

## I- 1/ Rôles

Le calcium  $\text{Ca}^{2+}$  et le phosphate  $(\text{PO}_4)^{3-}$  sont les constituants minéraux majoritaires de l'os. La très grande majorité du calcium et du phosphore total de l'organisme sert dans la synthèse du squelette. Mais ces deux ions ont aussi des rôles distincts et multiples dans nos cellules. Le calcium: (sous sa forme active ionisée  $\text{Ca}^{2+}$ )

-Rôle dans l'excitabilité neuromusculaire: il permet la libération de neurotransmetteurs et la contraction musculaire. -Il sert aussi de second messenger intracellulaire dans de nombreuses voies de signalisation. -Cofacteur enzymatique: les enzymes de la coagulation sont actives lorsqu'il y a du calcium.

Le phosphate: -C'est un constituant de beaucoup de molécules biologiques indispensables comme l'ATP, les phospholipides, les acides nucléiques.

-Régulation des protéines: elles sont soit activées, soit inactivées, par une phosphorylation réversible d'une Kinase, ou une déphosphorylation d'une phosphatase

-Pouvoir tampon: avec les bicarbonates, les phosphates maintiennent le pH sanguin dans une fourchette étroite [7,35; 7,45] pour éviter acidose et alcalose

2/ Besoins En calcium: Chez l'adulte, les besoins sont de 1g/jour. Pour les enfants, adolescents et personnes âgées, de 1,2g/jour (Les enfants pour constituer leur squelette, et les personnes âgées à cause des pertes de tissu osseux qui nécessitent de le régénérer). Les apports sont essentiellement couverts par les produits laitiers (fromage et lait) les œufs.

En phosphate: Chez l'adulte, les besoins sont de 1g/j, chez l'enfant, femme enceinte ou qui allaite de 1,2 à 1,4g/j Une alimentation normale couvre largement les besoins et les apports sont faits essentiellement par le lait, œufs, viandes et céréales.

## 3/ Répartition dans l'organisme

Le calcium 99% dans les os et 1% dans les cellules La quantité totale de calcium dans l'organisme est de 1kg, c'est quantitativement l'électrolyte le plus important de l'organisme.

Les phosphates 85% dans l'os, 14% dans les cellules et 1% dans le liquide extracellulaire La quantité totale de phosphate dans l'organisme est de 600g. Le pourcentage important de phosphate dans les cellules est dû à sa présence dans de nombreuses molécules organiques.

Les formes:

-Dans l'os, calcium et phosphore forment des cristaux d'hydroxiapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ . Cette association forme la partie minérale de l'os par dépôt sur la trame protéique

-Dans le plasma: Le calcium est présent sous différentes formes: le calcium ionisé (forme active) à 50%, le calcium complexé (citrate) à 10%, et lié aux protéines (albumine qui a plusieurs sites de fixation au calcium non actif) à 40%. La calcémie est la dose de calcium dans le sang, elle est de 2,2 à 2,6 mmol/L (à connaître). C'est une fourchette étroite qui impose une régulation. Pour calculer la calcémie on doit prendre en compte les trois formes, mais il faut faire attention à l'interprétation des résultats car en fonction du taux d'albumine, la calcémie change.

Pour les phosphates, on retrouve deux formes: les phosphates organiques (ATP, phospholipides) et les phosphates inorganiques  $P_i = (PO_4)^{3-}$ . Ce sont les phosphates inorganiques qui permettent de calculer la phosphatémie (ou phosphorémie) qui est de 0,8 à 1,6mmol/L.

La forme libre (=active) est filtrée au niveau du glomérule, c'est le calcium ultrafiltrable. Le calcium lié à l'albumine n'est pas filtré car la molécule est trop grosse, c'est le calcium non ultrafiltrable. Le calcium ionisé plasmatique  $Ca^{2+}$  est la forme libre et filtrable au niveau rénal. C'est aussi cette forme qui est régulée par les hormones et physiologiquement active.

#### 4/ Cycles Du calcium sur 24h

1g de calcium est ingéré par l'alimentation et se retrouve dans le tube digestif. Environ 400mg vont être absorbés par les cellules intestinales et 600mg passent dans les selles. Dans ces 400mg qui rentrent dans la circulation sanguine, une partie (320mg) sert à la synthèse osseuse ou accrétion par les ostéoblastes. Il y a un équilibre: autant de calcium utilisé pour l'accrétion que de calcium récupéré par la résorption. Perpétuel renouvellement et bilan équilibré. Une partie du calcium est éliminée par les urines (400mg), c'est égal à la partie absorbée par le sang. Là encore, il y a un équilibre entre entrée et sortie. Enfin une partie du calcium qui était passée dans le sang retourne dans le tube digestif pour être éliminée dans les selles (160mg)

Le cycle du phosphore sur 24h:

Entrée d'1g par l'alimentation. 700mg sont distribués pour les os, plasma et tissus mous. 300mg sont éliminés dans les selles et 700mg dans les urines. La aussi, il y a un bilan nul entre entrée et sortie

II- L'homéostasie phosphocalcique ; Il y a un rôle fondamental du calcium et du phosphore dans l'organisme donc obligation d'un maintien de leurs concentrations sanguines dans des limites étroites. Leurs métabolismes sont étroitement liés du fait de la grande insolubilité du phosphate tricalcique. En effet, ces deux ions doivent être présents dans des proportions qui permettent la formation de cristaux d'hydroxyapatite et donc de maintenir une bonne minéralisation de l'os. Mais si il y a un excès, ils vont former des cristaux insolubles (phosphates tricalciques) avant d'atteindre l'os. Le contrôle hormonal porte à la fois sur l'entrée intestinale, la sortie rénale et la réserve osseuse. En effet, le squelette est une réserve rapidement mobilisable de calcium et de phosphore. La contrainte est donc que la régulation des entrées et des sorties de calcium et de phosphore permette le maintien de l'homéostasie phosphocalcique mais aussi la minéralisation optimale du squelette.

1/ Les sites de régulation : Il y a 3 sites de régulation: L'intestin (entrée), l'os (réserve mobilisable) et le rein (les sorties)

a) Le tube digestif: absorption

Calcium: L'absorption se fait principalement dans le duodénum et est régulée par la vitamine D3 qui augmente l'absorption. L'absorption augmente si le pH du tube digestif est acide, et diminue en présence de certains aliments qui précipitent le calcium. Cela peut être dû à un excès de phosphates, à la présence trop importante de phytates (céréales complètes) ou d'oxalates (thé, cacao, amandes, haricots verts...) ; Au niveau de la cellule intestinale, il y a 2 mécanismes paracellulaires qui font passer le calcium vers le sang ou vers le tube digestif: Un mécanisme passif non régulé par simple diffusion. Il est minoritaire. Le calcium passe dans le sang majoritairement par des transporteurs, donc par un mécanisme actif régulé par Vit. D : + absorption

Le phosphore est absorbé dans le jéjunum et l'iléon et cette absorption est dépendante de la vitamine D3 mais moins régulée que pour le calcium. Ainsi l'absorption augmente si les apports alimentaires augmentent, il n'y a pas d'arrêt de l'absorption comme avec le calcium

#### b) Le rein: élimination

Le calcium Si la calcémie est normale : 95 % du calcium filtré est réabsorbé. Il y a donc peu de calcium dans l'urine définitive. Si la calcémie est basse : tout est réabsorbé. Si la calcémie est élevée : 50% réabsorbé 50% éliminé. 50% à 60% du calcium est réabsorbé dans le TCP (tube contourné proximal), 20 à 25% dans la branche ascendante de l'anse de Henlé et 10% dans le TCD. C'est au niveau de ce tube contourné distal que se fait la régulation par les hormones: la PTH active la réabsorption alors que la calcitonine la diminue, c'est une hormone hypocalcémiant. Le phosphore 90% des Pi (phosphates inorganiques) filtrés sont réabsorbés mais il existe un TmPi (taux max de réabsorption): c'est à dire qu'au delà d'un seuil de réabsorption, l'excédent part dans les urines. Cela empêche l'hyperphosphorémie

#### c) Rappel sur l'os

L'os a 2 fonctions : une mécanique (le squelette est la charpente du corps) et une métabolique (le squelette est un réservoir de calcium et de phosphore). 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 par des protéines (en particulier du collagène) et des 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.

parathormone (PTH) → HYPERCALCEMIANTE

calcitonine → inhibe la réabsorption rénale  $Ca^{2+}$  →HYPOCALCEMIANTE

## 2/ Les hormones régulatrices

### a) La parathormone (PTH)

Synthétisée par les glandes parathyroïdes (il en existe 4) sur le coté de la glande thyroïde. La glande parathyroïde synthétise un précurseur, le pré-pro-PTH (115 acides aminés), puis il y a un clivage N-ter qui donne la pro-PTH (90 acides aminés). Cette pro-PTH est libérée dans le sang sous forme d'un clivage aminoterminal: la PTH non active (84 aa). Il y a enfin une protéolyse dans le foie et le rein, et enfin une libération d'un fragment NTer qui donne la PTH active (34aa) Cette PTH active a une demi vie très faible donc il n'est pas possible de mesurer son taux. On mesure donc le taux de PTH à 84 acides aminés.

Rôles de la PTH: Lorsqu'il y a une baisse de concentration en calcium, cela active la sécrétion de PTH. Mais elle n'a pas d'action directe sur l'absorption, elle active la vitamine D qui elle agit sur le tube digestif. Par contre, elle agit directement sur l'os en activant ostéoclaste, et donc en augmentant la résorption osseuse. L'os libère du calcium dans le sang. La PTH a donc un effet hypercalcémiant mais au détriment de l'os. Au niveau rénal, elle favorise la réabsorption de calcium alors qu'elle diminue celle du phosphate. PTH

## Rôles de la PTH :HYPERCALCEMIANTE HYPOPHOSPHOREMIANTE

b) La calcitonine :C'est une hormone peptidique de 32 AA. Elle est synthétisée sous forme de pro-hormone par les cellules C de la thyroïde (cellules parafolliculaires). Rôles de la calcitonine: Elle est sécrétée en réponse à une hypercalcémie, mais n'a pas d'action directe sur le tube digestif et l'absorption. Par contre, elle diminue la résorption ostéoclastique et la réabsorption du calcium par le rein. La calcitonine est donc une hormone hypocalcémiante, et elle a peu de conséquence en pathologie.

c) La vitamine D :Elle a deux origines: l'alimentation et la biosynthèse endogène. Les aliments riches en vitD sont le jaune d'oeuf, le poisson, le lait, l'huile de foie de morue Le cholecalciférol ou vitamine D3 n'est pas la forme active, c'est la première source alimentaire. On peut aussi, par synthèse endogène produire de la vitamine D à partir du cholestérol. Le cholestérol a plusieurs cycles, il va subir une modification pour obtenir le 7- déhydrocholestérol dans la peau. Il va ensuite y avoir une photolyse qui ouvre le 2eme cycle du noyau stérole pour donner le cholécalciférol. Cela nécessite les rayons UV. Donc on a besoin pour la biosynthèse endogène de la vitamine D de l'exposition au soleil. Le cholécalciférol, inactif, doit être métabolisé. Il subit une première hydroxylation (ajout d'un groupe OH sur le Carbone 25) dans le foie par la 25-hydroxylase. Cela donne le 25-OH-D3 inactif. Il y a ensuite une deuxième hydroxylation dans le rein sur le Carbone 1 par la 1 $\alpha$ hydroxylase. Cela donne le Calcitriol actif, ou vitamine D. Cette dernière enzyme est la seule à pouvoir être régulée. La vitamine D3 est d'origine animale, et la D2 ergocalciférol d'origine végétale. En cas d'insuffisance rénale, il va y avoir une diminution d'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase, et donc une diminution de la production de Calcitriol.

Rôles de la vitamine D: la minéralisation osseuse Elle agit au niveau du tube digestif en augmentant l'absorption du calcium et des phosphates grâce aux transporteurs (cf plus haut dans le cours). Sur l'os, elle augmente la résorption ostéoclastique de l'os ancien et favorise aussi la minéralisation osseuse. La vitD est donc bénéfique pour la croissance et le renouvellement des os. Elle n'a pas d'action au niveau des reins. Un déficit en vitamine D chez l'adulte donne une ostéomalcie, et chez l'enfant du rachitisme.

## CALCITRIOL : résorption ostéoclastique de l'os ancien HYPERCALCEMIANTE HYPERPHOSPHOREMIANTE

d) les autres hormones

Oestrogènes: ils augmentent l'absorption intestinale du calcium ainsi que la synthèse protéique et la minéralisation de l'os. Ainsi, lors d'une baisse d'oestrogène pendant de la ménopause, cela peut dans certains cas amener à une ostéoporose post-ménopausique. Cortisol: diminue la minéralisation de l'os et la synthèse protéique de l'os. Dans des cas d'hypercorticisme iatrogène ou syndrome de cushing, on peut avoir des ostéoporoses secondaires car il y a une hypersécrétion de cortisol par les surrénales du à un adénome hypophysaire.

Lors d'une hypocalcémie: il y a une augmentation de la sécrétion de PTH, ce qui favorise la résorption osseuse et donc la libération de calcium et de phosphore. De même elle augmente la réabsorption au niveau du TCD du calcium qui retourne dans le sang. Il y a donc une augmentation de la calcémie. La PTH va activer la 1  $\alpha$  hydroxylase pour permettre la production de vitamine D active. Cette dernière augmente l'absorption intestinale de calcium et phosphore, donc contribue à augmenter la calcémie. La vitamine D va venir inhiber la PTH: c'est un rétrocontrôle négatif. La calcémie qui a augmentée inhibe aussi la PTH.