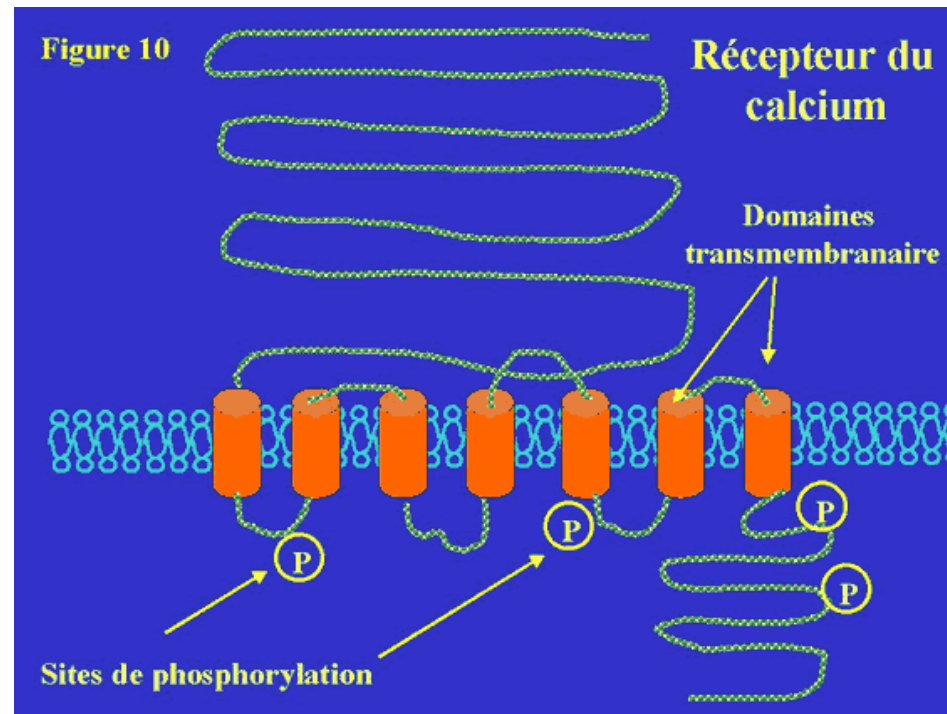
→ absence de réponse des organes cibles

= pseudo-hypoparathyroïdie

Calcium sensor 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



Anomalies du calcium sensor

Hypercalcémie hypocalciurique familiale

ou hypercalcémie familiale bénigne

Autosomique dominant, mutation inactivatrice

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

Calciurie basse → **inappropriée** (par absence d'inhibition de la

Hypocalcémie hypercalciurique

Autosomique dominant, mutation activatrice → 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 (protidémie), calcium ionisé, phosphorémie
- créatinine P et U
- calciurie, phosphaturie des 24 h

- ECG

- dosage de PTH et de vitamine D (25OH et 1-25OH₂)

- Radiographies osseuses, ostéodensitométrie
- échographie, scintigraphie des parathyroïdes

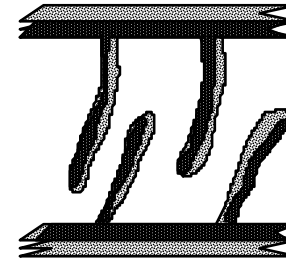
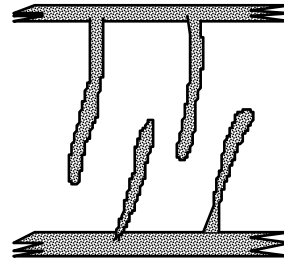
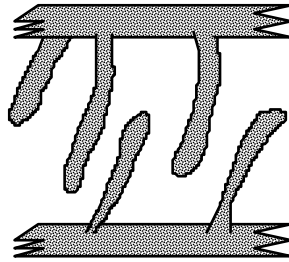
3/ Perturbations du métabolisme osseux

Os normal

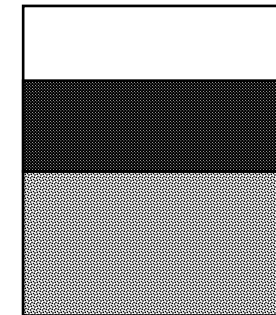
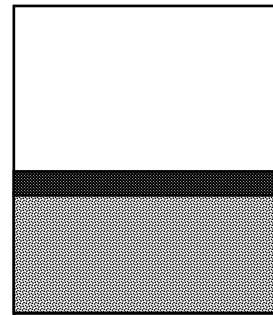
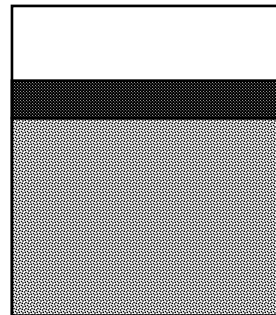
OS
ostéoporotique

OS
ostéomalacique

Coupe histologique
d'un os



Volume
osseux



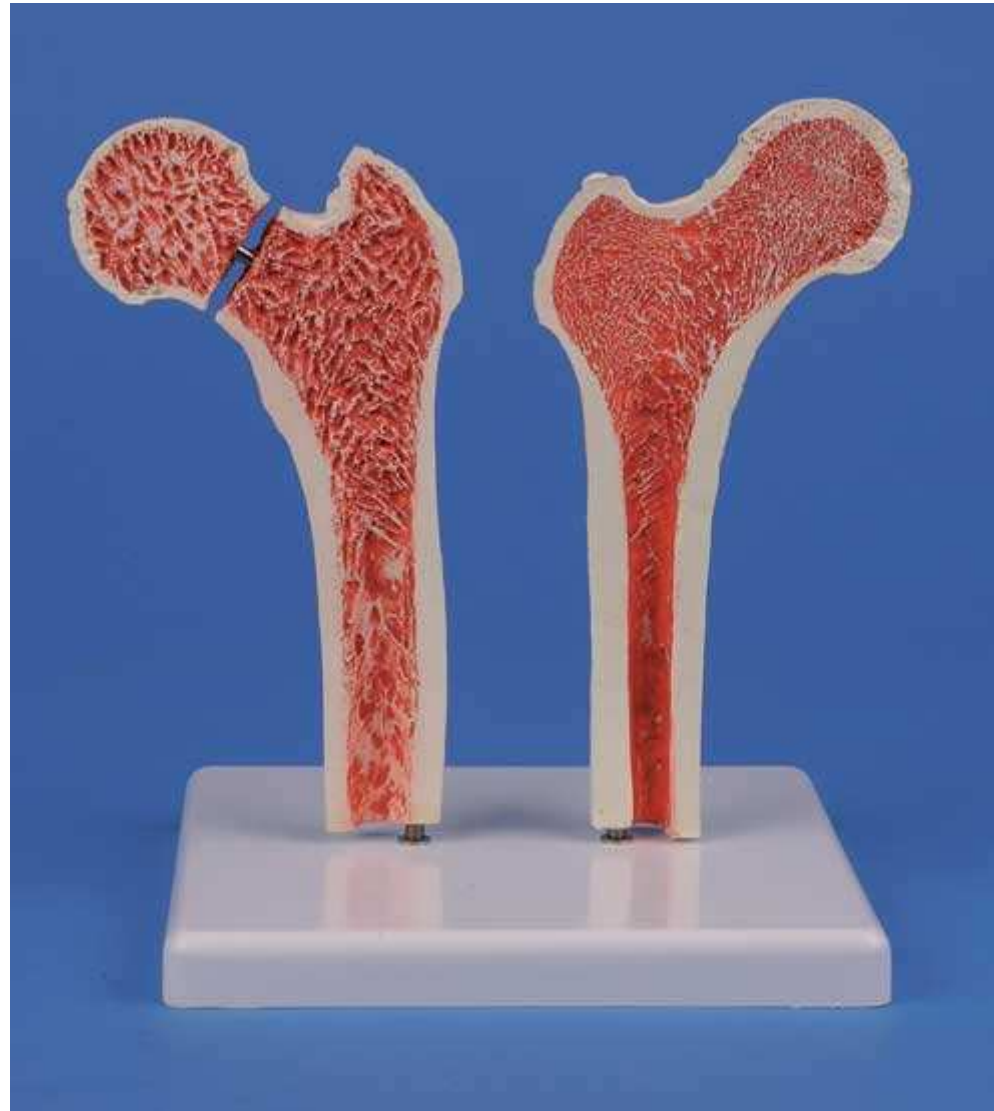
cavité de l'os
tissu ostéoïde
tissu calcifié

Hypo-ostéoïdose

Hyperostéoïdose

Os ostéoporotique

Os normal



① Ostéomalacie (Rachitisme chez l'enfant)

ETIOLOGIES Carence en vitamine D

↳ Vitamino-sensible et curable par l'apport de vitamine D

CLINIQUE

- souvent rien
- douleurs osseuses
- déformations osseuses

RADIOLOGIE

Déminéralisation importante
Stries de Looser-Milkman

BIOLOGIE

- hypocalcémie
- hypophosphorémie
- hypocalciurie
- hypovitaminose D



Rachitisme

② Ostéoporose

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/cm² 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

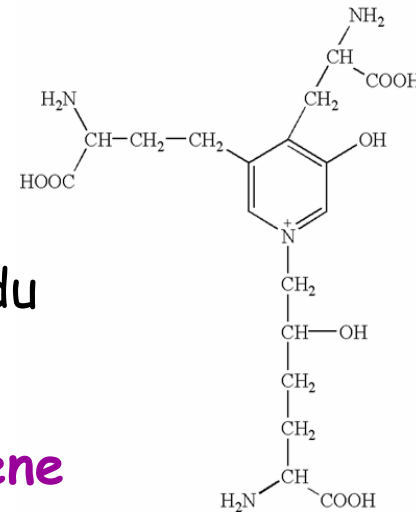
Libérées dans la circulation après dégradation du collagène puis excrétées dans les urines

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

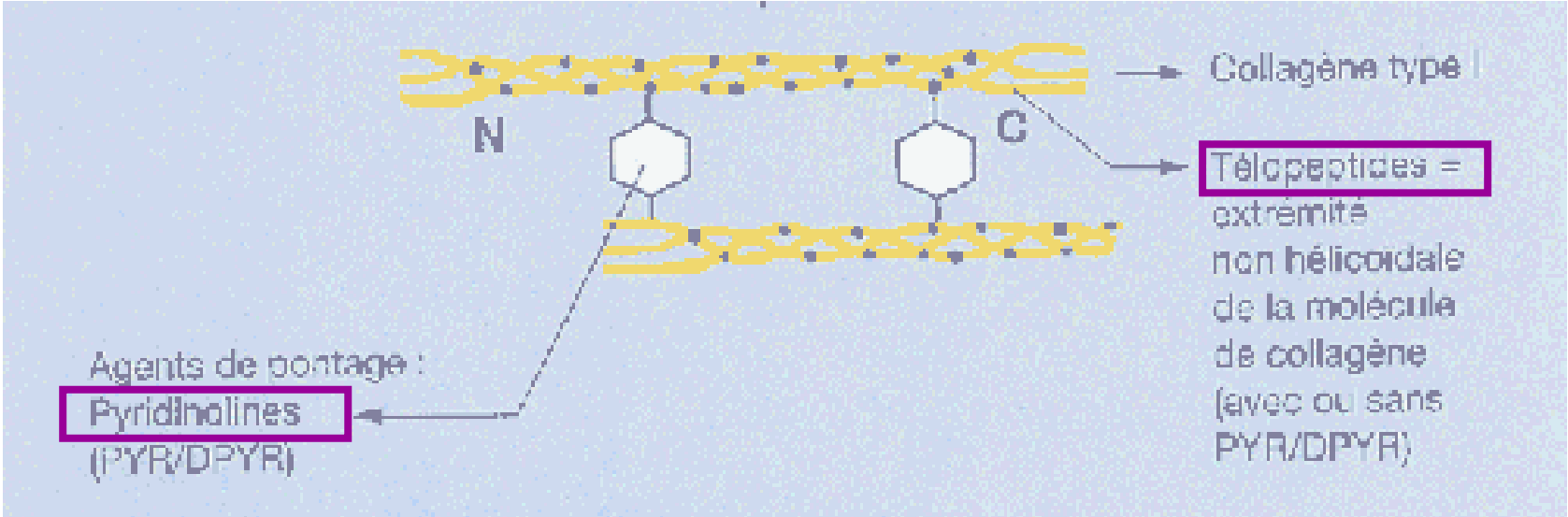
NTX : Fragment du télopeptide N ter dosé dans les urines

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