

# **Contrôle endocrine de l'homéostasie phosphocalcique**

# **Contrôle endocrine de l'homéostasie phosphocalcique**

## **I-Introduction**

## **II-Homéostasie phosphocalcique**

### **A-Calcium**

### **B-Phosphore**

## **III-Métabolisme de l'os**

## **IV-Régulation hormonale**

### **A-Parathormone(PTH)**

### **B-Vitamine D**

### **C-Calcitonine**

### **D-Autres hormones**

## **V-Conclusion**

# Contrôle endocrine de l'homéostasie phosphocalcique

## I-Introduction

- Le calcium et le phosphore jouent un rôle majeur dans la minéralisation osseuse, ils ont également de multiples fonctions dans l'organisme.
- Le calcium est impliqué dans:
  - la conduction nerveuse; -la contraction musculaire; -la coagulation; -le signal intracellulaire;...
- Le phosphate est impliqué dans:
  - la constitution des phospholipides des membranes cellulaires; -les échanges énergétiques (adénosine triphosphate [ATP], etc.); -les activités enzymatiques (phosphatases, phosphorylases,...); -l'équilibre acide-base; -la synthèse des acides nucléiques; -le signal intracellulaire (adénosine monophosphate cyclique [AMPc] et guanosine monophosphate cyclique [GMPc]); ...

# Contrôle endocrine de l'homéostasie phosphocalcique

## I-Introduction

- Calcémie et phosphorémie doivent être maintenues dans certaines limites pour la normalité des différentes fonctions.
- L'homéostasie phosphocalcique est dépendante de l'interaction coordonnée de l'intestin, du rein et de l'os, qui interviennent dans l'absorption, l'excrétion et le stockage de ces ions.
- Pour adapter et maintenir l'équilibre de cette homéostasie, des médiations par la 1,25-dihydroxyvitamine D3(1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>), la parathormone (PTH) et le Fibroblaste Growth Factor 23(FGF-23) s'exercent à travers leurs rôles respectifs sur les transports ioniques intestinaux et rénaux.

# II-Homéostasie phosphocalcique

## A-Calcium

### 1-Répartition

- L'organisme contient 1 à 1,5 kg de calcium (25 à 37,5 moles) dont :
  - 99% est contenue dans le squelette : l'os est un site de stockage pour le calcium et aussi un tissu vivant en renouvellement continu : 500mg de calcium sont échangés chaque jour entre le tissu osseux et le milieu extracellulaire;
  - 1% restant se répartit entre les secteurs intra et extracellulaires : le pool extracellulaire est d'environ 1g (25mmol).

# A-Calcium

## 1-Répartition

- La calcémie normale est comprise entre **2,25** et **2,50mmol/L**.
- Elle comprend deux fractions :
  - une fraction non diffusible(environ 40% de la totalité de la calcémie) :calcium lié aux protéines principalement l'albumine;
  - une fraction diffusible:
    - Ca lié aux citrates, lactates et phosphates, avec lesquels il forme des complexes solubles: environ 10% de la totalité de la calcémie.
    - Ca ionisé actif: est la fraction biologiquement active du calcium sanguin. Il représente environ 50% de la calcémie totale.

# A-Calcium

## • 2-Bilan du calcium

**a- Les entrées :** l'alimentation apporte environ **1g/j** de calcium : laitages, eaux riches en Calcium, légumes, poissons,...

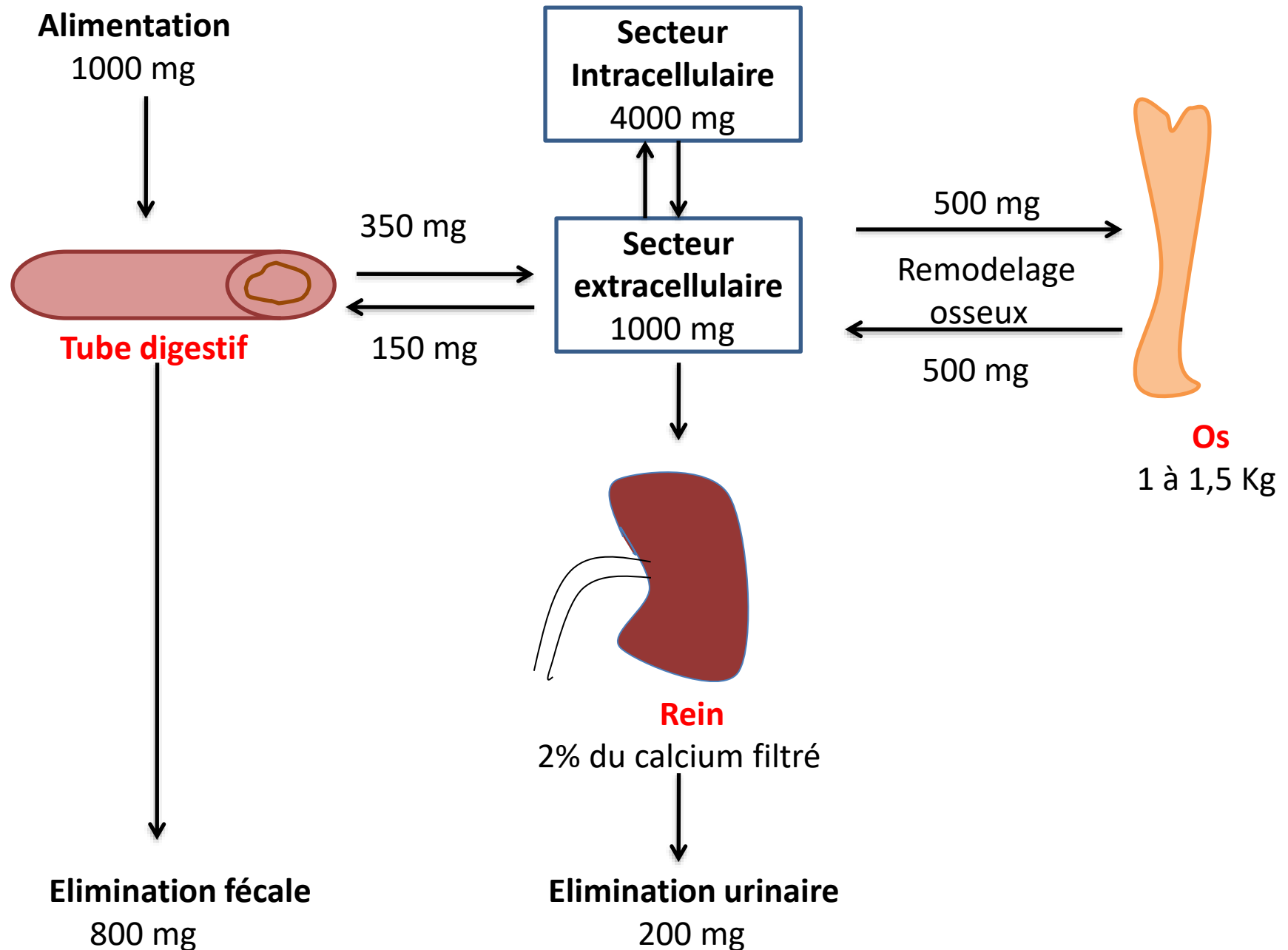
-Seule une fraction(30 à 35%) de la quantité de Ca ingérée est absorbée dans les conditions normales et ce pourcentage diminue à 10% en cas d'hypovitaminose D.

**b- Les sorties :**

-**l'excrétion fécale** de calcium est de **800mg**, comprenant la fraction non absorbée (650mg) et une fraction d'origine digestive (150mg), l'absorption intestinale nette est d'environ 200mg/j.

-**l'élimination urinaire** est en moyenne de **200mg/j**.

# Schéma du métabolisme du calcium





# B-Phosphore

## 1-Répartition

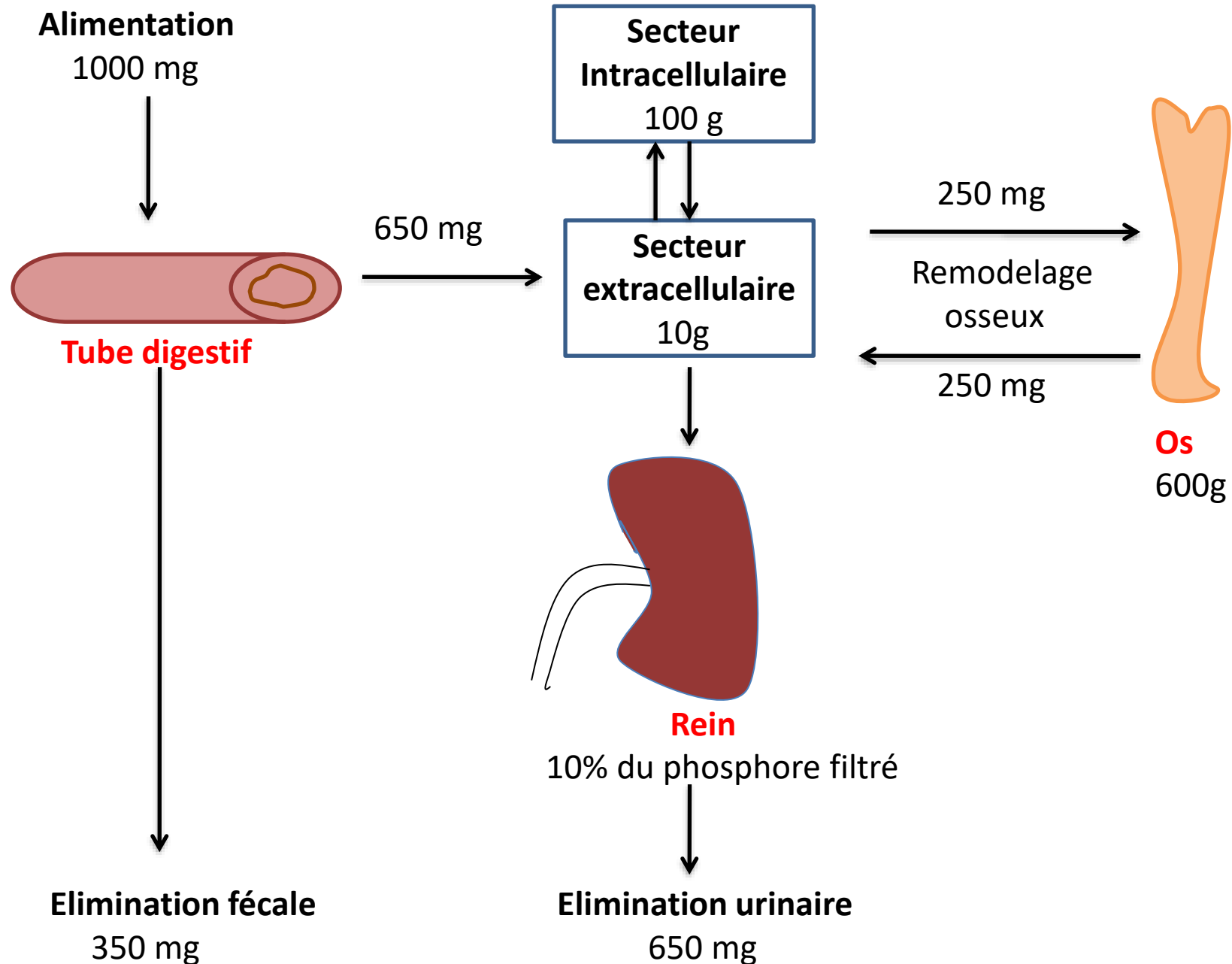
- Le pool total des phosphates est de l'ordre de **800g** (20mmol), dont la plus grande partie est dans le tissu osseux sous forme d'hydroxyapatite ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ), principal composant de l'os.
- La concentration normale de phosphates dans la circulation est de **1 à 2mmol/L**, composés de phospholipides, d'esters de phosphate et de phosphore inorganique. Ce dernier est ionisé circulant surtout sous forme ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ).

# B-Phosphore

## 2-Bilan de phosphore

- **Les entrées** : l'alimentation (fruits, chocolat, viandes, œufs,...) apporte 1g/j de phosphates (75mmoles)
- **Les sorties** :
  - l'excrétion fécale : **350mg** (16mmoles)
  - l'excrétion urinaire : **650mg** (29mmoles)
- Le remodelage osseux est réalisé grâce à un échange d'environ 250mg/j (7mmoles) entre l'os et le milieu extracellulaire. Le principal site de régulation de la phosphorémie est le rein.

# Schéma du métabolisme du phosphore



# III-Métabolisme de l'os

Le tissu osseux est constitué d'une matrice extracellulaire et de cellules

**1-La matrice extracellulaire** comprend:

- une fraction organique constituée par le collagène de type I et des protéoglycanes;
- une fraction minérale représentée par des cristaux d'hydroxyapatite de calcium;
- des facteurs de croissance, des cytokines,... .

La matrice extracellulaire a des:

- propriétés mécaniques de résistance pour la motricité et la protection d'organes vitaux;
- propriétés métaboliques: homéostasie phosphocalcique.

# III-Métabolisme de l'os

2-Les cellules sont de trois types :

- les ostéoblastes**: dérivent des cellules souches mésenchymateuses et assurent la synthèse de la matrice extracellulaire(collagène de type I, ostéocalcine, phosphatases alcalines,... )
- les ostéocytes**: sont les plus nombreuses et représentent le stade terminal de différenciation des ostéoblastes;
- **les ostéoclastes**: sont des cellules multinucléées dérivant des précurseurs hématopoïétiques de la lignée monocyte-macrophage. Ils brodent et résorbent l'os en acidifiant la zone de résorption pour dissoudre les cristaux d'hydroxyapatite. Ils produisent des collagénases qui dégradent le collagène avec formation de pyridinolines dosées dans les urines pour évaluer le degré de résorption osseuse.

### III-Métabolisme de l'os

Pendant toute la vie, l'os est en permanence renouvelé grâce à un processus appelé remodelage osseux.

Les ostéoclastes, détruisent l'os ancien (résorption osseuse), puis les ostéoblastes, gagnent cette zone et déposent de la nouvelle matrice, qui se minéralise ensuite reconstruisant un os « nouveau» (formation osseuse).

La quantité de calcium allant sur l'os lors de la formation osseuse est égale à la quantité qui sort de l'os lors de la résorption chez l'adulte de 20 à 50 ans.

### III-Métabolisme de l'os

- Dans certaines situations physiologiques (ménopause, vieillissement), ou pathologiques (hyperparathyroïdies, hyperthyroïdies, etc.), la résorption est plus importante que la formation et il existe alors un certain déséquilibre entre la quantité de calcium qui sort et celle qui entre dans l'os.
- Le remodelage osseux est sous le contrôle d'agents endocriniens d'action systémique, mais des facteurs locaux interviennent également, comme les contraintes imposées au squelette par la pesanteur. Plusieurs hormones interviennent dans ce processus mais seule la parathormone est contrôlée essentiellement par la concentration plasmatique de calcium.

## IV-Régulation hormonale

- Les concentrations plasmatiques de calcium et de phosphore sont régulées par des hormones, principalement la PTH et la vitamine D, qui agissent sur :
  - l'absorption intestinale;
  - la formation et la résorption osseuse;
  - l'élimination urinaire.



# IV-Régulation hormonale

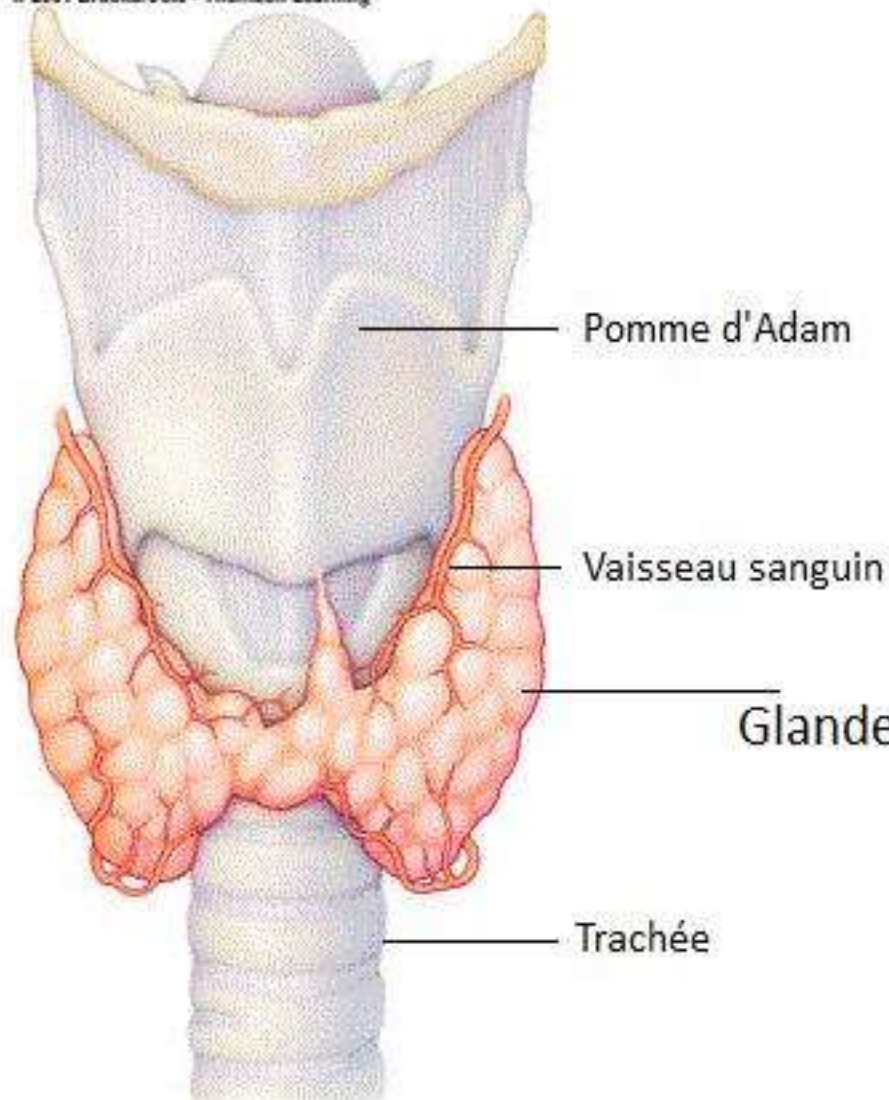
## A-Parathormone(PTH)

### -a-Métabolisme

- La PTH est un peptide de 84aa, synthétisé par les quatre glandes parathyroïdes situées à la face postérieure de la thyroïde.
- La sécrétion de PTH est continue, avec superpositions de plusieurs pulses toutes les heures.
- La PTH est dégradée par les reins et le foie.
- La concentration plasmatique moyenne est comprise entre **10** et **50pg/ml**, et elle doit être appréciée en fonction de la calcémie en raison du rétrocontrôle de celle-ci sur les glandes parathyroïdes.

# Les glandes parathyroïdes

© 2001 Brooks/Cole - Thomson Learning



© 2001 Brooks/Cole - Thomson Learning



# IV-Régulation hormonale

## A-Parathormone(PTH)

### -b-Régulation de la sécrétion

- Le rôle physiologique de la PTH est de maintenir une calcémie normale.
- La PTH est sécrétée :
  - en réponse immédiate à l'hypocalcémie;
  - à plus long terme, en réponse à:
    - la carence en calcitriol ;
    - l'hyperphosphatémie;
- A l'inverse l'hypercalcémie et la vitamine D inhibent la sécrétion de PTH.

# **IV-Régulation hormonale**

## **A-Parathormone(PTH)**

### **-c-Actions**

La PTH a des effets multiples qui tendent à augmenter la concentration plasmatique de calcium, ce qui compense la baisse de concentration qui initialement stimule la sécrétion de cette hormone.

### **1-Actions sur l'os:**

La PTH stimule la résorption osseuse, ce qui permet de déplacer les ions calcium et le phosphate des os vers le liquide extracellulaire.

# IV-Régulation hormonale

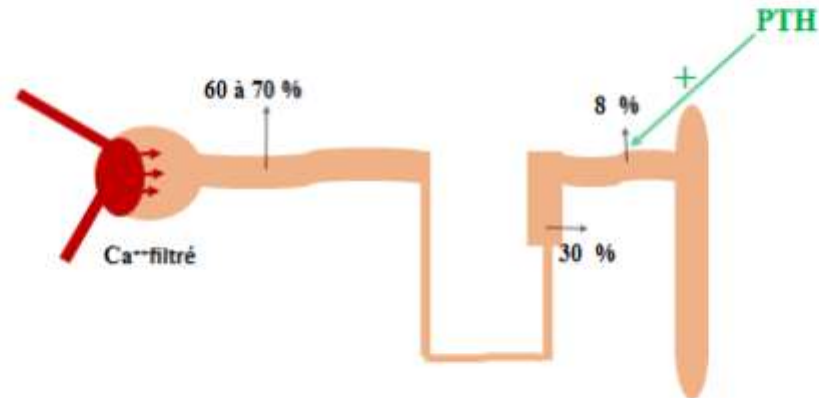
## A-Parathormone(PTH)

### -c-Actions

**2-Actions sur le rein:** Les actions de la PTH sur le rein sont triples

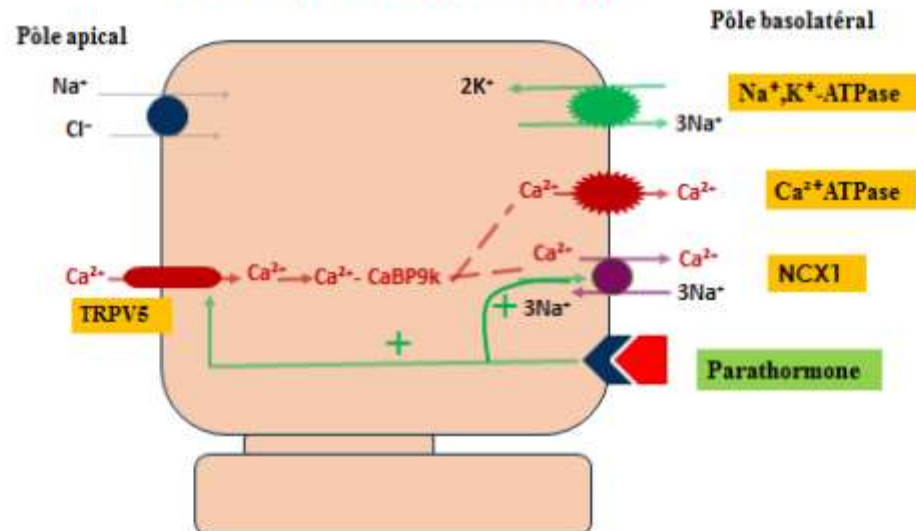
- augmente la réabsorption du  $\text{Ca}^{2+}$  au niveau du tubule distal des néphrons;
- réduit la réabsorption des phosphates dans le tubule proximal;
- stimule l'expression de la  **$1\alpha$  hydroxylase** (tubule proximal) enzyme responsable de la dernière étape de la formation de la vit D active qui a son tour augmente l'absorption intestinale de  $\text{Ca}^{2+}$  et de phosphate.

## Actions de la PTH sur le rein



Représentation Schématique de la réabsorption du  $\text{Ca}^{2+}$  au niveau du tubule rénal

## Actions de la PTH sur le rein

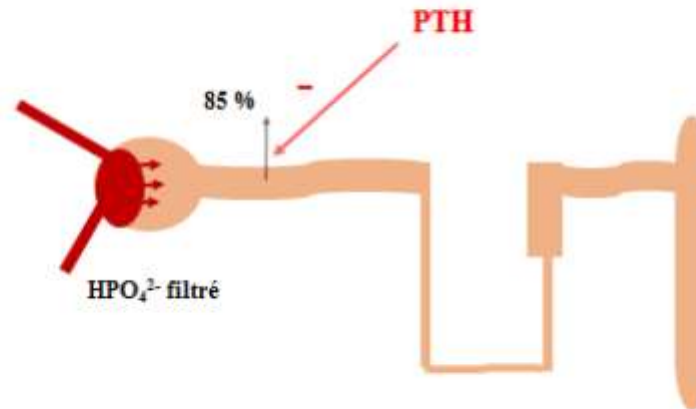


### Schéma de la réabsorption du $\text{Ca}^{2+}$ au niveau du TCD du tubule rénal

La PTH favorise en stimulant l'abondance du Transient Receptor Potential Channel Vanilloid subtype 5 (TRPV5) à la membrane apicale et celle de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX1) à la membrane basolatérale.



## Actions de la PTH sur le rein



Représentation Schématique la réabsorption du phosphate au niveau du tubule rénal

## Actions de la PTH sur le rein

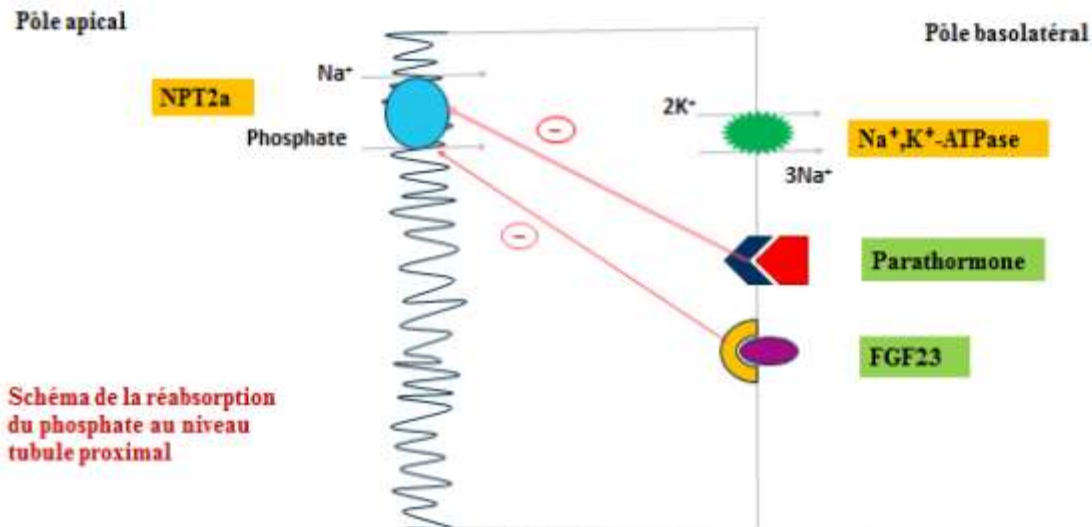


Schéma de la réabsorption du phosphate au niveau tubule proximal

La PTH diminue la réabsorption du phosphate au niveau du tubule proximal en induisant l'internalisation suivie de la dégradation lysosomiale du Cotransport  $\text{Na}^+/\text{HPO}_4^{2-}$  de type IIa ( $\text{NPT2a}$ ). Un autre facteur circulant a un effet phosphaturiant majeur: le fibroblast growth factor 23 (FGF23). Il est produit majoritairement par l'os et son site d'action est essentiellement rénal: inhibition de l'adressage à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales des  $\text{NPT2a}$  et  $\text{NPT2c}$ .

# IV-Régulation hormonale

## A-Parathormone(PTH)

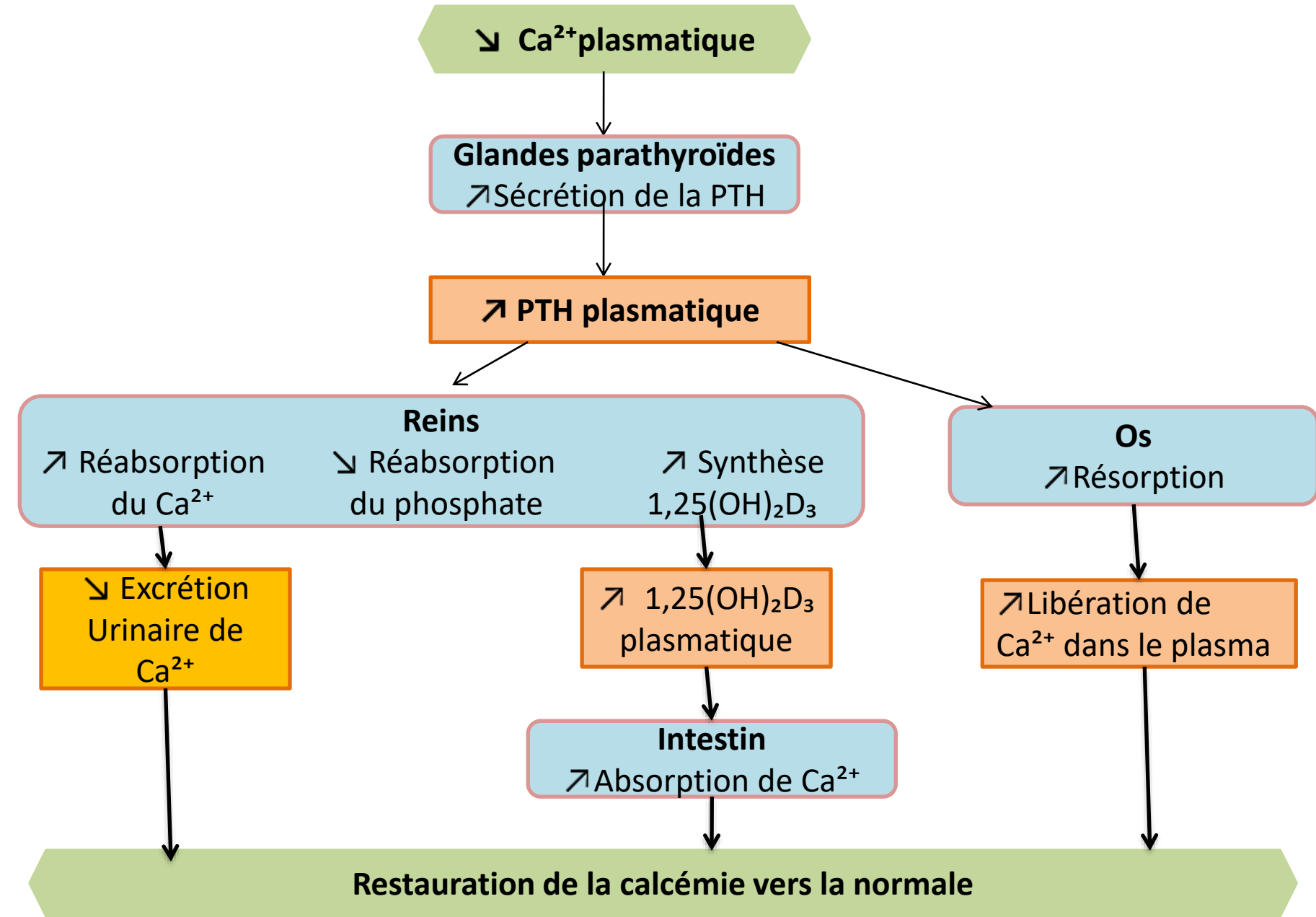
### -c-Actions

#### 3-Actions sur le tube digestif:

La PTH stimule **indirectement** l'absorption intestinale du calcium et du phosphate en activant la dernière étape de la formation de la vit D biologiquement active.



# Actions de la PTH



# IV-Régulation hormonale

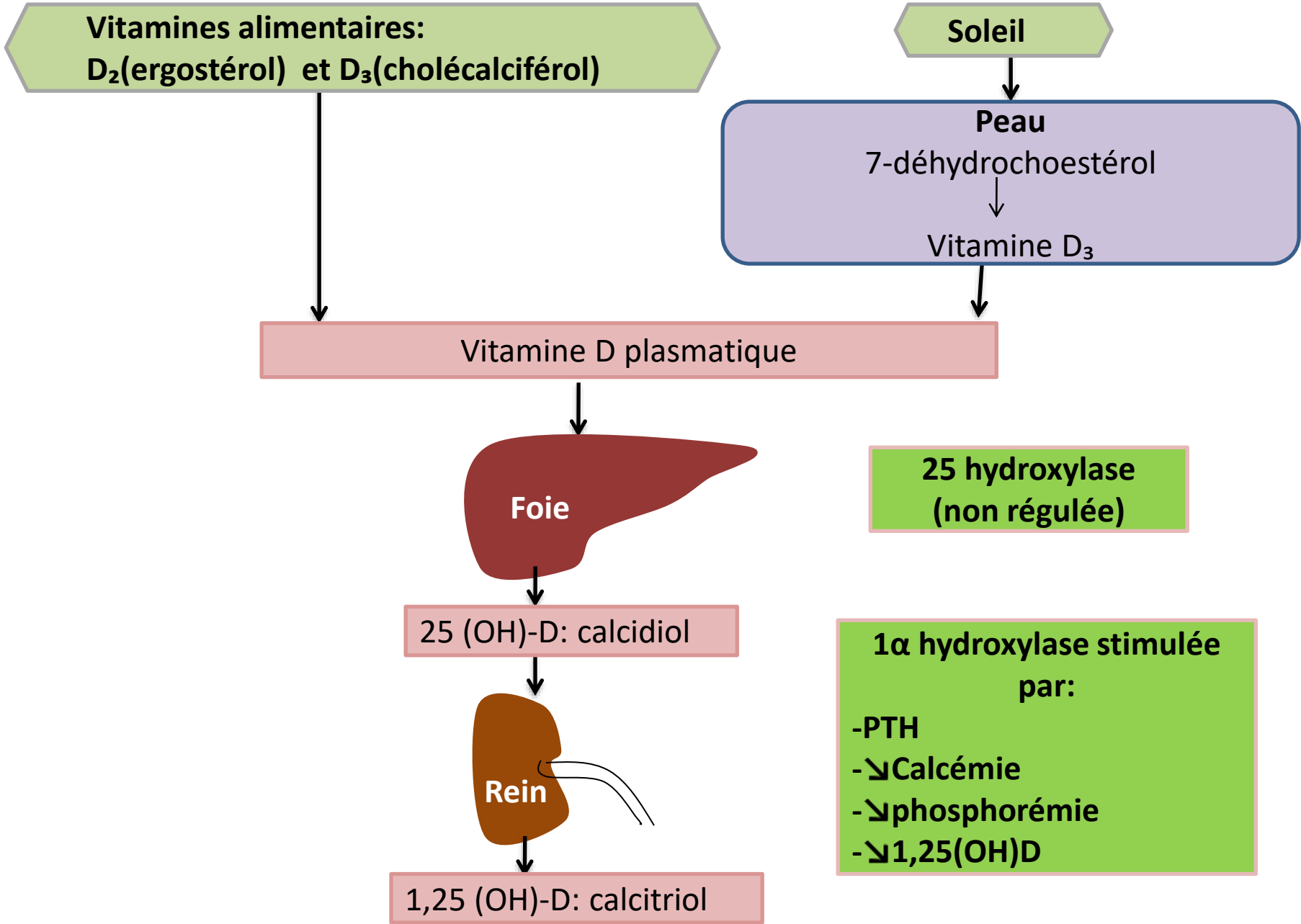
## B-Vitamine D

### -a-Métabolisme

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui peut être synthétisée dans la peau(2/3 des besoins) sous l'action du soleil ou apportée par l'alimentation: (1/3 des besoins): poissons gras, œufs, beurre, céréales, champignons,...

Les apports nutritionnels en vitamine D sont de 5µg/j (200UI).

# Métabolisme de la vitamine D



# IV-Régulation hormonale

## B-Vitamine D

### -b-Actions

1- Maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate: le rôle le plus important (et le mieux connu) de la  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$  permettant ainsi un environnement phosphocalcique favorable à la minéralisation osseuse.

## Actions de la vitamine D

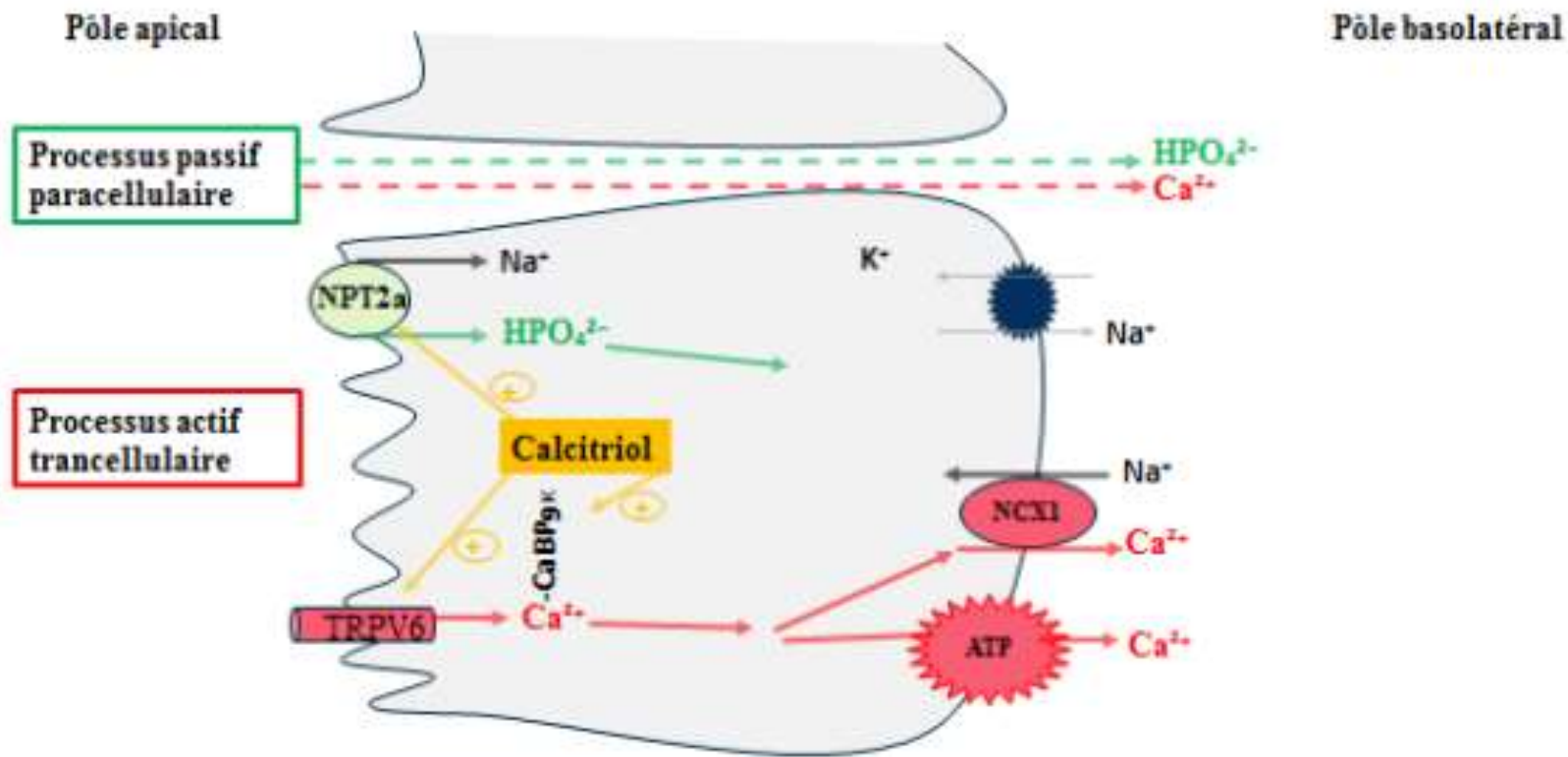


Schéma de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate

# IV-Régulation hormonale

## B-Vitamine D

### -b-Actions

2-Autres actions: actions « non phosphocalciques »

Il s'agit d'un rôle protecteur contre certains(es):

- cancers;
- maladies auto-immunes;
- infections;
- pathologies cardiovasculaires.

La vitamine D participe aussi au bon fonctionnement des muscles.

# IV-Régulation hormonale

## C-Calcitonine

La calcitonine est un peptide de 32aa sécrété par les cellules C parafolliculaires de la glande thyroïde qui représentent 2% de l'ensemble des cellules thyroïdiennes.

Elle a une action hypocalcémiante en diminuant la résorption osseuse. Son action est directe et la calcitonine inhibe l'activité des ostéoclastes in vitro. Elle augmente aussi l'excrétion de calcium dans l'urine. Sa sécrétion est stimulée par une élévation de la calcémie.

# IV-Régulation hormonale

## C-Calcitonine

- Le rôle physiologique exact de la calcitonine n'est pas encore établi.
- Après une thyroïdectomie totale, la densité osseuse et la concentration plasmatique de Ca sont normales tant que les glandes parathyroïdes sont intactes.
- Par ailleurs, les patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde présentent un niveau très élevé de calcitonine circulante mais aucun symptôme directement attribuable à l'hormone et leurs os sont normaux.



# IV-Régulation hormonale

## D-Autres hormones

Si la PTH et la vitamine D jouent un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, d'autres hormones ont aussi des effets importants, essentiellement sur la structure de l'os, comme en témoignent les conséquences de leurs déficits ou de leurs sécrétions en excès à certaines périodes de la vie.

### 1-Stéroïdes sexuels

- La diminution des œstrogènes à la ménopause est associé à une perte du capital osseux, qui peut être ralentie par l'administration d'œstrogènes. Les œstrogènes empêchent l'ostéoporose en inhibant les effets stimulateurs de certaines cytokines sur les ostéoclastes.
- Les androgènes ont aussi une action anabolisante sur l'os.

# **IV-Régulation hormonale**

## **D-Autres hormones**

### **2- GH et IGF-I**

La GH stimule l'absorption intestinale du calcium.

La GH stimule la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et leur production d'IGF-I. Celui-ci, produit par le foie et les os, stimule la formation de l'os, en accélérant la prolifération des précurseurs des ostéoblastes et en augmentant la synthèse du collagène de type I.

### **3- Hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la résorption osseuse.

### **4- Glucocorticoïdes**

Sécrétés ou administrés en excès, les glucocorticoïdes ont une action catabolique. Ils augmentent la résorption osseuse et diminuent la formation osseuse.

### **5- Insuline**

Elle accroît la formation des os et il y a une perte osseuse significative dans le cas de diabète non traité.

## IV-Dysfonctions

- Le maintien de l'homéostasie phosphocalcique est vital et peut se faire aux dépens du squelette.
- Une altération du métabolisme phosphocalcique peut ainsi avoir des répercussions importantes sur la masse osseuse.

# IV-Dysfonctions

## A-Hypercalcémie

- La cause la plus fréquente est l'**hyperparathyroïdie primaire**: tumeur bénigne(adénome) de l'une des quatre glandes parathyroïdes. En conséquence sécrétion excessive de PTH(augmentation de la résorption osseuse de Ca, augmentation de la réabsorption rénale de Ca et de la production de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ )
- **Certains cancers** → hypercalcémie néoplasique due à la libération d'une molécule chimiquement proche de la PTH(peptide apparenté à la PTH)
- **Consommation excessive de la vitamine D.**

# IV-Dysfonctions

## B-Hypocalcémie

- **Hypoparathyroïdie primaire:** une cause fréquente est l'ablation des glandes parathyroïdes(ablation de la thyroïde):
  - la PTH est abaissée  $\rightarrow \searrow$  de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ;
  - diminution de la résorption osseuse.
- **Pseudo-hypoparathyroïdie:** résistance à la PTH dans les tissus cibles(concentration de PTH normale)

## IV-Dysfonctions

**C-Déficit profond en vit D:** rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte caractérisées par un défaut de minéralisation de la matrice osseuse; les os perdent leur solidité et se fracturant facilement.

- **D-Ostéoporose:** Dans l'ostéoporose, il y a une perte à la fois de la matrice et des minéraux du fait du déséquilibre entre résorption et formation osseuses.
- Il en résulte une baisse de la masse et de la résistance osseuses qui augmente l'incidence des fractures.

# IV-Dysfonctions

- **D-Ostéoporose**
- Elle est fréquente chez la personne âgée. La masse osseuse diminue inexorablement avec l'âge, mais l'ostéoporose est plus fréquente chez la femme que chez l'homme pour plusieurs raisons:
  - la masse osseuse initiale est moindre chez la femme;
  - la perte qui survient avec l'âge est plus rapide, notamment après la ménopause (la stimulation œstrogénique sur la formation osseuse disparaît).



# V-Conclusion

A côté de leur rôle majeur dans la minéralisation osseuse, le calcium et le phosphore ont de multiples fonctions dans l'organisme. Bien qu'étroitement régulées, les concentrations sériques de phosphate varient au cours de la vie en fonction des besoins. En revanche la calcémie ionisée est maintenue dans une fourchette très étroite de valeurs grâce à l'action de la PTH, de la  $1,25(\text{OH})_2\text{vit D}$ .