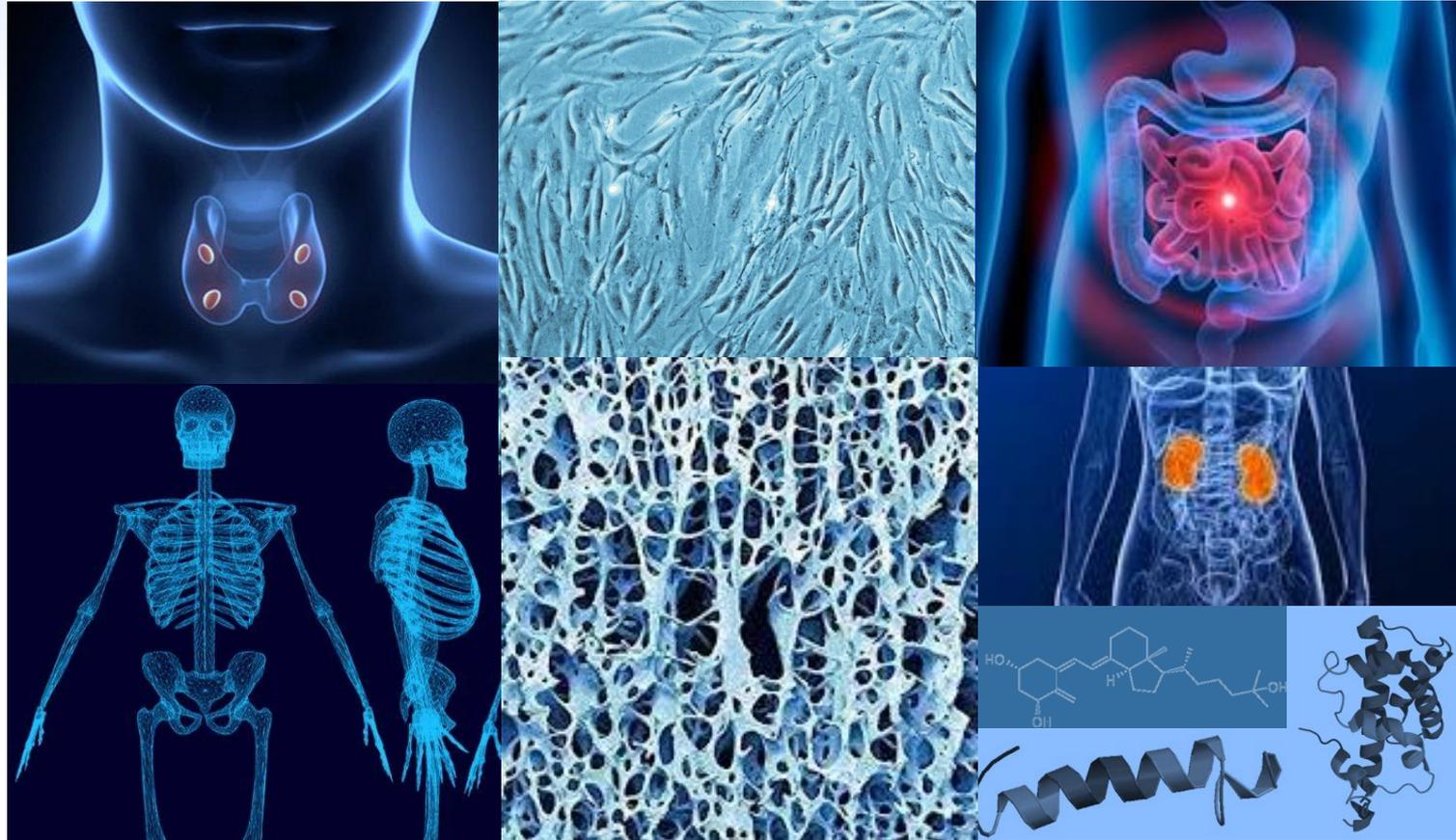


# Homéostasie phospho-calcique



## *Objectifs*

Le calcium et les phosphates sont essentiels pour de nombreuses fonctions intra- et extracellulaires, L'homéostasie phospho-calcique est donc fondamentale. Nous allons décrire les mouvements de calcium et des phosphates qui s'opèrent dans l'intestin grêle, le rein les os. Nous verrons comment trois hormones, la parathormone, la calcitonine, le calcitriol participent au maintien de l'homéostasie phospho-calcique.

# Homéostasie phospho-calcique

## I. Homéostasie phospho-calcique

1. Répartition du  $\text{Ca}^{2+}$  et des phosphates dans l'organisme
2. Rôles du calcium et des phosphates
3. Calcium sérique et cellulaire
4. Répartition du calcium plasmatique
5. Facteurs modifiant la calcémie
6. Phosphore plasmatique

## II. Echanges de calcium et phosphate dans l'organisme

1. Cycle du calcium: « principe des 3 »
2. Echanges de calcium dans l'organisme
3. Principales sources alimentaires de calcium
4. Cycle des phosphates
5. Besoins et principales sources alimentaires de phosphates

## III. Absorption intestinales du calcium et des phosphates

1. Voies transcellulaire et paracellulaire d'absorption intestinale du calcium
2. Influence des apports alimentaires sur l'absorption intestinale du calcium
3. Facteurs influençant l'absorption intestinale du calcium

## IV. Absorption intestinale des phosphates

## V. Elimination urinaire du calcium

## VI. Réabsorption tubulaire du calcium

1. Réabsorption tubulaire du calcium (tubule contourné proximal)
2. Réabsorption tubulaire du calcium (branche ascendante de l'anse de Henlé)
3. Réabsorption tubulaire du calcium (tubule contourné distal)

## VII. Elimination urinaire du phosphate

## VIII. Réabsorption tubulaire du phosphate (tubule contourné proximal)

## IX. Cycle du calcium et des phosphates dans l'os

1. Formation de la masse osseuse (accrétion)
2. Résorption de la masse osseuse ostéoclastique
3. Evolution de la masse osseuse au cours de la vie

# I. Homéostasie phospho-calcique

## 1. Répartition du $\text{Ca}^{2+}$ et des phosphates dans l'organisme

TABLE 2-1. Elements of the Human Body

Element	Symbol	Mass in 70-Kg Human	Comments
<i>Organic matter and water</i>			
Oxygen	O	45.5 kg	Found in organic chemicals and water
Carbon	C	12.6 kg	Found in organic chemicals
Hydrogen	H	7.0 kg	Found in organic chemicals and water
Nitrogen	N	2.1 kg	Found in nucleic acids and amino acids
Phosphorous	P	0.7 kg	Found in nucleic acids and many metabolites; constituent of bones and teeth
Sulfur	S	0.175 kg	Found in proteins and connective tissue
<i>Abundant minerals</i>			
Calcium	Ca	1050 g	Constituent of bones and teeth; intracellular second messenger; triggers exocytosis and muscle contraction
Potassium	K	245 g	Principal intracellular cation; obligatory loss of 40 mEq/d in urine
Sodium	Na	105 g	Principal extracellular cation
Chloride	Cl	105 g	Major extracellular anion; activates amylase
Magnesium	Mg	35 g	Cosubstrate for ATP and other nucleotide reactants; a calcium antagonist
Fluoride	F	8 g	Increases hardness of bones and teeth; excess produces dental fluorosis
<i>Trace minerals</i>			
Iron	Fe	3000 mg	Found in hemoglobin, myoglobin, cytochromes, iron-sulfur proteins; deficiency leads to a microcytic anemia
Zinc	Zn	2300 mg	Cofactor for carbonic anhydrase, carboxypeptidase, and cytosolic superoxide dismutase
Copper	Cu	100 mg	Component of cytochrome $a,a_3$ and cytosolic superoxide dismutase
Manganese	Mn	20 mg	Cofactor for mitochondrial superoxide dismutase
Cobalt	Co	5 mg	Component of vitamin $\text{B}_{12}$
Molybdenum	Mo	Trace	Component of xanthine dehydrogenase in purine metabolism and aldehyde oxidase in catecholamine metabolism
Iodine	I	Trace	Required for production of thyroid hormones $\text{T}_4$ and $\text{T}_3$ ; hyperthyroidism is treated with radioiodine
Selenium	Se	Trace	Component of glutathione peroxidase.

# Altérations du métabolisme phosphocalcique



Ostéoporose



Rachitisme



Crampes musculaires

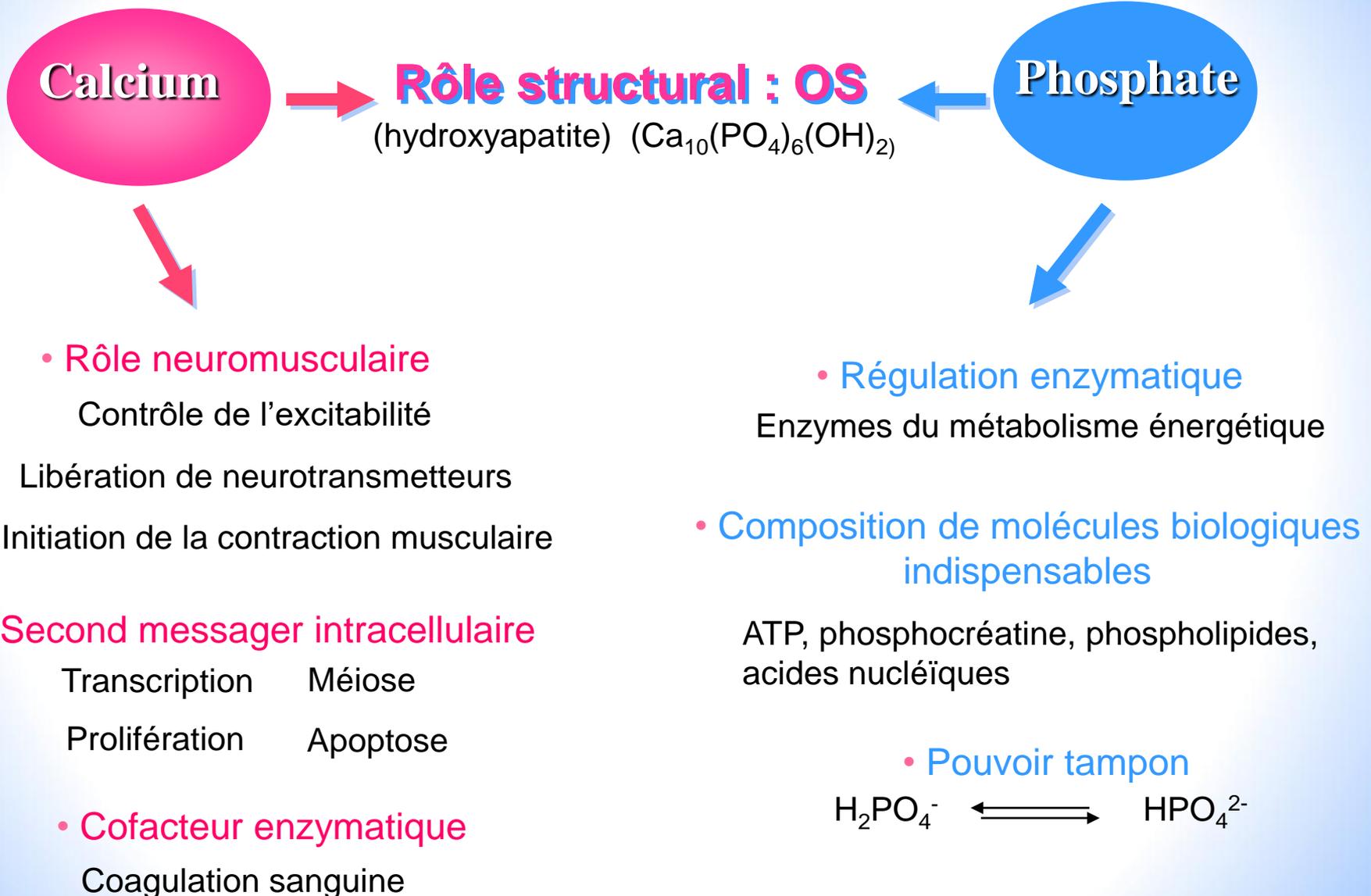


Ostéomalacie

## 2. Rôles du calcium et des phosphates

Calcium (Ca <sup>2+</sup> )	Caractéristiques	Phosphate (HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )
99%	Contenu dans les os	85% (carbapatite=phosphate de Ca <sup>2+</sup> )
1%	Intracellulaire (mitochondries, RE, cytosol)	14% (dans tissus mous) 80 mM intracellulaires
Total= 2.4 mM 1,1-1,3 mM (50% ionisé) 0.20 mM (10% complexé) 1 mM (40% lié au protéine)	plasmatique	Phosphatémie 0.8-1,3 mM
Strictement contrôlée	Variations de la forme ionisée	Variations ± 50%
10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	[extracellulaire]/[intra-cellulaire]	10
Signalisation cellulaire, second messenger Neurotransmission et sécrétion hormonale Formation de la structure tertiaire des protéines Contraction musculaire Coagulation Croissance cellulaire et prolifération	Régulateurs extrêmement important	Enzymes glycolytiques Phosphorylations oxydatives des mitochondries

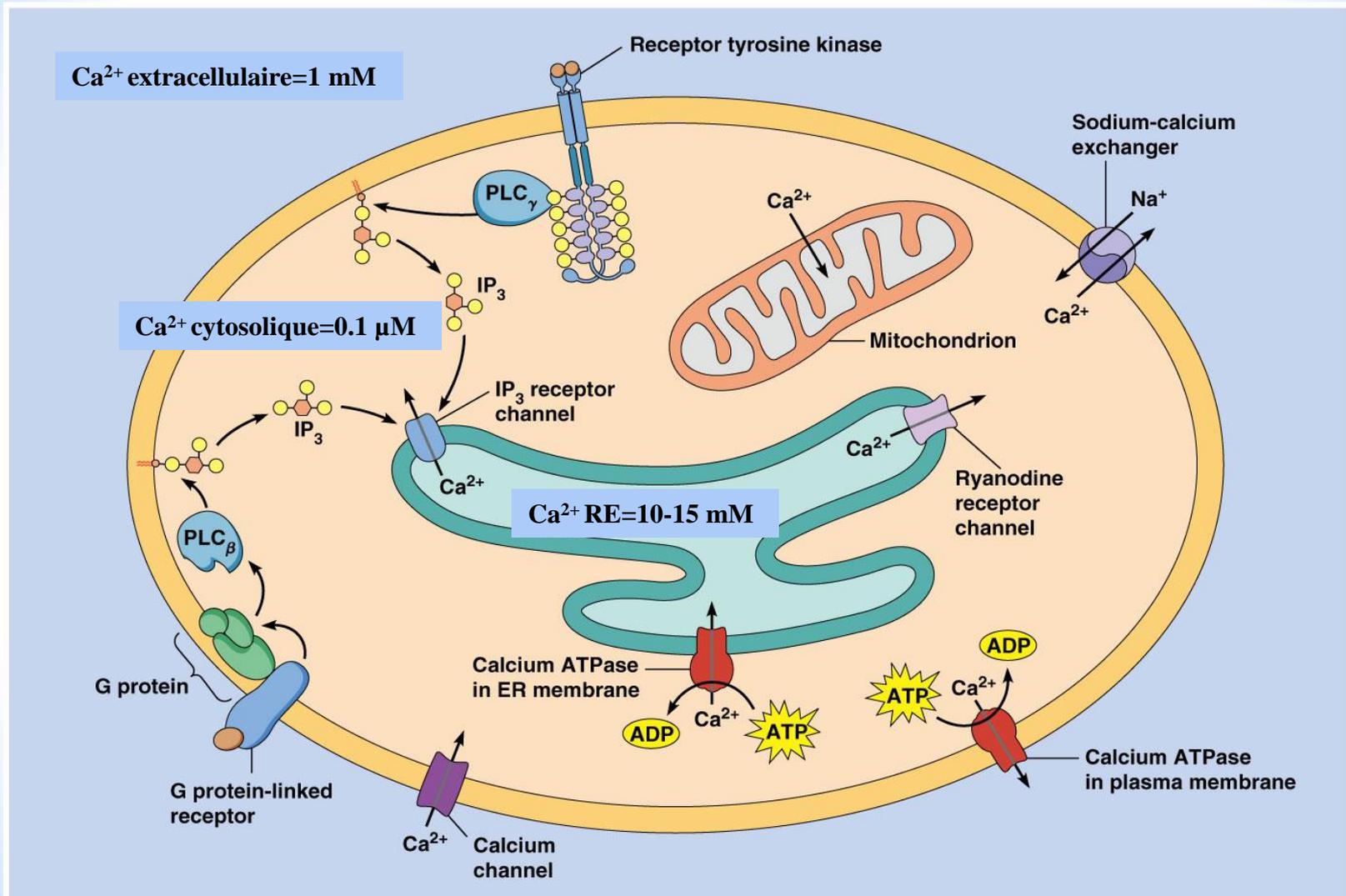
## 2. Rôles du calcium et des phosphates



### 3. Calcium sérique et cellulaire

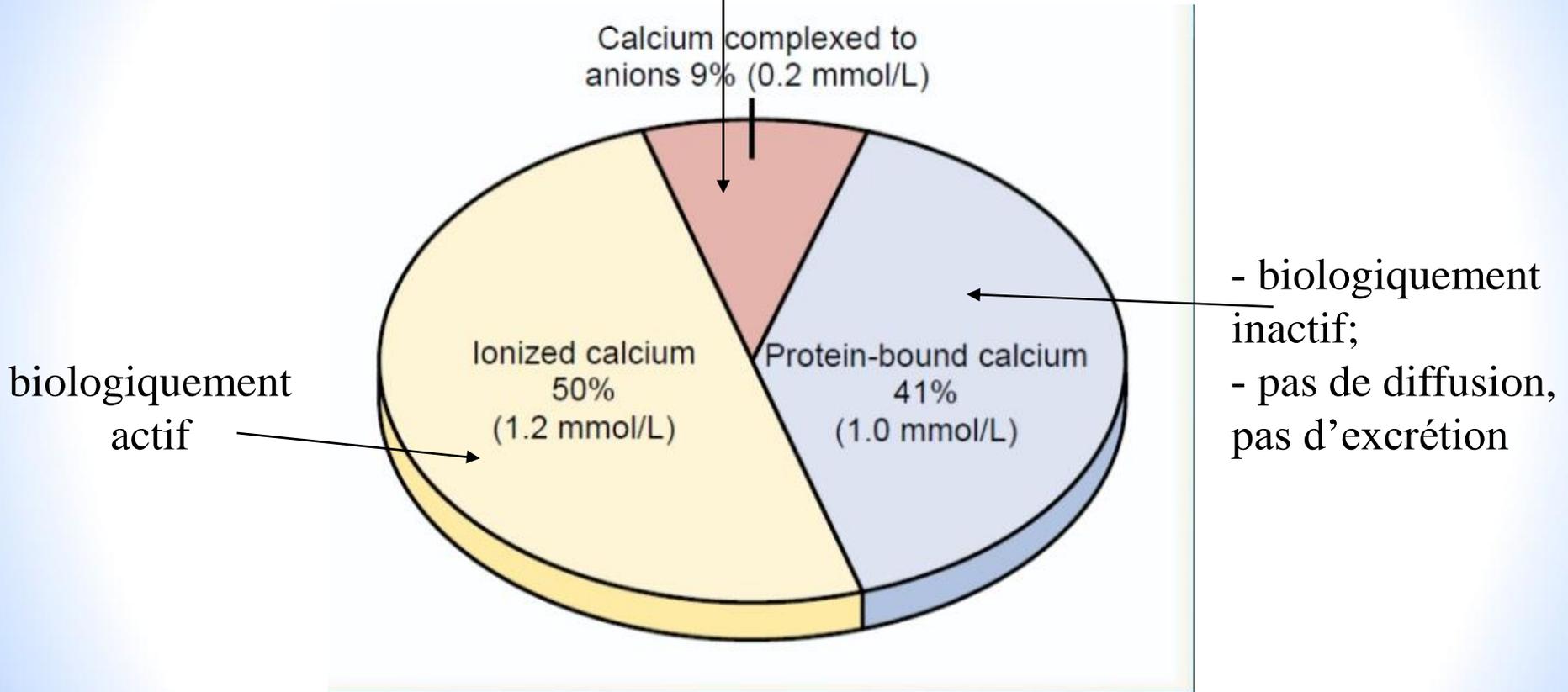
- Concentration plasmatique: Calcium ionisé  $\text{Ca}^{2+} = 1,1 - 1,3 \text{ mM}$ 
  - correspond à la fraction biologiquement active et contrôlée par voie hormonale
- Concentration cytosolique  $\text{Ca}^{2+} \approx 100 \text{ nM}$
- Gradient chimique en faveur entrée  $\text{Ca}^{2+}$  dans cellule via canaux calciques
- $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire (associé membrane mitochondries, RE): libération impliquée dans la transduction de signaux (messenger intracellulaire)

# 3. Calcium sérique et cellulaire



## 4. Répartition du calcium plasmatique

complexes avec des anions (phosphate, bicarbonate, citrate, lactate)



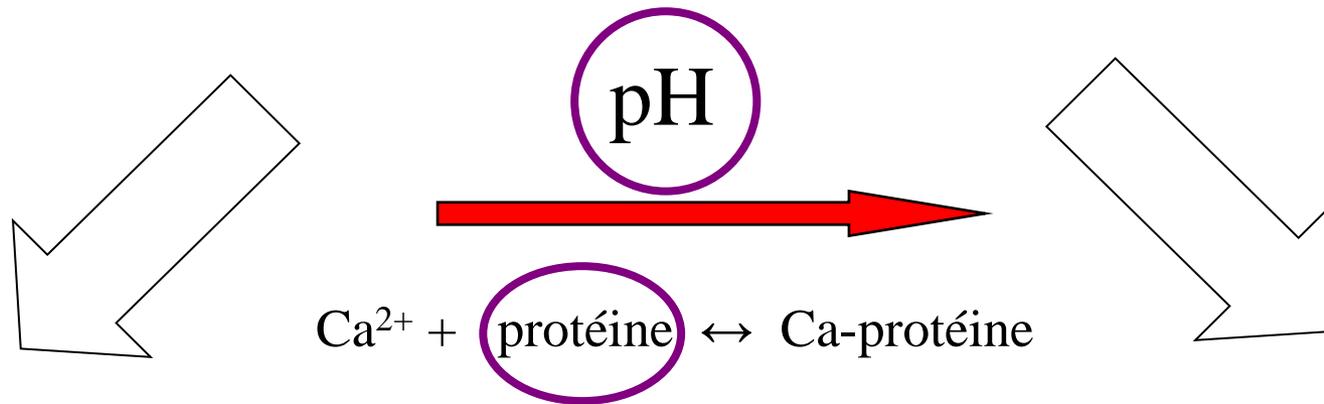
$\text{Ca}^{2+}$  total (2,2-2,6 mM) =  $\text{Ca}^{2+}$  ionisé (1,1-1,3 mM) +  $\text{Ca}^{2+}$  lié aux protéines (0,9-1 mM) + complexes  $\text{Ca}^{2+}$ -anions (0,2-0,3 mM)

# 5. Facteurs modifiant la calcémie:

Protéinémie et pH modifient la  $[Ca^{2+}]$  libre

Concentration totale plasmatique  $\approx 2.4$  mM

## Calcium plasmatique



Calcium diffusible (50%)

**Calcium ionisé (50%)**

**Calcium complexé (sels de bicarbonate, citrate, phosphate, 10%)**

Calcium non diffusible (lié aux protéines plasmatiques) (40%)

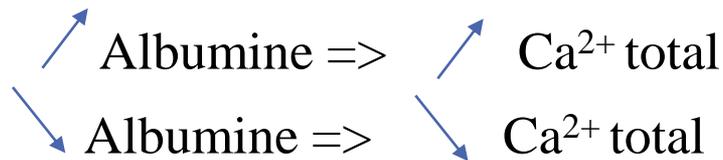
Ca-albumine (80%)

Ca-globulines (20%)

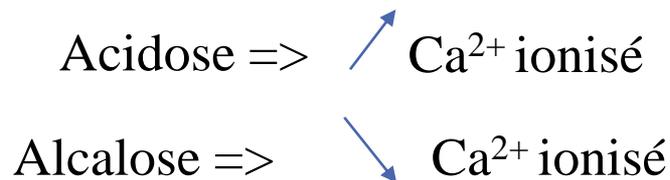
## 5. Facteurs modifiant la calcémie:

Protéinémie et pH modifient la  $[Ca^{2+}]$  libre

=> Variation de  $Ca^{2+}$  total avec albuminémie

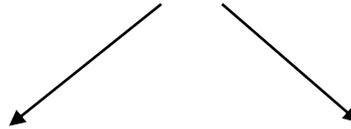


=> Degré d'ionisation des protéines et donc liaison du  $Ca^{2+}$  dépend du pH



## 6. Phosphore plasmatique

- **Phosphore inorganique** (phosphate, Pi)  $\approx 35$  mg/L (1 mM)



$\approx 85-90\%$   
phosphate ionisé ou complexé  
avec des cations  
( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ )

$\approx 10-15\%$   
phosphate lié aux protéines

Modifications de la phosphatémie en fonction des repas  
(insuline et activité transporteurs  $\text{PO}_4/\text{Glc}$ ) et âge

- **Phosphore organique** (phospholipides, esters)  $\approx 85$  mg/L

# II. Echanges de calcium et phosphate dans l'organisme

## Importance de l'homéostasie phosphocalcique

- Maintien de la concentration sanguine du calcium ionisé dans des **limites étroites**
- Leurs métabolismes sont étroitement liés du fait de la grande **insolubilité du phosphate tricalcique**
- contrôle hormonal qui porte à la fois sur **l'entrée intestinale** et la **sortie rénale**
- **Squelette**: réserve rapidement mobilisable de calcium et de phosphate  
Contrainte: la **régulation des entrées et des sorties de calcium et de phosphore** doit permettre le maintien de l'homéostasie phosphocalcique mais aussi la **minéralisation optimale du squelette**

# 1. Cycle du calcium: « Principe des 3 »

## 3 organes:



**Intestin**

---

à moyen et long terme



**Os**



**Reins**

---

à court terme

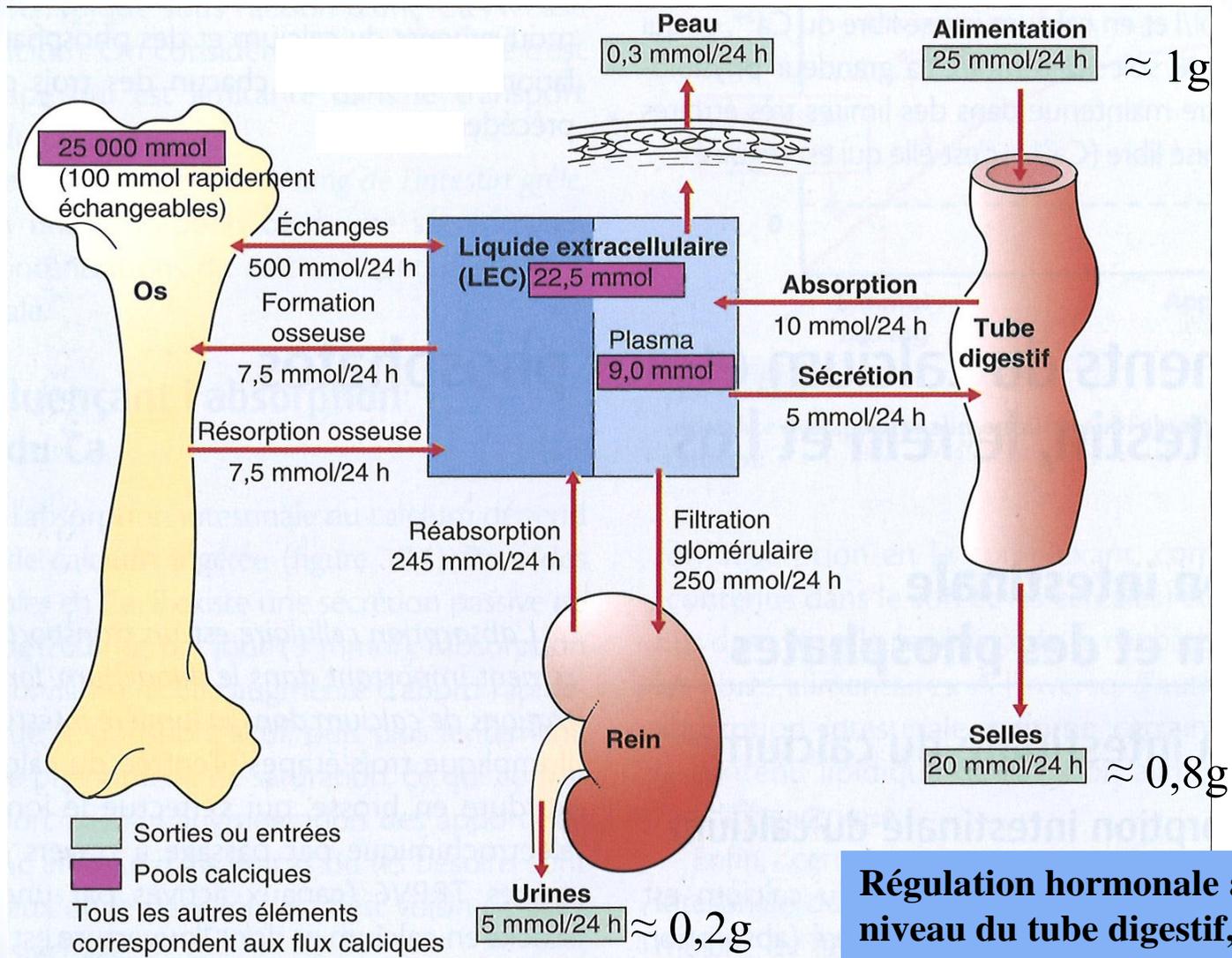
## 3 hormones:

**PTH**

**Calcitriol**

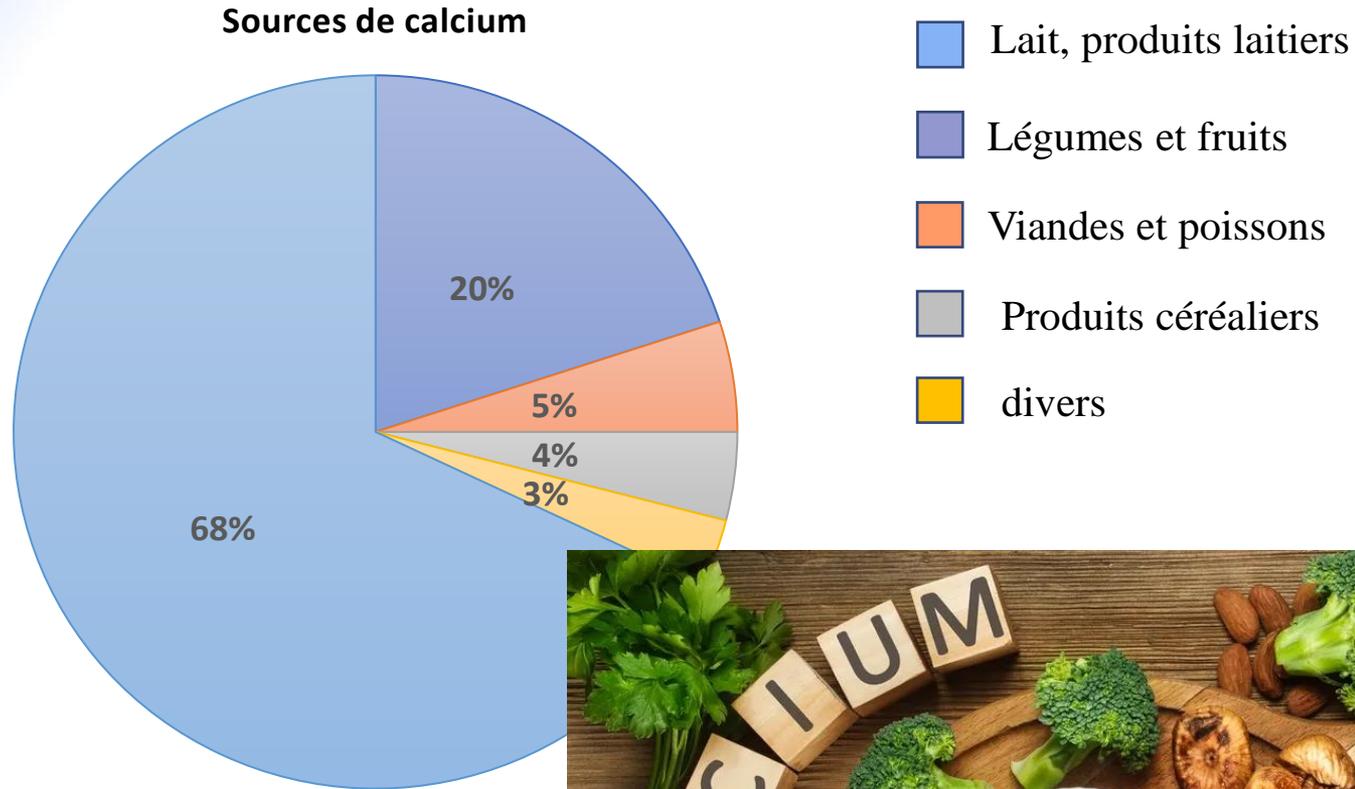
**Calcitonine**

## 2. Echanges de calcium dans l'organisme



**Régulation hormonale au niveau du tube digestif, des reins et des os**

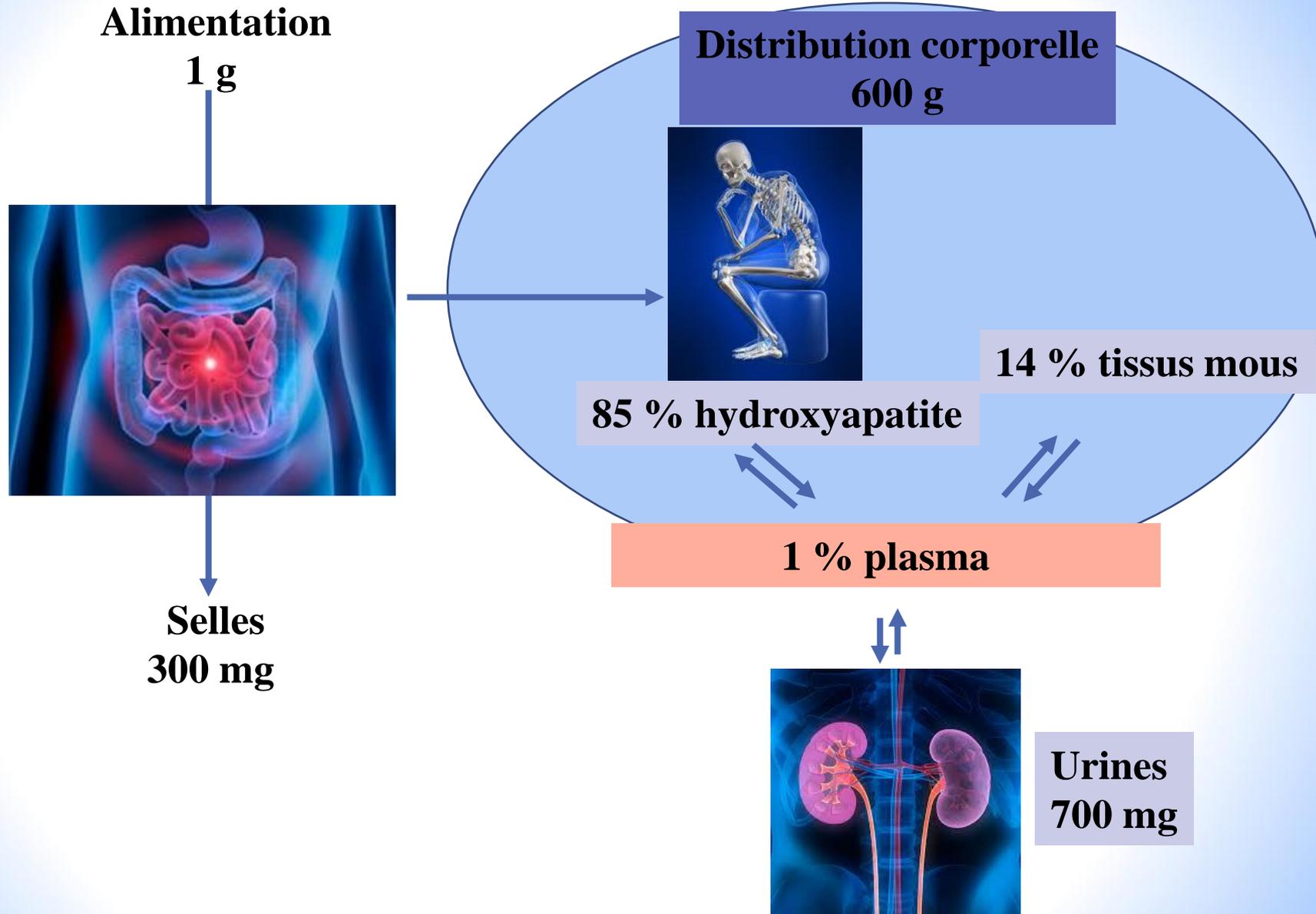
# 3. Principales sources alimentaires de calcium



# Apports nutritionnels recommandés en calcium

Situation physiologique	mg de Ca <sup>2+</sup> /jour
Enfants (4-9 ans)	800
adolescents	1200
<b>adultes</b>	<b>900</b>
Femmes > 55 ans	1200
Hommes > 65 ans	1200
Grossesse/allaitement	1000

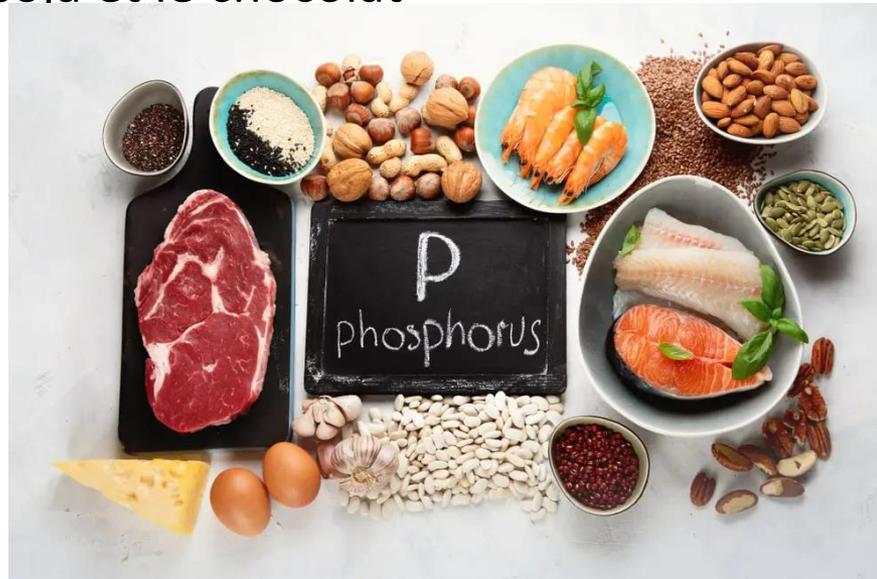
# 4. Cycle des phosphates



Régulation hormonale au niveau du tube digestif, des reins et des os

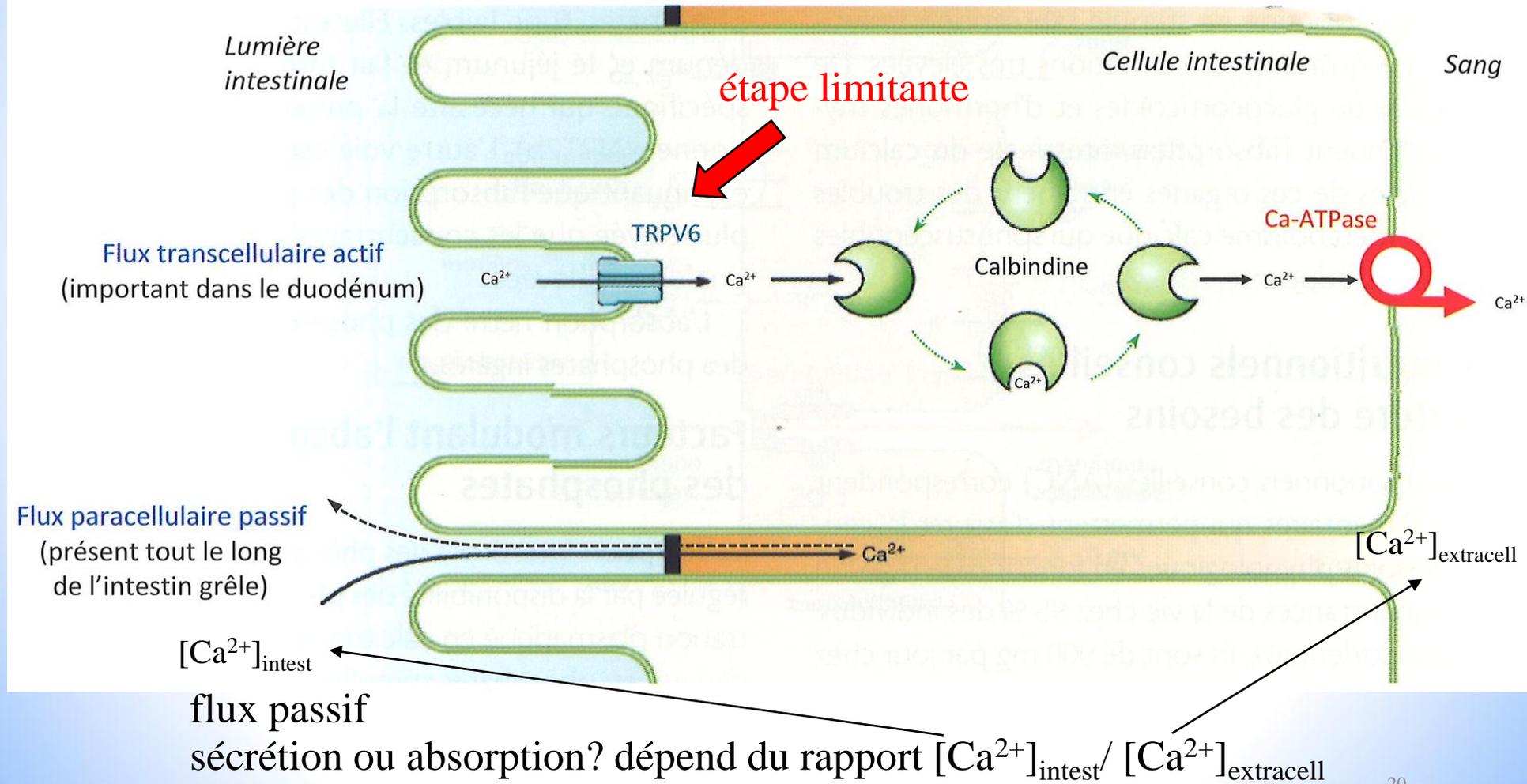
# 5. Besoins et principales sources alimentaires de phosphates

- Apports moyens variables de 800 à 2000 mg
- Besoins: 250 mg/j
- Augmentation des besoins : croissance, grossesse, lactation
- Sources: viande et poisson mais aussi dans les produits laitiers, les fruits oléagineux (noix, amande, noisette), les légumineuses (haricots et lentilles), les germes de soia et le chocolat

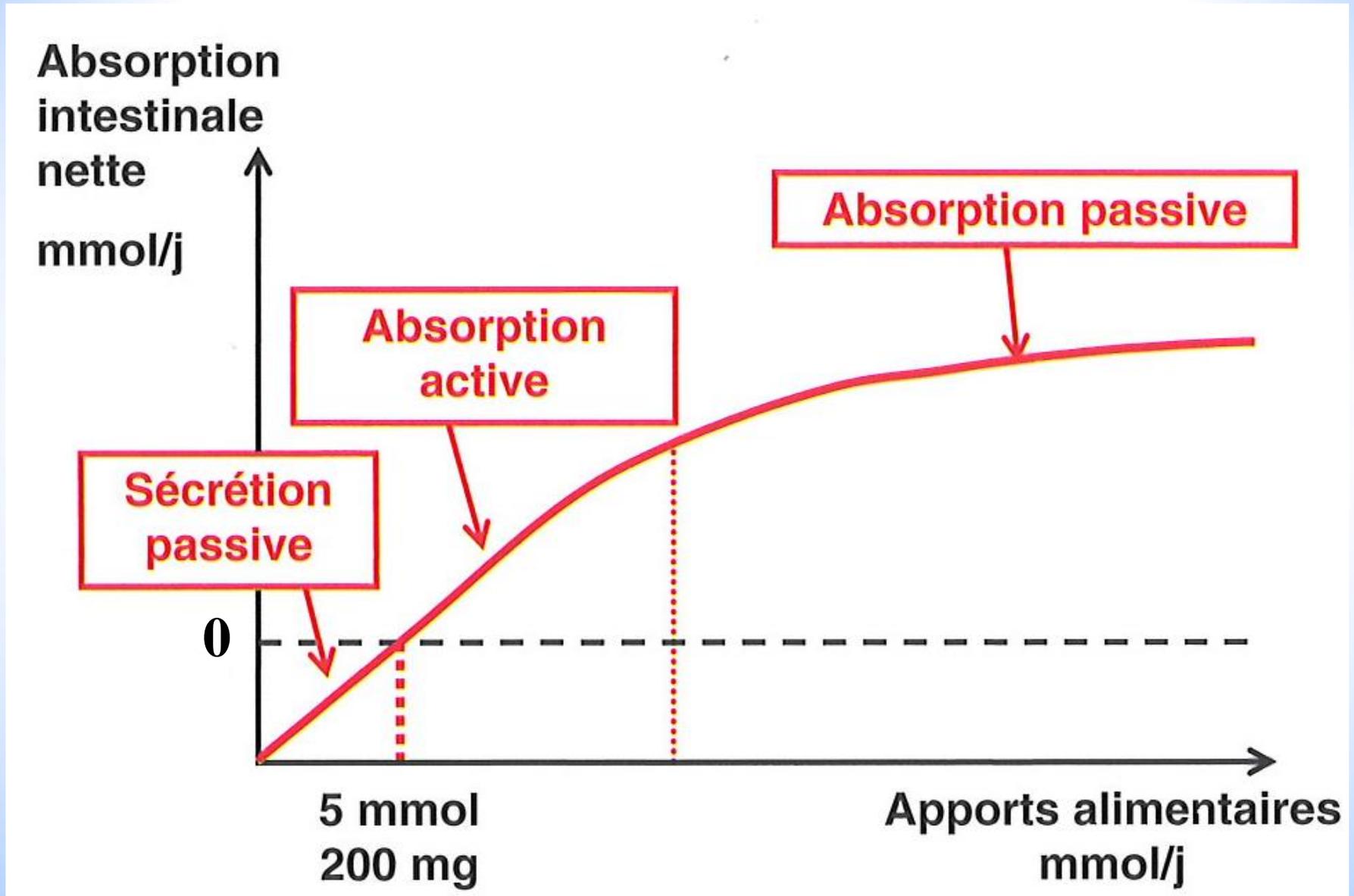


# III. Absorption intestinales du calcium et des phosphates

## 1. Voies transcellulaire et paracellulaire d'absorption intestinale du calcium



## 2. Influence des apports alimentaires sur l'absorption intestinale du calcium



### 3. Facteurs influençant l'absorption intestinale du calcium

#### **Facteurs diminuant son absorption:**

##### ➤ **Substances qui complexent le calcium**

-les phytates (contenus dans le son, les céréales), l'oxalate (contenu dans l'oseille, la rhubarbe, les noix et les fibres alimentaires)

#### **Facteurs stimulant son absorption:**

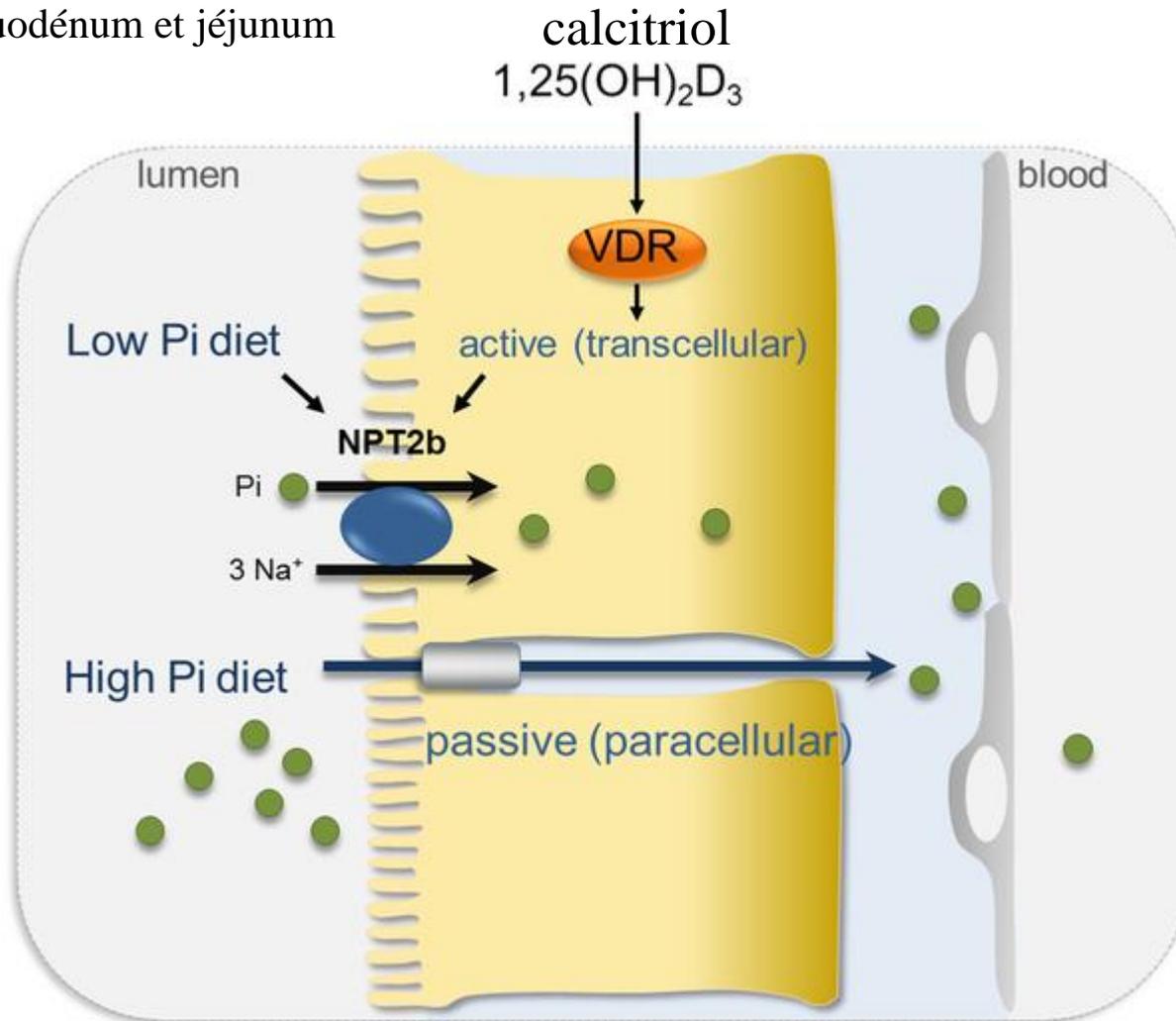
-Certains acides aminés, les lipides de l'alimentation, l'acidité gastrique

#### **Régulation hormonale de l'absorption trans-cellulaire:**

- le calcitriol et les œstrogènes la stimulent (ménopause)
- les excès de glucocorticoïdes et de T3, T4 la diminuent

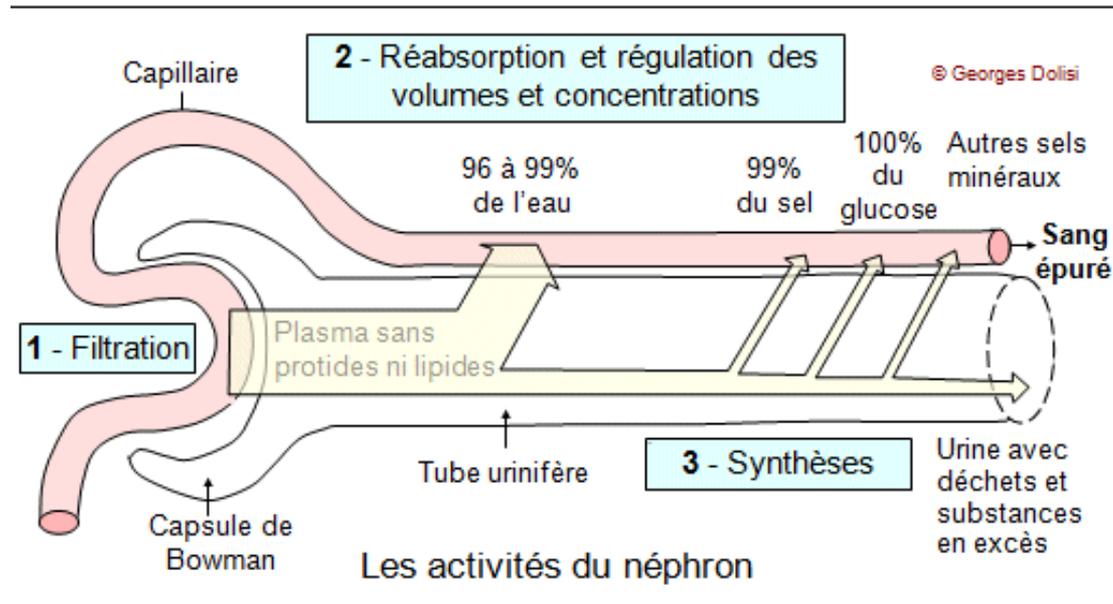
# IV. Absorption intestinale des phosphates

- Les apports alimentaires en phosphates (800-2000mg) sont largement en excès par rapport aux besoins (250 mg)
- Dans le duodénum et jéjunum



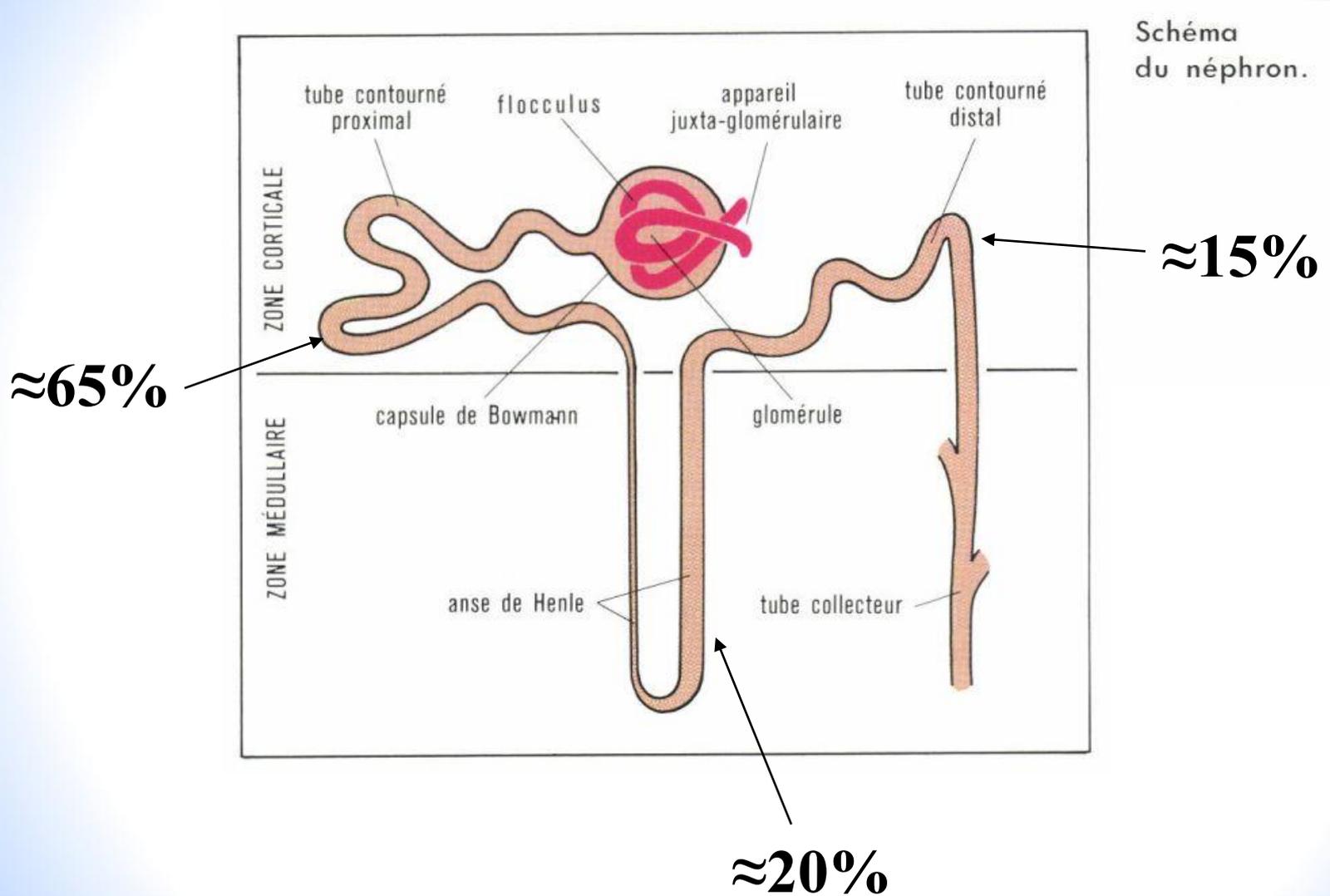
- **L'absorption est régulée par:**
  - 1) disponibilité;**
  - 2) calcitriol**

# V. Elimination urinaire du calcium

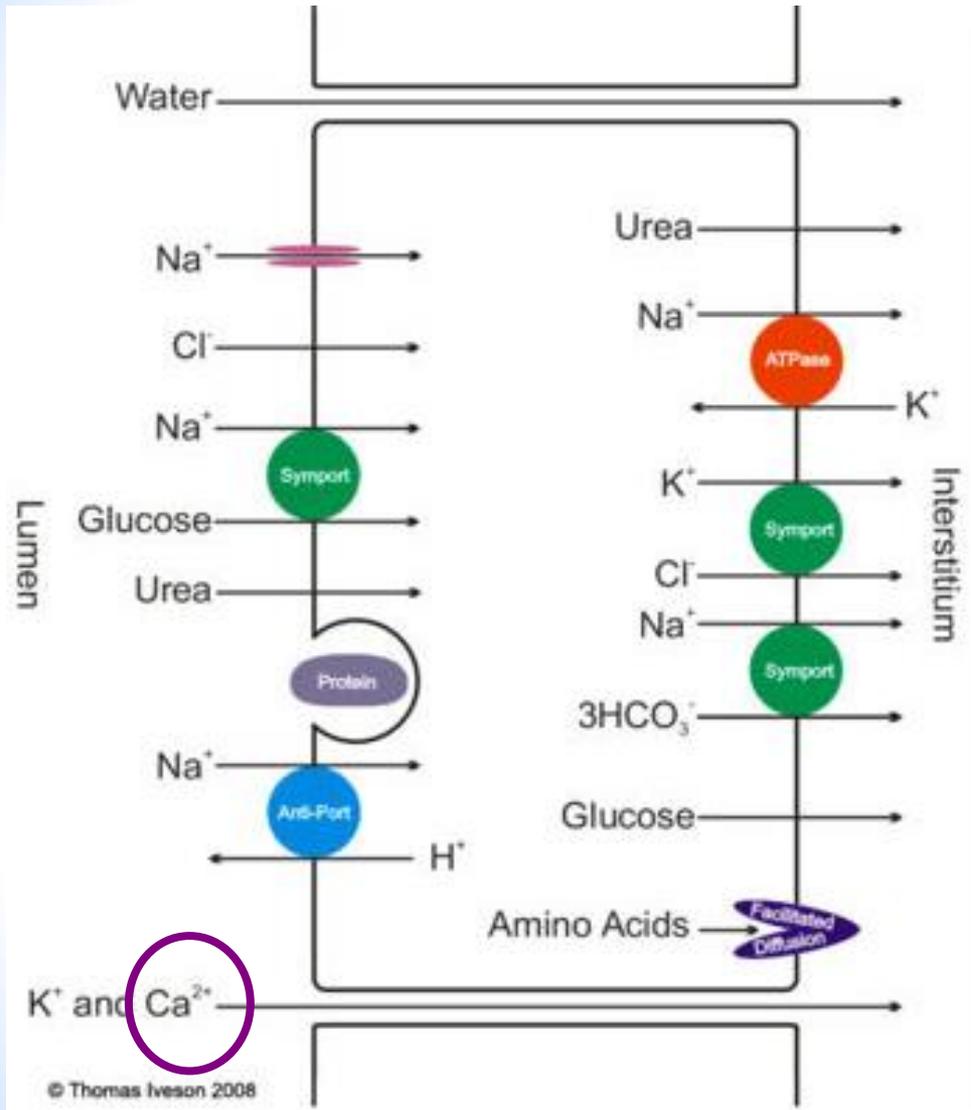


- Filtration journalière :  $\text{Ca}_{\text{UF}} \times \text{DFG} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h}$   
 $1,4 \text{ mmol/l} \times 0,12 \text{ l/min} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h} \approx 250 \text{ mmol (10g)}$   
    ↗  
     $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{plasm}}$
- Excrétion:  $\approx 5 \text{ mmol/jour (200 mg/jour)}$
- Réabsorption: 96-99%

# VI. Réabsorption tubulaire du calcium



# 1. Réabsorption tubulaire du calcium (tubule contourné proximal)

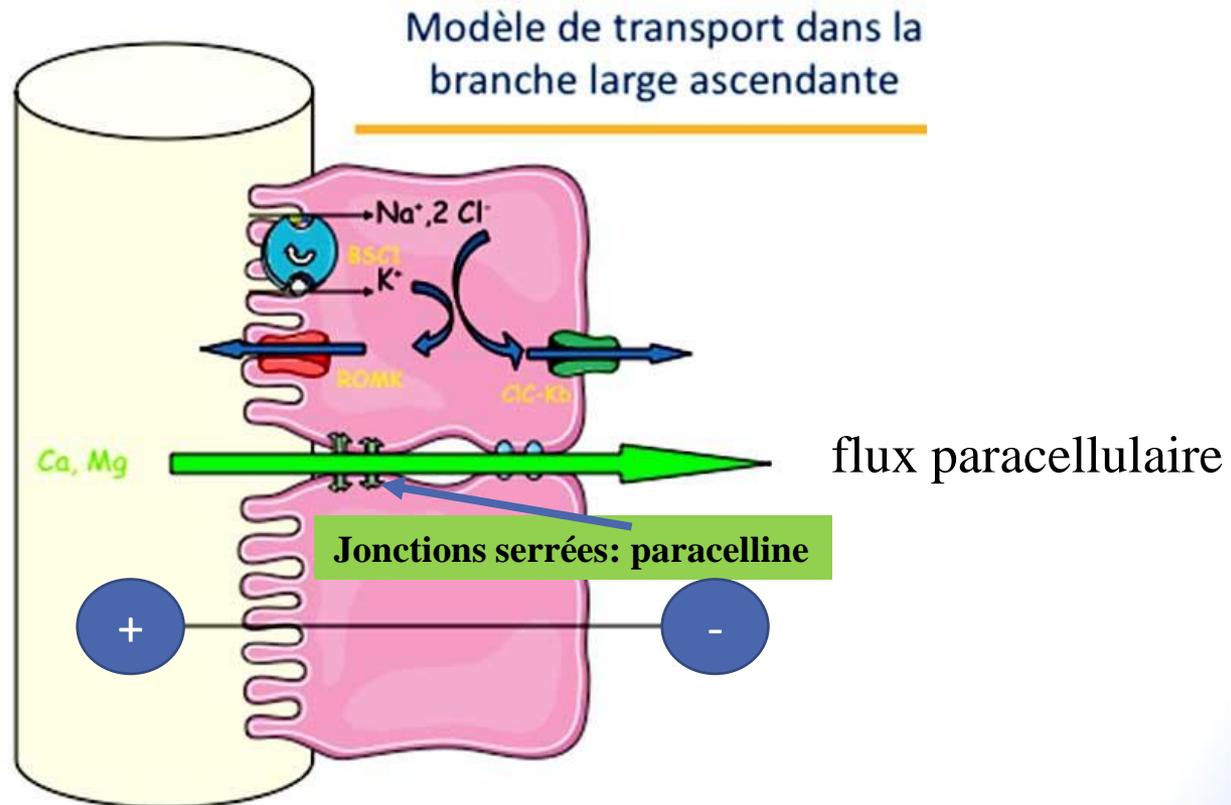


**Réabsorption paracellulaire**  
Liée aux déplacements de :  
sodium  $\rightarrow$  eau  $\rightarrow$   $\text{Ca}^{2+}$

**flux passif paracellulaire**

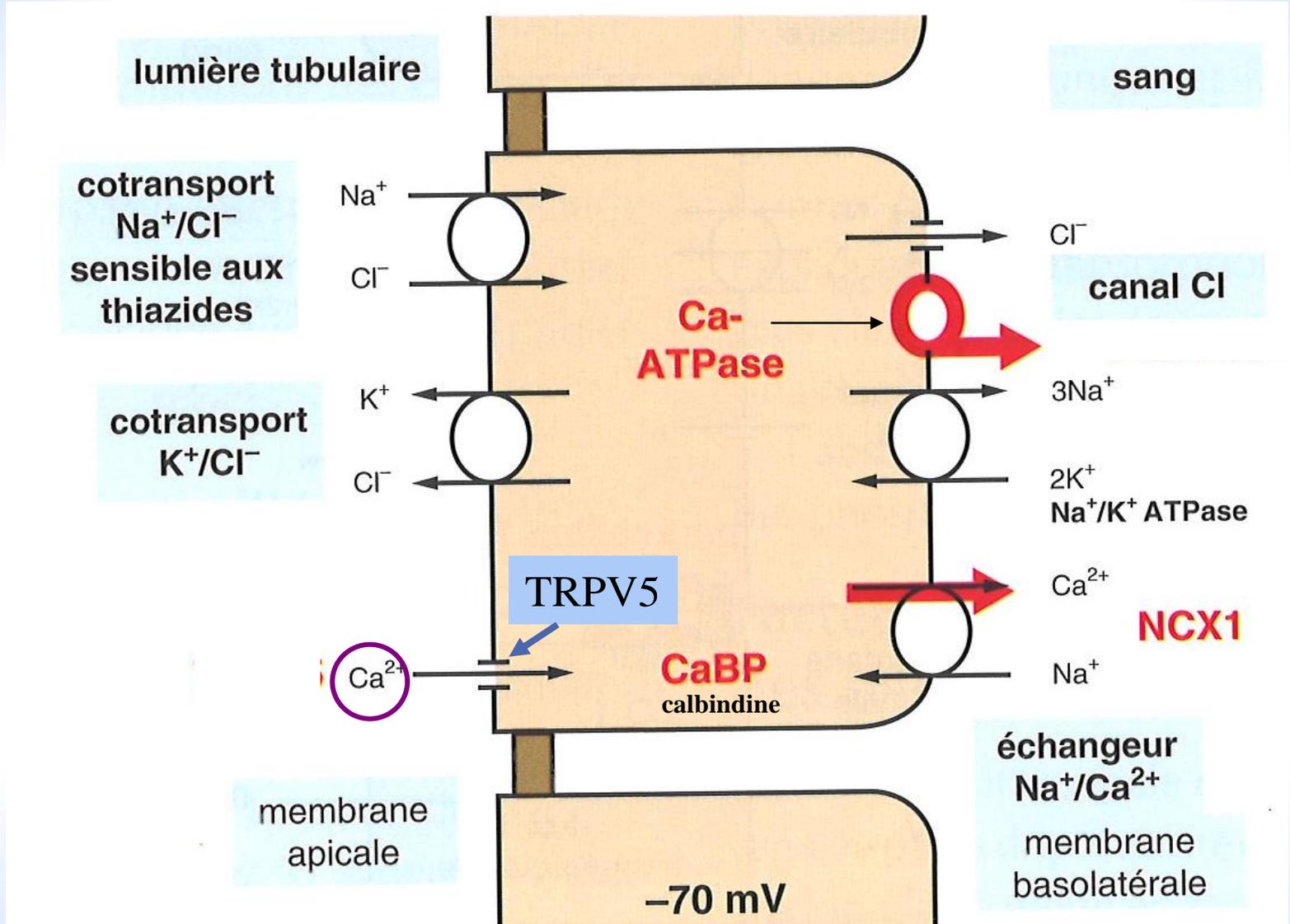
## 2. Réabsorption tubulaire du calcium (branche ascendante de l'anse de Henlé)

- Segment imperméable à l'eau, 2 conditions pour réabsorption:
  - ddp transépithéliale
  - perméabilité paracellulaire suffisante (paracelline)



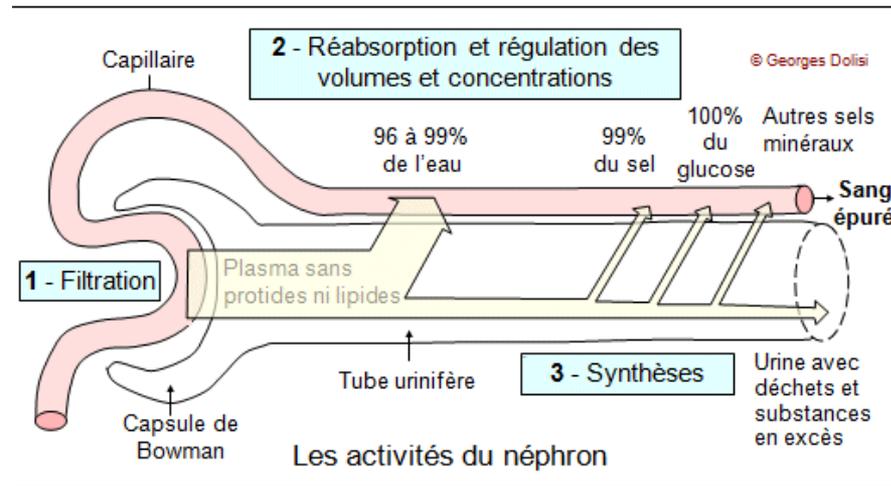
**Le moteur du déplacement de  $\text{Ca}^{2+}$  est le potentiel transépithélial créé par la rétrodiffusion du  $\text{K}^+$**   
=>régulation grâce à des récepteurs au  $\text{Ca}^{2+}$  (et  $\text{Mg}^{2+}$ ) couplé à PLA2 qui inhibe le co-transporteur Na/K/2Cl

# 3. Réabsorption tubulaire du calcium (tubule contourné distal)



# VII. Elimination urinaire du phosphate

## Rôle essentiel du rein: adaptation des sorties urinaires des phosphates en fonction des entrées digestives



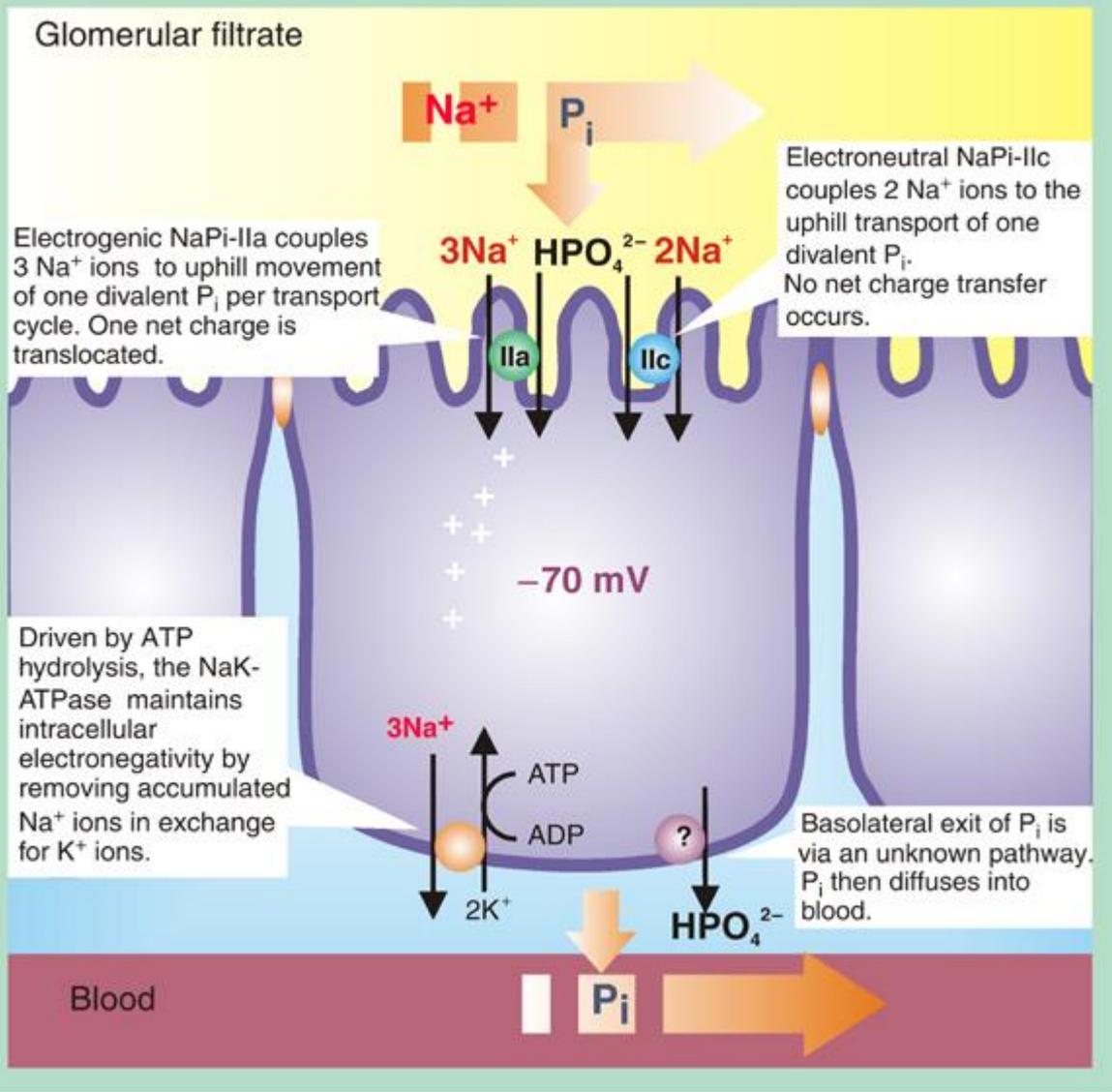
➤ Filtration journalière :  $1 \text{ mmol/l} \times 0,12 \text{ l/min} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h} \approx 170 \text{ mmol (5g)}$

$[\text{Pi}]_{\text{plasm}}$       DFG

➤ Excrétion:  $\approx 20 \text{ mmol/jour (700 mg/jour)}$

➤ Réabsorption: 80-95%

# VIII. Réabsorption tubulaire du phosphate (tubule contourné proximal)



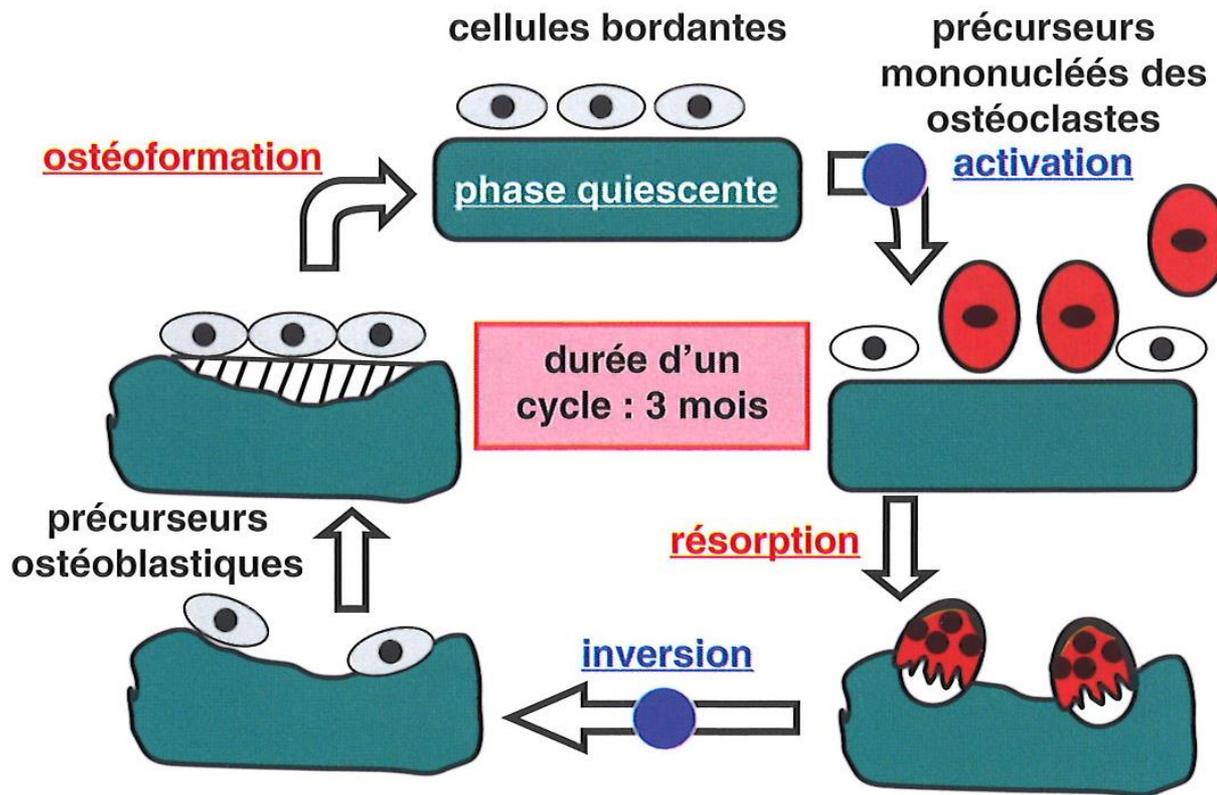
- co-transport Na<sup>+</sup>/phosphate
- 2 transporteurs:  
**NPT2a** est électrogène  
**NPT2c** est électroneutre
- Régulation par **PTH** et **FGF23** (ostéocytes et ostéoblastes)  
 => diminution NPT2a

# IX. Cycle du calcium et des phosphates dans l'os

- A l'état physiologique, à l'échelle de l'os entier:  
=> mouvements nets de  $\text{Ca}^{2+}$  et phosphates nuls

Remodelage osseux (300 mg/jour)

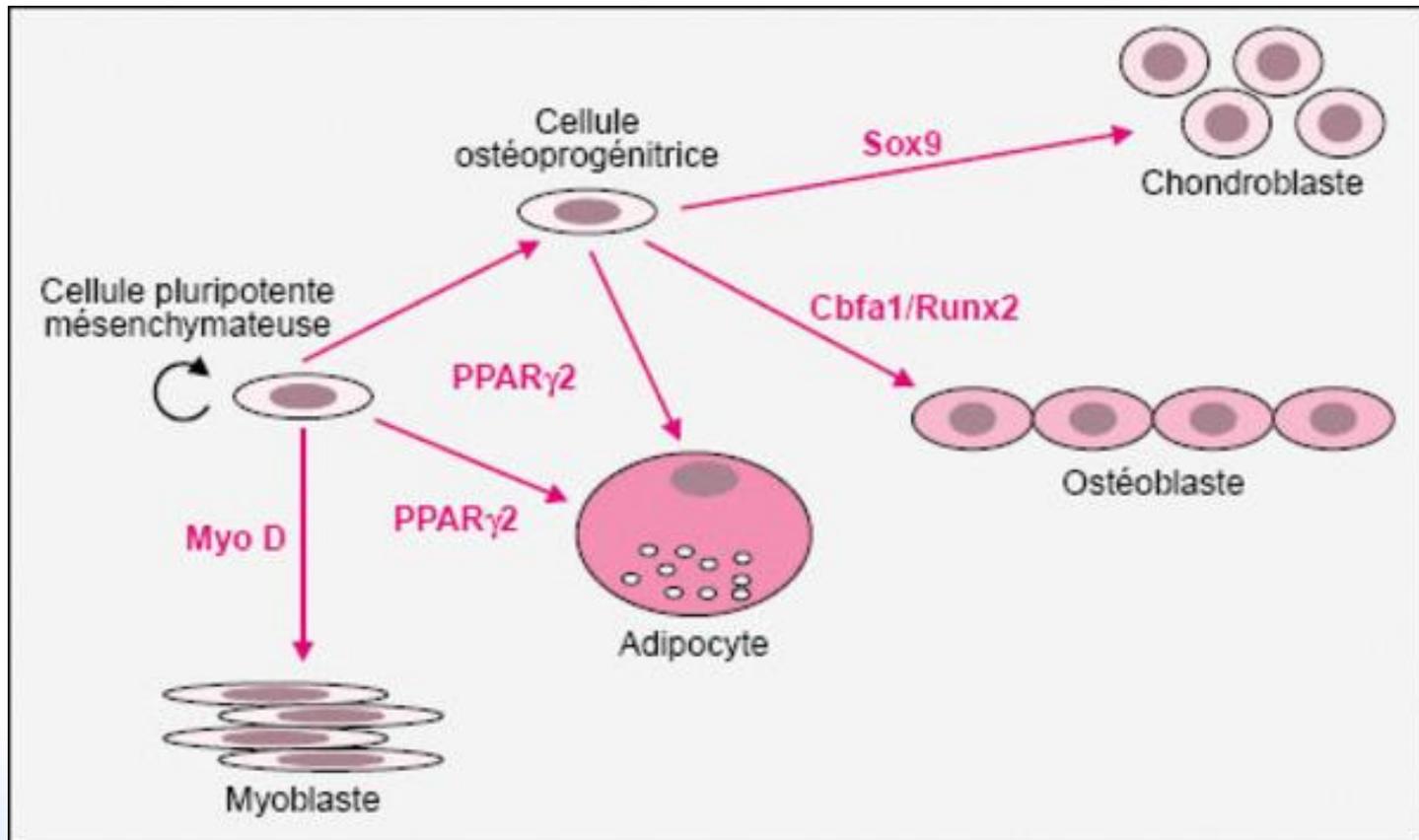
Calcium et Phosphate  $\xrightarrow{\text{accrétion}}$  OS  
 $\xleftarrow{\text{résorption}}$



# 1. Formation de la masse osseuse (accrétion)

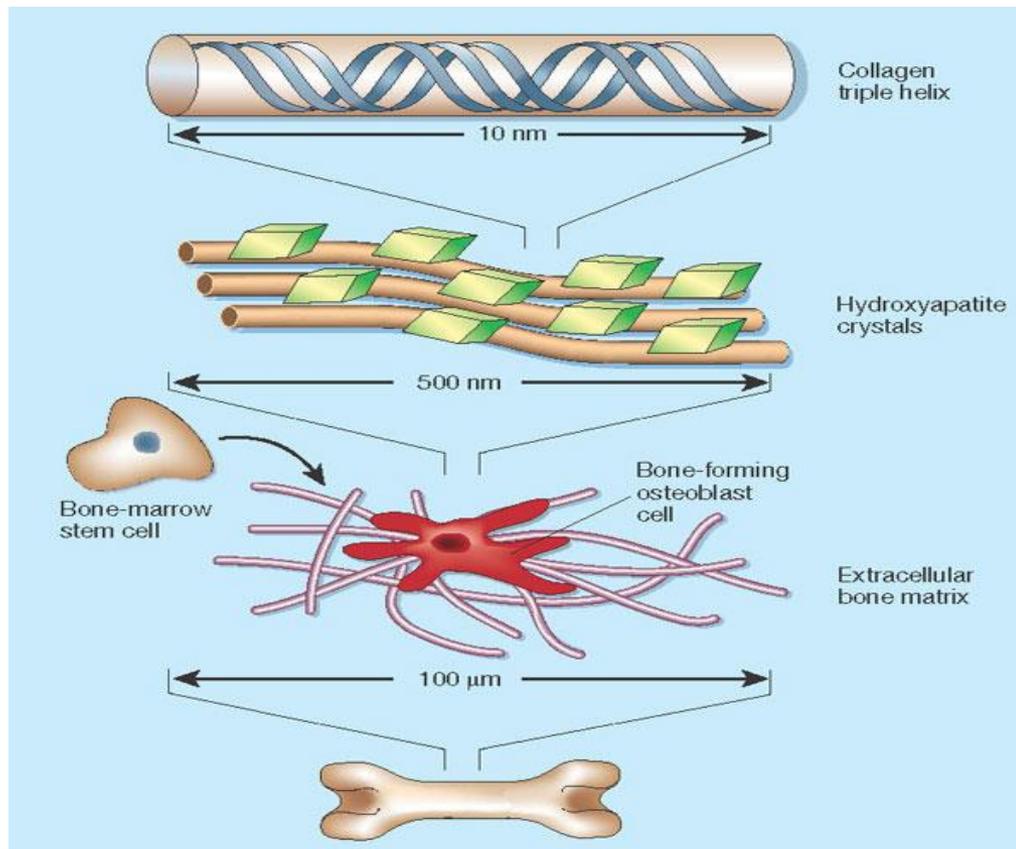
## ➤ Ostéoblastes:

- grandes cellules mononuclées de 20-30  $\mu\text{m}$
- sécrètent de nombreux facteurs de croissance et cytokines
- expriment de nombreux récepteurs à la PTH, au calcitriol, aux glucocorticoïdes, oestradiol, insuline....
- riches en phosphatases alcalines essentielles à la minéralisation de la trame protéique



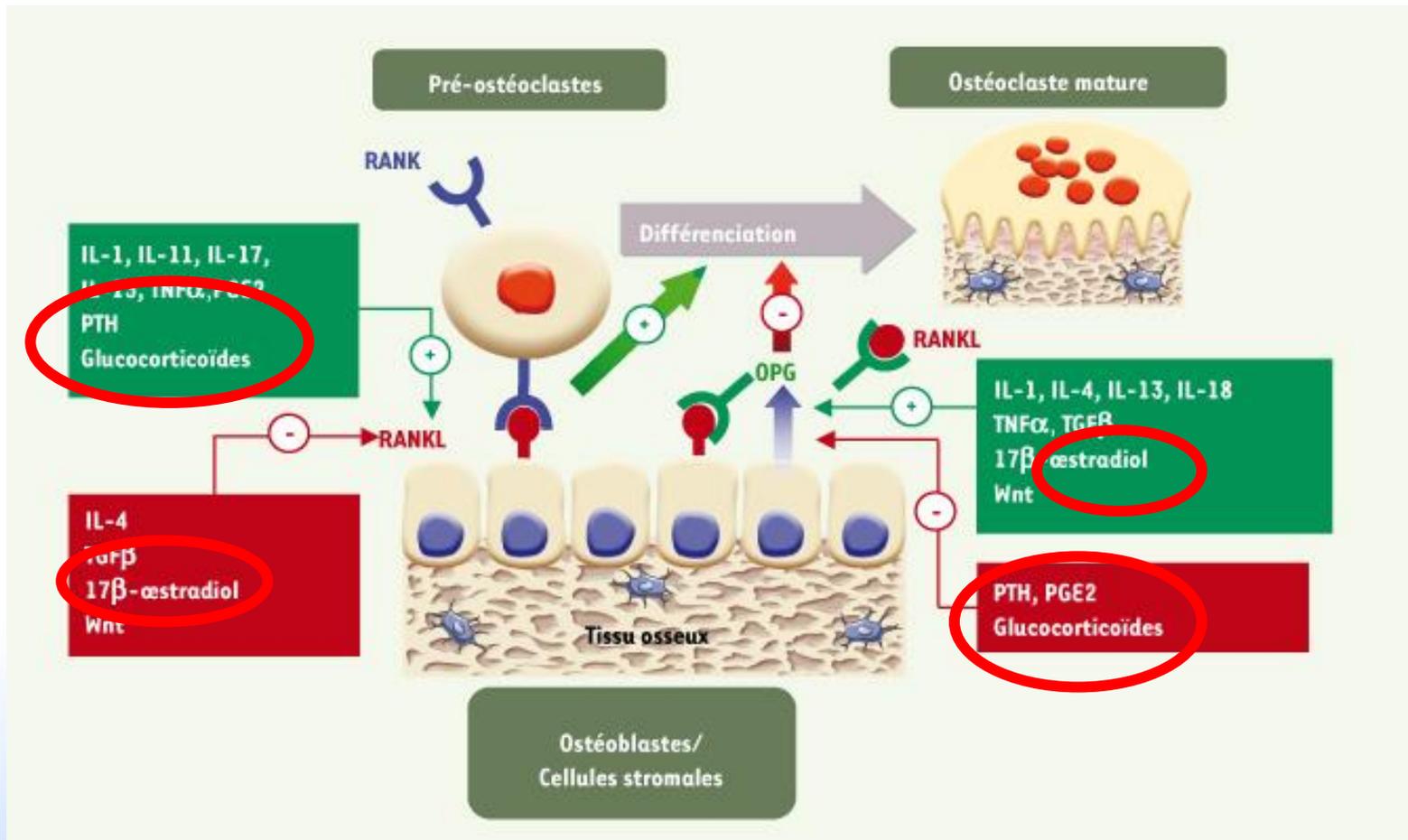
1. Les ostéoblastes assurent la synthèse de la *trame protéique* (composée pour 90% de collagène de type I et 10% de protéines non collagéniques (ostéocalcine, ostéonectine, ostéopontine)).

2. Les ostéoblastes minéralisent la trame protéique. Ils secrètent des phosphatases alcalines (cela libère du phosphate des esters phosphoriques). Formation des cristaux d'hydroxyapatite.



## 2. Résorption de la masse osseuse ostéoclastique

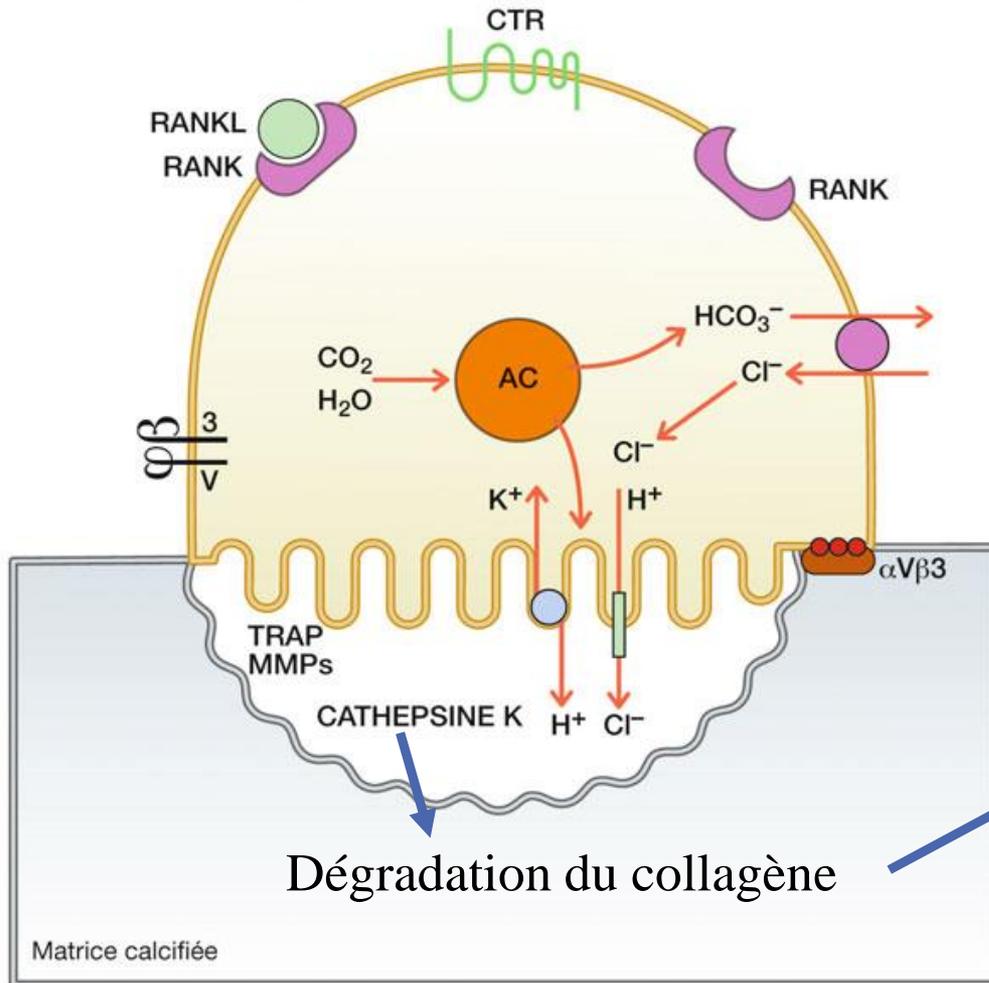
- sécrétion par ostéoblastes:
  - de facteurs de croissance des monocytes M-CSF
  - du RANK-Liguand (cytokine type TNF)
  - Ostéoprotégérine (OPG)
- => Rapport RANK-L/OPG essentiel



## 2. Résorption de la masse osseuse ostéoclastique

➤ Acidification => dissolution des cristaux d'hydroxyapatite → libération de calcium et des phosphates

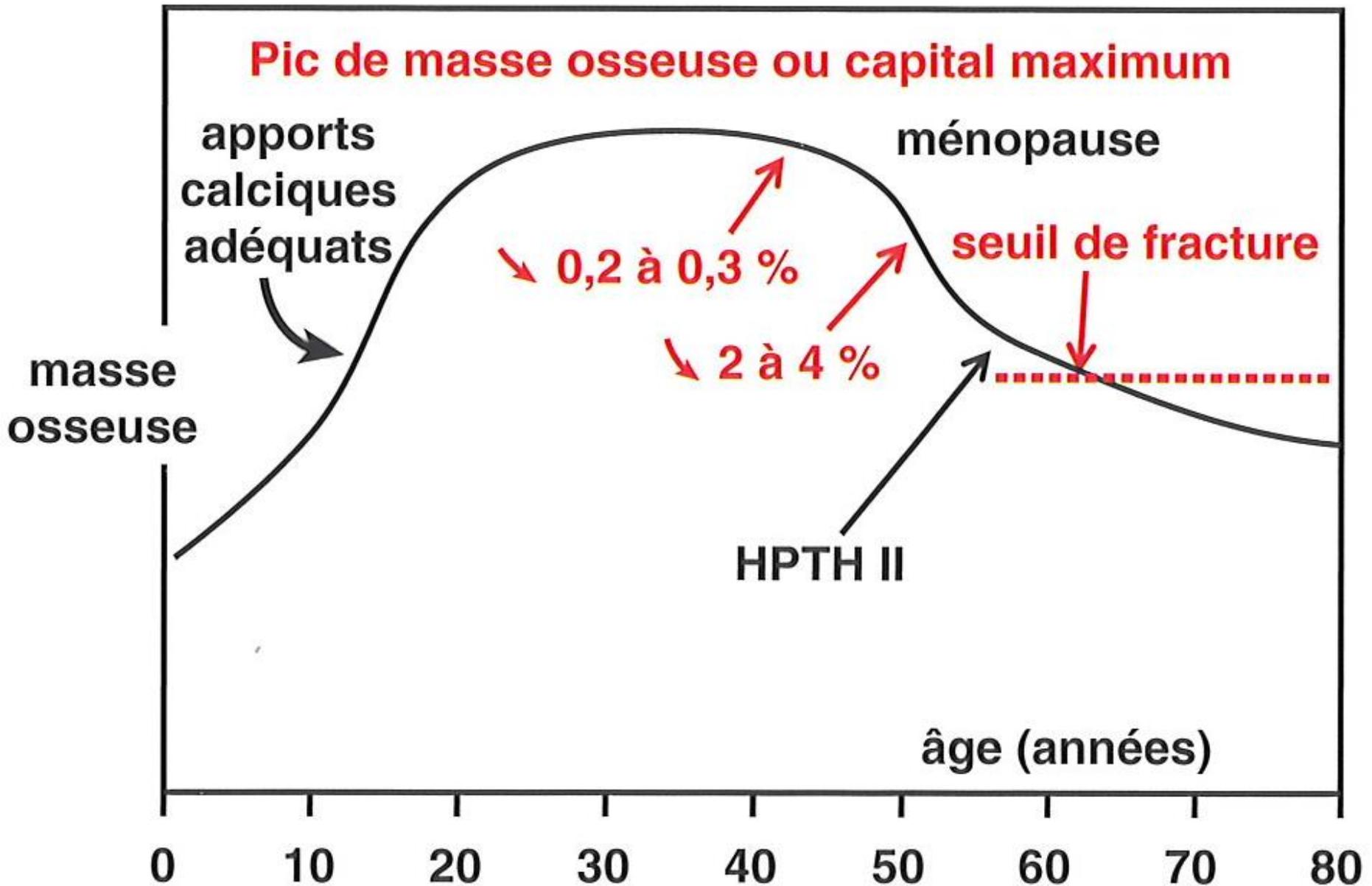
- la libération d'enzymes lysosomiales de type cathépsines, hydrolases etc. → dégradation de la trame protéique



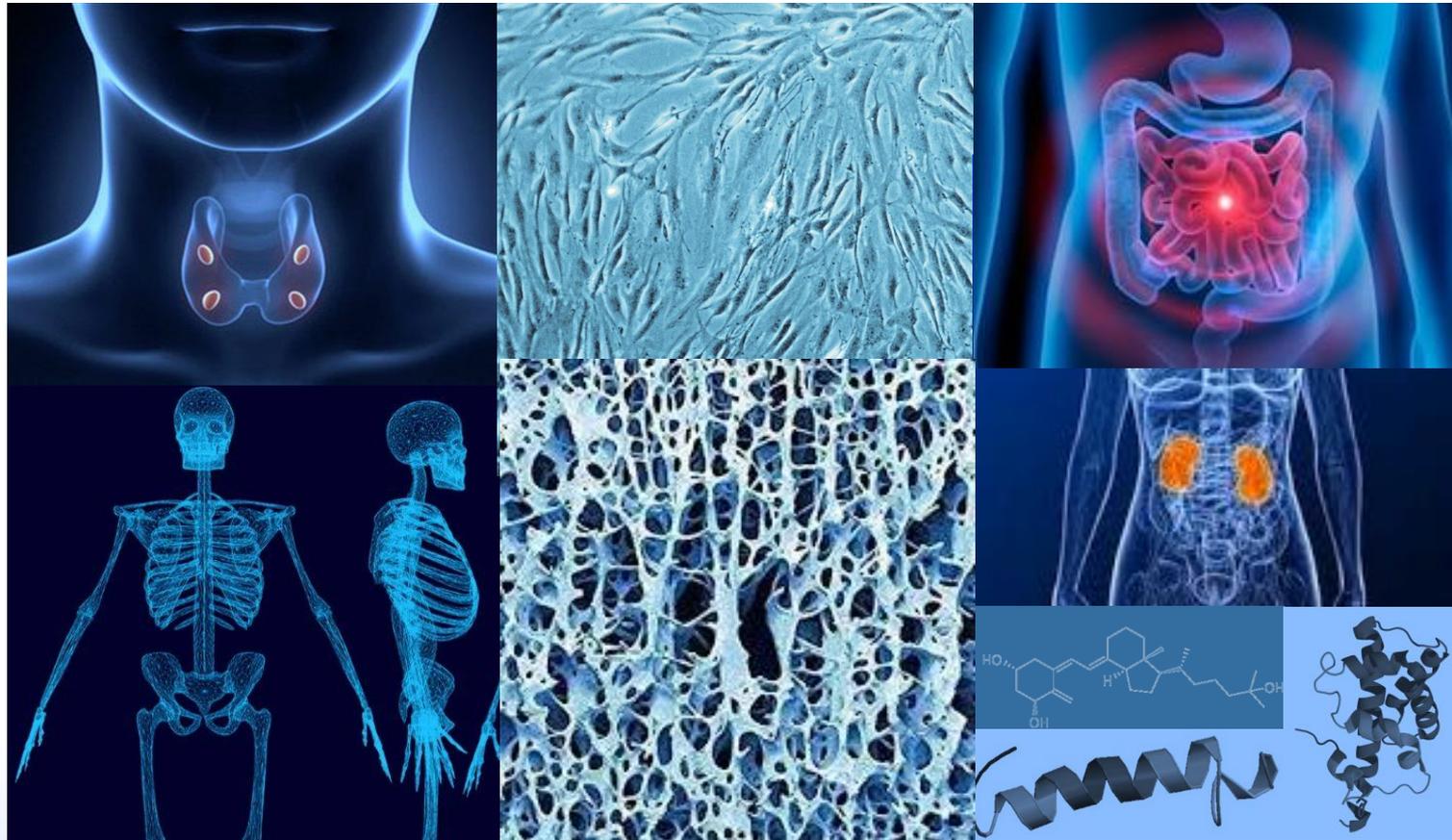
Libération d'hydroxyproline, pyridinoline, déoxypyridoline dans le sang (dosage urines)

Dégradation du collagène

### 3. Evolution de la masse osseuse au cours de la vie



# Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique



## **I. Calcitriol, dérivé de la vitamine D**

1. Le calcitriol favorise l'absorption du calcium dans l'intestin
2. Le calcitriol favorise l'absorption du phosphate dans l'intestin
3. Le calcitriol favorise la réabsorption du calcium dans le rein
4. Le calcitriol favorise la minéralisation de l'os et du cartilage
5. Phosphore plasmatique

## **II. La PTH, hormone des glandes parathyroïdiennes**

1. Structure de l'hormone parathyroïdienne (PTH)
2. Synthèse de la PTH
3. Action de la PTH sur l'os
4. La PTH favorise la réabsorption rénale du calcium
5. La PTH inhibe la réabsorption rénale du Pi
6. Régulation de la sécrétion et de la synthèse de PTH
7. Calcémie et calcitriol inhibent la sécrétion et la synthèse de PTH

## **III. La calcitonine, une hormone hypocalcémiante**

1. Les actions osseuses et rénales de la calcitonine
2. Mécanismes d'action cellulaire

## **IV. Pathologies de l'homéostasie phosphocalcique**

1. Ostéoporose
  - a) L'ostéoporose= déséquilibre du remodelage osseux
  - b) Le déficit en œstrogènes augmente le ratio RANKL/OPG
  - c) Pathogénie de l'ostéoporose post ménopausique
  - d) Pathogénie de l'ostéoporose du sujet âgé
  - e) Ostéomalacie (chez l'adulte) et rachitisme (chez l'enfant)
2. Hypo- et hypercalcémie

## **VII. Elimination urinaire du phosphate**

## **VIII. Réabsorption tubulaire du phosphate (tubule contourné proximal)**

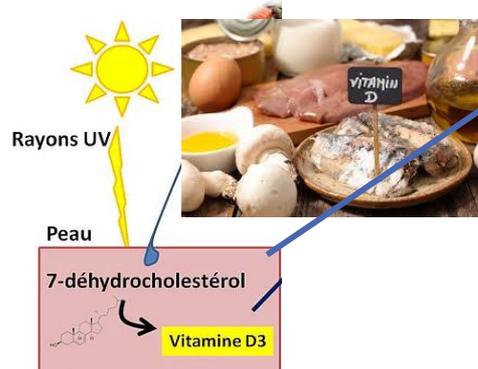
## **IX. Cycle du calcium et des phosphates dans l'os**

1. Formation de la masse osseuse (accrétion)
2. Résorption de la masse osseuse ostéoclastique
3. Evolution de la masse osseuse au cours de la vie

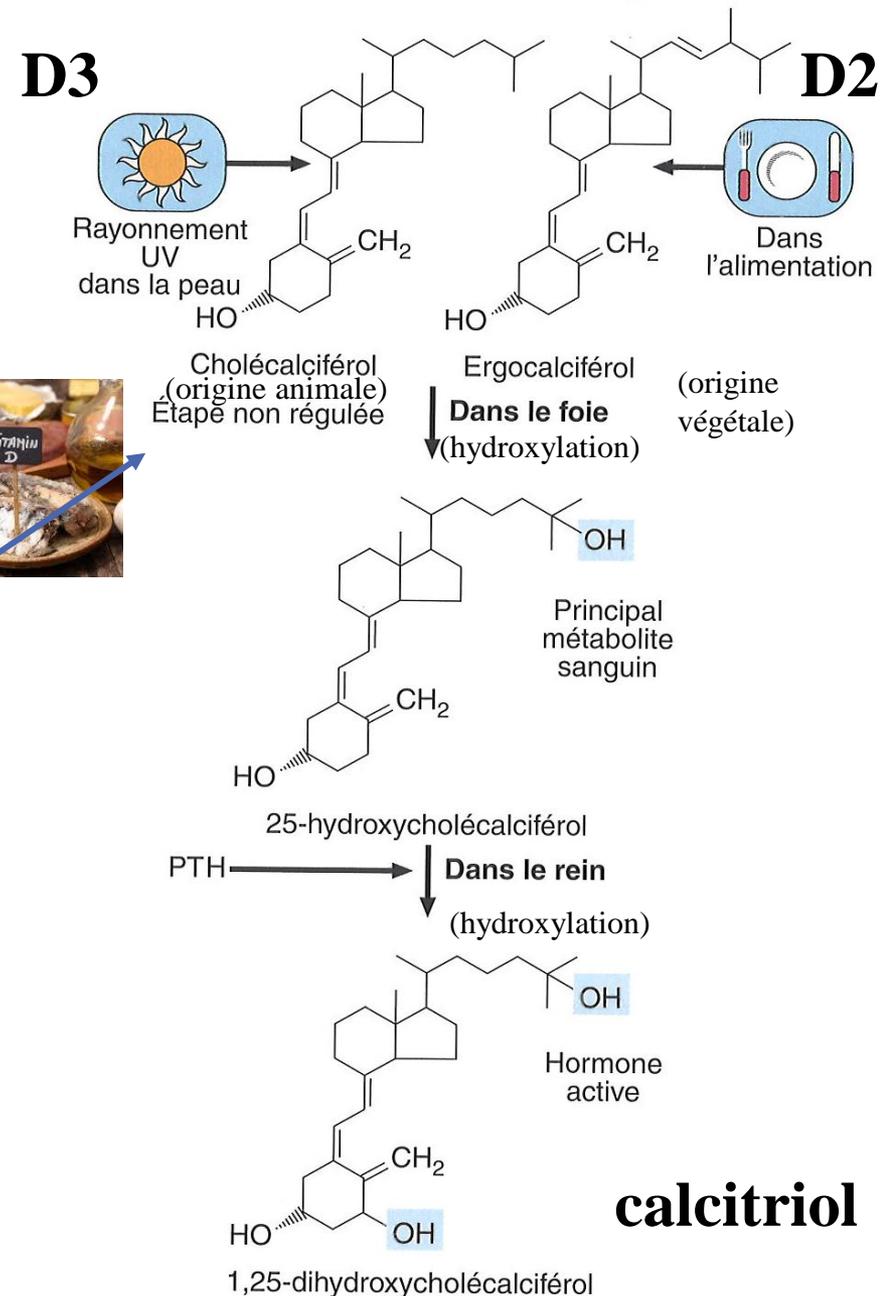
# I. Calcitriol, dérivé de la vitamine D

- La vitamine D et surtout son métabolite **calcitriol** sont essentiels pour assurer une **minéralisation osseuse** correcte.

- Les apports:
  - alimentaires (exogènes)  $\approx 20\%$
  - cutanés (endogènes)  $\approx 80\%$
  - variations saisonnières



- Les vitamines D absorbées dans l'intestin grêle sont stockées dans le tissu adipeux et le foie
- Ce sont des substances liposolubles
- Protéine de transport – *Vitamin D Binding Globulin (Protein)*, DBG (DBP)



# I. Calcitriol, dérivé de la vitamine D

## ➤ Régulation de la biosynthèse :

### ➤ Synthèse hépatique:

⇒ Situation de carence en vitamine D,

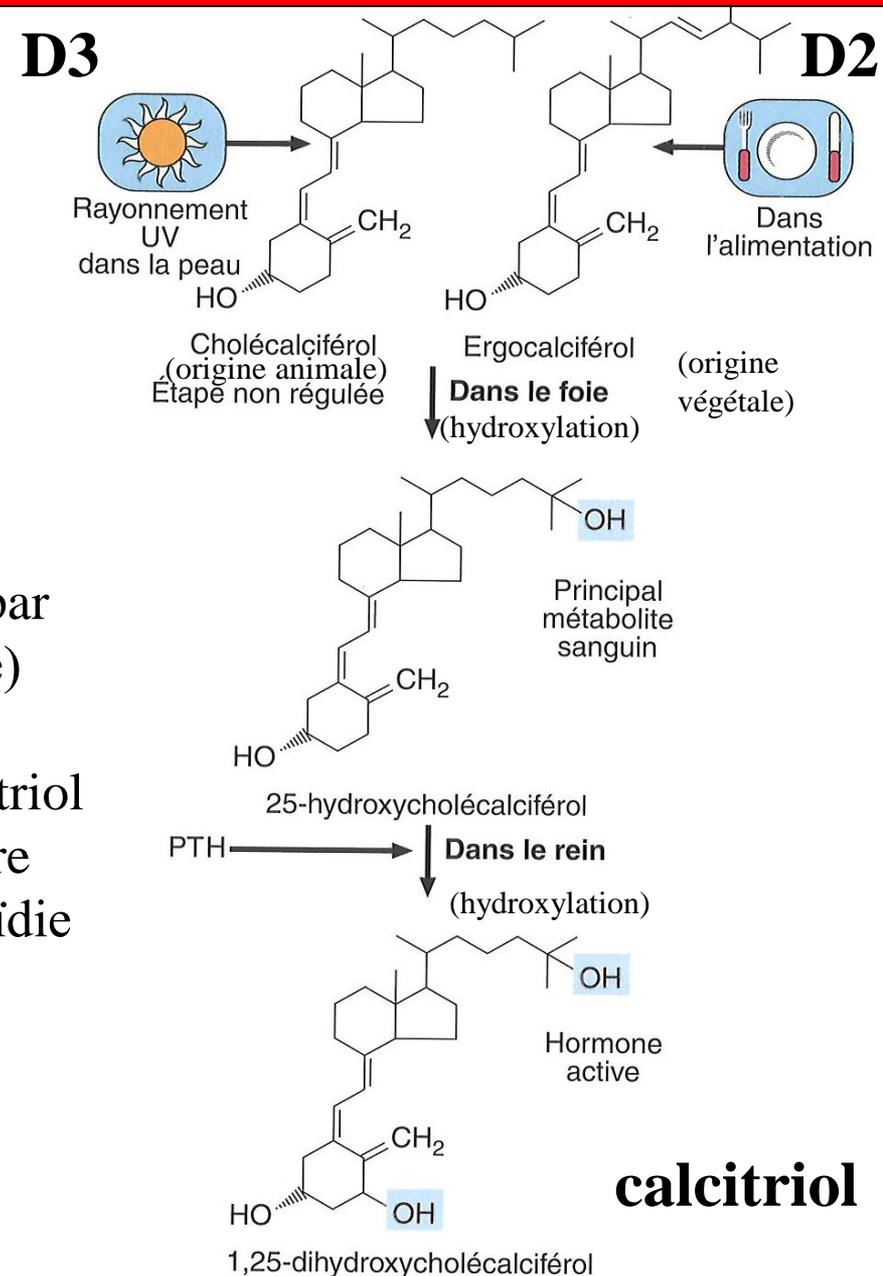
↑ affinité de l'enzyme à son substrat.

⇒ Pas de rétrocontrôle

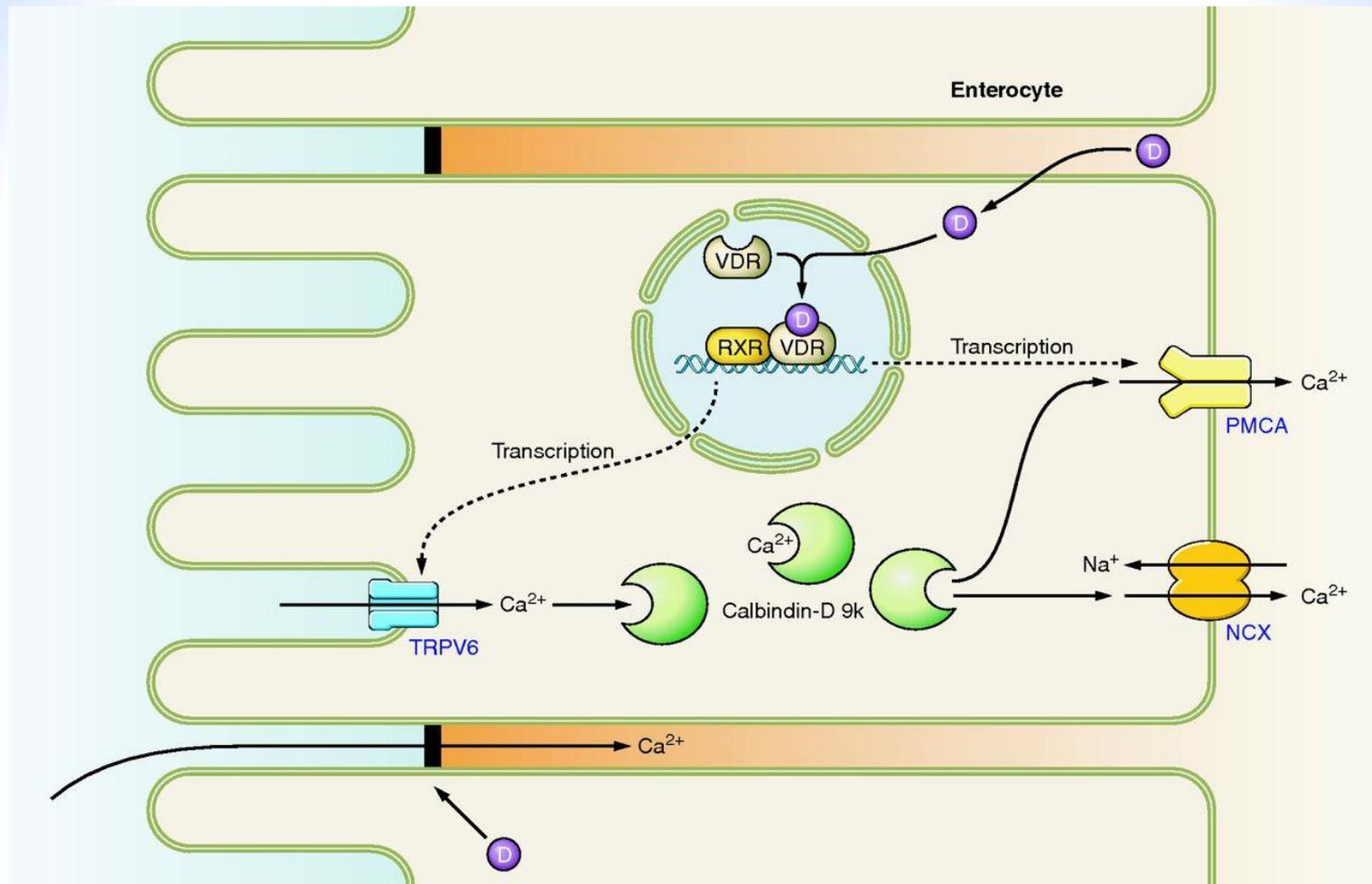
### ➤ Synthèse rénale:

⇒ ↑  $1\alpha$ -hydroxylase par la PTH, par hypocalcémie et hypophosphatémie, par IGF-1 (croissance fœtale et pubertaire)

⇒ ↓  $1\alpha$ -hydroxylase hypercalcémie et hyperphosphatémie, par FGF23, calcitriol lui-même (rétroaction), et dans le cadre d'insuffisance rénale (hyperparathyroïdie IIaire)



# 1. Le calcitriol favorise l'absorption du calcium dans l'intestin

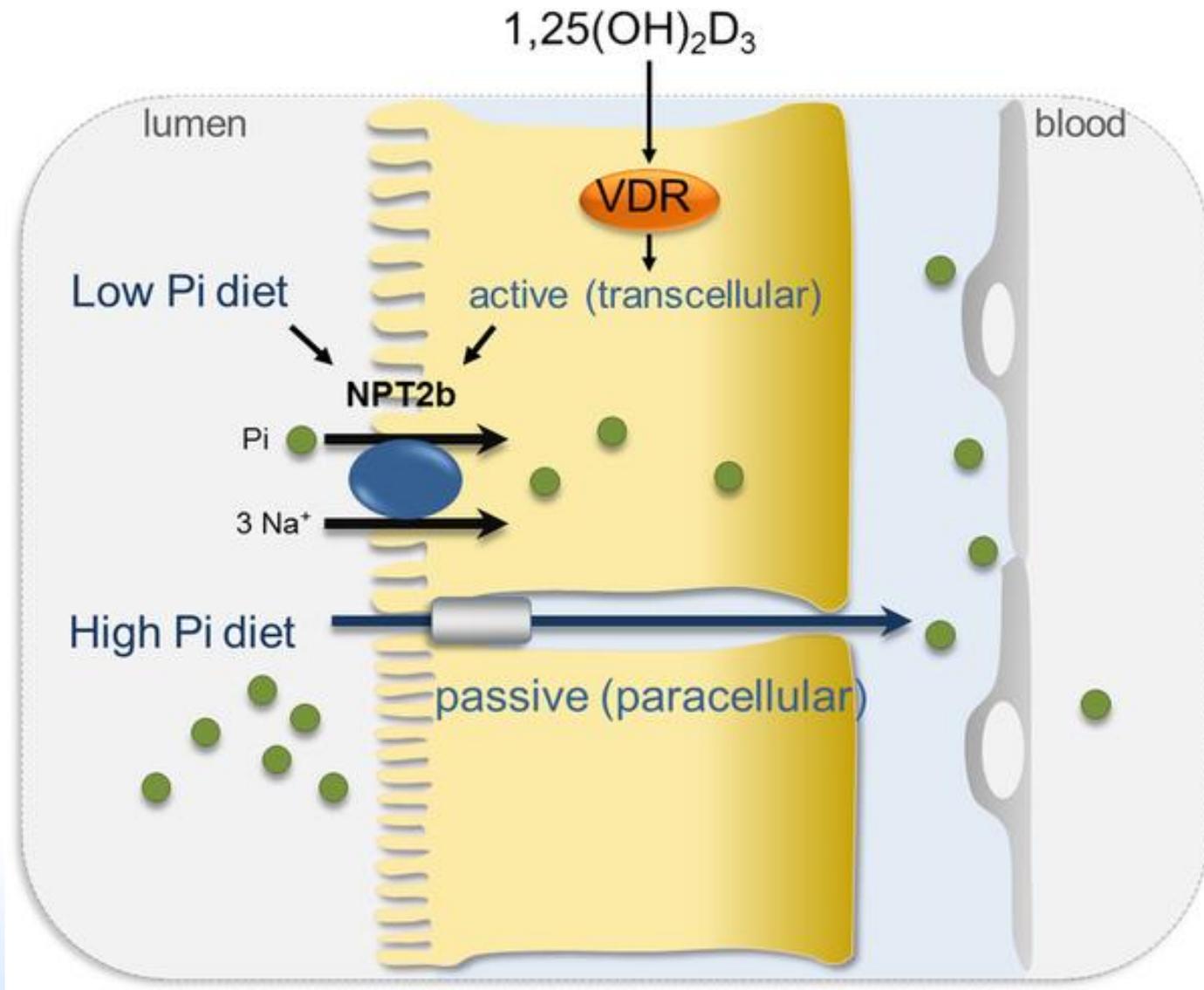


Le calcitriol augmente:

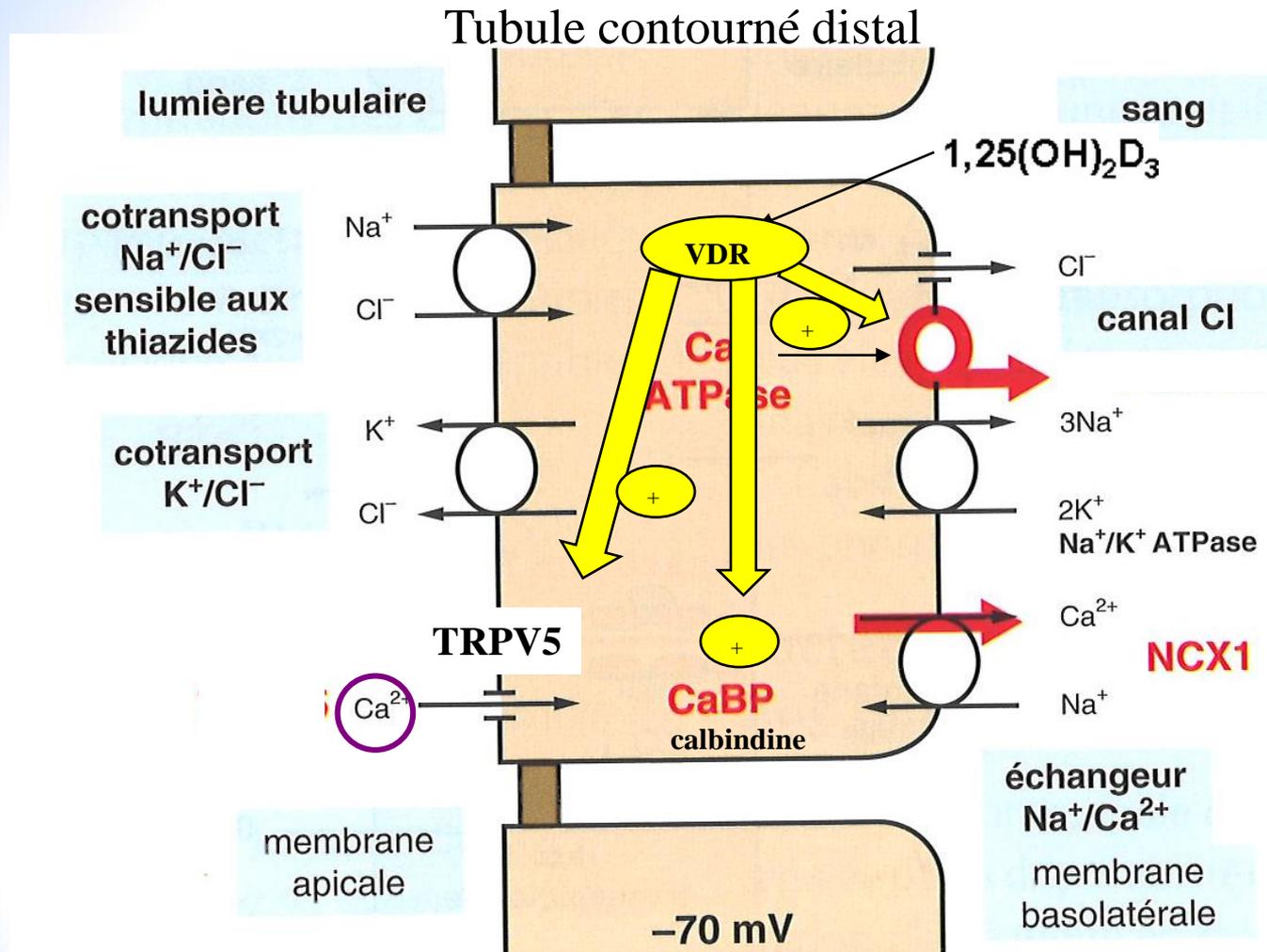
- 1) l'expression du canal calcique (TRPV6);
- 2) l'expression de calbindine;
- 3) l'expression de la Ca-ATPase basolatérale

## 2. Calcitriol favorise l'absorption du phosphate dans l'intestin

Le calcitriol augmente l'expression du transporteur des phosphates dans le jéjunum



# 3. Calcitriol favorise la réabsorption du calcium dans le rein



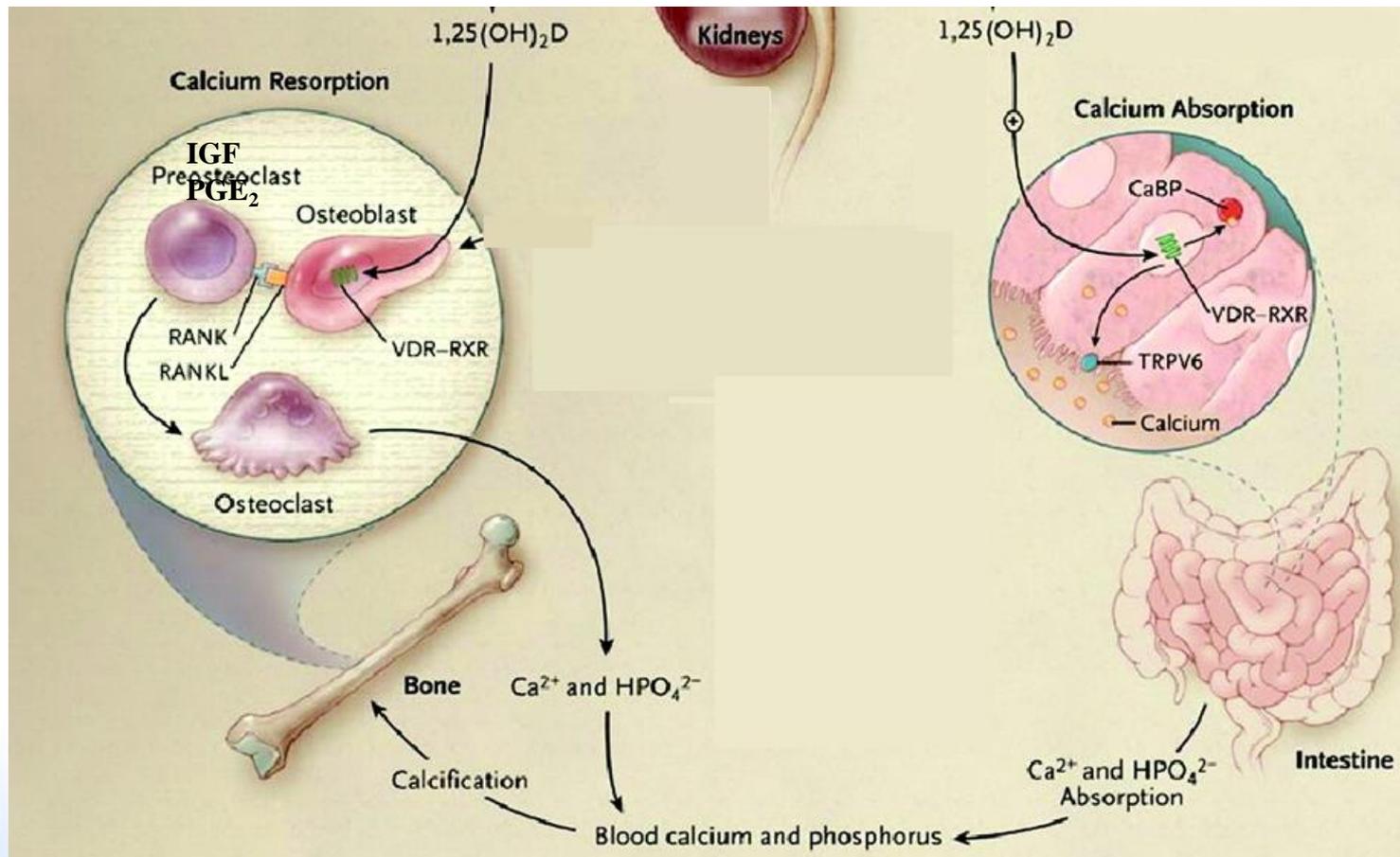
Le calcitriol augmente:

- 1) l'expression du canal calcique (TRPV5);
- 2) l'expression de calbindine;
- 3) l'expression de la Ca-ATPase basolatérale

## 4. Le calcitriol favorise la minéralisation de l'os et du cartilage

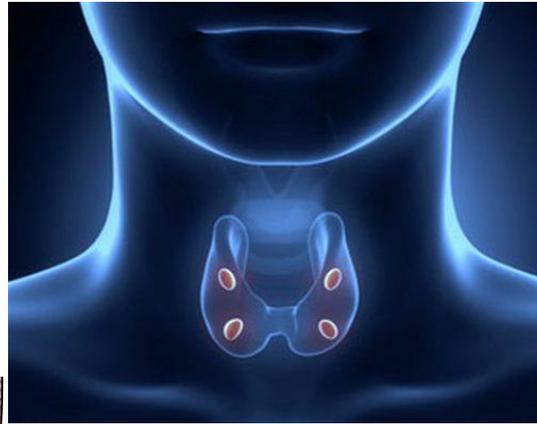
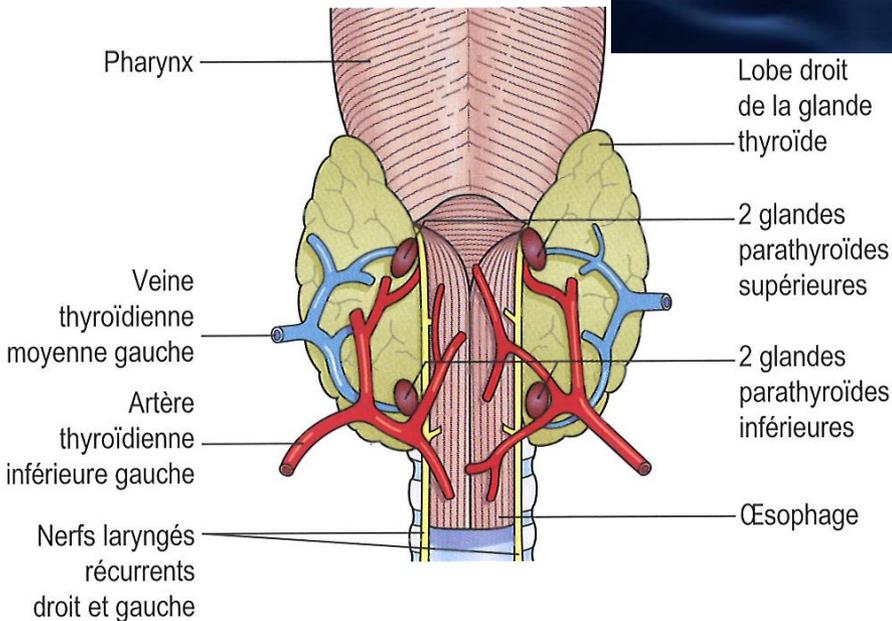
### Le calcitriol:

- augmente les concentrations plasmatiques en calcium et phosphates
- active les ostéoblastes
- stimule la sécrétion par les ostéoblastes de facteurs locaux qui favorisent ostéoformation tels que l'IGF et la PGE<sub>2</sub>
- Diminue l'expression de la PTH et stimule la calcitonine

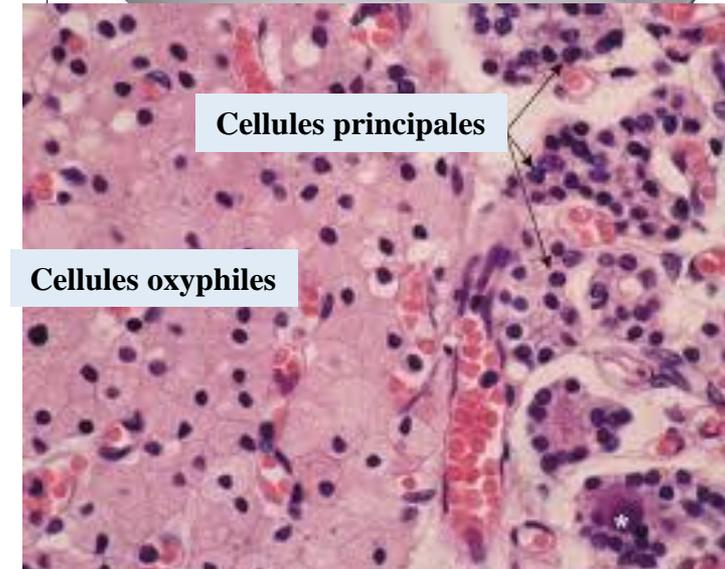
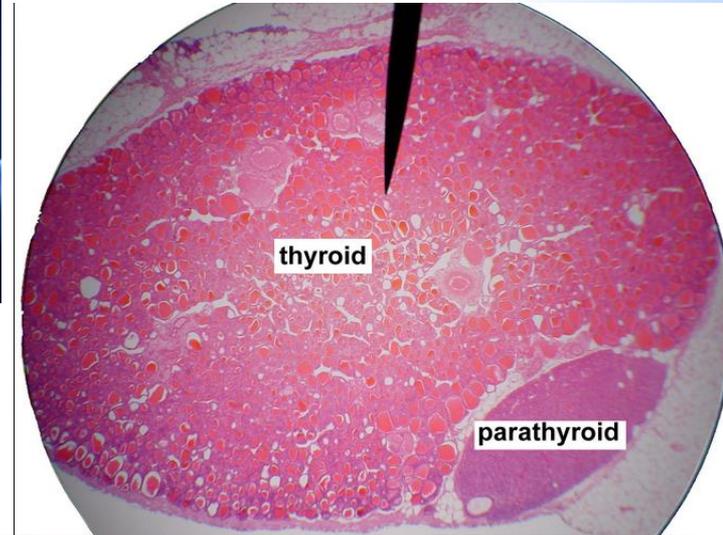


# II. Les glandes parathyroïdiennes

## Rappel anatomique



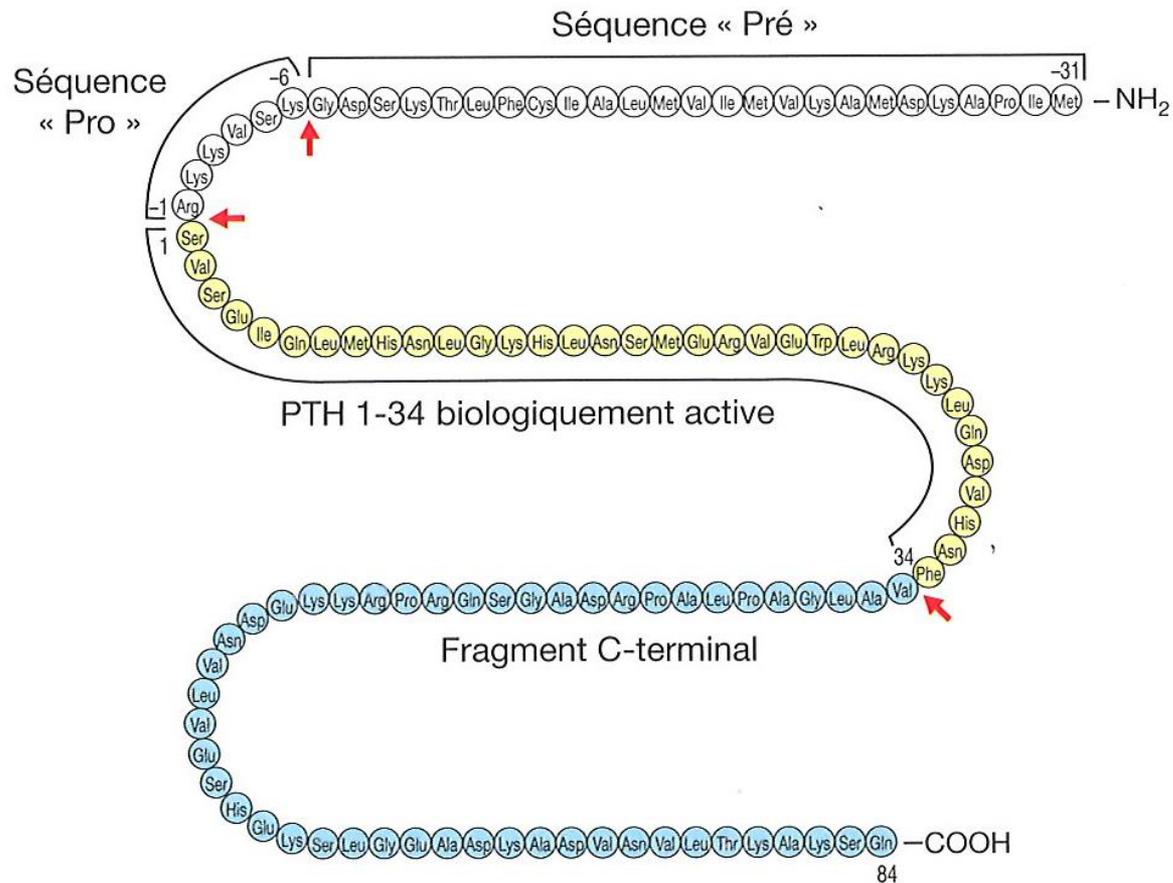
## Histologie



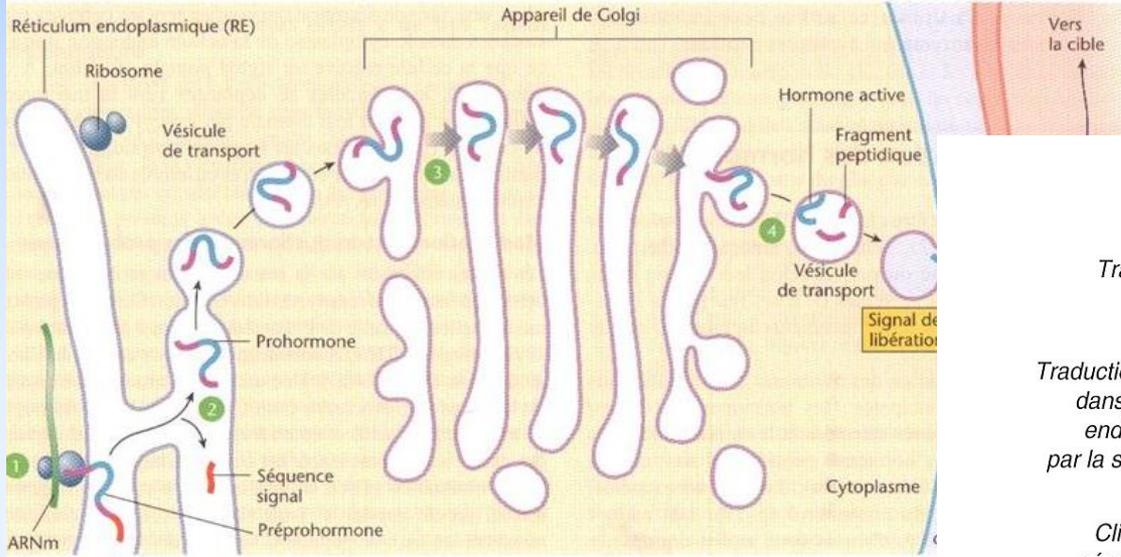
La glande thyroïde  $\approx 25$  g  
Une glande parathyroïde  $\approx 25$  mg

# 1. Structure de l'hormone parathyroïdienne (PTH)

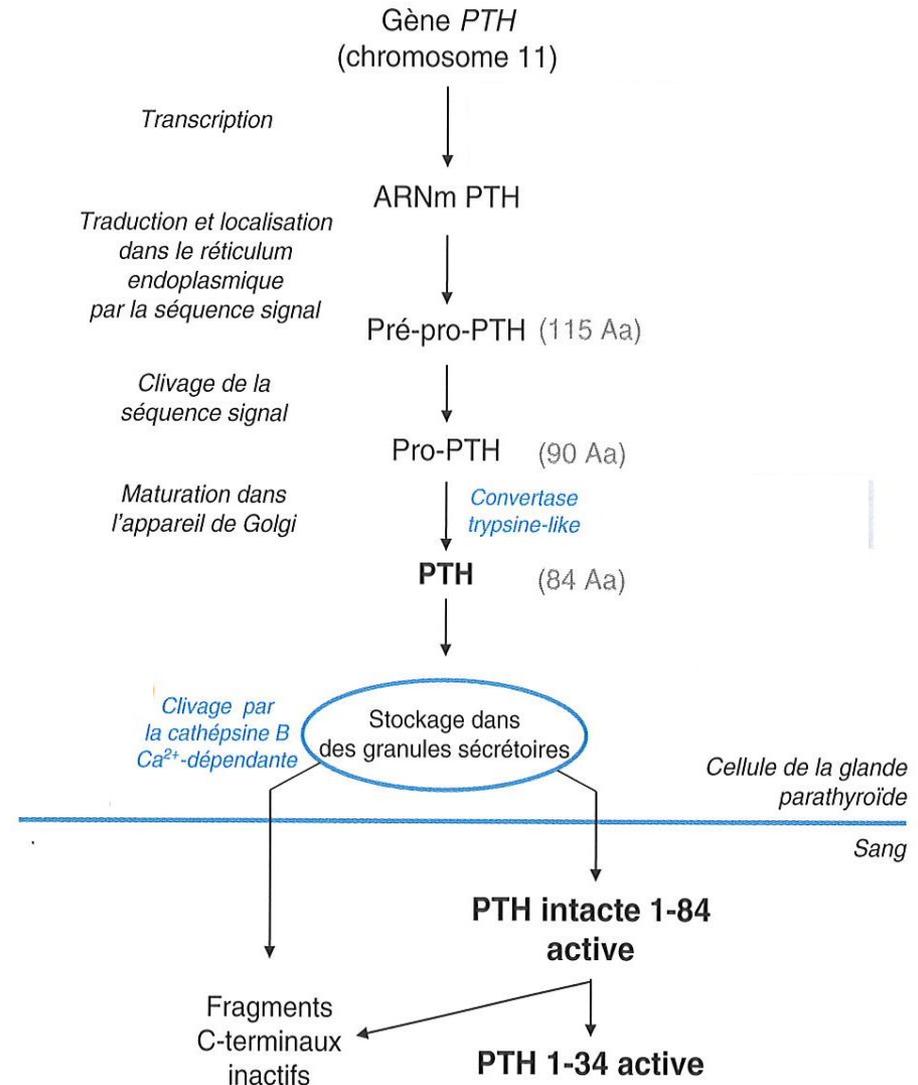
- une seule chaîne, 84 aa sans pont dissulfure
- sensible à l'oxydation et aux enzymes du tube digestif, donc non utilisable *per os*
- hormone fragile, la demi-vie est courte  $\approx 5$ min (dégradation dans le rein et foie)



# 2. Synthèse de la PTH



D'après Physiologie humaine: Une approche intégrée de Dee Unglaub Silverthorn



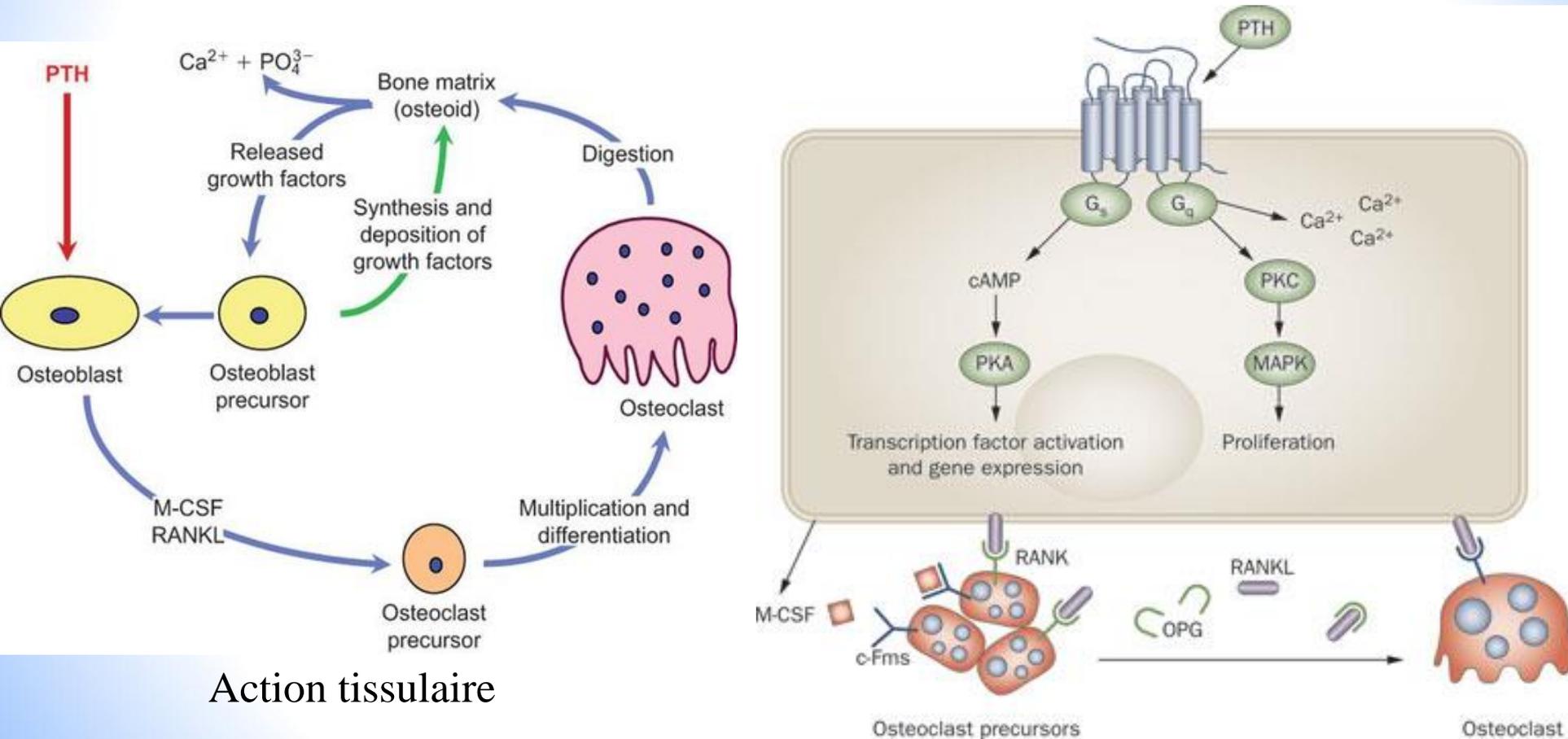
Modifié d'après Livre Physiologie de Bernard Lacour et Jean-Paul Belon 2015 Elsevier Masson

# 3. Actions de la PTH sur l'os

Le rôle de la PTH est avant tout de **maintenir la calcémie** constante en luttant contre toute hypocalcémie. Elle a deux cibles: l'os et le rein.

## Action sur l'os

**La PTH favorise la résorption osseuse et par conséquent augmente la calcémie et la phosphatémie**

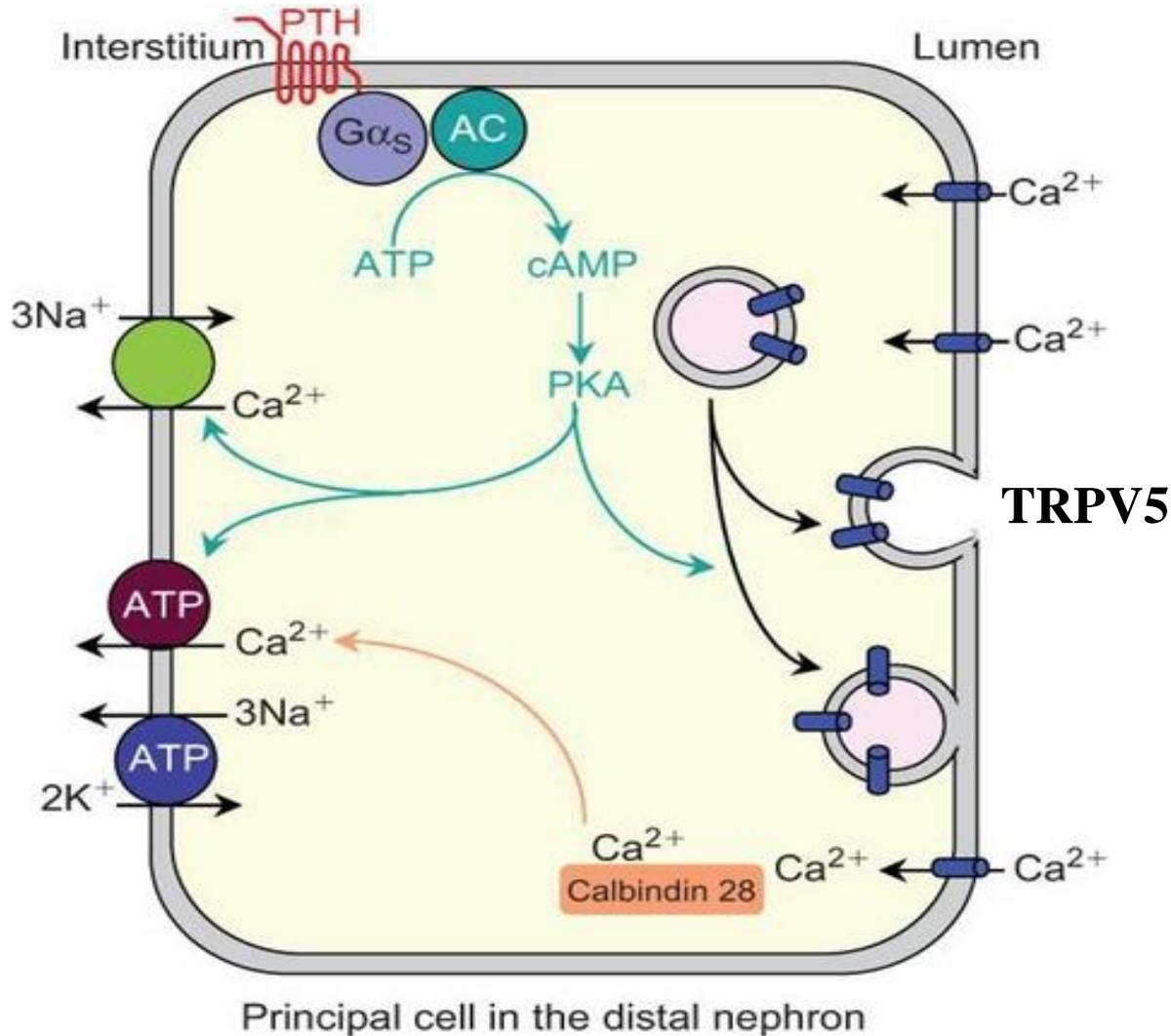


Action tissulaire

Action cellulaire

# 4. PTH favorise la réabsorption rénale du calcium

## Action sur le tubule distal

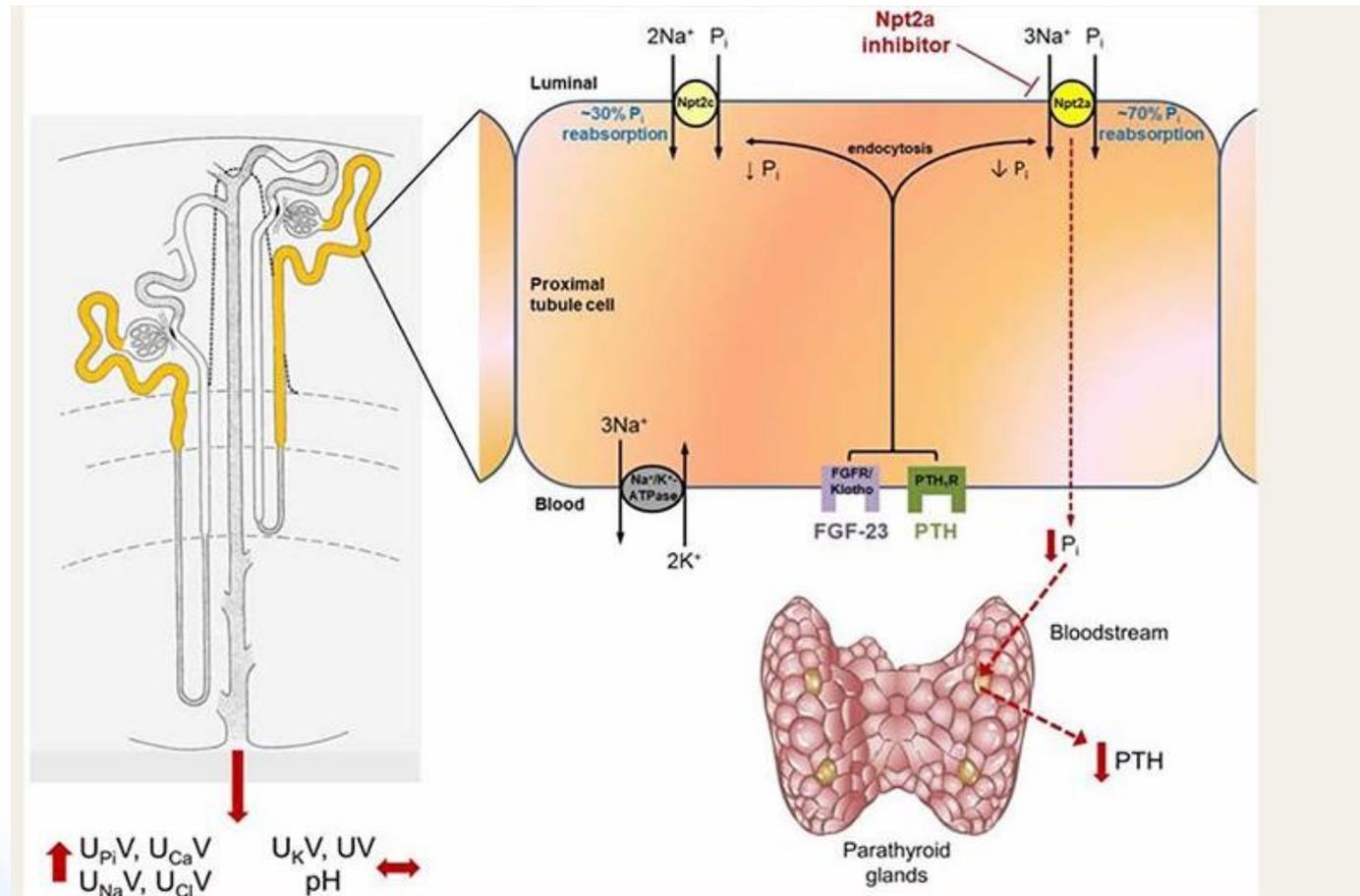


- La PTH active la machinerie de la réabsorption de calcium dans les cellules principales du tube contourné distal

# 5. PTH inhibe la réabsorption rénale du Pi

- La PTH provoque l'internalisation du transporteur de phosphate NPT2a
- Cela entraîne une augmentation de la phosphaturie et une diminution de la phosphatémie
- Dans le plasma, la calcémie augmente et la phosphatémie diminue → plus de  $\text{Ca}^{2+}$  libre

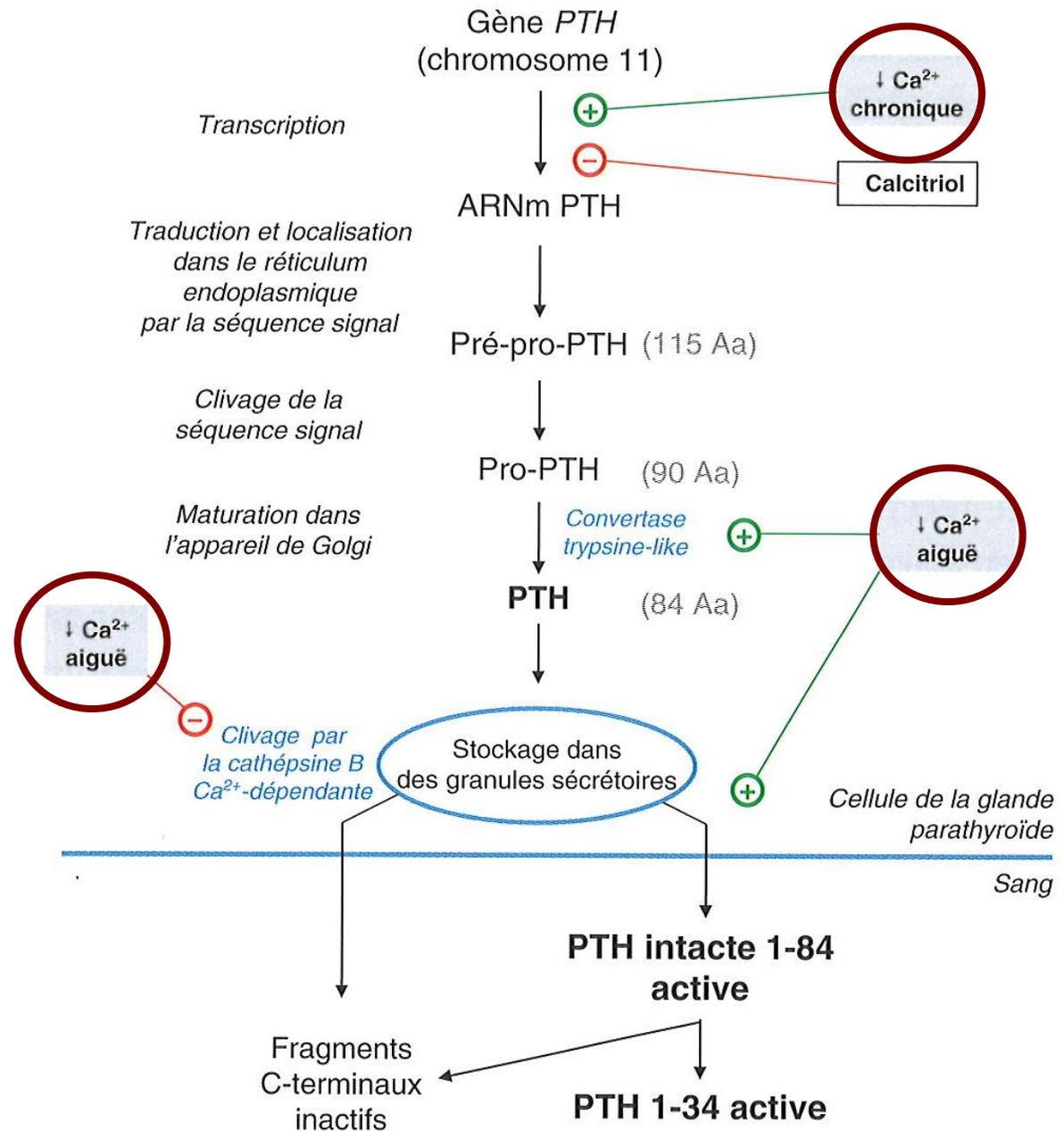
## Action sur le tubule proximal



# 6. Régulation de la sécrétion et de la synthèse de PTH

➤ 2 types de régulation:  
- à court terme (sécrétion) et -  
à long terme (synthèse)

➤ La sécrétion et la  
synthèse de PTH sont  
stimulées par  
l'hypocalcémie

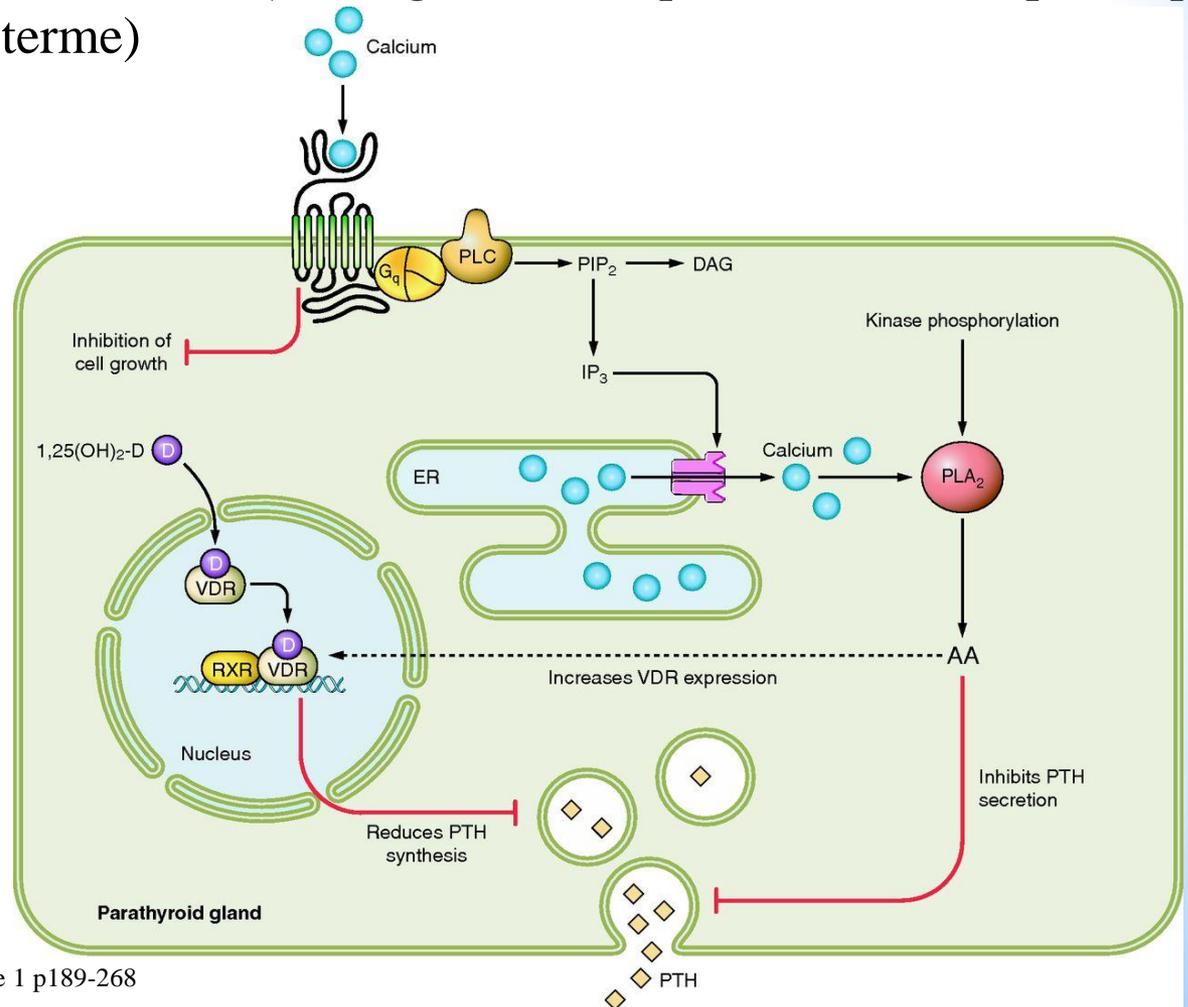


# 7. Calcémie et calcitriol inhibent la sécrétion et la synthèse de PTH

- La calcémie est perçue par le récepteur membranaire
- La cascade PLC → IP<sub>3</sub> → libération de Ca<sup>2+</sup> → PLA<sub>2</sub> → métabolites de l'AA inhibe la sécrétion de PTH (réaction à court terme) et augmente l'expression des récepteurs pour le calcitriol (réaction à long terme)

- La calcémie inhibe la croissance de la glande parathyroïde. Par contre, l'hypocalcémie enlève cette inhibition et favorise la croissance → ↑PTH (réaction à long terme)

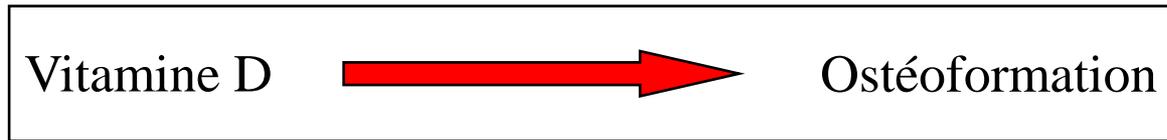
- Le calcitriol (vitamine D) inhibe la synthèse de PTH (réaction à long terme)



# Récapitulatif des effets du calcitriol (vitamine D) et de la PTH

## ➤ la régulation de différents paramètres

Le **calcitriol** augmente l'absorption de  $\text{Ca}^{2+}$  et de Pi dans l'intestin et réabsorption de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le rein. Ensuite, le calcitriol favorise l'utilisation de ces éléments pour la **minéralisation osseuse**.

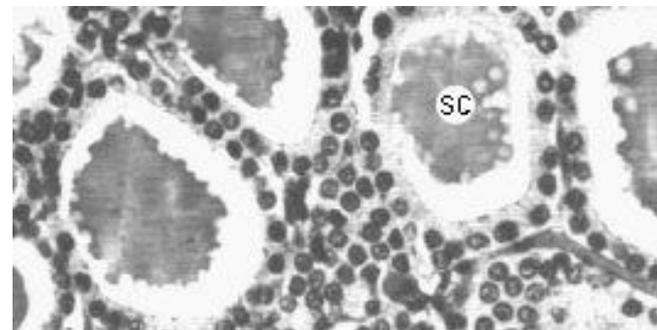
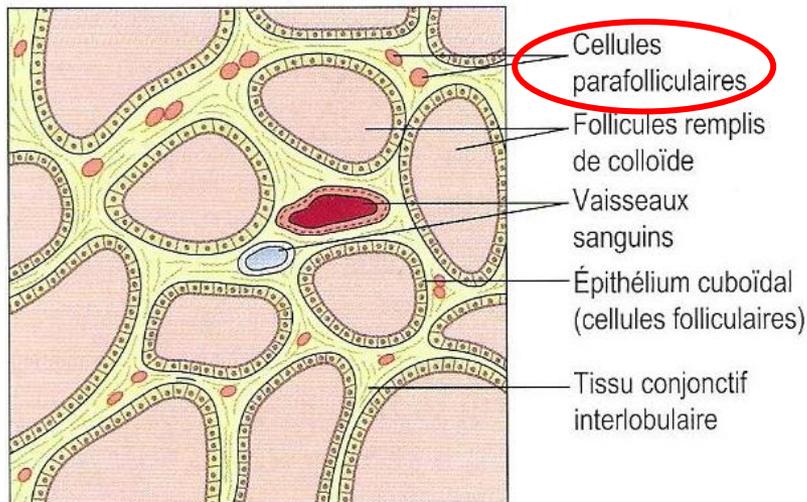
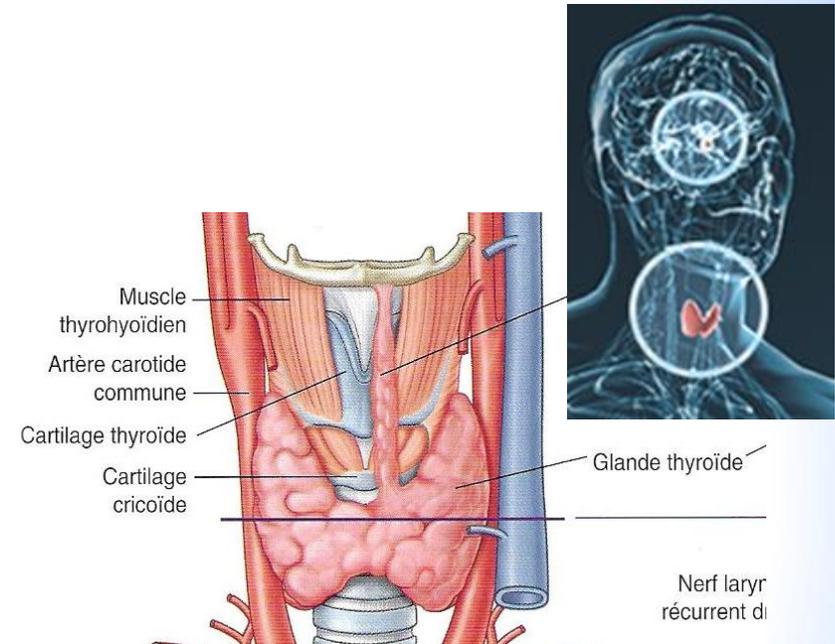
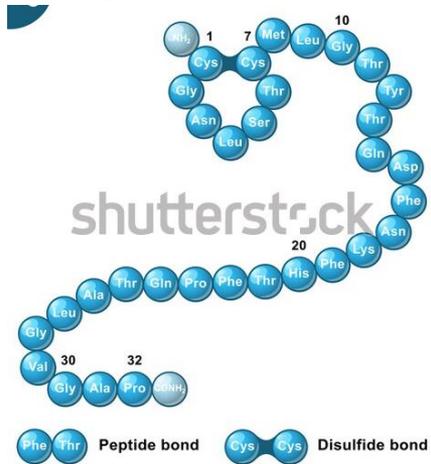


La PTH augmente la réabsorption de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le rein (comme le calcitriol) mais favorise la **résorption osseuse**. De plus, la PTH diminue la réabsorption de Pi, cela diminue la phosphatémie et augmente la  $[\text{Ca}^{2+}]$  libre plasmatique.



# III. La calcitonine, une hormone hypocalcémiante

- Sécrétées par les cellules C ou cellules parafolliculaires
- Polypeptide de 32 aa composé d'une seule chaîne avec un pont disulfure
- Demi-vie < 15 min
- Sites de dégradation – le rein et le foie

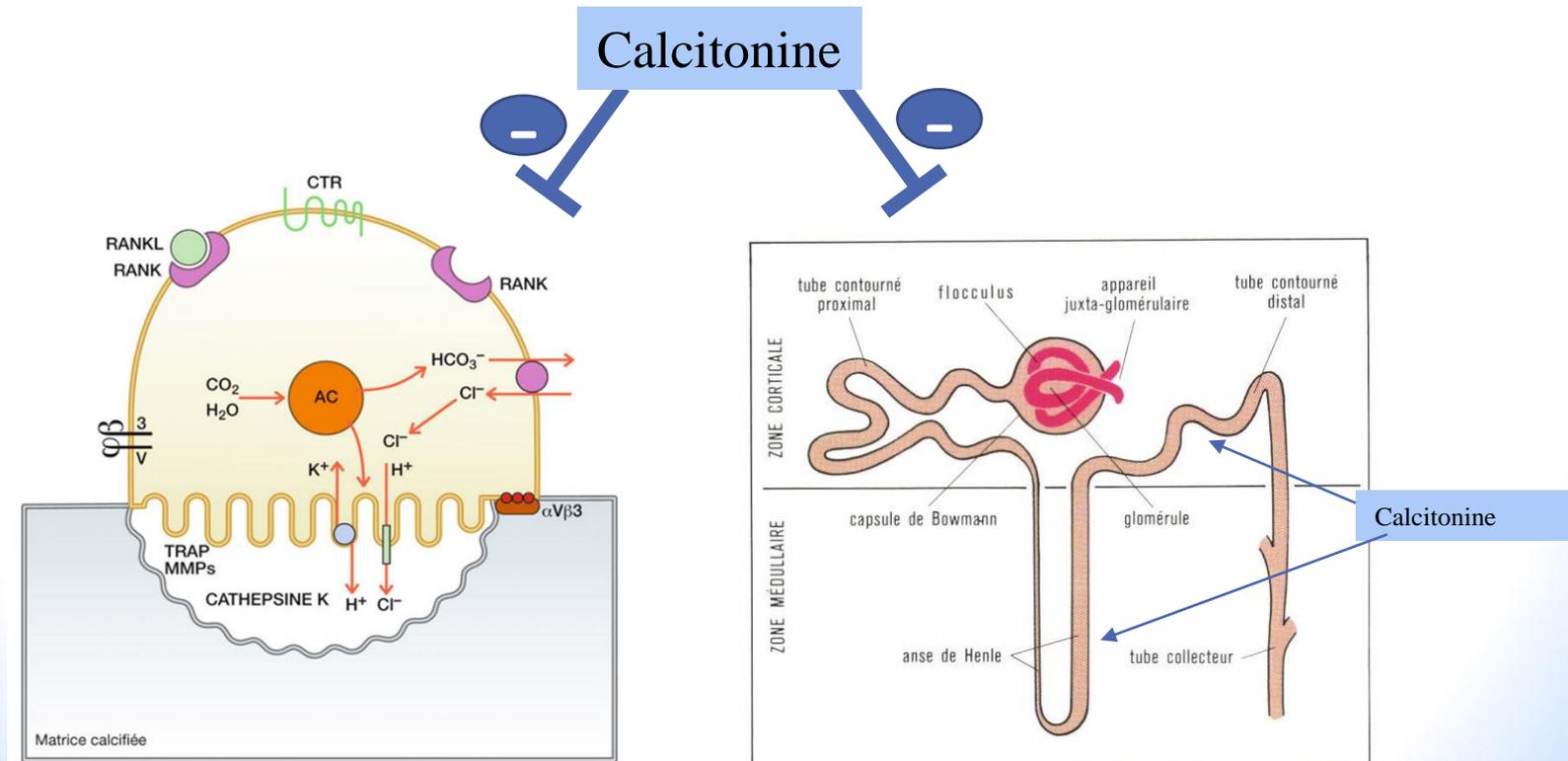


250  $\mu$ m

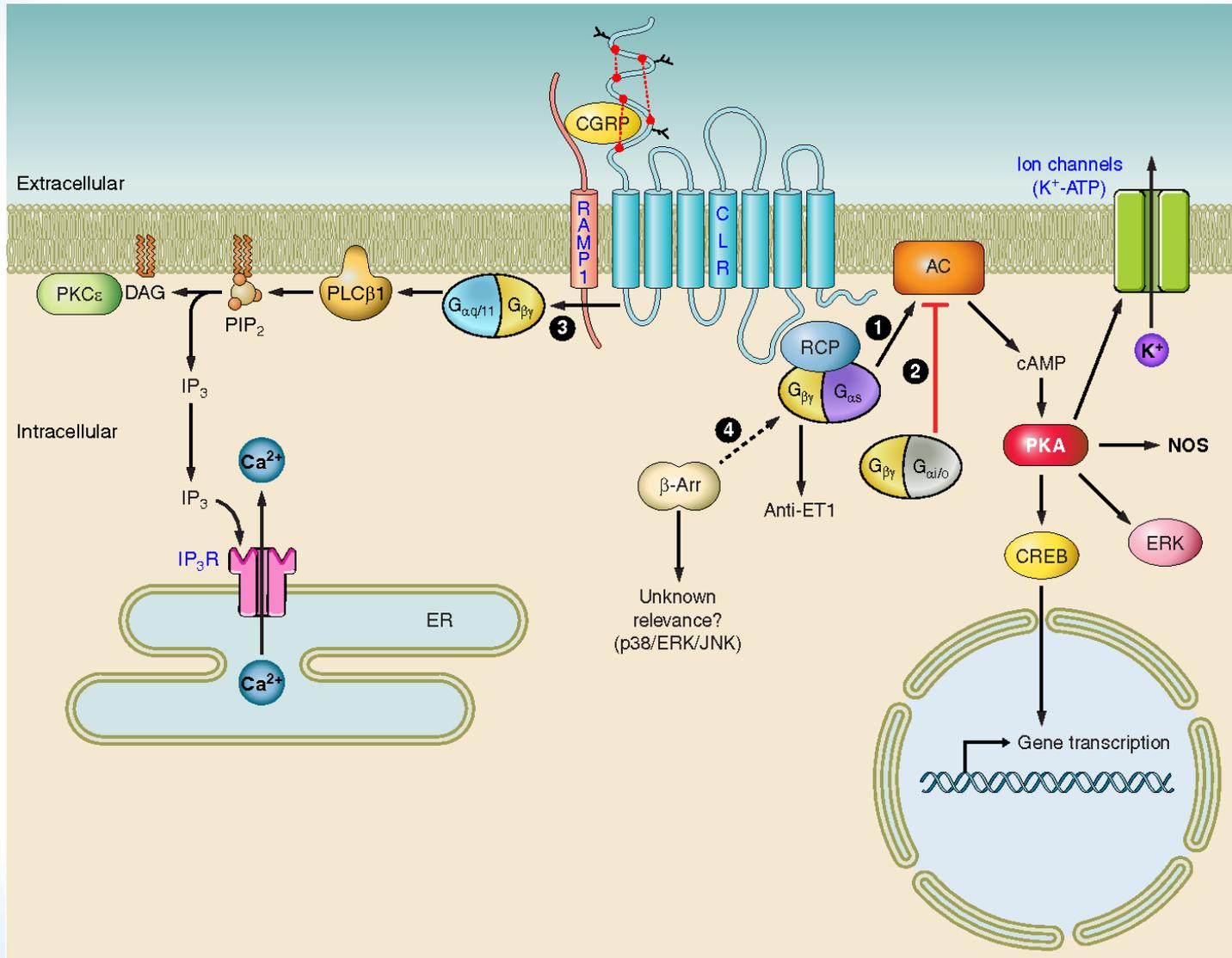
# 1. Les actions osseuses et rénales de la calcitonine

- action inhibitrice directe sur les ostéoclastes → diminution de la libération du calcium et du phosphate à partir de l'os
- action inhibitrice sur la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphate

⇒ **Diminution de la calcémie et de la phosphatémie**

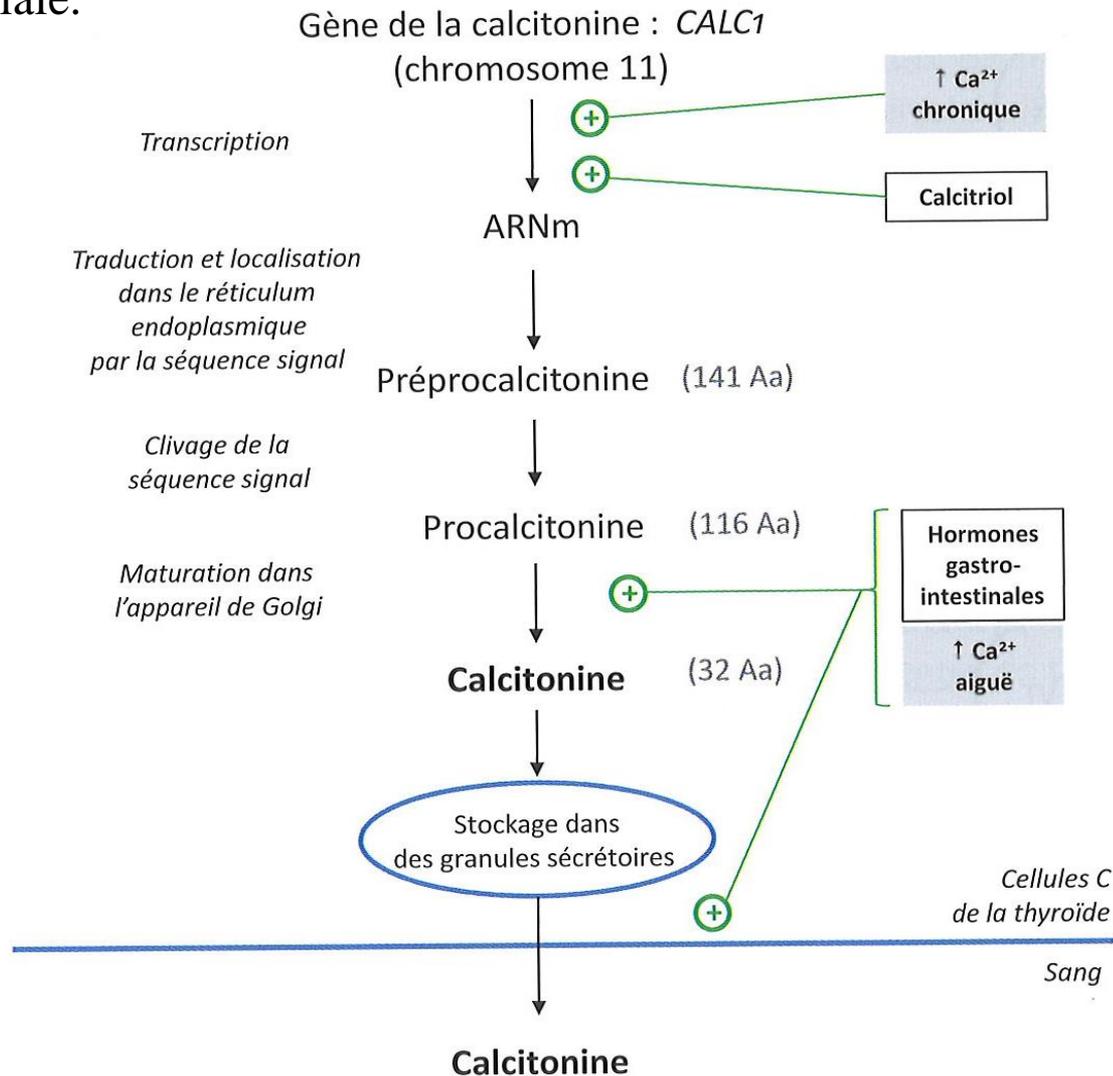


## 2. Mécanismes d'action cellulaire



# 3. Synthèse de la calcitonine et sa régulation

- L'hypercalcémie favorise la **sécrétion** (à court terme) et la **synthèse** (à long terme) de la calcitonine
- Les hormones gastro-intestinales (CCK, GIP) stimulent la sécrétion de la calcitonine – rôle en période postprandiale.



# IV. Pathologies de l'homéostasie phosphocalcique

## 1. Ostéoporose

*une diminution de la masse osseuse avec une détérioration de la microarchitecture osseuse  
mais minéralisation normale*

### PRINCIPAUX CONTRÔLES DU REMODELAGE OSSEUX

#### Régulation de la résorption osseuse

##### Hormonale

- hormone parathyroïdienne (PTH) (++)
- calcitonine (-)
- œstrogènes (-)

##### Locale

- M-CSF (différenciation ++)
- cytokines (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ) (+)

#### Régulation de la formation osseuse

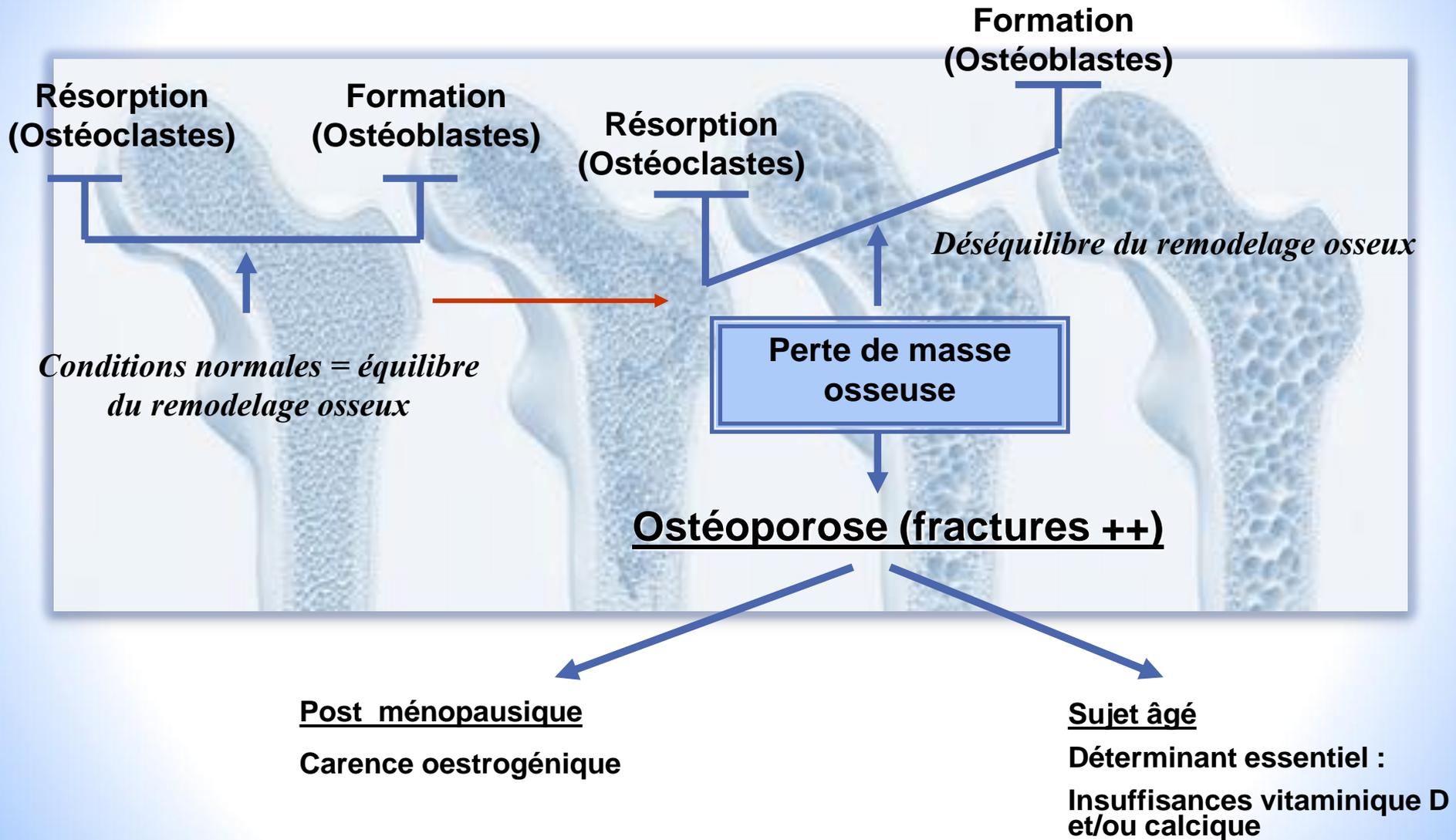
##### Hormonale

- vitamine D ( calcitriol) (++)
- hormone de croissance (GH et IGF I)(+)
- glucocorticoïdes (-)

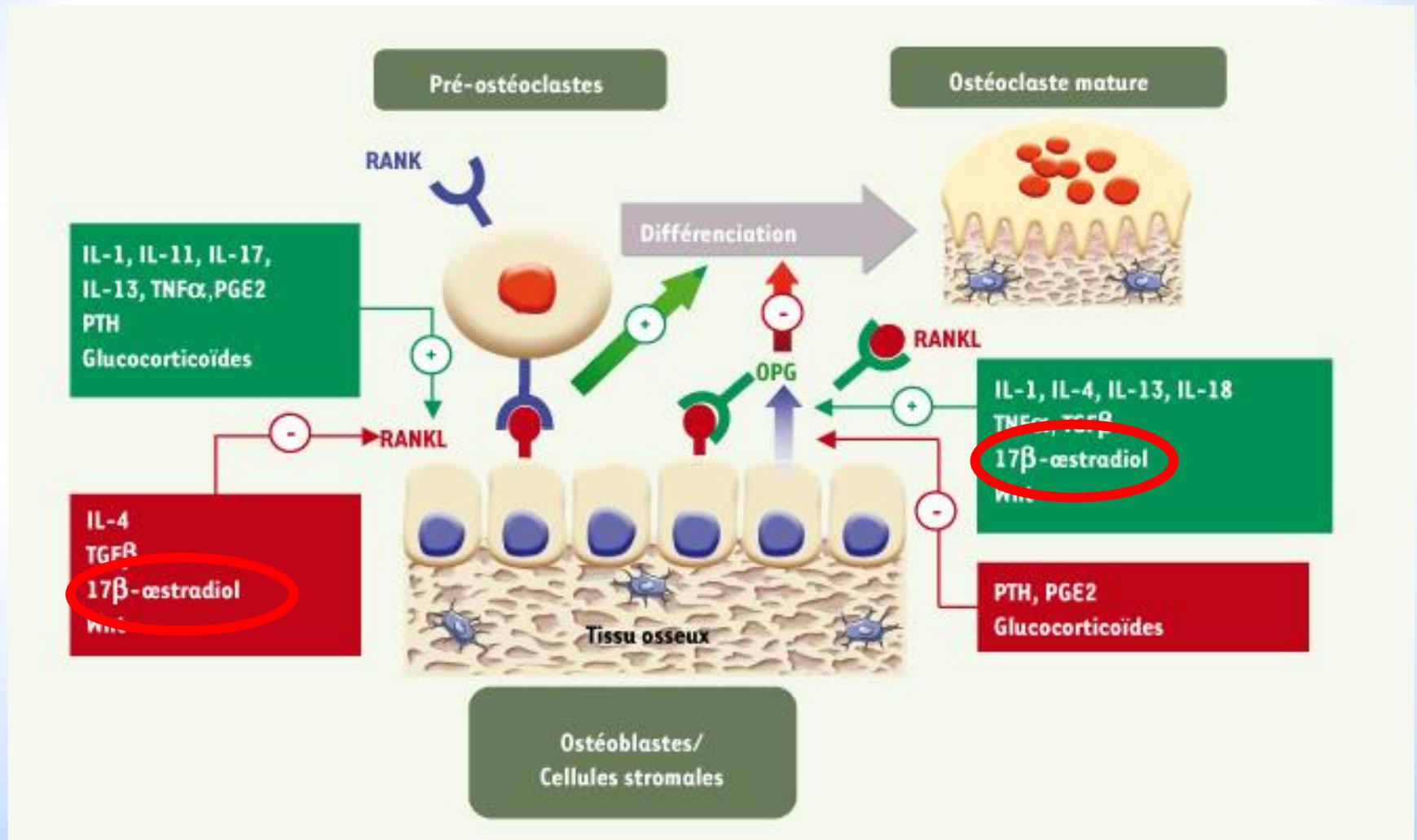
##### Locale

- facteurs de croissance (+)  
(IGF I, FGF, TGF $\beta$ , BMP)

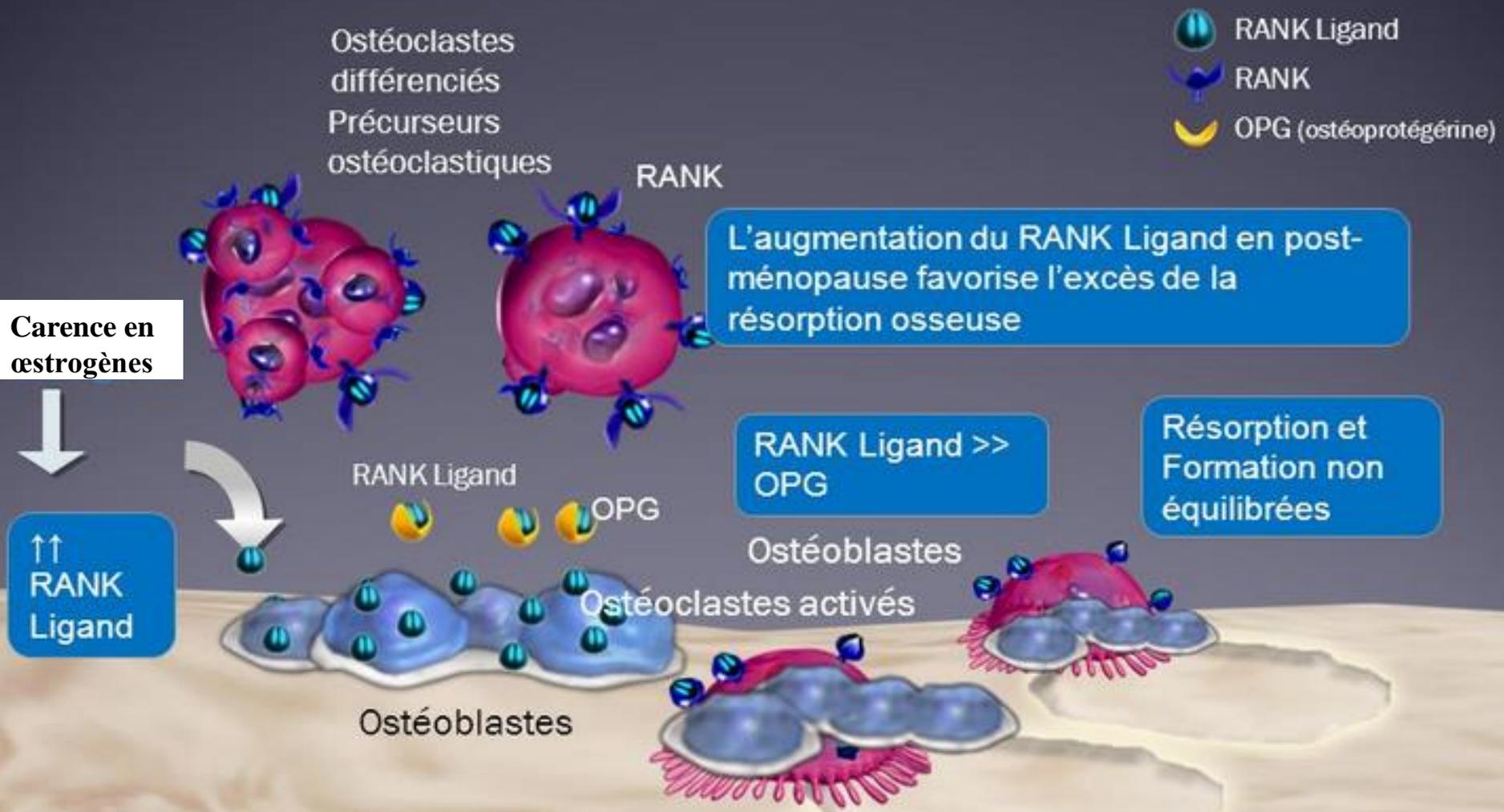
# a. L'ostéoporose = déséquilibre du remodelage osseux



## b. Le déficit en œstrogènes augmente le ratio RANKL/OPG



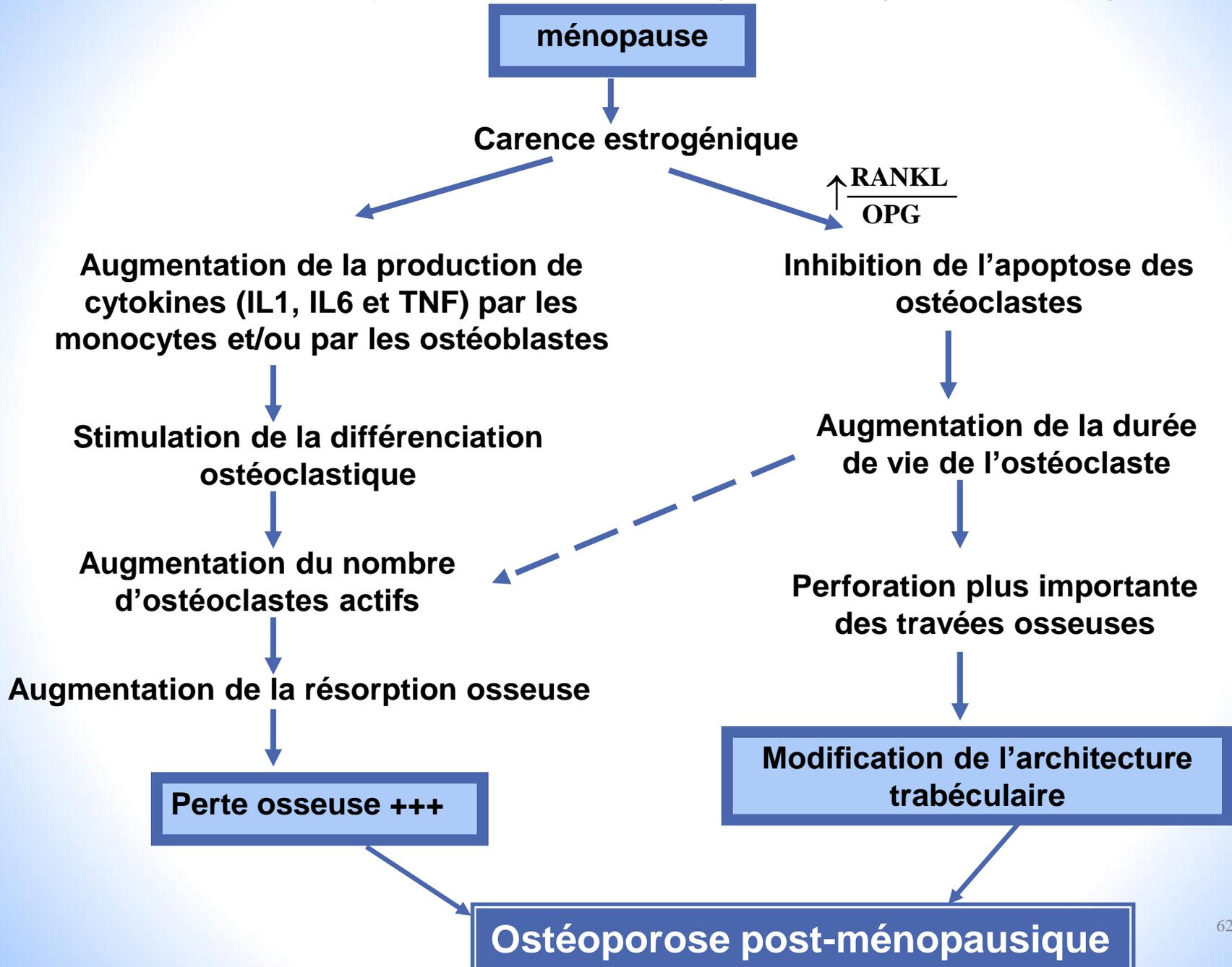
# A la ménopause...<sup>1,2</sup>



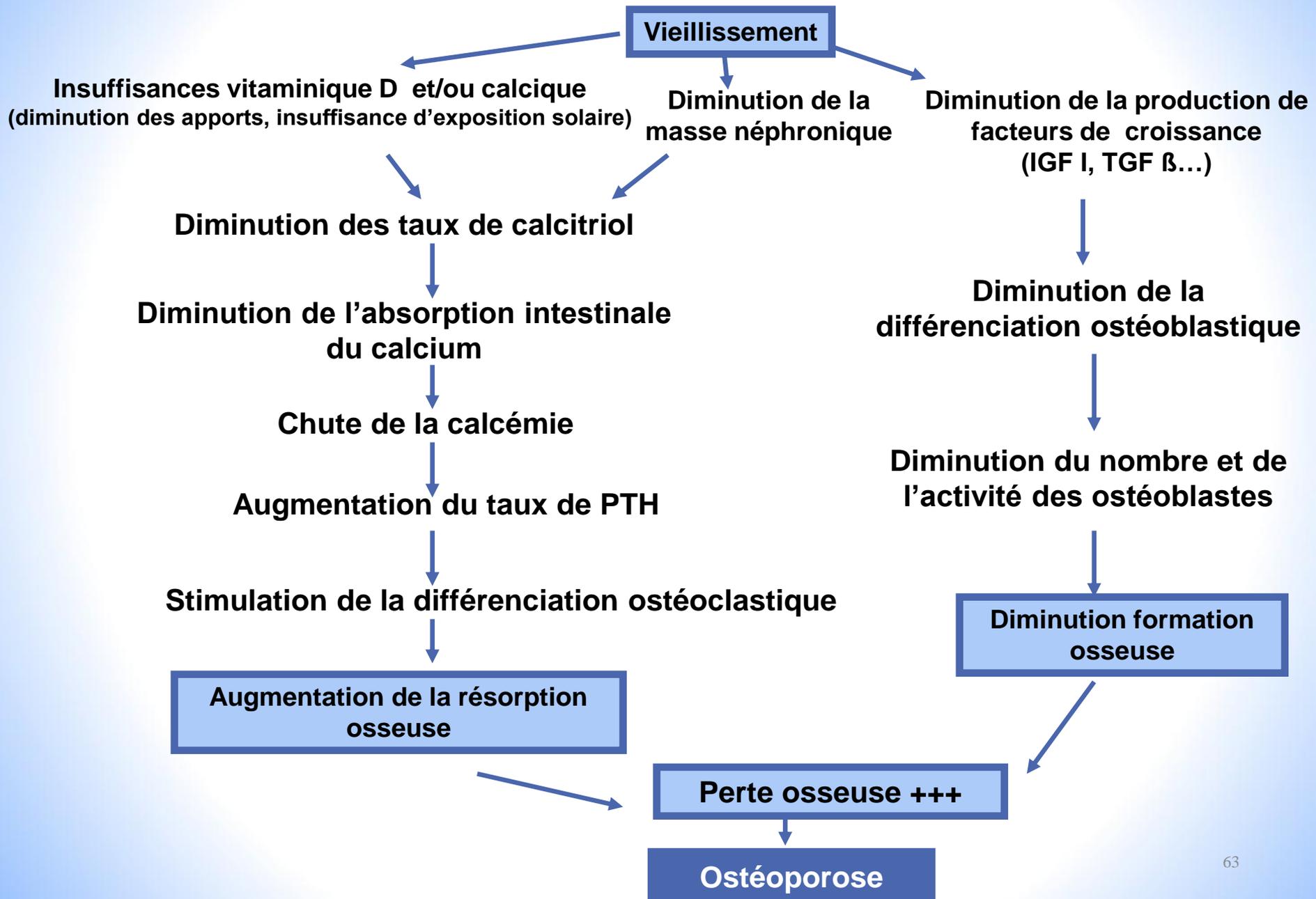
1. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.

2. Eghball-Fatourehchi G, et al. *J Clin Invest* 2003;111:1221-1230.

# c. Pathogénie de l'ostéoporose post ménopausique



# d. Pathogénie de l'ostéoporose du sujet âgé



# e. Ostéomalacie (chez l'adulte) et rachitisme (chez l'enfant)

*une masse osseuse avec une détérioration de la microarchitecture osseuse et un défaut de minéralisation*

- Carence d'apport en vitamine D ou défaut d'exposition solaire
- Malabsorption digestive
- Anomalies du métabolisme de la vitamine D (déficit en  $1\alpha$ -hydroxylase rénale ou en récepteur du calcitriol)
- Carence d'apport en calcium
- Les fuites rénales en phosphates (maladies génétiques)

**Les signes principaux sont les déformations osseuses**



Rachitisme

Osteomalacia

Normal Bone



## 2. Hypo- et hypercalcémie

### Hypocalcémie

- Etiologie: carence en vitamine D ou PTH; insuffisance rénale chronique; malabsorption; diurétiques de l'anse.
- Symptômes cliniques: des crampes musculaires, une tétanie (l'hypocalcémie diminue le seuil d'initiation des potentiels d'action sur les cellules post-synaptiques → hyperexcitabilité), des troubles du rythme cardiaque.

### Hypercalcémie

- Etiologie: Les deux premières causes sont l'hyperparathyroïdie et les cancers (lyse osseuse par différents facteurs libérés par les cellules cancéreuses).
- Symptômes cliniques: une anorexie, nausée, une faiblesse musculaire. Des manifestations osseuses peuvent apparaître.