

5- Régulation du métabolisme phosphocalcique

1. Introduction :

La régulation du métabolisme phosphocalcique se fait à trois niveaux :

- Absorption digestive
- Échanges entre le tissu osseux et le milieu intérieur
- Élimination rénale

A l'aide de trois hormones :

- la PTH (hormone parathyroïdienne)
- le 1,25 dihydroxyvitamine D3 (la calcitriol)
- la calcitonine (hormone thyroïdienne)

2. Rappel :

A- Rôle et effets du calcium

Le calcium est le cinquième élément inorganique par ordre d'abondance de l'organisme. Le calcium ionisé est essentiel pour de multiples processus biologiques intra- et extracellulaires. Le Ca^{2+} représente 2 % (environ 1,3 kg) du poids corporel ; 99% se trouvent dans le squelette, 1% est dissous dans les liquides corporels.

Le Ca^{2+} joue un rôle important dans la régulation des fonctions cellulaires :

- transmission des messages hormonaux (second messenger)
- hémostase : facteur IV de la coagulation
- conduction nerveuse
- couplage électromécanique de la contraction musculaire striée - lisse - cardiaque
- mouvements des spermatozoïdes
- actions sur de nombreux enzymes.

Du fait de ce rôle physiologique majeur et ubiquitaire, la calcémie doit être maintenue de manière très étroite entre des valeurs de 2,2 et 2,6 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

B- Rôle physiologique du phosphore (phosphate) :

Le phosphore P est un sel minéral abondant l'organisme. Il se trouve principalement sous forme de phosphate de calcium, de sodium ou de potassium.

La concentration du phosphate sérique (forme ionisée 80%) à pH 7,4 = 30 mg/ml ; 1 mmol/l.

La concentration intracellulaire est du même ordre (1mmol/l) nécessaire pour le co-transport Na/P. Le phosphore joue de multiples fonctions :

- Constitution du tissu osseux (85%).

- Rôle dans le métabolisme cellulaire
- Rôle tampon intracellulaire et urinaire des phosphates
- Composition des acides nucléiques, phospholipides membranaires
- Source d'énergie chimique (ATP, GTP)/ Stockage et libération d'énergie
- Activation/ désactivation des enzymes et régulation des voies métaboliques

C- les hormones impliquées dans la régulation du métabolisme phosphocalcique :

a- La parathormone

Est une hormone peptidique linéaire de 84 acides aminés. La synthèse et libération de l'PTH est régulée par la $[Ca^{2+}]$ ionisé dans le plasma. Ce Ca^{2+} contrôle l'absorption des acides aminés nécessaires à la synthèse de l'PTH.

Dès une diminution de concentration de Ca^{2+} de 5%, la libération de PTH augmente dans le sang. Si le Ca^{2+} augmente, la PTH diminue.

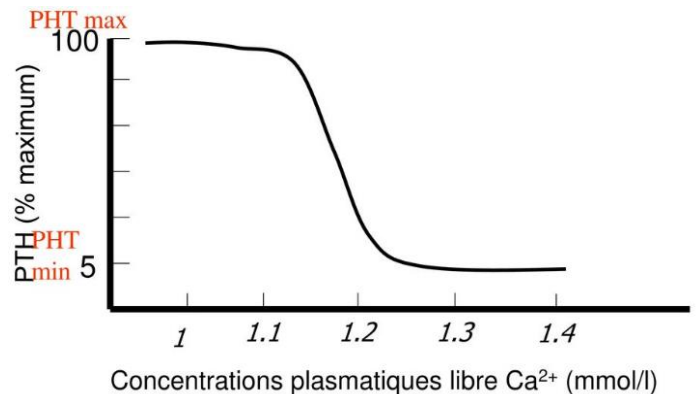


Figure 1: Relation calcium/PTH

De faibles variations de calcémie entraînent de grandes variations de la sécrétion de PTH, permettant ainsi de maintenir la concentration de Ca^{2+} à l'intérieur de valeurs étroites.

Effets physiologiques de la PTH

Sa fonction est de réguler le métabolisme du calcium et du phosphore. Les effets de la PTH tendent tous à élever le taux de la calcémie (préalablement abaissée). *La PTH augmente le nombre et l'activité des ostéoclastes (cellules destructrices du tissu osseux, résorption osseuse = ostéolyse). Il en résulte une dégradation plus poussée de la matrice osseuse, ce qui libère du calcium (Ca^{2+}) et du phosphate (HPO_4^{2-}) dans le sang.*

-La PTH a aussi trois effets sur le **rein** :

a) Elle **augmente** la vitesse à laquelle le rein retire le Ca^{2+} et le magnésium (Mg^{2+}) de l'urine en formation, pour les retourner dans le sang (**réabsorption**);

b) Elle inhibe le transport du HPO_4^{2-} , depuis l'urine jusque dans le sang, afin qu'une plus grande quantité de ce phosphate soit excrétée dans l'urine. Plus de phosphate est éliminé par les reins que les os peuvent en fournir. Dans l'ensemble, le rôle de la PTH dans le sang consiste à **réduire le taux du HPO_4^{2-} et à augmenter les taux de Ca^{2+} et de Mg^{2+}** . En ce qui concerne le taux de Ca^{2+} dans le sang, la PTH et la CT (calcitonine) sont des antagonistes, c'est-à-dire que leurs actions s'opposent ;

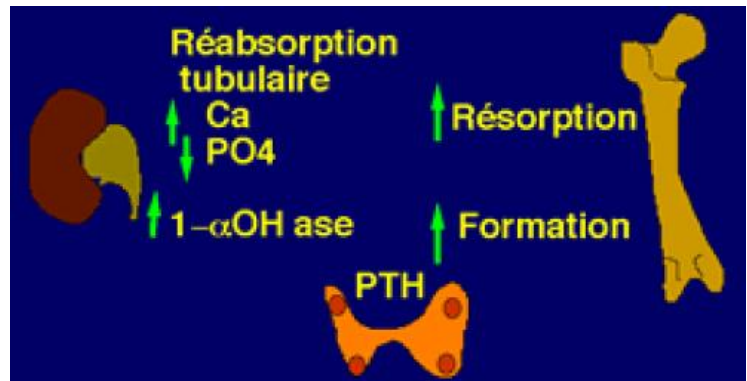


Figure 2 : Actions de la PTH

c) le troisième effet de la PTH sur le rein est de **favoriser la formation de l'hormone calcitriol**, la forme active de la vitamine D. Cette hormone est aussi appelée 1,25-dihydroxy-cholécalciférol ou 1,25-dihydroxy-vitamine D3. Elle augmente le taux d'absorption intestinale du Ca^{2+} , du HPO_4^{2-} et du Mg^{2+} .

b- La vitamine D (calcitriol) ¹:

Il existe deux formes de Vitamine D (n'ont pas d'action directe) : la Vitamine D2 (ergocalciférol) produite par les végétaux et la Vitamine D3 (cholécalférol) animale.

Le précurseur de la vitamine D3 vient de 2 sources.

- L'alimentation assure 20% des besoins quotidiens (surtout poissons de mer gras, absorption dans l'intestin grêle)
- La peau sous l'effet de l'irradiation ultraviolette du rayonnement solaire représente 80% des besoins quotidiens.

Plusieurs organes sont impliqués dans la synthèse de cette hormone lipidique qui est en relation étroite avec les hormones stéroïdiennes. Au niveau de la peau, l'action des rayons UV permet la transformation du 7-déhydrocholestérol (synthétisé dans le foie) en provitamine D puis en cholécalférol (vitamine D3= calciol). Tous ces produits sont liés dans le sang à une protéine de transport : la α -globuline, pour laquelle le calciol a la plus grande affinité. Dans le foie le cholécalférol est transformé en 25-hydroxycholécalférol qui est transformé dans le

¹ Besoins journalier 400 unités ou 10 μg /j pour l'enfant, la moitié pour l'adulte.

rein en une substance active, le 1,25 dihydroxycholécalférol. Cette dernière conversion est sous la dépendance directe de la PTH et des besoins de l'organisme en calcium et en phosphore.

Par contre, il existe un rétrocontrôle négatif du calcitriol sur la sécrétion de la PTH.

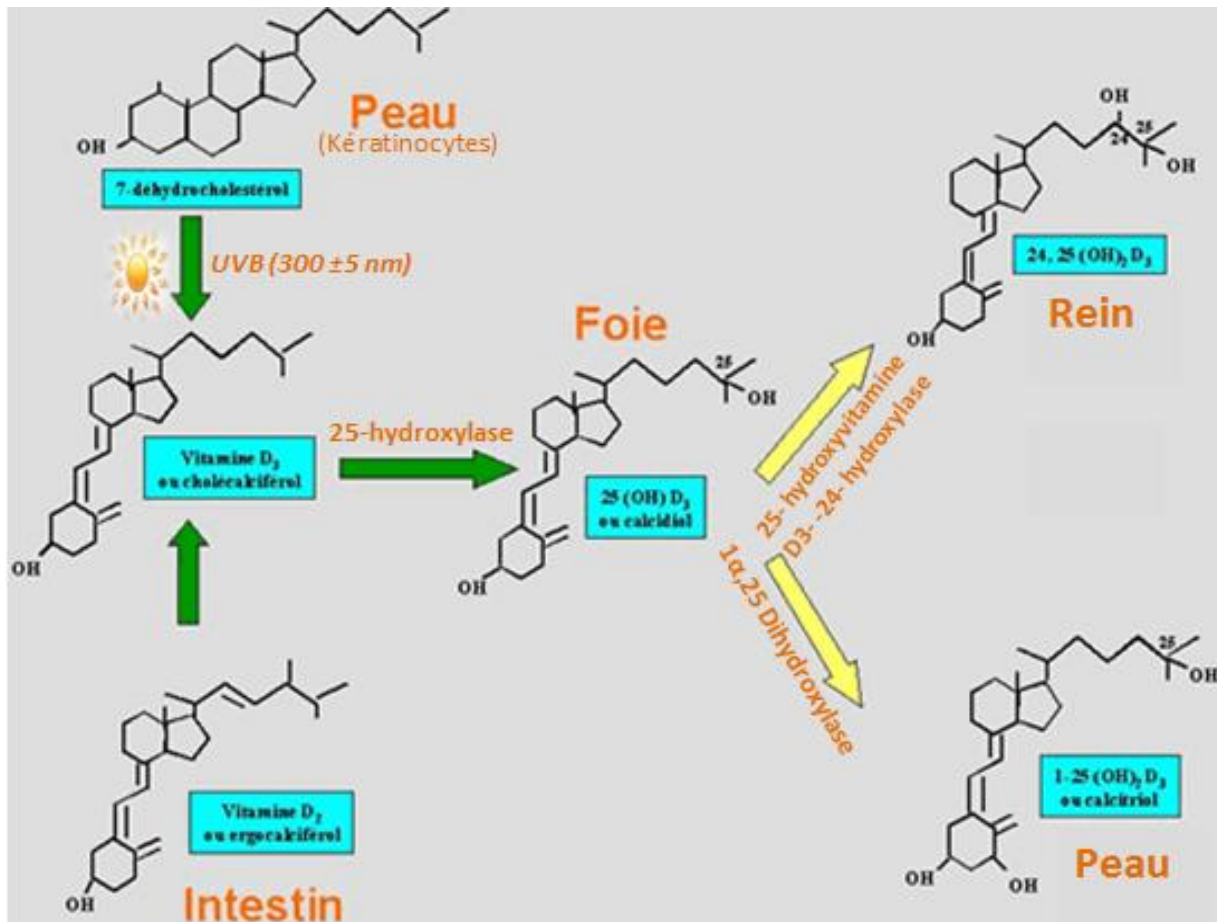


Figure 3: Biosynthèse de la vitamine D

Effet physiologique de la calcitriol

- *Effet du calcitriol sur l'intestin grêle*

Le calcitriol permet une **absorption intestinale accrue** du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Le calcitriol (Vitamine D) est hyperphosphatémiant.

- *Effet du calcitriol sur l'os*

La vitamine D3 active de façon directe la **résorption osseuse** en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.

c- La calcitonine

La calcitonine, découverte en 1962 par Copp, est une hormone polypeptidique de 32 acides aminés avec un pont disulfure intra-chaine. Cette hormone est sécrétée par les cellules C de la glande thyroïde qui sont moins nombreuses que les thyrocytes, Elles sont principalement caractérisées, sous microscope électronique, par la présence dans leur cytoplasme de nombreux grains très denses de calcitonine qui seront ensuite libérés par exocytose.

- Régulation de la sécrétion de la CT:

La TSH (hormone thyroestimulante) ne peut pas réguler la sécrétion de calcitonine par la thyroïde. La calcitonine est régulée directement par le taux de calcium sanguin selon un système de rétroaction négative dans lequel l'hypophyse n'intervient pas; une hypercalcémie entraîne une augmentation de la sécrétion de la calcitonine. La chute de Calcium sérique diminue sa sécrétion. Outre le Ca^{2+} sérique, d'autres hormones, telles que la catécholamine, le glucagon, la gastrine, la CCK (cholécystokinine), stimulent la sécrétion de calcitonine. La somatostatine inhibe sa sécrétion.

- Rôles physiologiques de CT :

En association avec la parathormone et le calcitriol (voire plus loin), la calcitonine maintient l'homéostasie du calcium (Ca^{2+}) et des phosphates (PO_4^{3-} et HPO_4^{2-}) dans le sang. Elle abaisse le taux de calcium et de phosphates du sang en inhibant la dégradation osseuse et en accélérant l'absorption du calcium et des phosphates par les os ; elle y parvient en inhibant l'action des ostéoclastes (cellules destructrices du tissu osseux). En plus, elle augmente l'élimination urinaire du calcium (tubules rénaux).

3. Régulation du métabolisme phosphocalcique :

La sécrétion de PTH provoque la libération de calcium des os en stimulant les ostéoclastes, qui sécrètent des enzymes qui dégradent les os et libèrent du calcium dans le liquide interstitiel. La PTH inhibe également les ostéoblastes, les cellules impliquées dans le dépôt osseux, épargnant ainsi le calcium sanguin. La PTH provoque une réabsorption accrue de calcium (et du magnésium) dans les tubules rénaux à partir du filtrat d'urine. En outre, la PTH initie la production de l'hormone stéroïde calcitriol qui stimule ensuite l'absorption accrue de calcium alimentaire par les intestins. Une boucle de rétroaction négative régule les niveaux de PTH, la hausse des taux de calcium sanguin empêchant la libération ultérieure de la PTH.

- La PTH augmente la calcémie en favorisant son absorption intestinale, sa réabsorption rénale et la décalcification des os.
- La vitamine D, qui accroît l'absorption intestinale du Ca^{2+} et la minéralisation du squelette.
- La calcitonine réagit à l'hypercalcémie. Elle augmente l'excrétion rénale du calcium et l'inclusion du calcium dans le squelette.

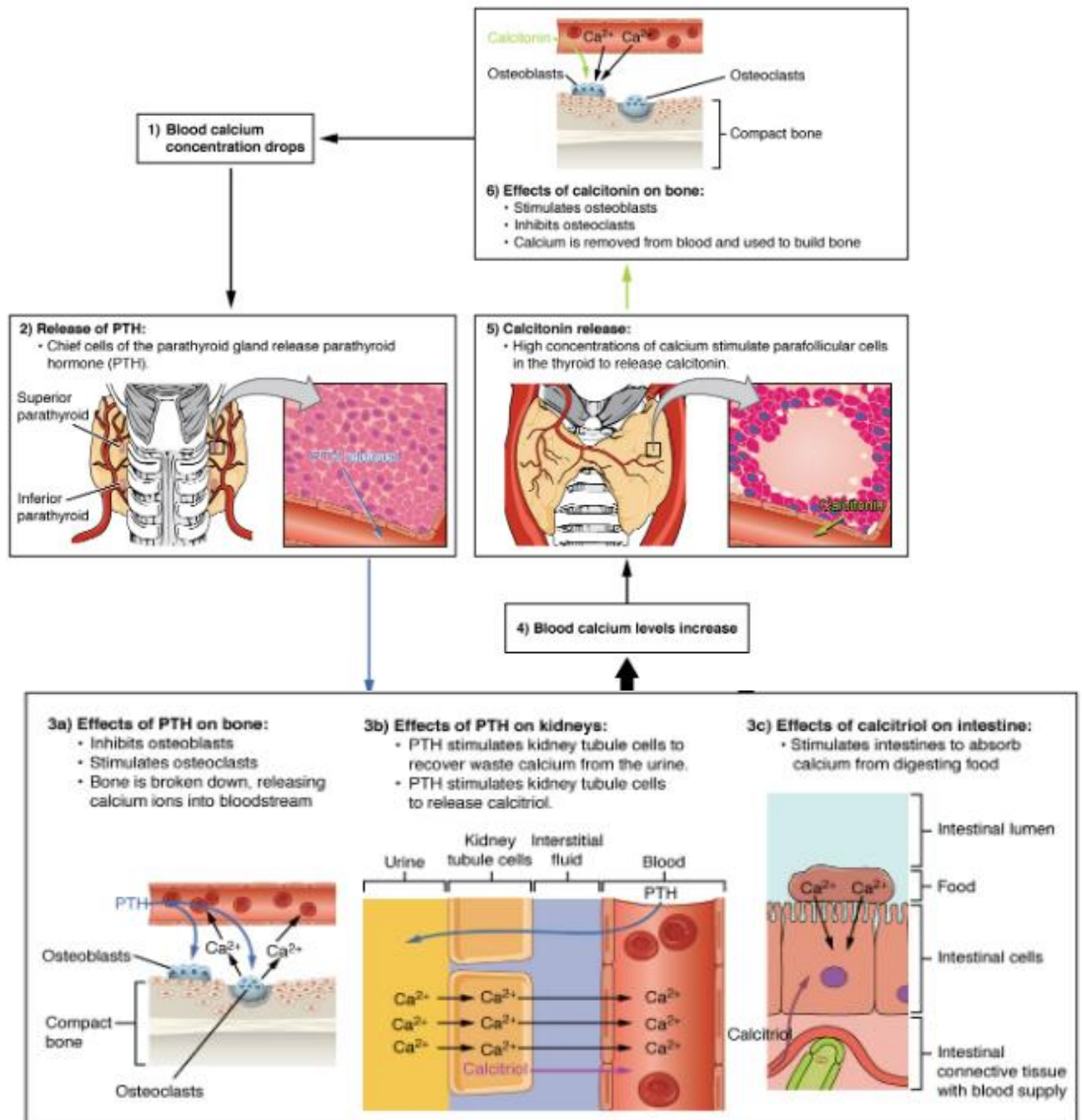


Figure 4: Rôles de l'hormone parathyroïdienne dans le maintien de l'homéostasie calcique dans le sang.