

EXPLORATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET

DU REMODELAGE OSSEUX

3e Année de Médecine UEI3- Cours de Biochimie

Dr S. ZATOUT

Plan du cours

I-INTRODUCTION

II-L'EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

- 1-la calcémie
- 2-la calciurie
- 3-la Phosphatémie
- 4-la phosphaturie
- 5-la Parathormone : PTH
- 6-la Vitamine D
- 7-la calcitonine

I- INTERPRETATION DES EXPLORATIONS PHOSPHOCALCIQUES

- ✓ Les hypercalcémies
- ✓ Les hypocalcémies
- ✓ Les hyperphosphatémies
- ✓ Les hypophosphatémies

IV-EXPLORATION DU METABOLISME DU MAGNESIUM

- 1-dosage du Mg sanguin total
- 2-dosage du Mg sanguin ionisé
- 3-Mg érythrocytaire
- 4-Mg urinaire
- ✓ L'Hypermagnésémie
- ✓ L'hypomagnésémie

V-EXPLORATION DU REMODELAGE OSSEUX

- 1.Marqueurs de la formation osseuse
- 2.Marqueurs de la résorption osseuse
- 3.Pathologies osseuses

I. INTRODUCTION

Le calcium et le phosphate jouent un rôle majeur dans la minéralisation osseuse.

Bien qu'étroitement régulées, les concentrations sériques du phosphate varient au cours de la vie en fonction des besoins physiologiques

Le calcium est maintenu dans une fourchette très étroite de valeurs grâce à l'action combinée de deux hormones : la parathormone (PTH) et le calcitriol, métabolite actif de la vitamine D

La PTH :

- Stimule la libération du calcium et du phosphate de l'os vers le plasma.
- Stimule la réabsorption tubulaire du calcium : augmente la calcémie et diminue la calciurie.
- Stimule la production rénale du calcitriol qui augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphate.

En outre la PTH diminue la réabsorption tubulaire rénale du phosphate et contribue ainsi à l'homéostasie du phosphate : elle augmente la phosphaturie et diminue la phosphatémie.

La vitamine D :

- Stimule l'absorption intestinale du calcium
- Stimule la résorption osseuse du calcium
- Potentialise l'effet de la PTH sur la réabsorption rénale du calcium

II. L'EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

II.1. LA CALCÉMIE :

- Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la détermination de la calcémie dosent le calcium total, bien que l'on puisse mesurer le calcium ionisé par électrode sélective.
- Sérum ou plasma, éviter la présence d'EDTA dans les tubes de prélèvement
- Méthode de dosage : colorimétrique
- Valeurs de référence : 85-105 mg/l
- La calcémie corrigée : les modifications de la concentration plasmatique de l'albumine affectent la concentration du calcium total, indépendamment de celle du calcium ionisé, ce qui conduit à des problèmes d'interprétation

Il existe de très nombreuses formules de correction de la calcémie totale, par l'albumine, elles permettent d'éviter de conclure à une fausse hyper ou hypo calcémie, nous utilisons en pratique la formule suivante :

Calcémie corrigée (mmol/l) = calcémie totale mmol/l) + 0.02 x (40-albuminémie g/l) Pour albuminémie <40

Calcémie corrigée (mmol/l) = calcémie totale mmol/l) - 0.02 x (albuminémie g/l-45) Pour albuminémie >45

II.2. LA CALCIURIE

La calciurie de 24 heures représente l'absorption intestinale du calcium.

Les valeurs normales sont : < 250 mg/24h chez la femme

< 300 mg/24h chez l'homme

Recueil des urines de 24 heures après un jeûne de 12 heures, dans un récipient décalcifié.

II.3. LA PHOSPHATÉMIE :

- Sérum ou plasma hépariné, éviter toute hémolyse.
- Les valeurs de référence sont de 35-45 mg/l, les valeurs de référence pédiatriques sont plus élevées, contrairement à la calcémie qui n'est pas différente chez l'enfant et l'adulte.

II.4. LA PHOSPHATURIE : recueil des urines de 24 heures, très variable en fonction de l'alimentation

II.5. LA PARATHORMONE : PTH

- Le prélèvement effectué le matin à jeun.
- Sérum ou plasma recueilli sur tube EDTA.
- Dosage dans les 4 heures qui suivent prélèvement par immuno- analyse.

II.6. LA VITAMINE D :

- Le dosage de la 25OH vitamine D permet d'évaluer le statut en vitamine D.
- Le dosage doit reconnaître les deux formes circulantes : la 25OH-D2 et la 25OH-D3.
- Sérum ou plasma hépariné.
- Techniques de dosage : les plus pratiqués sont les immuno-dosages.
- Valeurs normales : > 30 – 100 ng/ml.

Carence	Déficit	Insuffisance
< 10 ng/ml	10-20 ng/ml	20-30 ng/ml

II.7. LA CALCITONINE :

- Sérum ou plasma hépariné
- C'est un indicateur du cancer médullaire de la thyroïde.
- Valeurs normales : < 30 ng/l

III. INTERPRETATION DES EXPLORATIONS PHOSPHOCALCIQUES

III.1. LES HYPERCALCEMIES :

Définition biologique sur dosage de la calcémie totale. Calcémie > 2,63 mmol/l (>105 mg/l) pour une protidémie normale.

La clinique est non spécifique

- Souvent asymptomatique (sans signes cliniques) : Calcémie < 3,00 mmol/l
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, intolérance alimentaire : Calcémie entre 3,00 – 3,50 mmol / l
- Signes neuropsychiatriques : confusion, somnolence voire coma : Calcémie > 3,50 mmol / l.

1. Pathologies malignes, avec ou sans métastases osseuses : PTH paranéoplasique (PTH rp)
2. L'hyperparathyroïdie primaire : elle résulte d'une pathologie primitive d'une ou plusieurs parathyroïdes causées par :
 - Adénome (90 % des cas)
 - Hyperplasie d'une ou plusieurs glandes (10 %),
 - Exceptionnellement carcinomes (moins de 1 %)
3. L'hyperparathyroïdie secondaire : réactionnel à :
 - L'insuffisance rénale chronique
 - Le déficit en vitamine D
4. Traitement par les diurétiques thiazidiques
5. Intoxication à la vitamine D
6. Apports excessifs de calcium

III.2 LES HYPOCALCEMIES :

Tétanie, paresthésies des mains

L'hypocalcémie chronique : manifestations cutanées, chute de cheveux, cataracte

Étiologies :

1. Hypoparathyroïdies :
 - Acquises : post chirurgical, auto immune
 - Congénitales
2. Troubles du métabolisme de la vitamine D :
 - Une carence alimentaire ou malabsorption
 - Un défaut d'exposition aux UV
 - Une altération de la production
3. Pertes rénales excessives
4. Remaniements osseux
5. Diminution des apports calciques

III.3 LES HYPERPHOSPHATEMIES

Clinique : l'hyperphosphatémie est généralement bien tolérée. Elle est fréquemment associée à une hypocalcémie

Étiologies :

1. Diminution de l'excrétion rénale des phosphates
 - Soit : diminution de la charge filtrée : insuffisance rénale chronique
 - Soit : augmentation de la réabsorption tubulaire : la croissance, acromégalie
2. Apport et absorption intestinale excessifs : uniquement iatrogène
3. Redistribution des phosphates à partir des cellules : métastase osseuse ostéolytique, chimiothérapie

III.4 LES HYPOPHOSPHATEMIES

Signes cliniques : les anomalies cellulaires responsables de la plupart des symptômes sont en relation avec la déplétion intracellulaire d'ATP.

Étiologies :

1. Augmentation des pertes rénales :
 - hyperparathyroïdie primaire et secondaire
 - tubulopathie proximale héréditaire ou acquise (Fanconi)
2. Diminution de l'apport et de l'absorption intestinale des P_i :
 - alimentation parentérale inadéquate
 - carence en vitamine D
 - excès des chélateurs de P_i

IV. EXPLORATION DU MÉTABOLISME DU MAGNÉSIMUM

Le magnésium (Mg) est, après le potassium (K), l'ion intracellulaire le plus abondant chez l'homme, le métabolisme du Mg est évalué par :

1. dosage du Mg sanguin total : Le sang recueilli sans anticoagulant ou de l'héparine, de préférence le matin à jeun.

2. dosage du Mg ionisé plasmatique correspond à une évaluation de la fraction biologiquement active et permet donc d'évaluer le statut du Mg, et de détecter les états de carence.

En effet la concentration plasmatique en Mg ionisé est bien corrélée à la concentration de Mg intracellulaire et n'est pas toujours corrélée à celle du Mg total.

3. Le Mg érythrocytaire :

La concentration du Mg érythrocytaire serait un meilleur reflet du Mg présent dans les cellules. En effet au cours de certains déficits frustes, la concentration en Mg érythrocytaire est abaissée, alors que la concentration plasmatique est normale.

4. Le Mg urinaire : sur un échantillon d'urines des 24 heures.

Le dosage du magnésium urinaire permet d'identifier l'origine rénale et non d'une carence

IV.1. L'Hypermagnésémie :

Elle est définie par une valeur de Mg total $>1,1$ mmol/L Les hypermagnésémies significatives sont rares. La conduction cardiaque est affectée à des concentrations de l'ordre de 2,5-5.0 mmol/l. Les concentrations très élevées provoquent une paralysie respiratoire et un arrêt cardiaque > 7.5 mmol/l. Les principales causes d'hypermagnésémies sont :

- l'insuffisance rénale
- l'excès d'apport par voie veineuse
- D'autres causes :

Métabolisme : alcalose métabolique, acidocétose diabétique, Lyse cellulaire : anémie hémolytique, rhabdomyolyse Endocrinienne : insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie

IV.2. L'Hypomagnésémie :

Elle est définie par une valeur de Mg total $<0,75$ mmol/l
Souvent accompagnée d'une diminution concomitante du Ca et du K.

Clinique : Les signes précoces du déficit en Mg, sont des troubles digestifs et psychiques (hyperémotivité, anxiété, vertiges).

Des concentrations $< 0,5$ mmol/l s'accompagnent d'une hyper irritabilité musculaire (crises de tétanie).

Etiologies :

- Malabsorption
- Diminution de la réabsorption tubulaire rénale
- Malnutrition
- Alcoolisme
- Perte cutanée : brûlures
- Certains médicaments entraînent une fuite excessive de Mg : les diurétiques

Le déficit en Mg est impliqué dans la physiopathologie cardiovasculaire (troubles du rythme, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, AVC, complications vasculaires du diabète, athérosclérose), l'asthme et l'éclampsie.

V. EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU REMODELAGE OSSEUX

V.1. MARQUEURS DE LA FORMATION OSSEUSE :

1.1. Phosphatases alcalines totales

Les PAL sont le marqueur le plus courant de la formation osseuse mais d'interprétation souvent difficile car leur variation peut être due à une affection métabolique de l'os (défaut de minéralisation ou remodelage excessif) mais aussi à un dysfonctionnement hépatique. Ce défaut est à l'origine du dosage spécifique de la fraction osseuse des PAL

1.2. Fraction osseuse des phosphatases alcalines (PAO)

Cette enzyme est présente dans la membrane des ostéoblastes et impliquée dans la minéralisation de l'os.

1.3. Ostéocalcine

C'est une protéine synthétisée dans les ostéoblastes, elle joue un rôle dans la minéralisation de l'os, une petite fraction passe toutefois dans la circulation sanguine.

Pathologie : augmentation au cours de :

- L'ostéoporose
- L'hyperparathyroïdie
- L'hyperthyroïdie
- L'acromégalie
- Maladie de Paget
- Insuffisance rénale
- Ostéomalacie

Utilisation : suivi thérapeutique de la ménopause, d'un Paget, d'une corticothérapie

V.2. MARQUEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE

2.1. Pyridinolines et déoxypyridinolines :

Sont les molécules de pontage des hélices de collagène I qui confèrent à l'os sa rigidité et sa solidité. Libérées lors de la dégradation de l'os, elles ne sont pas réutilisées pour la synthèse du collagène I mais excrétées dans les urines.

Variations physiologiques : augmentation chez l'enfant, puis avec l'âge.

Pathologie : augmentation dans la maladie de Paget, hyperparathyroïdie, l'ostéoporose.

2.2. Téloptides N et C terminaux du collagène type I :

Les téloptides sont les extrémités non hélicoïdales des chaînes peptidiques du collagène. Ils sont dégradés au cours de la résorption osseuse en fragments libérés dans les urines.

- NTX : fragment du télopeptide N terminal

- CTX : fragment du télopeptide C terminal.

Variations physiologiques : augmentation avec l'âge.

Pathologie : augmentation dans la maladie de Paget, l'hyperparathyroïdie, l'ostéoporose.

2.3. Hydroxyproline

L'hydroxyproline est un des principaux acides aminés du collagène (13%), transformés lors de la formation et libérés lors de la résorption.

Il n'est pas réutilisé pour la synthèse de novo et son excrétion urinaire reflète la dégradation de l'os. Il peut être dosé dans le sang ou dans les urines

V.3. PATHOLOGIES OSSEUSES :

3.1. Rachitisme et ostéomalacie :

✓ **Le rachitisme** : est une maladie du squelette de l'enfant en croissance

La cause la plus fréquente est la carence en vitamine D correspondant au rachitisme carenciel dont le meilleur traitement est la prévention qui doit être systématique

Les rachitismes vitamino-résistants sont plus rares et sont secondaires à des anomalies génétiques du métabolisme phosphocalcique

✓ **L'Ostéomalacie** : caractérisée par un trouble de la minéralisation qui conduit à l'accumulation de matrice osseuse nouvellement formée non minéralisée.

3.2. Ostéoporose :

Diminution de la masse osseuse, activité dominante des ostéoclastes conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et du risque fracturaire.

Fréquente chez la femme ménopausée car la masse osseuse diminue avec l'âge et la carence en œstrogènes

3.3. La maladie de Paget :

Accélération du remodelage osseux (augmentation de l'activité ostéoclastique qui induit une augmentation de l'activité ostéoblastique) aboutissant à une hypertrophie progressive des pièces osseuses et d'importantes anomalies de la microarchitecture osseuse : os épais, déformé, désorganisé et douloureux. Elle survient chez le sujet âgé génétiquement prédisposé.