

**BIO MED**

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA



**2023**

BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



# Le métabolisme phosphocalcique: si simple et si complexe !

*Pr Didier BORDERIE*



## La conception simple du métabolisme phosphocalcique

- **2 éléments** : Calcium, phosphore
- **3 organes cibles de régulation** :



Intestin



Os



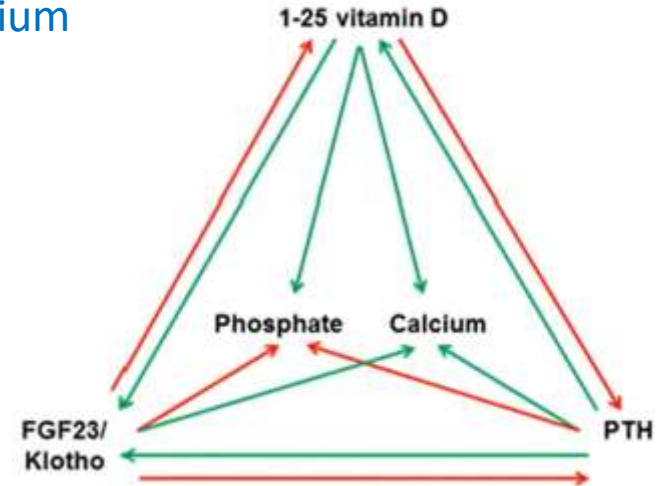
Reins

- **3 hormones** : PTH, Calcitonine, Calcitriol



## La nouvelle conception du métabolisme phosphocalcique

- **3 éléments** : Calcium, phosphore, magnésium
- **3 organes cibles de régulation** :



- **4 hormones** : PTH, Calcitonine, Calcitriol, FGF23/Klotho



## Calcium

### Absorption = Tube digestif

- Duodénum + iléon
- Absorption incomplète : pour 1000 mg ingéré
  - 300 mg passent la barrière intestinale
  - 100 mg sont sécrétés dans le tube digestif
- Nécessite le calcitriol pour le transport actif et régulé par TRPV6

### Stockage = Os

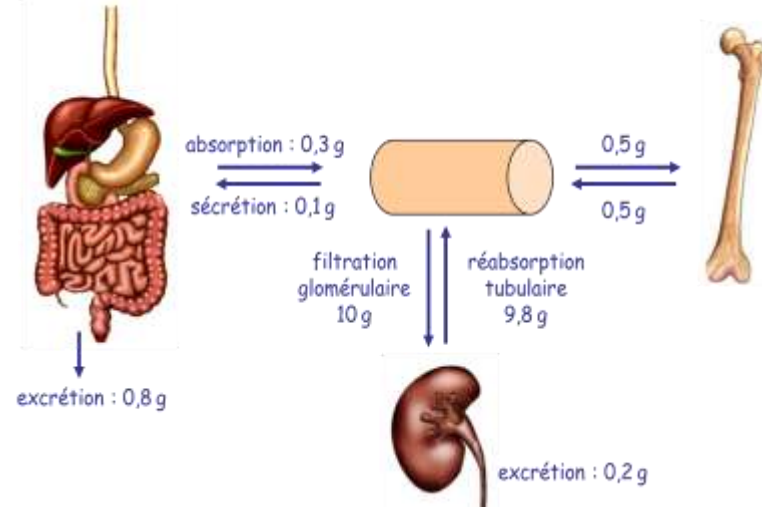
- Stocké sous forme d'hydroxyapatite



### Elimination = Reins

- Calcium ultrafiltrable : filtration glomérulaire
- Réabsorption :
  - 70% tube contourné proximal (non régulée)
  - 20% branche ascendante de l'anse de Henlé
  - 10 % tube contourné distal (régulée)

ingestion : 1 g (lait, yaourts, fromages...)





## Phosphore

### Absorption = Tube digestif

- Jéjunum + duodénum
- Absorption : entre 800 et 2000 mg/j
  - 560 à 1400 mg passent la barrière intestinale
  - 100 à 250 mg sont sécrétés dans le tube digestif
- Nécessite le calcitriol pour le transport actif et régulé par NPT2b

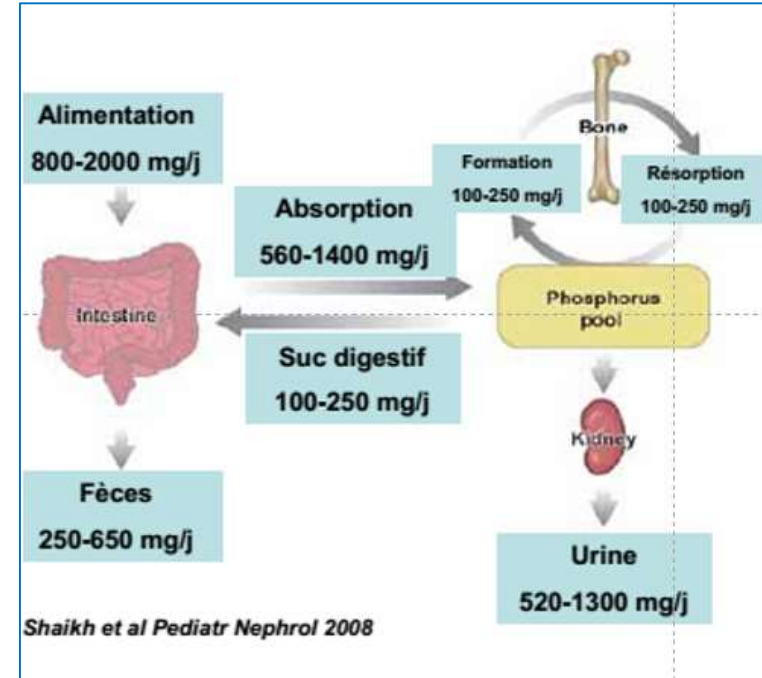
### Stockage = Os

- Stocké sous forme d'hydroxyapatite



### Élimination = Reins

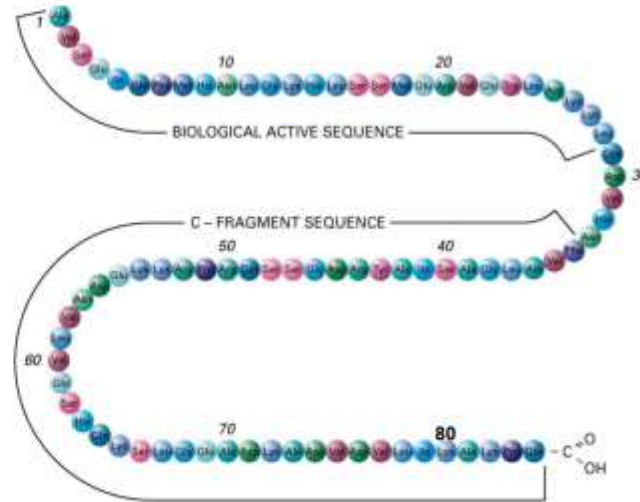
- filtration glomérulaire
- Réabsorption :
  - 80 à 90% tube contourné proximal (NPT2a et NPT2c)
  - 10 à 20% excrété





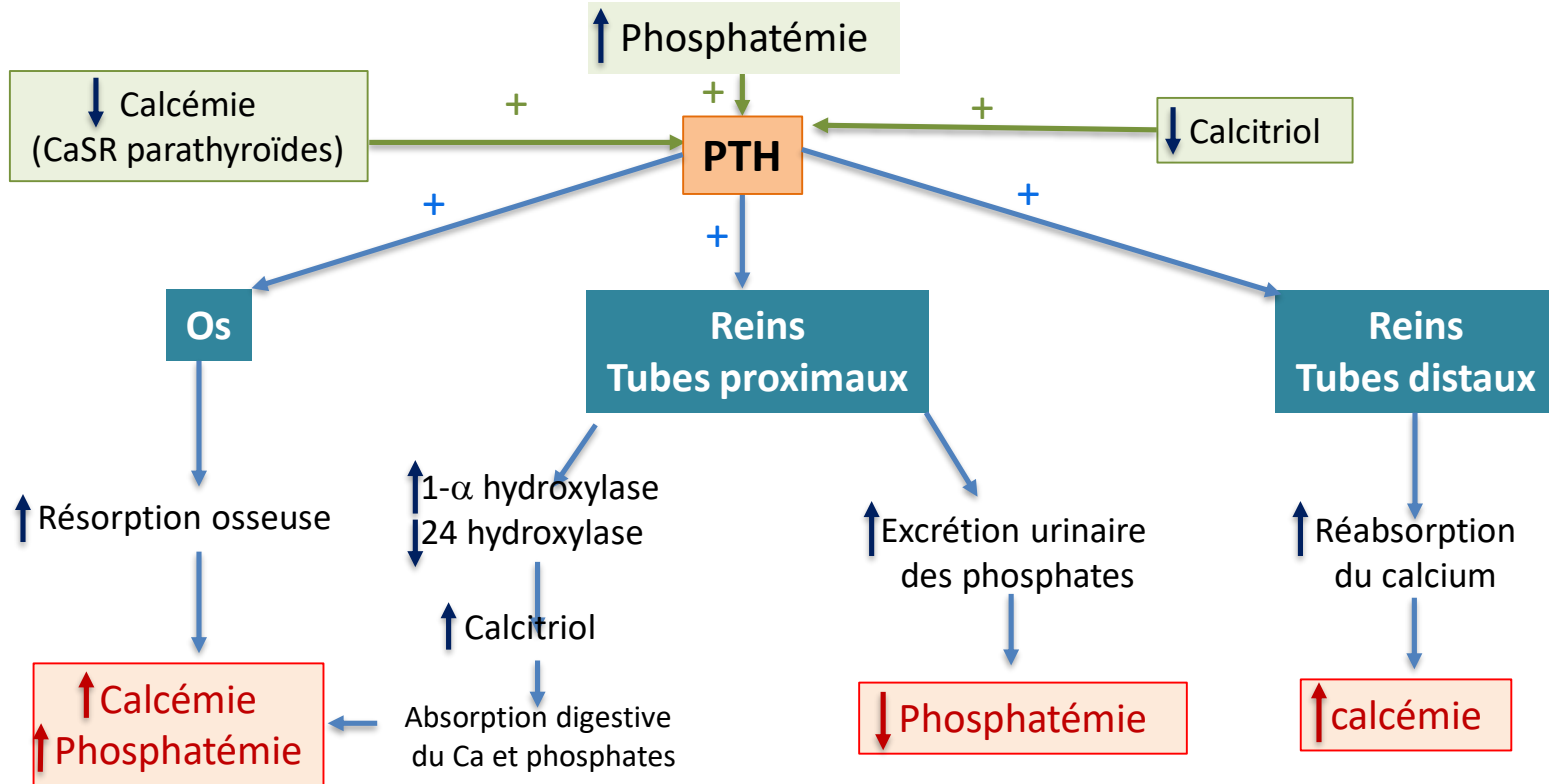
## La PTH

- 84 acides aminés
- Hypercalcémiante, hypophosphatémiante
- 3 premiers acides aminés N-terminaux nécessaires à l'activité hypercalcémiante
- Nombreux fragments
- Magnésium important pour la synthèse/sécrétion de PTH





## Actions endocrines de la PTH sur le métabolisme phosphocalcique

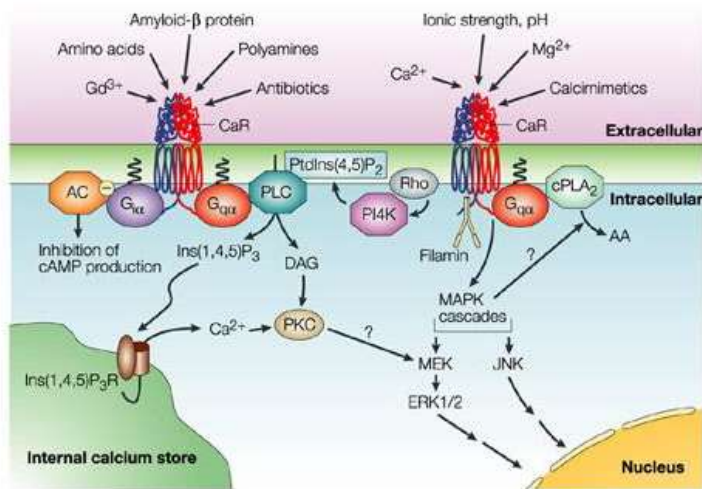




## Récepteur sensible au calcium CaSR

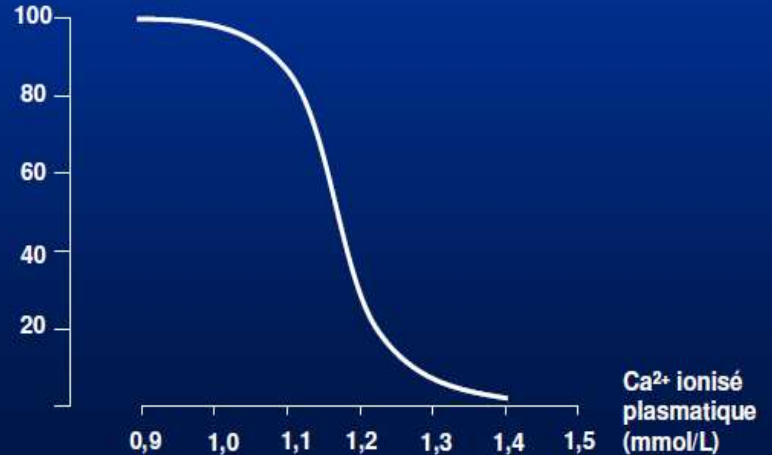
**Reins** : inhibe la réabsorption du calcium si la calcémie est élevée

**Parathyroïdes** : inhibe la sécrétion de la PTH si la calcémie est élevée



La sécrétion de PTH est induite par la diminution de la concentration de  $Ca^{2+}$

% de la réponse max







## Mieux comprendre la physiologie avec la génétique

### Mutation inhibitrice du CaSR

Hétérozygote AD/ homozygote

#### Levée de l'inhibition sur la PTH

- Hypercalcémie
- PTH normale haute **inappropriée à la calcémie**

#### Augmentation de la réabsorption du Calcium

- Hypercalcémie
- Hypocalciurie **inappropriée**

Tableau peu symptomatique (hétérozygote)

- HyperParathyroïdie néonatale sévère (homozygote)
- Risque de pancréatite/chondrocalcinose

### Mutation activatrice du CaSR

Autosomique dominant

#### PTH inhibée en permanence

- Hypocalcémie
- Hypoparathyroïdie

#### Diminution de la réabsorption du Calcium

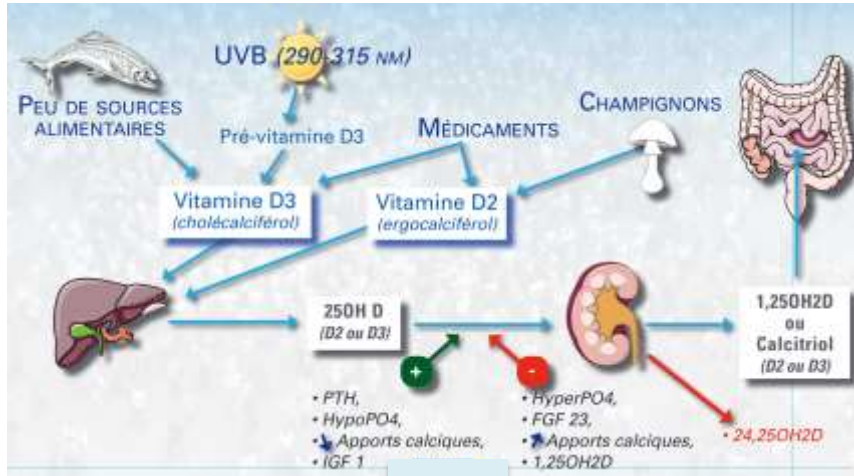
- Hypercalciurie (inconstante)
- Néphrocalcinose

Tableau peu symptomatique (30%)

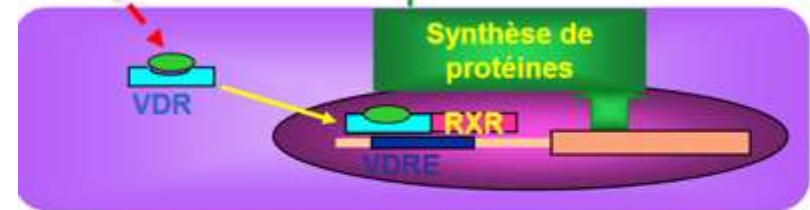
- Calcifications ectopiques
- Cataracte



## Actions endocrines du calcitriol sur le métabolisme phosphocalcique



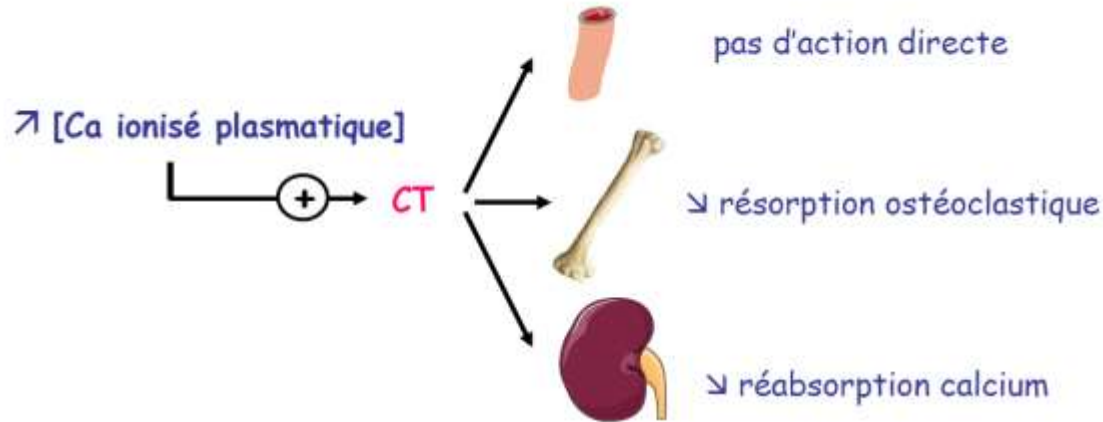
- + → absorption digestive de Ca et P (↑ P)
- + → réabsorption rénale de Ca; effet sur la réabsorption tubulaire de P non démontré
- + → Résorption osseuse (↑ P)
- → Synthèse de PTH (↑ P)
- + → Sécrétion de FGF23 (↓ P)



Organes cibles: tube digestif, rein, os, parathyroïdes



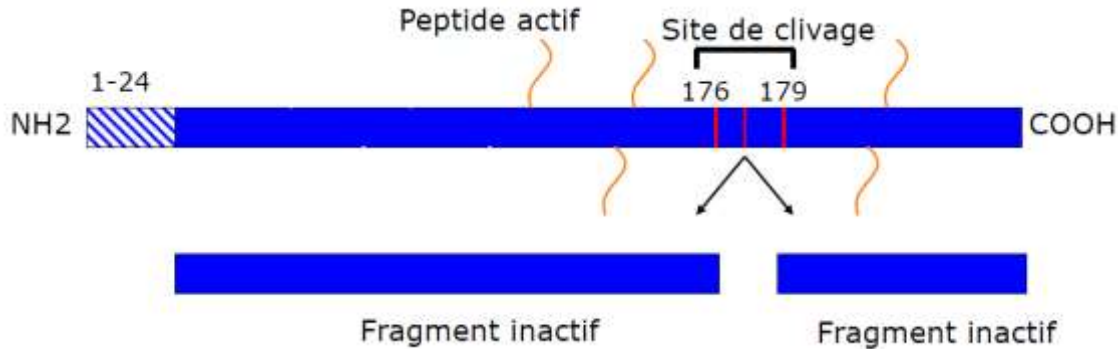
## Actions endocrines de la calcitonine sur le métabolisme phosphocalcique



➔ **CALCITONINE = hormone HYPOCALCEMIANTE**



## Identification d'un facteur phosphaturique : le FGF23



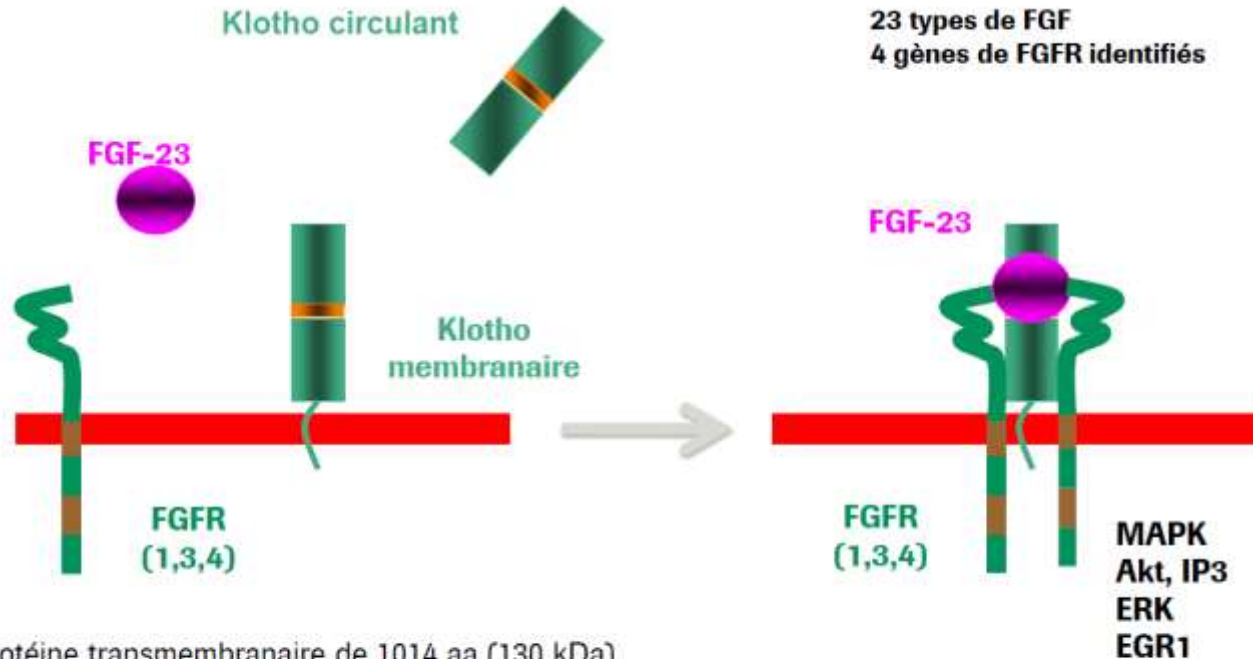
Peptide circulant glycosylé de 32KDa

Glycosylation importante pour la stabilité de la molécule

Lieu de synthèse : ostéocytes, ostéoblastes, cerveau, glandes parathyroïdiennes, thymus, foie



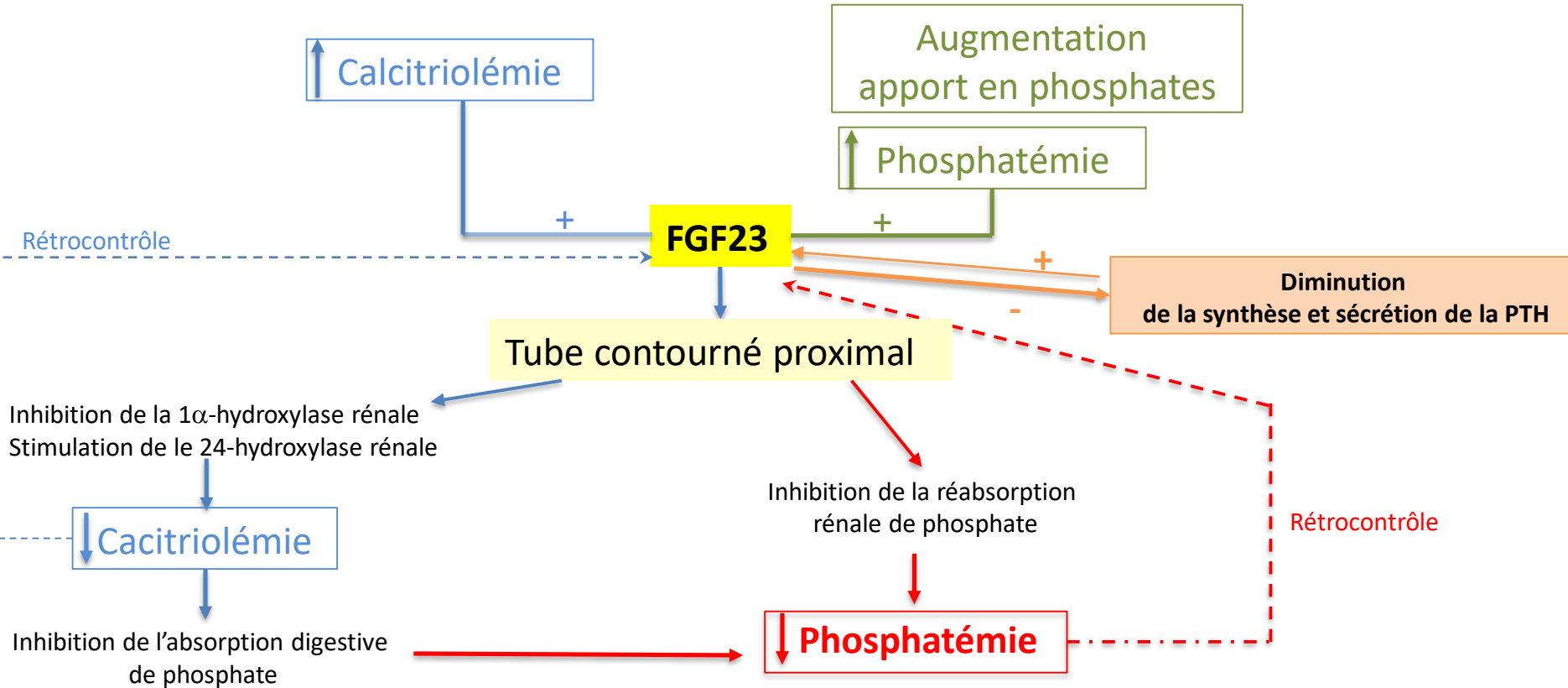
## Klotho : corécepteur du FGF23



- Protéine transmembranaire de 1014 aa (130 kDa)
- Klotho exprimé dans le rein, cerveau, l'hypophyse, le placenta, le pancréas, la thyroïde, le testicule, l'ovaire, le colon....
- Polymorphismes de Klotho chez l'homme associés à la longévité mais aussi aux coronaropathies



## Actions endocrines du FGF23 sur le métabolisme phosphocalcique





## Chez qui prescrire un bilan phosphocalcique ?

- Persistance sans explication de signes cliniques d'hypo ou d'hypercalcémie
- Ostéoporose
- Chondrocalcinose
- Lithiase, néphrocalcinose
  
- Insuffisance rénale chronique



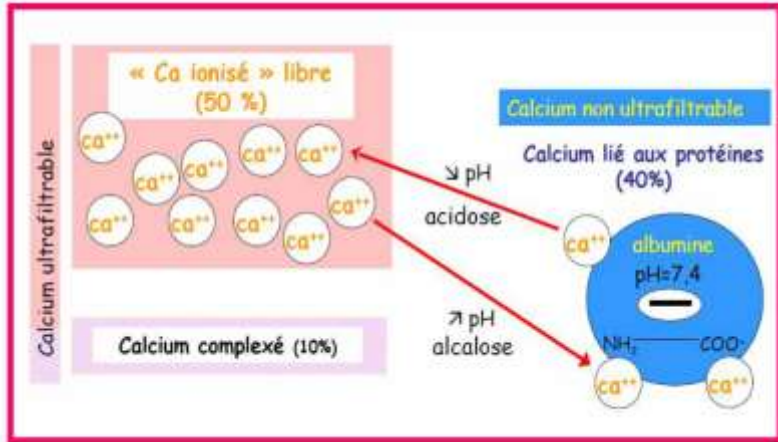
## Quel bilan phosphocalcique « minimal » ?

- **Deux écoles**
  - Calcémie, phosphatémie, PTH, 25OH vitD
  - Calcémie, phosphatémie, calciurie des 24 heures, 25OHvitD
- **Ajouter la créatininémie dans les deux cas**
- **La calciurie des 24 h = reflet de l'absorption intestinale (doser la natriurie en même temps)  
Interpréter en fonction des apports calciques alimentaires**

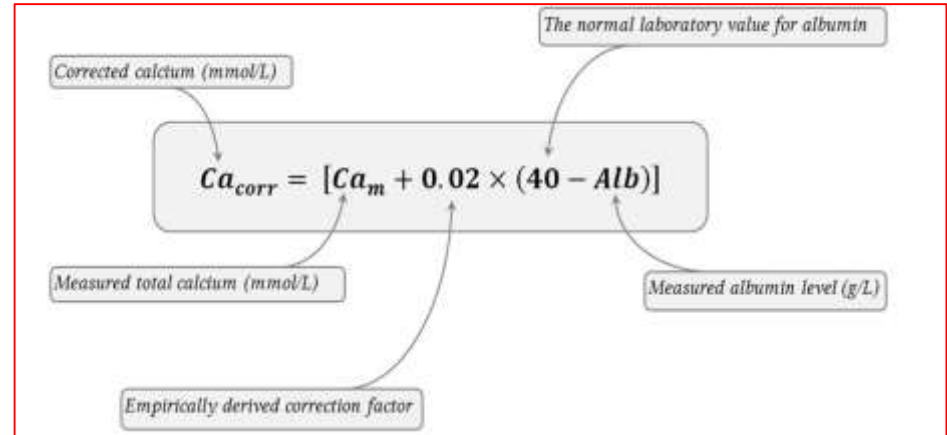




## Mesurer la calcémie : est-ce si facile?



### Formule de Payne (1973)

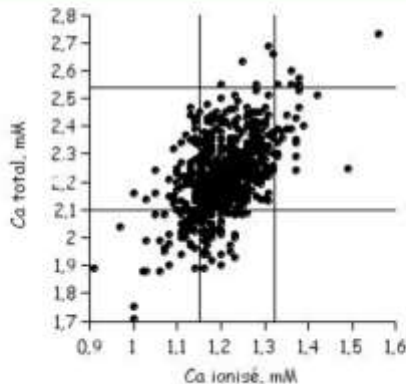




## Mesurer la calcémie : est-ce si facile?

691 Patients IRC stade 3 à 5

*Mesurer la calcémie:  
est-ce si facile?*



Albumin - corrected tCa, formula 1 =  $tCa + 0.0176 \times (34 - Alb)$

Albumin<sup>equation 1/11</sup> - corrected tCa, formula 2 =  $tCa + 0.02 \times (40 - Alb)$

*Agreement between ionized calcium concentration and the other estimators of blood calcium concentration*

Ionized Ca		Non corrected Total Ca	Alb- corrected Ca 1	Alb- corrected Ca 2
Low (n=109)	Agreement	44 (40.4 %)	39 (35.8 %)	32 (29.4 %)
	Overestimation	65 (59.6 %)	70 (62.2 %)	77 (70.6 %)
Normal (n=554)	Agreement	495 (89.4 %)	502 (90.6 %)	511 (92.2 %)
	Overestimation	5 (0.9 %)	5 (0.9 %)	7 (1.3 %)
	Underestimation	54 (9.7 %)	47 (8.5 %)	36 (6.5 %)
High (N=28)	Agreement	6 (21.4 %)	6 (21.4 %)	6 (21.4 %)
	Underestimation	22 (78.6 %)	22 (78.6 %)	22 (78.6 %)
Overall (n=691)	Agreement	545 (78.9 %)	547 (79.2 %)	549 (79.5 %)
	Underestimation	76 (11.0 %)	69 (10.0 %)	58 (8.4 %)
	Overestimation	70 (10.1 %)	75 (10.8 %)	84 (12.1 %)
% misclassified cases		21.1 %	20.8 %	20.5 %



## Mesurer la calcémie : est-ce si facile?

### Erreurs dues à la liaison avec l'albumine :

- Évaluée à 0,025 mmol/g d'albumine
- Forte variation inter-individuelle de la fixation du calcium à l'albumine (de 1 à 6)
- Erreurs analytiques
  - Albumine : CV de 6,8 à 7,4 %
  - Protides : CV de 3 à 4,2 %

### Influence de la méthode de dosage de l'albumine

Conséquence de la variabilité du dosage de l'albumine sur le résultat de calcium corrigé et le statut calcique du patient.

n = 50	Ca corrigé : Ca mesuré + 0,020 (40 – albumine)		
	Répartition en %	BCG	BCP
< 2,18	8	4	6
2,18–2,50	84	82	82
> 2,50	8	14	12
n = 50	Ca corrigé : Ca mesuré + 0,025 (40 – albumine)		
	Répartition en %	BCG	BCP
< 2,18	8	4	6
2,18–2,50	80	68	66
> 2,50	12	28	28

D'après Spielmann [9].



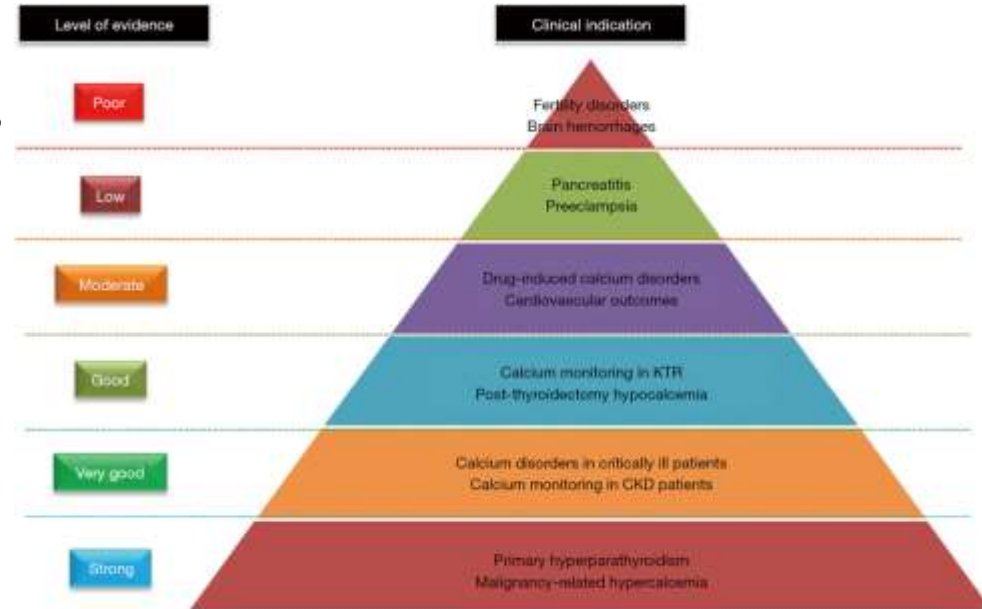
## Mesure du calcium ionisé

### Précautions analytiques

- **Modification du pH**
  - Prélèvement en **anaérobiose strict**
  - Prélèvement **acheminé** le plus **vite possible** (dans les 15 minutes, glycolyse +++)
- **L'anticoagulant**
  - Sur **tube sec**
  - Sur **seringues spéciales** (seringues d'héparine tamponnées au calcium)

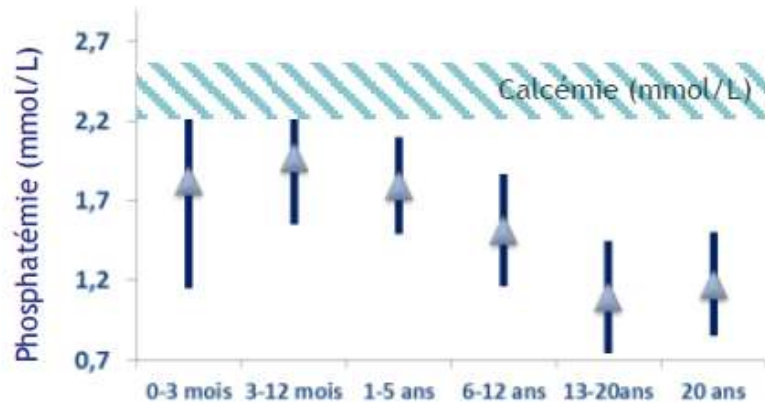
### Expression des résultats

- Indiquer la **nature du prélèvement** (sérum, sang total...)
- Toujours rendre la valeur du calcium mesuré **avec celle du pH**



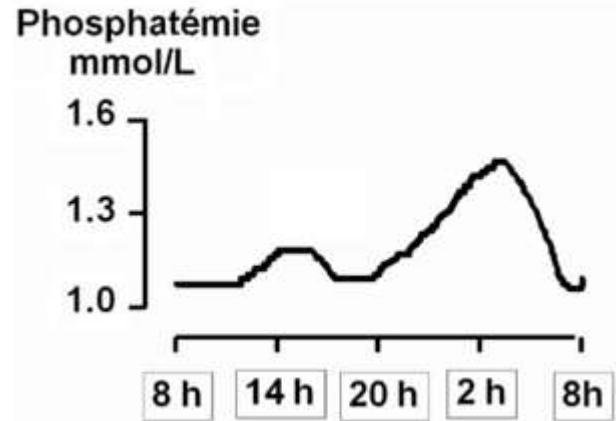


## Interpréter le bilan phosphocalcique en fonction de l'âge et de l'heure de prélèvement



### Phosphatémie et âge

Plus l'enfant est jeune, plus la phosphatémie est élevée  
Attention aux erreurs diagnostiques !  
Fausses hyperphosphatémies



### Variations nyctémérales

Doser le phosphate le matin à jeun  
En post-prandial, l'insuline facilite l'entrée de phosphates dans les cellules



## Le couple calcémie-PTH : Principe de base pour l'interprétation

Toujours interpréter une concentration de PTH en fonction de la calcémie concomitante et évaluer l'adaptation de la PTH à la calcémie

### La PTH est adaptée à la calcémie si :

- Hypercalcémie et PTH basse : hypercalcémie non parathyroïdienne
- Hypocalcémie et PTH haute : hyperparathyroïdie secondaire

### La PTH est inadaptée à la calcémie si :

- Hypercalcémie et PTH élevée : hyperparathyroïdie primitive
- Hypocalcémie et PTH basse : hypoparathyroïdie



## Interpréter le bilan phosphocalcique urinaire

- **Furosémide et Indapamide augmentent la calciurie et la phosphaturie**
- **Thiazidiques et spironolactone augmentent la calcémie et diminuent la calciurie**
- **Rémanence de 8 à 10 jours pour les thiazidiques**
- **Attention aux apports sodés**



## Conclusions

**L'exploration du métabolisme phosphocalcique est de plus en plus complexe**

### Dosages complémentaires

- Calciurie des 24 heures
- Phosphaturie (TRP, TmP/DFG)
- Magnésémie
- Marqueurs du remodelage osseux
- 1,25 diOH viD
- FGF23

### Tests dynamiques

- Test de charge calcique per os ou IV

### Génétique





**Merci  
de votre attention**

