

2ème Année de Médecine
2020-2021

LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Biochimie Clinique



Dr S. KENDRI
FACULTÉ DE MÉDECINE -UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS- (SÉTIF)



TABLE DES MATIERES

I.	Introduction.....	2
II.	Le métabolisme du calcium.....	2
	1. Rôles du calcium.....	2
	2. Répartition du calcium.....	2
	a. Calcium osseux	2
	b. Calcium sanguin.....	2
	c. Calcium intracellulaire.....	3
	3. Besoins quotidiens	3
	4. Absorption intestinale.....	3
	5. Elimination.....	3
III.	Le métabolisme du phosphore	4
	1. Rôles.....	4
	2. Répartition dans l'organisme	4
	3. Besoins quotidiens	4
	4. Absorption intestinale.....	4
	5. Elimination.....	4
IV.	Régulation du métabolisme phosphocalcique.....	5
	1. Parathormone	5
	2. Vitamine D ₃	5
	3. La calcitonine	6
	4. Phosphatonines (FGF23).....	6
	5. Autres.....	7
V.	Le remodelage osseux	7
	1. Structure de l'os	7
	2. Le remodelage osseux.....	7
	3. Les marqueurs de formation osseuse	8
	4. Les marqueurs de résorption osseuse.....	8

I. INTRODUCTION

Le calcium et le phosphore sont des ions indispensables à l'organisme. Leurs métabolismes sont étroitement liés. Tous 2 jouent un rôle fondamental dans la minéralisation du squelette et des différents processus biologiques.

L'équilibre de la balance phosphocalcique nécessite l'intervention de l'intestin, du rein et du tissu osseux.

L'homéostasie phosphocalcique est sous la dépendance principale de 2 hormones la vitamine D et la PTH.

II. LE METABOLISME DU CALCIUM

1. ROLES DU CALCIUM

- ✓ Rôle structural (os, dents) : cristaux d'hydroxyapatites
- ✓ Rôle neuromusculaire:
 - Contrôle de l'excitabilité
 - Libération des neurotransmetteurs
 - Initiation de la contraction musculaire
- ✓ Second messenger intracellulaire:
 - Transcription
 - Prolifération
 - Méiose
 - Apoptose
- ✓ Cofacteur enzymatique: coagulation

2. REPARTITION DU CALCIUM

a. Calcium osseux

Le corps adulte renferme environ 1000g de calcium dont 99% se trouve dans le squelette, sous forme d'hydroxyapatite pour 85 % et de carbonate de calcium pour 15 %. Il contribue d'une part à la solidité des os par le processus de minéralisation et sert d'autre part de réservoir mobilisable en permanence.

b. Calcium sanguin

Environ 1% du pool de l'organisme. C'est le calcium échangeable avec les tissus où il est impliqué dans de nombreux processus biologiques. Le calcium sanguin total se répartit en:

- ✓ *Fraction non diffusible (40%)* : liée surtout à l'albumine et secondairement aux globulines.
- ✓ *Fraction diffusible ou ultrafiltrable (60%)*, comporte :
 - le calcium ionisé (50%) qui est la forme physiologiquement active, dosable au labo mais peu demandé

- le calcium complexé (10%) lié à des anions, sous forme de sels de phosphate, d'oxalate, de citrate, et de bicarbonate.

L'équilibre entre les 2 états dépend du PH et de la concentration des protéines

➤ Effet du pH :

Acidose : les ions H^+ déplacent l'équilibre comme suit :



Alcalose :



➤ Effet des protéines :

L'hypoprotidémie et surtout l'hypoalbuminémie donne des fausses hypocalcémies.

c. Calcium intracellulaire

Essentiellement sous forme liée (sels de phosphate dans la mitochondrie et RE).

3. BESOINS QUOTIDIENS

Les besoins quotidiens en calcium varient avec l'âge. Les apports journaliers recommandés sont les suivants :

- Adulte: 800 - 1000 mg/j
- Femme enceinte et allaitante: 1200 mg/j
- Adolescent: 1500 mg/j

4. ABSORPTION INTESTINALE

Seul le calcium ionisé est absorbable par la muqueuse duodénale (20% - 30%), selon 2 mécanismes :

- *Passif* : en suivant un gradient de concentration, non régulée, non saturable.
- *Actif* : Le canal calcique permet la traversée de la muqueuse tandis qu'une ATPase Ca^{2+} dépendante rejette le Ca^{2+} vers la circulation sanguine. Elle est régulée par la vitamine D_3 .

L'absorption est diminuée si précipitation du Ca^{2+} dans le tube digestif par :

- excès de phosphates (Ptes de Ca^{2+})
- présence de phytates (céréales: blé, riz, maïs, avoine)
- présence d'oxalates (thé, haricot vert, figue sèche....)

5. ELIMINATION

➤ Digestive : 400 - 600 mg/24h

Elle est composée du Ca^{2+} alimentaire non absorbé et du calcium sécrété vers la lumière intestinale.

➤ Rénale : 150 - 300 mg/l

99% du Ca^{2+} filtré sont réabsorbés essentiellement au niveau du TCP

III. LE METABOLISME DU PHOSPHORE

1. ROLES

- ✓ Rôle structural (os, dents): cristaux d'hydroxyapatites
- ✓ Activation des molécules biologiques: oses-phosphates
- ✓ Régulation enzymatique
- ✓ Composition des molécules biologiques indispensables: ATP, phospholipides, acides nucléiques
- ✓ Pouvoir tampon: $\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{HPO}_4^{2-}$

2. REPARTITION DANS L'ORGANISME

L'organisme contient environ 550 g de phosphore qui existe sous 2 formes dans l'organisme :

- phosphore organique non actif directement (phospholipides, phosphoprotéines, ATP, acides nucléiques)
- phosphore inorganique (Pi) sous forme de phosphate, c'est la fraction biologiquement active.

Sa répartition est identique à celle du calcium avec :

- ✓ 85% dans l'os (hydroxyapatite)
- ✓ 14% dans les tissus mous (muscle, peau, viscères, tendons)
- ✓ 01% dans le liquide extracellulaire.

Dans le plasma, le phosphate est présent sous forme inorganique. Au pH physiologique, 80 % des phosphates sont sous forme divalente HPO_4^{2-} et 20 % sous forme monovalente H_2PO_4^- .

3. BESOINS QUOTIDIENS

- ✓ Adulte: 800 - 1000 mg/j
- ✓ Femme enceinte et allaitante: 1000- 1200 mg/j
- ✓ Enfant: 400 - 900 mg/j

4. ABSORPTION INTESTINALE

- ✓ Duodéno-jéjunale
- ✓ Dépendante de la vitD3
- ✓ Voie passive: majoritaire 85%
- ✓ Voie active: 15%, cotransport Na^+/Pte

5. ELIMINATION

- Digestive :

Composée du Pi alimentaire non absorbé et du Pi sécrété vers la lumière intestinale

- Rénale : 500 - 1500 mg/24h

90% des Pi filtrés sont réabsorbés au niveau du TCP grâce à un cotransporteur **NPT2a**, mais il existe un taux max de réabsorption **TmPi** au-delà duquel l'élimination urinaire est proportionnelle à la phosphorémie.

IV. REGULATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

L'équilibre de la balance phosphocalcique est sous la dépendance principale de 2 hormones, la vitamine D et la parathormone (PTH).

La calcitonine intervient également mais dans une moindre mesure.

Très récemment, ont été découvertes les phosphatonines dont le FGF23 qui agissent principalement sur le métabolisme du Pte

1. PARATHORMONE

➤ Métabolisme

La PTH est synthétisée par les cellules principales de la parathyroïde sous forme de précurseur pré-pro-PTH (115 AA), qui va subir un clivage pour donner une pro-PTH (90 AA), forme de stockage. Après protéolyse, l'hormone PTH (84 AA) est sécrétée dans la circulation.

Les cellules parathyroïdiennes possèdent un récepteur sensible au Ca^{2+} (Ca^{2+} SR) capable de détecter les variations locales de la calcémie.

➤ Actions biologiques

Elle exerce un puissant effet hypercalcémiant en stimulant :

- La libération du Ca^{2+} à partir de l'os par stimulation de la résorption osseuse.
- La réabsorption rénale du Ca^{2+} : augmentation de la réabsorption tubulaire distale et diminution de la calciurie.
- L'absorption intestinale du Ca^{2+} par un effet indirect en stimulant l' α 1OHase rénale qui aboutit à la vit D active.
- La PTH joue également un rôle important dans la régulation de la phosphatémie en diminuant sa réabsorption tubulaire

➤ Régulation

- Effecteurs positifs : hypocalcémie
- Effecteurs négatifs : hypercalcémie, hypomagnésémie, calcitriol.

2. VITAMINE D₃

➤ Origine

La vitamine D circulante a 2 origines:

- exogène ou alimentaire: D₃ ou cholécalciférol (poisson gras), D₂ ou ergocalciférol (plantes).
- endogène: par photosynthèse cutanée à partir de 7déhydrocholestérol sous l'action des UVB.

Ce dernier est transformé en Vit D₃ au niveau cutané.

La Vit D₃ formé est hydroxylée en position 25 par la 25.OHase hépatique donnant la 25OHVit D₃ ou **calcidiol** (forme de stockage).

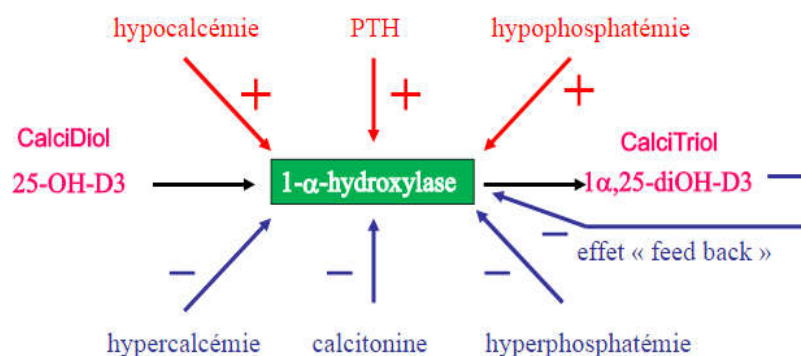
Le calcidiol subit une 2^{ème} hydroxylation en position 1 par la 1 α OHase rénale donnant 1,25 diOHVitD₃ ou **calcitriol**, forme biologiquement active.

➤ Actions biologiques

La vit D est une hormone hypercalcémiante, hyperphosphatémiante.

- intestin: elle stimule l'absorption du Ca^{2+} et du P, ainsi que l'expression et la synthèse des protéines assurant le transport du Ca^{2+} et du P dans l'entérocyte.
- Os: elle augmente la résorption osseuse de l'os ancien et stimule la synthèse des protéines du tissu osseux par les ostéoblastes.
- Parathyroïde: elle agit par action directe en inhibant la synthèse de l'ARNm de la pré-pro-PTH

➤ Régulation



3. LA CALCITONINE

➤ Métabolisme

Sécrétée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde sous forme de procalcitonine qui, après protéolyse, donne l'hormone active.

➤ Actions biologiques

- ↓ La résorption ostéoclastique.
- ↓ La réabsorption rénale du Ca^{2+} et du Pi

➤ Régulation

- Effecteurs positifs : hypercalcémie, gastrine, $1,25\text{-diOH-D}_3$
- Effecteurs négatifs : hypocalcémie

4. PHOSPHATONINES (FGF23)

Les phosphatonines, dont principalement le Fibroblast Growth Factor 23, sont maintenant considérés comme étant des régulateurs majeurs de l'homéostasie phosphocalcique.

➤ Métabolisme

FGF23 est un peptide de 251 AA produit par les cellules mésenchymateuses principalement ostéoblastes et ostéocytes.

➤ Actions biologiques

- Il augmente l'élimination des phosphates ;
- Il diminue l'absorption intestinale des phosphates par diminution de la production rénale de vitamine D_3 ;

- Il diminue la production de PTH ;
- Il contribue à réduire la calcémie.

5. AUTRES

➤ Œstrogènes

- augmentent l'absorption intestinale du calcium
- augmentent la synthèse protéique et la minéralisation de l'os

➤ Cortisol

- diminue la minéralisation osseuse
- diminue la synthèse protéique de l'os

➤ Hormones thyroïdiennes

- En excès, elles favorisent la résorption osseuse

V. LE REMODELAGE OSSEUX

1. STRUCTURE DE L'OS

La trame osseuse est un tissu conjonctif hautement spécialisé, composée d'une substance organique minéralisée, faite de :

- Fraction minérale: hydroxyapatites de calcium,
- Matrice protéique: tissu ostéoïde
 - Collagène de type I : protéine fibrillaire composée de 3 hélices, reliées par des ponts dont les plus répandus sont pyridinoline et désoxypyridinoline, enroulées en câble torsadé.
 - Protéines non collagéniques dont l'ostéocalcine est la plus abondante.

Le tissu osseux fait l'objet d'un remodelage permanent assuré par 3 types de cellules :

- Ostéoclastes: cellules de la résorption, d'origine hématopoïétique,
- Ostéoblastes: cellules ostéoformatrices d'origine mésenchymateuse,
- Ostéocytes : englobées dans la matrice, elles dérivent des ostéoblastes, elles assurent la transmission des informations chimiques et mécaniques.

2. LE REMODELAGE OSSEUX

Le remodelage osseux est un processus dynamique de renouvellement permanent des tissus constituant le squelette. Ainsi, le cycle de vie de l'os est composé de trois périodes.

La période d'acquisition du capital osseux est caractérisée par une augmentation rapide de la masse osseuse. Elle correspond, à la période s'étendant de la naissance au seuil de la maturité (0 à 30 ans).

La période de stabilisation du capital osseux correspond à la période de la maturité, jusqu'à la survenue de la ménopause chez la femme.

La période suivant la ménopause chez la femme, et après 70 ans environ chez l'homme, est marquée par une perte osseuse significative.

3. LES MARQUEURS DE FORMATION OSSEUSE

Marqueurs	Origine	spécificité
Phosphatases Alcalines Totales PAlt	Os, foie, intestin	Peu spécifiques
Phosphatases Alcalines osseuses PALo	Os, cartilage	Spécifiques des ostéoblastes
Ostéocalcine	Os	Spécifique des ostéoblastes
Peptides d'extension N- et C- terminaux (PINP, PICP)	Os, tissus mous, peau	Peu spécifiques

Tableau 1 : Marqueurs de formation osseuse**4. LES MARQUEURS DE RESORPTION OSSEUSE**

marqueur	Origine	Spécificité
Calciurie	Os, tissu mou, sang	Non spécifique
Phosphatase acide Tartrate résistante TRAP5b	Os, prostate, GR, plaquette	Peu spécifique
Hydroxyproline urinaire	Collagène	Peu spécifique
pyridinoline	Os, cartilage	Peu spécifique
Désoxypyridinoline	Os, dentine	Spécifique
Télopeptides terminaux CTX, NTX	Os, peau	Spécifique

Tableau 2 : marqueurs de résorption osseuse