

# HOMÉOSTASIE PHOSPHOCALCIQUE

Cours de physiologie endocrine 2<sup>e</sup> année médecine 2024/2025

Faculté de médecine de SBA

Dr KENNAB Naima

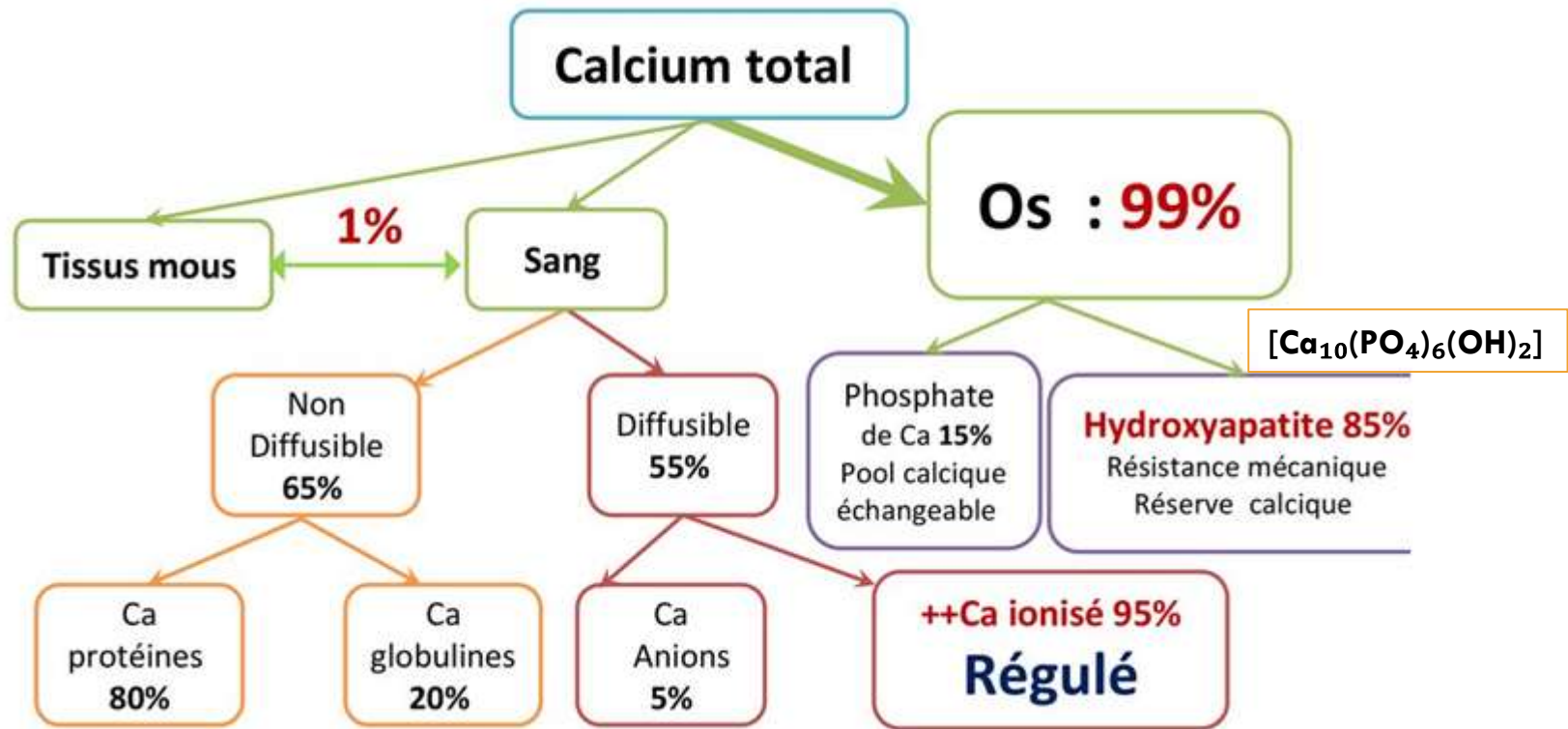
# PLAN

- Introduction
- Répartition du calcium et du phosphate dans l'organisme
- Régulation du métabolisme phosphocalcique
  - ▣ Acteurs de régulation
    - **Parathyroïde hormone PTH**
    - **PTHrp**
    - **Calcitriol**
    - **Calcitonine**
    - **Autres hormones**
  - ▣ Sites de régulation
    - **Intestin**
    - **Os**
    - **Rein**
- Troubles du métabolisme phosphocalcique
- Conclusion

# Introduction

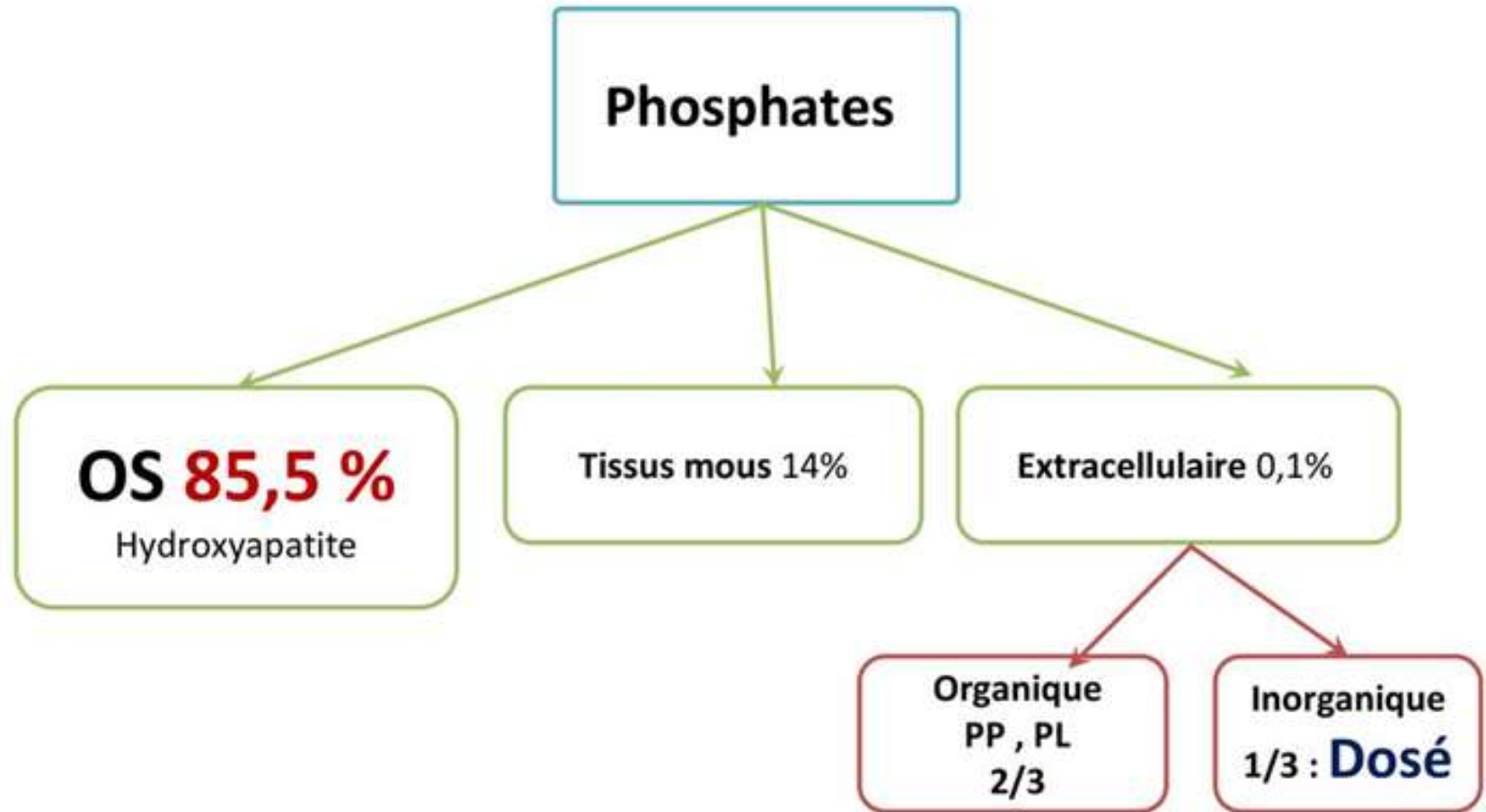
- La régulation du métabolisme phosphocalcique à pour objectif de maintenir constant :
  - ▣ **La calcémie** : déterminant vital de l'excitabilité neuromusculaire et de la coagulation ;
  - ▣ **Le stock de phosphate intracellulaire** : qui est crucial pour les phénomènes de phosphorylation et la synthèse d'ATP.
- Cette régulation fait intervenir différents acteurs, principalement la **PTH** et le **calcitriol**
- En agissant sur différents sites : **intestin, rein et os**, ces acteurs permettent de maintenir **l'homéostasie phosphocalcique** tout en assurant une minéralisation osseuse satisfaisante sans risque de dépôts phosphocalciques dans les tissus mous notamment les paroi vasculaires.

# Répartition du calcium dans l'organisme



Le calcium intracellulaire représente un millionième du calcium total avec un gradient transmembranaire de 1/1000

# Répartition du phosphate dans l'organisme



# Régulation du métabolisme phosphocalcique

- **L'intestin, l'os et le rein** sont les trois sites de régulation du métabolisme phosphocalcique.
- En agissant sur:
  - ▣ l'absorption intestinale;
  - ▣ l'excrétion rénale du calcium et du phosphate ;
  - ▣ La mobilisation des réserves minérales osseuses,
- Différents acteurs de régulations permettent le maintien de
  - ▣ **la calcémie** dans une fourchette très étroite (**1.16 à 1.30 mmol/L**);
  - ▣ **la phosphatémie** dans des limites plus large que celles de la calcémie (**0.80 à 1.40 mmol/L**).

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **PTH**

- La PTH est une hormone polypeptidique synthétisée dans les cellules principales des glandes parathyroïdiennes;
- Sa sécrétion dépend directement de la concentration du calcium extracellulaire détectée par les récepteurs sensible au calcium **CaSR** ou « **Ca sensing receptor** ».
- Lorsque la calcémie diminue, la moindre liaison du calcium avec le CaSR inactive ce récepteur ce qui permet de sécréter la PTH et semble même sa synthèse va être augmenté.
- Valeur usuelle de la PTH intact dans le sang: **10 à 65 ng/l.**

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **PTH**

- La PTH (parathyroïde hormone)
- **Site d'action:** rein, os
- **Récepteur:** PTH1R
- **Actions biologiques:**
  - Stimule la **réabsorption rénale** du calcium principalement au niveau du tubule contourné proximale.
  - Augmente la **libération du calcium osseux** (sécrétion prolongée du PTH)
  - Stimule l'expression et l'activité de l'1-alpha hydroxylase dans le tubule proximal, **augmentant ainsi la synthèse du calcitriol** et donc indirectement **l'absorption intestinale du calcium**.



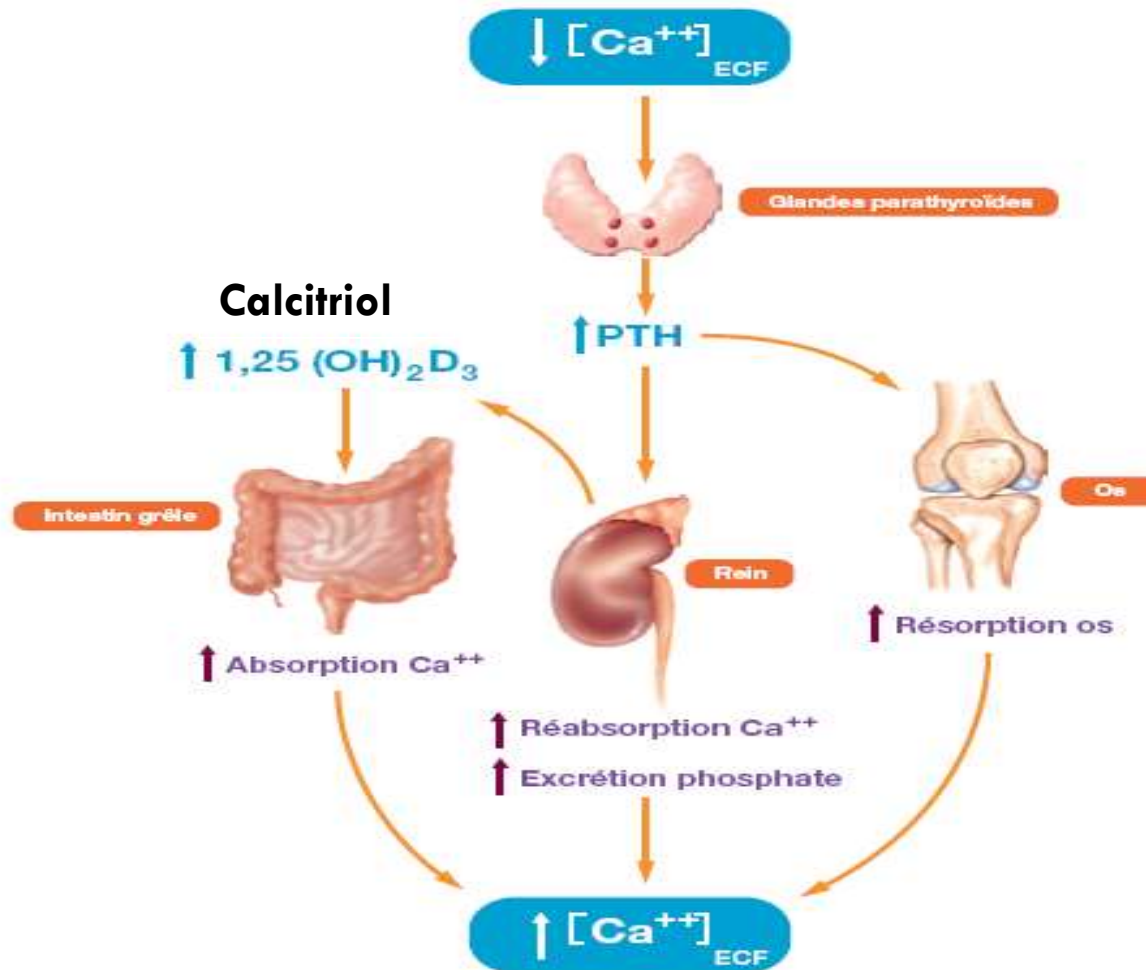
# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **PTH**

- ▣ Stimule la synthèse protéique osseuse et dans certaines conditions l'activité ostéoclastique contribuant ainsi fortement à **la régulation du turn-over-osseux**.
- ▣ **Diminue la réabsorption rénale du phosphate** par inhibition de l'expression au niveau du tubule proximal du co-transporteur sodium-phosphate  $\text{NPT}_2\alpha$ .
- ▣ **Le résultat:** une augmentation de la calcémie et diminution de la phosphatémie.

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **PTH**



# Régulation du métabolisme phosphocalcique

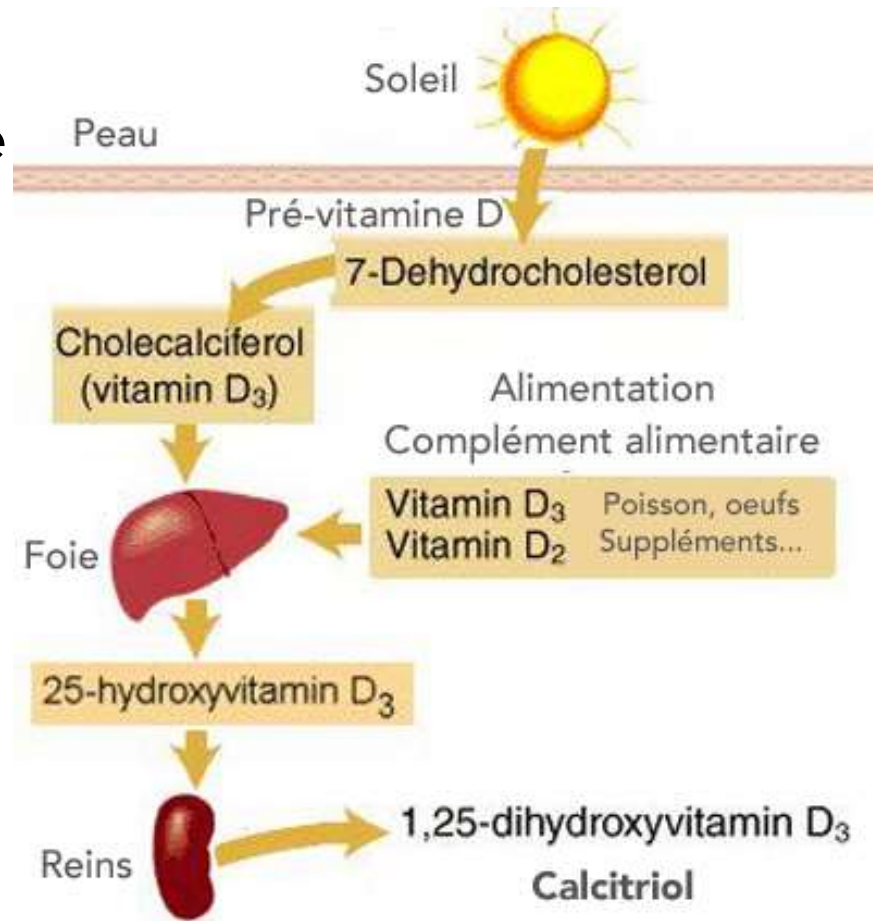
## les acteurs de régulation: **PTH-rp**

- **PTH-related protein** est une polyhormone qui partage le même récepteur que la PTH et capable de mimer ses actions.
- Physiologiquement, la concentration circulante de PTH-rp est trop faible pour mimer l'action de la PTH.
- La fin de la grossesse, sa forte sécrétion par les cellules épithéliales de la glande mammaires (régulée par les CaSR) permet à la PTH-rp d'atteindre une concentration circulante suffisante pour agir comme une hormone.
- La PTH-rp permet alors la mobilisation du calcium osseux nécessaire à l'allaitement, parallèlement au verrouillage de la calciurie

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **calcitriol**

- La vitamine D est une hormone liposoluble apportée en petite quantité par les aliments (poissons gras, céréales, champignons)
- Majoritairement, elle provient de la photosynthèse cutanée sous l'effet de certains rayonnements ultra-violet B (UVB) à partir d'un dérivé de cholestérol (7-déhydrocholestérol).



# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **calcitriol**

### □ **Actions biologiques :**

- **Augmente l'absorption intestinale** active du **calcium** et du **phosphate**.
- **Stimule le turnover osseux :**
  - il stimule, via les ostéoblastes et en interaction avec la PTH, la maturation et **l'activation des ostéoclastes** avec pour effet une résorption et la mobilisation du calcium osseux.
  - Parallèlement, **l'activation des ostéoblastes** par la vitamine D exerce un puissant effet anabolisant sur les protéines de l'os et favorise l'accrétion minérale osseuse.
  - En absence d'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire et/ou d'hypocalcémie, l'effet anabolisant osseux du calcitriol l'emporte ce qui en fait **l'hormone essentielle du trophisme osseux**.

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **calcitriol**

- Stimule au niveau du rein, **la réabsorption des phosphates** mais n'a que peu d'effet sur le calcium. Sauf à forte dose où il stimule la réabsorption du calcium aussi.
- Inhibe l'expression du gène de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes (effet rétrocontrôle sur la PTH).
- Le résultat:
  - **Une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie avec trophisme osseux.**

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **calcitonine**

- La calcitonine est une hormone **hypocalcémiante** et **hypophosphatémiante** sécrétée par les cellules parafolliculaires C de la thyroïde. Elle agit en :
  - Diminuant l'ostéolyse et en augmentant l'ostéogenèse
  - Diminuant la réabsorption rénale du calcium et des phosphates
  - Réduisant la synthèse de calcitriol ;
  - Diminuant également l'absorption intestinale du calcium.
- Son effet sur le métabolisme phosphocalcique est transitoire;
- Elle n'est pas essentielle.

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **FGF-23**

- **Fibroblast Growth Factor-23** est sécrétée principalement par l'os (ostéocytes, ostéoblastes et ostéoprogénérateurs);
- Elle est considérée comme une hormone clé de l'homéostasie du phosphore.
- la sécrétion de FGF-23 est stimulée par les phosphates (après un repas par exemple) et l'administration de calcitriol.
- Elle est inhibée par l'hypophosphatémie comme celle induite par la prise des chélateurs de phosphates.
- Son action phosphaturiante tubulaire proximale est synergique avec celle de la PTH.
- En revanche, le FGF-23 inhibe la synthèse du calcitriol contrairement à la PTH qui la stimule



# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **autres hormones**

### □ **Les stéroïdes sexuels :**

- ▣ Les œstrogènes favorisent la synthèse de la vitamine D<sub>3</sub> et contribuent à l'équilibre entre l'ostéogénèse et l'ostéolyse.
- ▣ Les androgènes et, plus particulièrement la testostérone, exercent un effet modulateur hormonal (augmentation parallèle de la calcémie et de la PTH) modéré sans impact apparent sur les concentrations circulantes de calcium et de phosphates.

# Régulation du métabolisme phosphocalcique

## les acteurs de régulation: **autres hormones**

- **La GH** : favorise l'absorption intestinale et l'excrétion urinaire de calcium. Elle se révèle **hyperphosphatémiant** en cas de production excessive.
- **Les hormones thyroïdiennes** : elles favorisent la résorption osseuse, diminuent l'absorption intestinale et augmentent l'élimination urinaire.
- **Les glucocorticoïdes** : inhibent la synthèse de la protéine de transport du calcium au niveau de l'intestin, ils constituent un facteur puissant de négativation de la balance calcique et d'un hyperparathyroïdisme secondaire.

HORMONE	PTH	Calcitriol	FGF-23	Calcitonine
Intestin	Stimule la réabsorption du Ca indirectement	Stimule la réabsorption du Ca et du P		Dimunie la réabsorption du Ca
Os Turn over osseux	Ostéogenèse + Ostéolyse +++ Libération du calcium osseux	Ostéogenèse +++ Ostéolyse + Accrétion osseuse		ostéogenèse++
Rein	Réabsorption du Ca au niveau TCP Diminue la réabsorption du P	Réabsorption du P	Diminue la réabsorption du P au niveau du TCP	Dimunie la réabsorption du Ca et du P
Autres	Stmule la synthèse du calcitriol	Inhibe la synthèse du PTH Stimule la sécrétion de FGF-23	Inhibe la synthèse de la vitamine D Stimule la synthèse du PTH	Dimunie la synthèse du calcitriol

# Sites de régulation

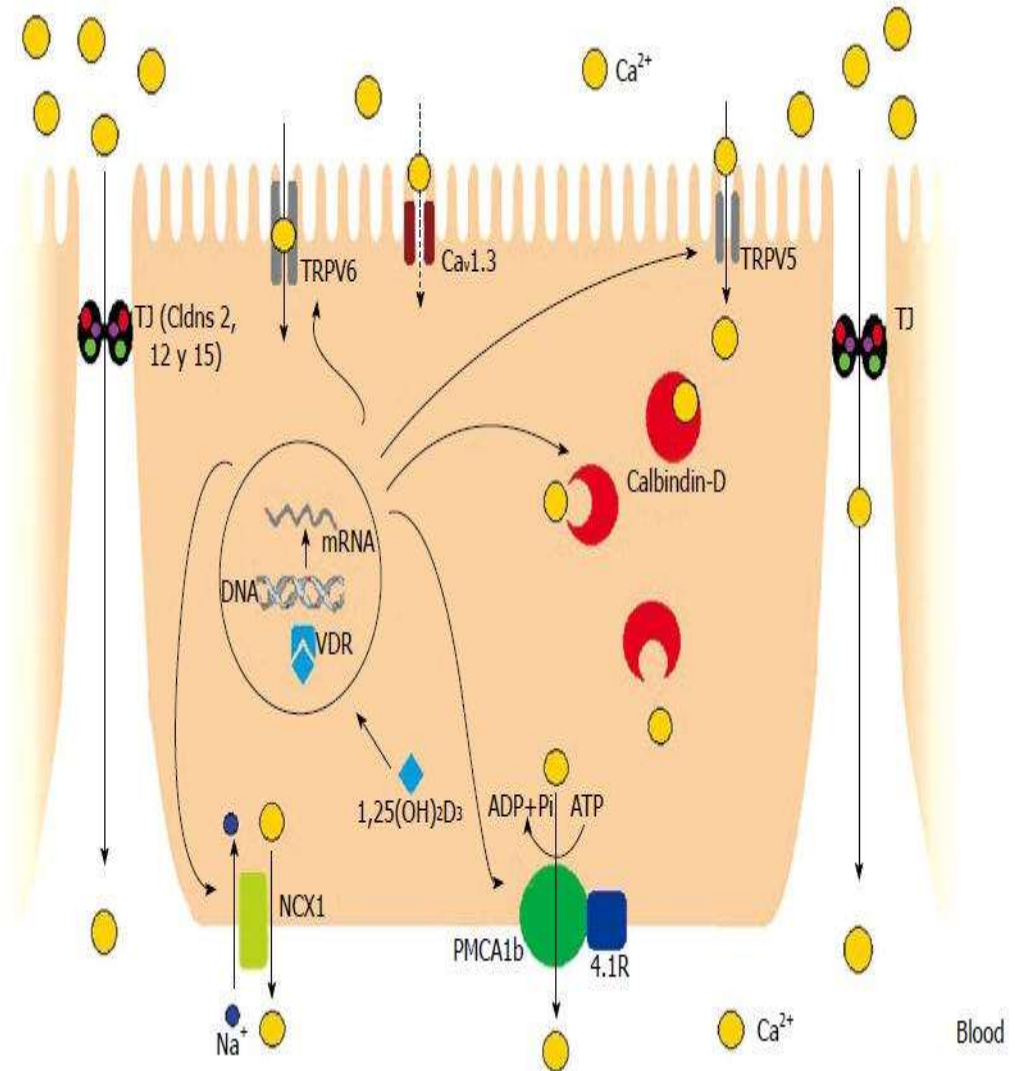
**Intestin:** site de régulation des entrées en calcium et en phosphore.

**Os:** un réservoir de calcium dans l'organisme;

**Rein:** site de régulation des sorties en calcium et en phosphate

# Sites de régulation l'intestin:calcium

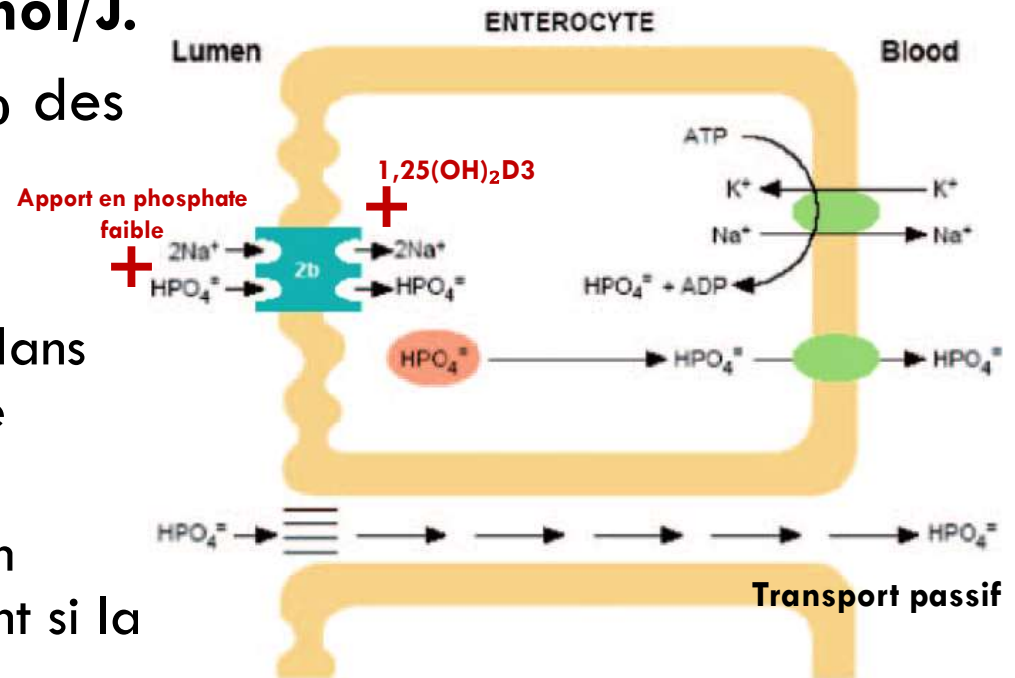
- Apport recommandé: **800 mg/J soit 20 mmol/J**
- Fraction absorbée variable: 10-50 % des apports;
- Mécanisme d'absorption:
  - ▣ **Processus passif** selon le gradient de concentration: 10% de l'apport.
  - ▣ **Processus actif** efficace mais saturable, et augmente fortement la fraction d'absorption
    - stimulé par le calcitriol
    - Inhibé par le cortisol



# Sites de régulation l'intestin: phosphate

- Apport alimentaire: **25-60 mmol/J.**
- fraction absorbée: **60 – 80%** des phosphates alimentaires,
- Mécanisme d'absorption

- Processus passif prédominant dans les conditions normale de diète phosphatée
- Processus actif fait intervenir un cotransporteur **NPT<sub>2b</sub>** seulement si la concentration intraluminaire en phosphate est **< 1 mmol/L** environ.
- L'expression de ce transporteur est stimulé par la **1,25(OH)<sub>2</sub>D** et des **apports faible en phosphate**



# Sites de régulation

## OS: turn over osseux

- ❑ L'os est un tissu vivant en continuel renouvellement : remodelage osseux ou **turnover osseux**.
- ❑ Ce phénomène permet des échanges calciques permanant entre l'os et le pool échangeable de calcium d'une part et entre le pool échangeable et le plasma d'autre part.
- ❑ Grâce à ces échanges, le turnover osseux permet de palier un éventuel désordre dans l'homéostasie calcique
- ❑ Chez l'adulte sein, environ **500 mg** de calcium est mobilisé chaque jour via la solubilisation de l'hydroxyapatite dans les zones de résorption osseuse.
- ❑ Parallèlement, chez l'adulte jeune la même quantité de calcium se dépose au sein de la phase d'accrétion

# Sites de régulation

## OS: turn over osseux

- Le processus de remodelage est initié par des signaux hormonaux et physiques qui permettent le recrutement dans la moelle osseuse de cellules appelée **préostéoclaste**
- Ces préostéoclastes migrent vers la surface osseuse où elles fusionnent et deviennent des grosses cellules multinucléées, **les ostéoclastes**.
- L'ostéoclaste va ensuite créer un microenvironnement acide et libérer des enzymes qui vont détruire la matrice : c'est **la phase de résorption** avec solubilisation des cristaux d'hydroxyapatite et libération du calcium et des phosphates. Il va en **résulter une cavité**



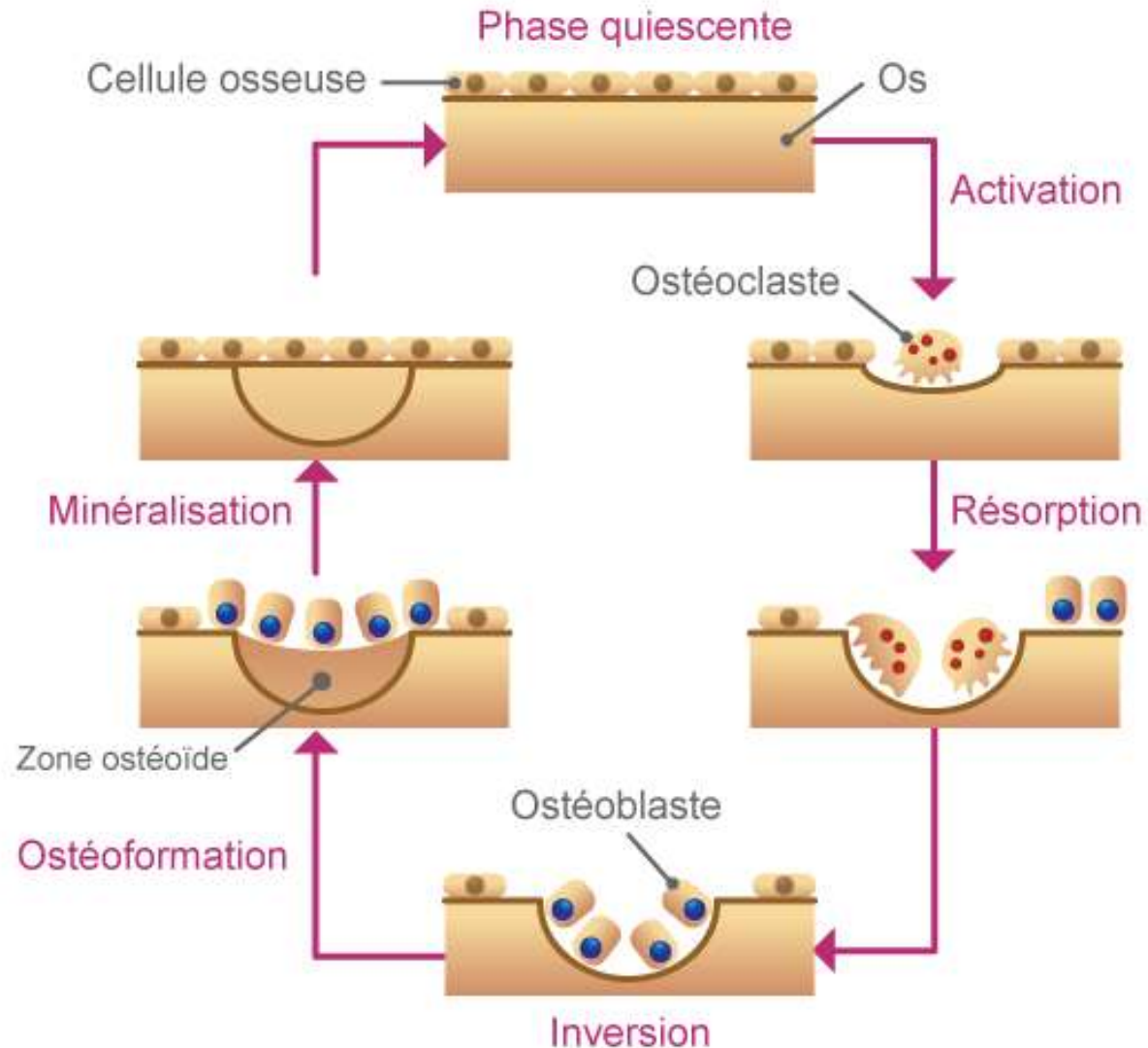
# Sites de régulation

## OS: turn over osseux

- **La formation osseuse** va ensuite débiter par la fabrication locale de médiateurs chimiques qui vont attirer dans la cavité des cellules appelées **préostéoblastes**;
- Ces cellules vont devenir des **ostéoblastes** matures qui vont sécréter une **nouvelle matrice collagène** afin de remplacer l'os manquant.
- Par la suite **la minéralisation** commence via la formation des **cristaux d'hydroxyapatite** à partir du calcium et des phosphates.
- Le cycle résorption-accrétion sera terminé en **trois mois**.

# Sites de régulation

## OS: turn over osseux



# Sites de régulation

## OS: turn over osseux

- Effets des différentes hormones sur la résorption osseuse
  - ▣ La PTH : favorise l'ostéolyse et réduit l'ostéogénèse ;
  - ▣ Le calcitriol : stimule la maturation et l'activation des ostéoclastes en interaction avec la PTH avec pour effet une résorption et la mobilisation du calcium osseux. Au même temps active les ostéoblastes et exerce un effet anabolisant sur les protéines de l'os et favoriser l'accrétion minérale osseuse qui l'emporte dans les conditions physiologiques.

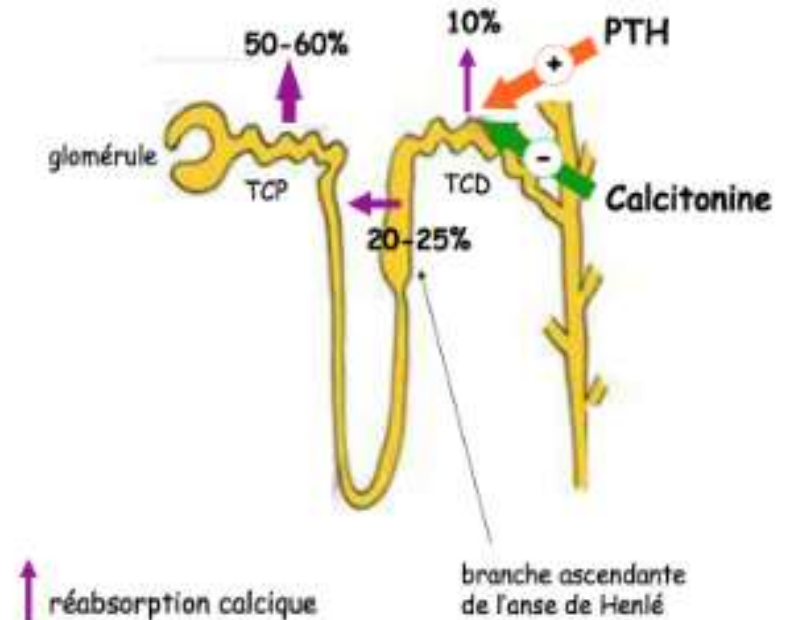
# Sites de régulation

## OS: turn over osseux

- **La calcitonine** : agit directement sur l'ostéoclaste et bloque la résorption osseuse ;
- **Les hormones thyroïdiennes** à dose physiologique, les hormones thyroïdiennes ne modifient pas l'équilibre phosphocalcique. En revanche, une hyperthyroïdie augmente la résorption osseuse nette, libérant du calcium et des phosphates.
- **Les stéroïdes sexuels** : diminuent la résorption osseuse.

# Site de régulation le rein: calcium

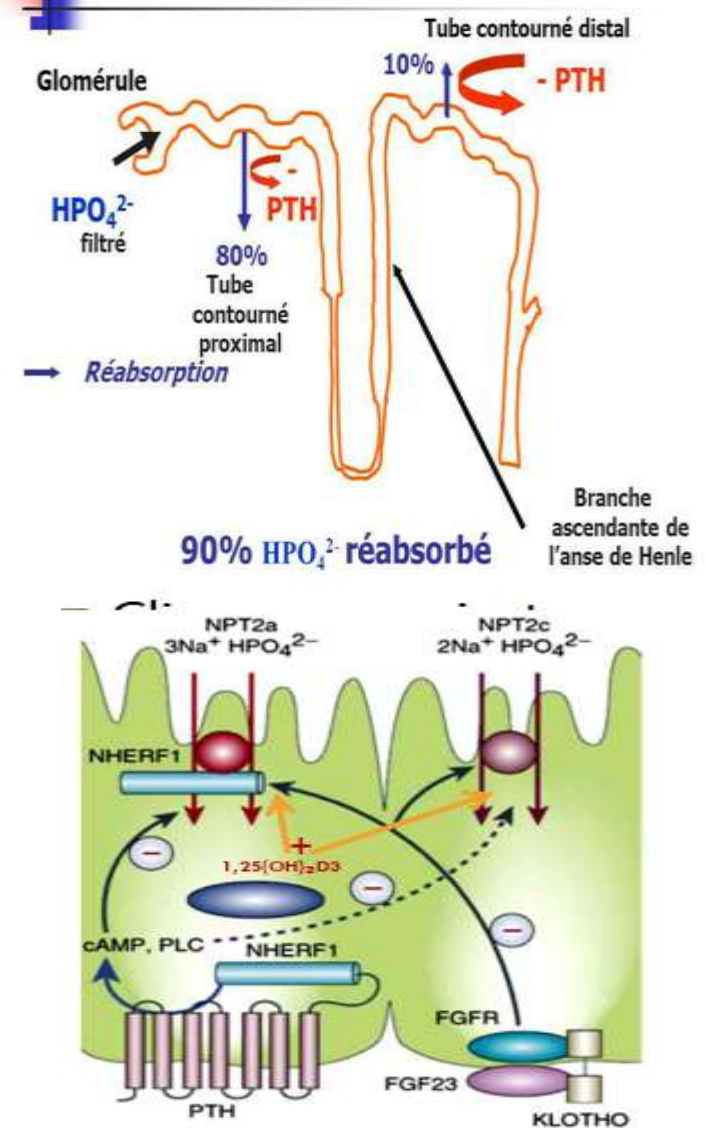
- La calciurie est en général de l'ordre de **3-5 mmol/24 heures**.
- La réabsorption tubulaire rénale représente plus de **98% du calcium filtré** et est finement régulée



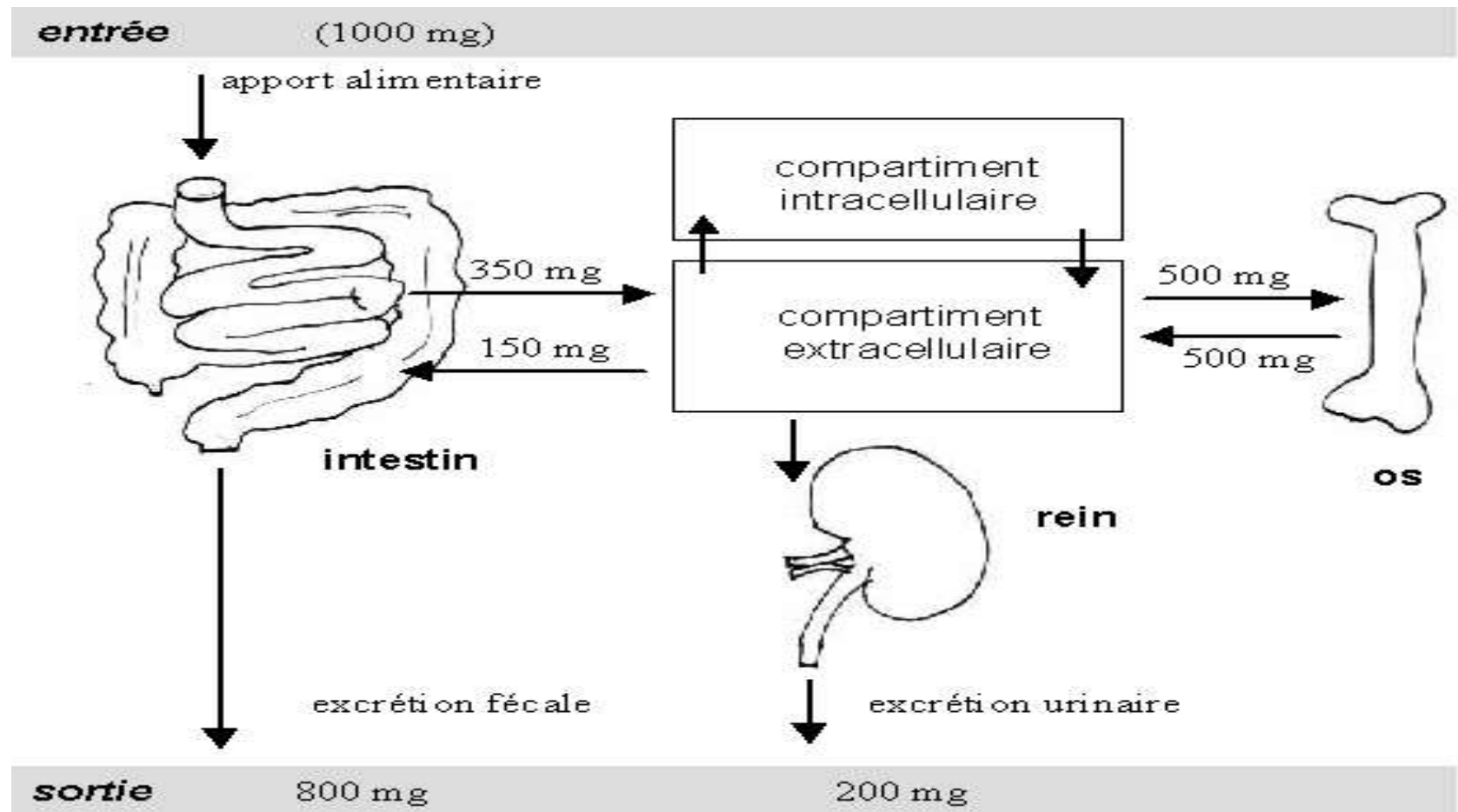
# Site de régulation

## le rein: phosphate

- Phosphaturie: **25-33 mmol/J** soit **750 à 1000 mg**.
- 85% des phosphates inorganiques circulants sont ultrafiltrable sur environ **180 mmol** de phosphate filtré par jour,
- **80% - 90%** sont réabsorbés de façon active, essentiellement au niveau du TCP.
- La réabsorption proximale de phosphate se fait via les symporteurs sodium-phosphates (**NPT<sub>2a</sub>**, **NPT<sub>2c</sub>**) dont l'expression est fortement augmentée par le calcitriol et réduite par la PTH et le FGF-23.

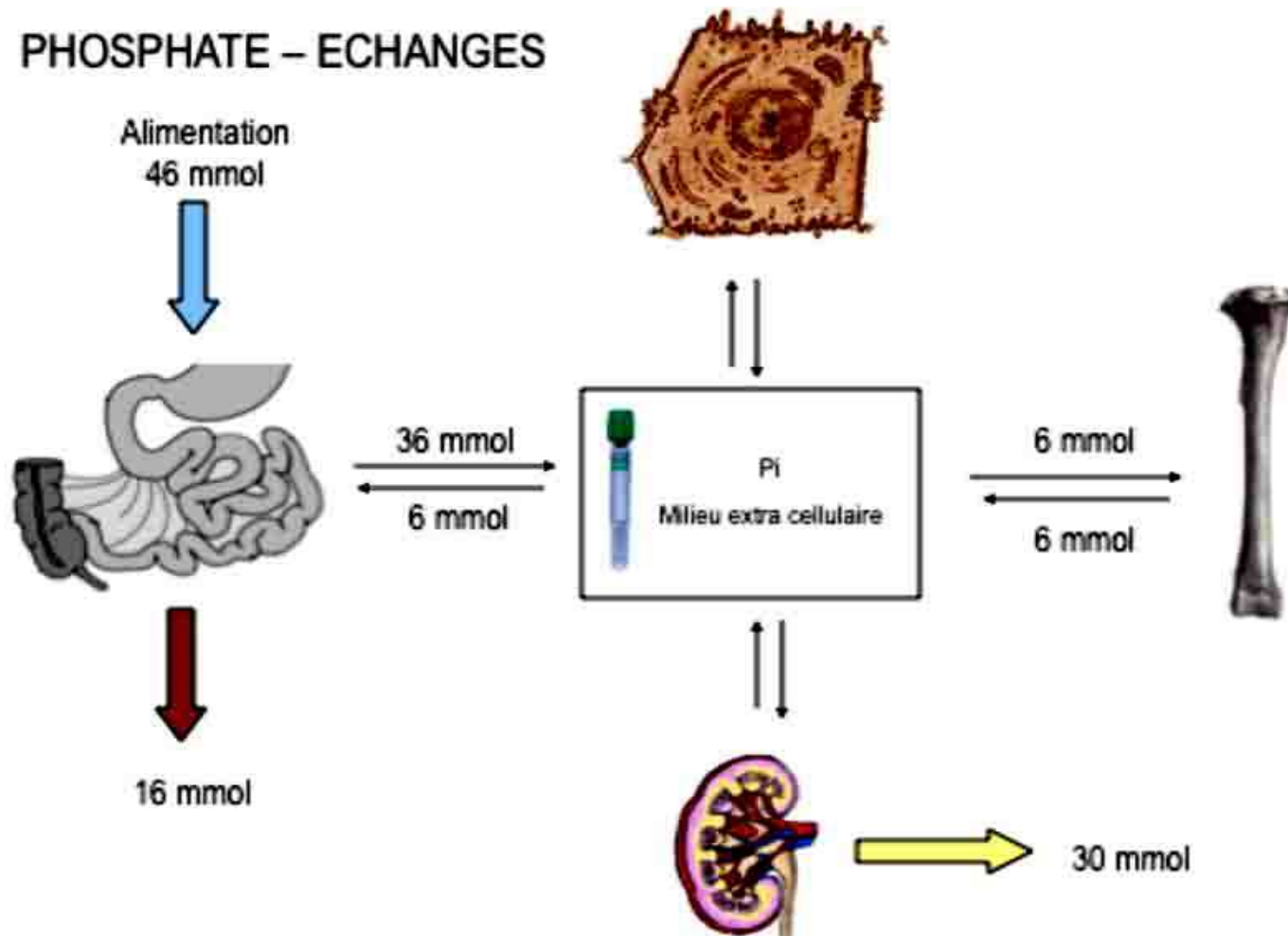


# Bilan de calcium



# Bilan de phosphate

## PHOSPHATE – ECHANGES





# Trouble de l'homéostasie phosphocalcique

Hypercalcémie	Ca > 2,6	Hyperparathyroïdie Ostéolyse Excès de vitamine D3
Hypocalcémie	Ca < 2,1 mmol	Tétanie
Hyperphosphorémie	Ph > 1,44 mmol	Atteinte rénale Dysfonctionnement de la parathyroïde Pathologie osseuse
Hypophosphorémie	Ph < 0,80 mmol	Situations critiques Pas de pathologie intrinsèque
Ostéopathie		Ostéoporose Ostéomalacie Paget

# Conclusion

- L'homéostasie phosphocalcique répond à trois contraintes :
  - Accumuler et maintenir un stock suffisant de phosphate de calcium (essentiellement sous forme stable d'hydroxyapatite) au sein du squelette osseux afin de lui conférer une résistance mécanique optimale ;
  - Maintenir stable, à court terme, la concentration extracellulaire de calcium ionisé mais aussi le stock cellulaire de phosphates qui permet les réactions de phosphorylation indispensables à la signalisation cellulaire ainsi qu'aux transferts d'énergie ;
  - Protéger les tissus mous, en particulier les parois vasculaires, de dépôts intempestifs de phosphate de calcium alors que les conditions d'une accrétion osseuse sont obtenues.