

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** :



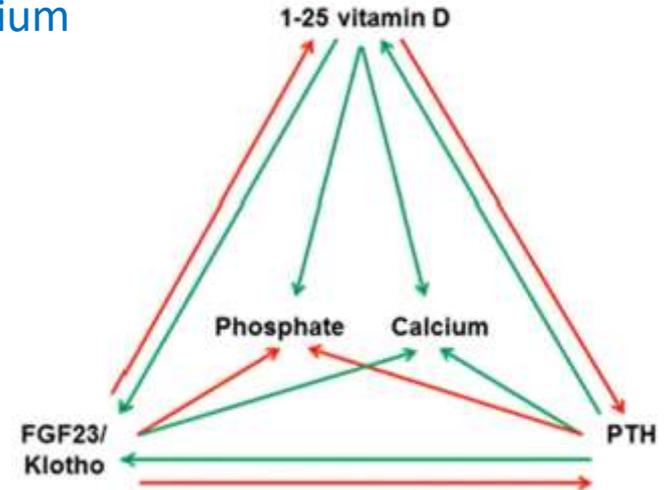
Intestin



Os



Reins



- **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

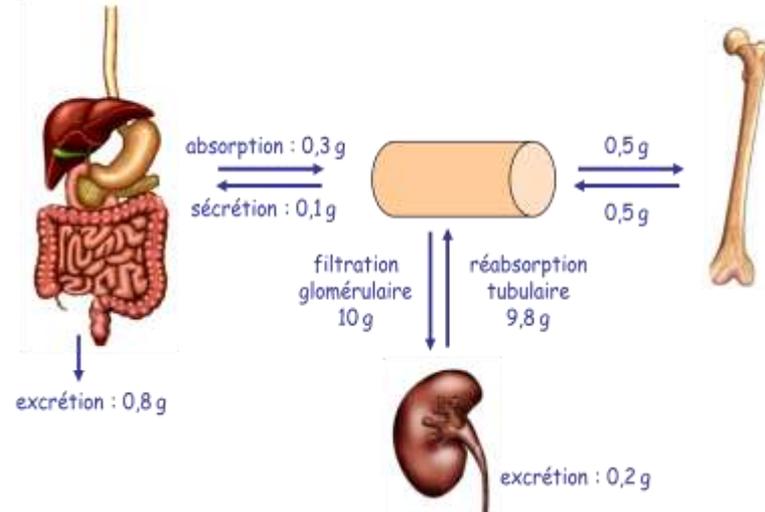
- Stocké sous forme d'hydroxyapatite



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

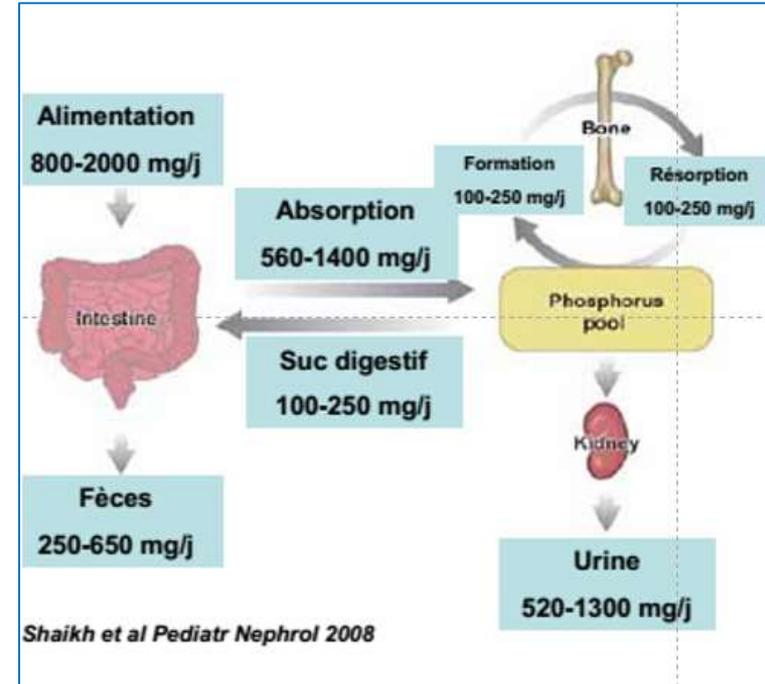
Stockage = Os

- Stocké sous forme d'hydroxyapatite



Élimination = Reins

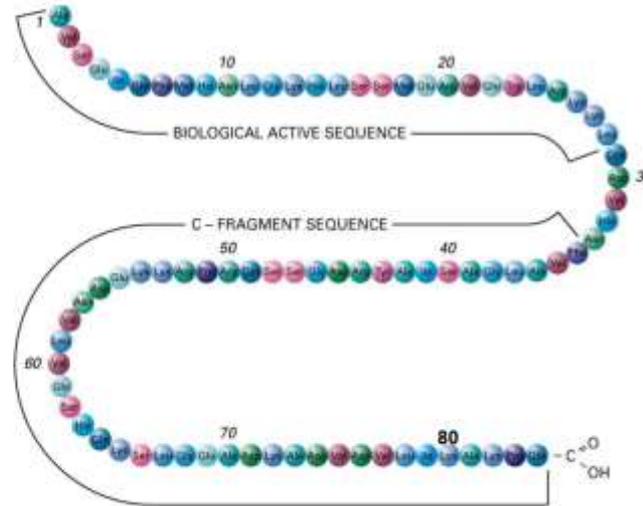
- filtration glomérulaire
- Réabsorption :
 - 80 à 90% tube contourné proximal (NPT2a et NPT2c)
 - 10 à 20% excrété





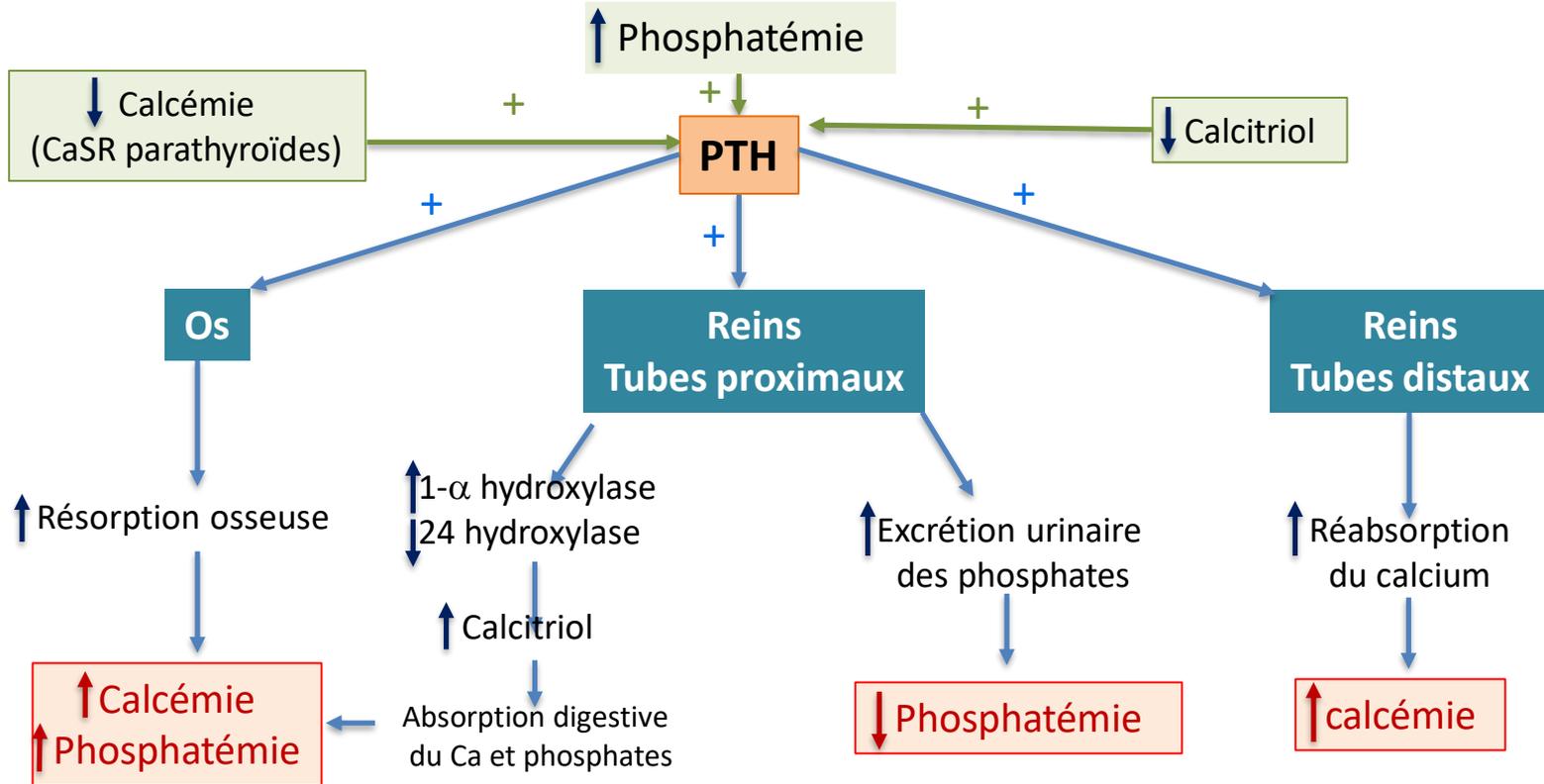
La PTH

- 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

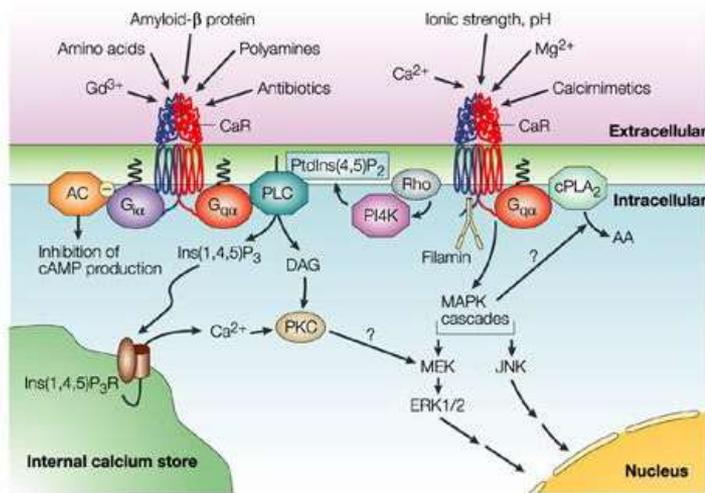




Récepteur sensible au calcium CaSR

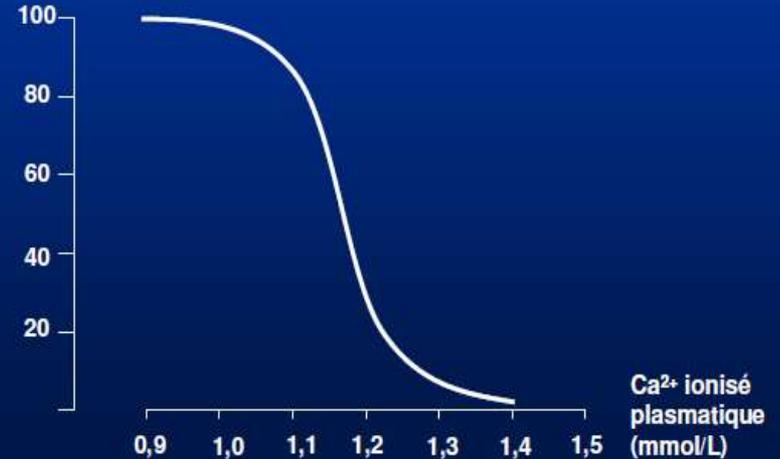
Reins : inhibe la réabsorption du calcium si la calcémie est élevée

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

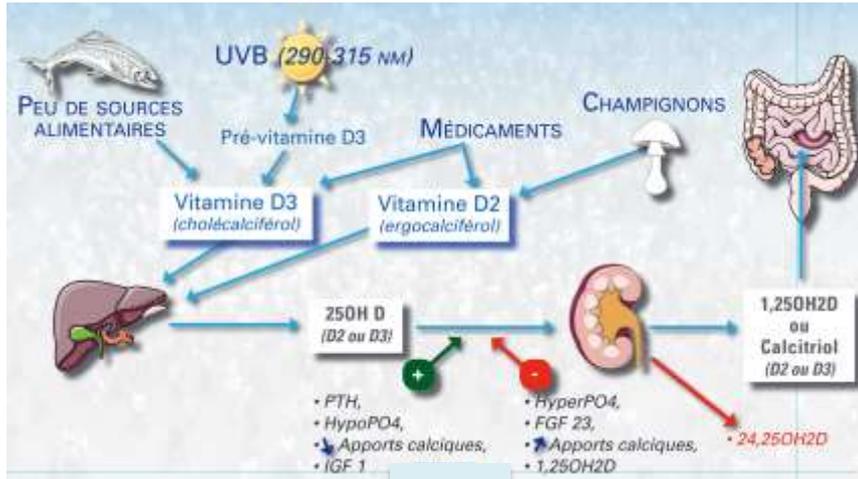
- Hypercalciurie (inconstante)
- Néphrocalcinose

Tableau peu symptomatique (30%)

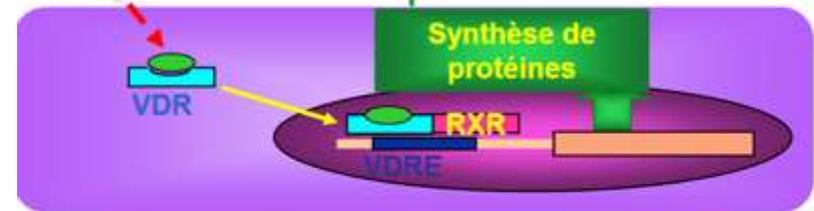
- Calcifications ectopiques
- Cataracte



Actions endocrines du calcitriol sur le métabolisme phosphocalcique



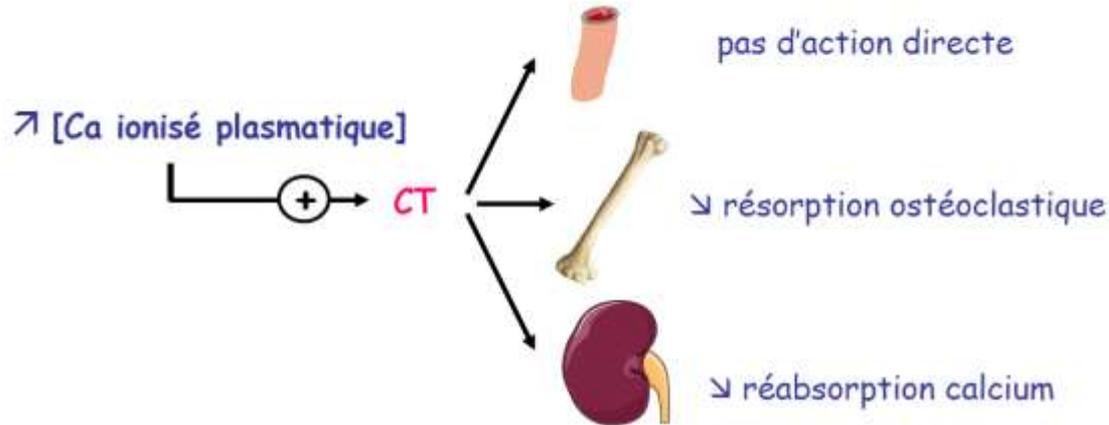
- + absorption digestive de Ca et P (↑ P)
- + réabsorption rénale de Ca; effet sur la réabsorption tubulaire de P non démontré
- + Résorption osseuse (↑ P)
- Synthèse de PTH (↑ P)
- + Sécrétion de FGF23 (↓ P)



Organes cibles: tube digestif, rein, os, parathyroïdes



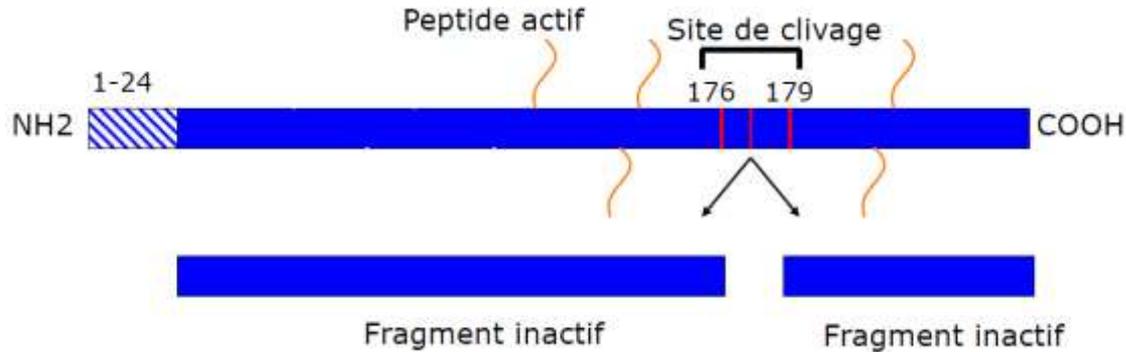
Actions endocrines de la calcitonine sur le métabolisme phosphocalcique



➔ **CALCITONINE = hormone HYPOCALCEMIANTE**



Identification d'un facteur phosphaturique : le FGF23



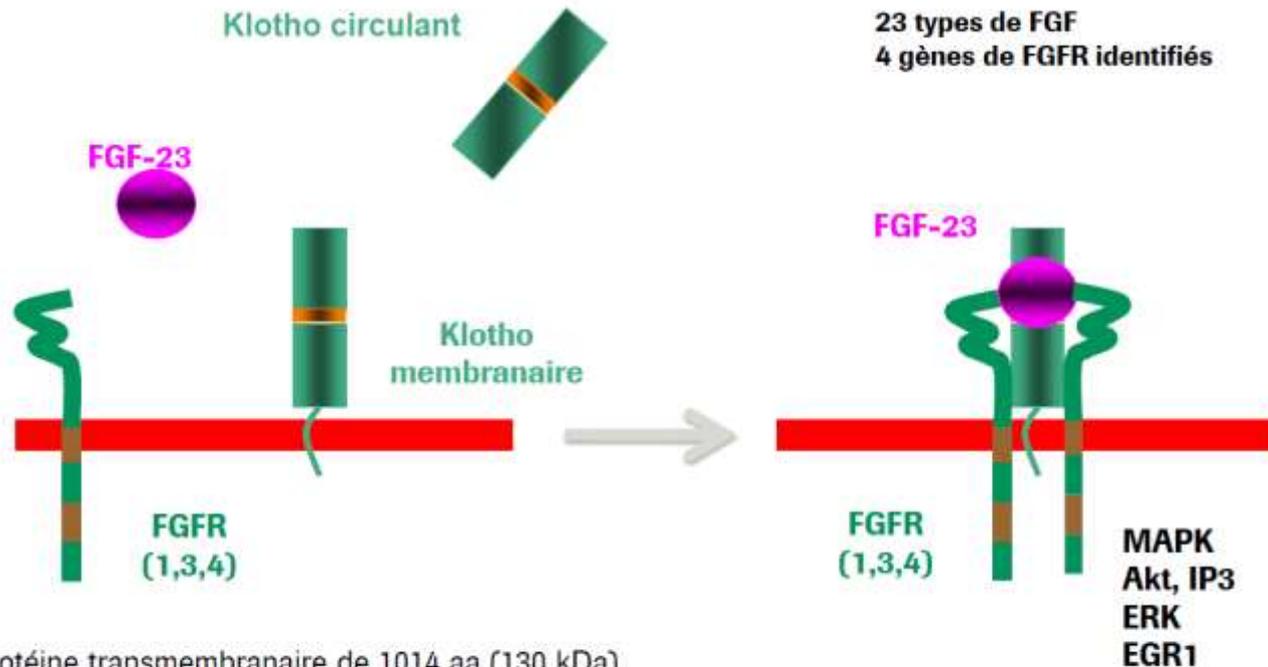
Peptide circulant glycosylé de 32KDa

Glycosylation importante pour la stabilité de la molécule

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



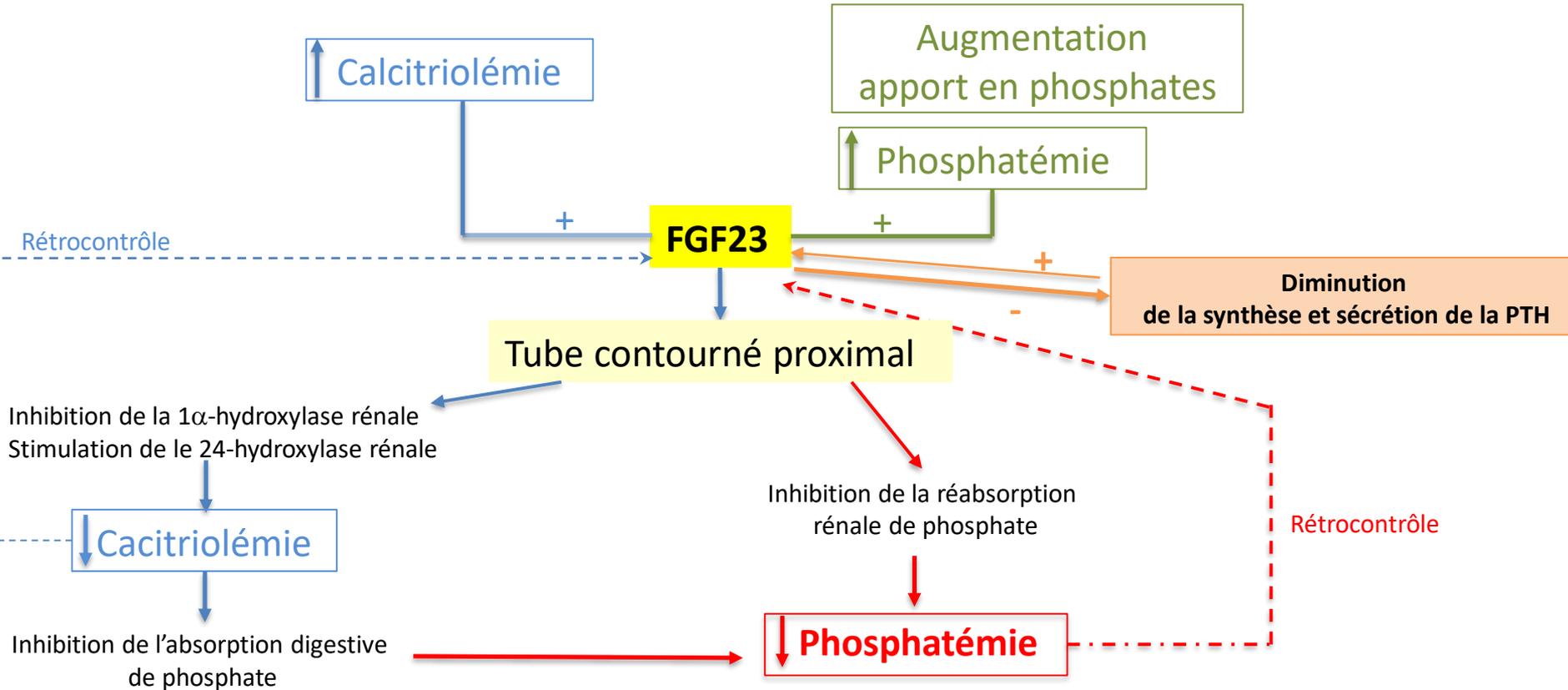
Klotho : corécepteur du FGF23



- 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

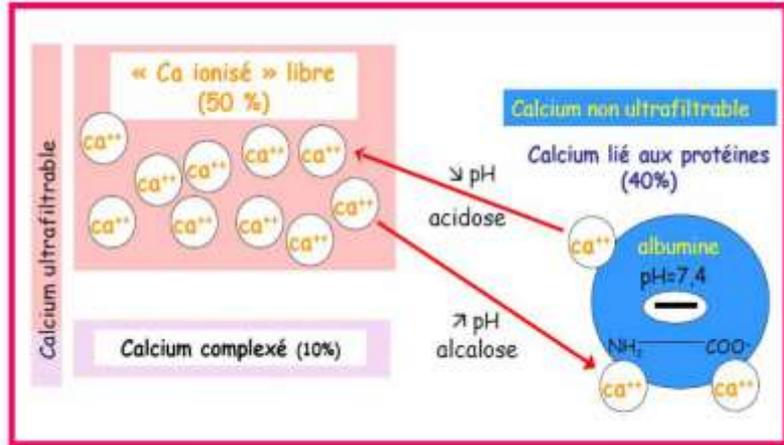


Quel bilan phosphocalcique « minimal » ?

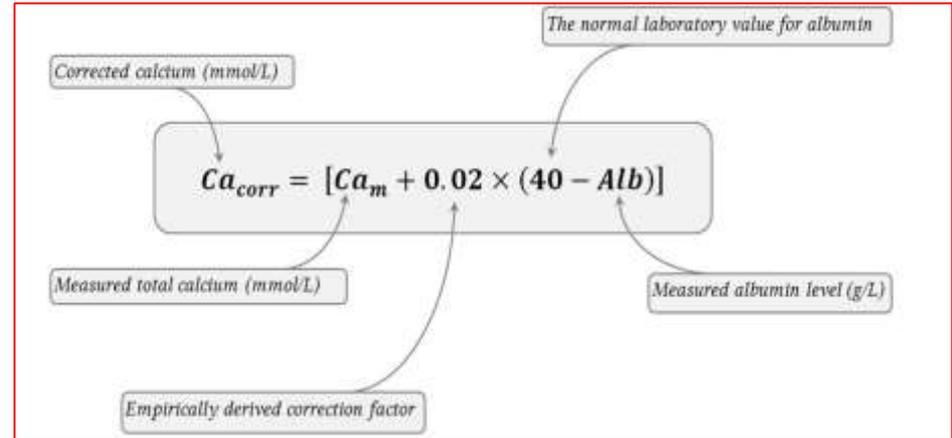
- **Deux écoles**
 - Calcémie, phosphatémie, PTH, 25OH vitD
 - Calcémie, phosphatémie, calciurie des 24 heures, 25OHvitD
- **Ajouter la créatininémie dans les deux cas**
- **La calciurie des 24 h = reflet de l'absorption intestinale (doser la natriurie en même temps)
Interpréter en fonction des apports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



Mesurer la calcémie : est-ce si facile?



Formule de Payne (1973)

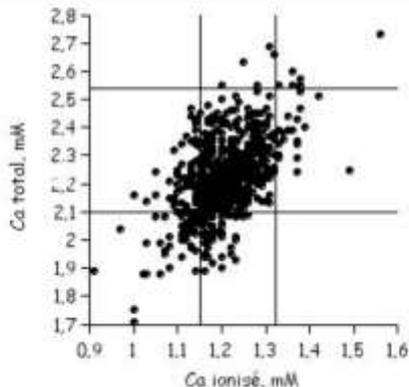




Mesurer la calcémie : est-ce si facile?

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^{equation 1/11} - 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)		
	BCG	BCP	Turbidimétrie
Répartition en %			
< 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)		
	BCG	BCP	Turbidimétrie
Répartition en %			
< 2,18	8	4	6
2,18–2,50	80	68	66
> 2,50	12	28	28

D'après Spielmann [9].



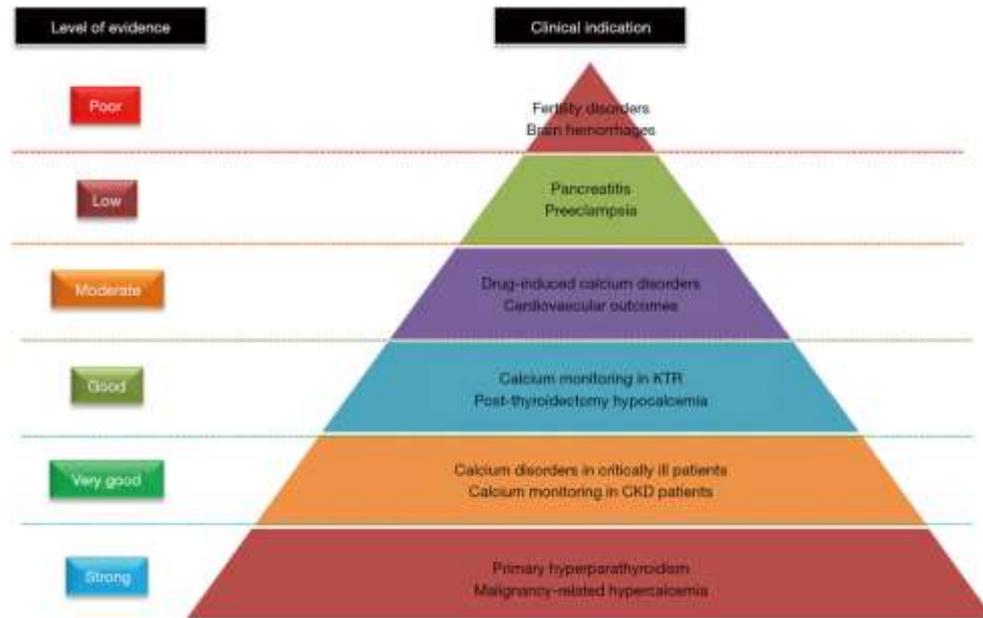
Mesure du calcium ionisé

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)

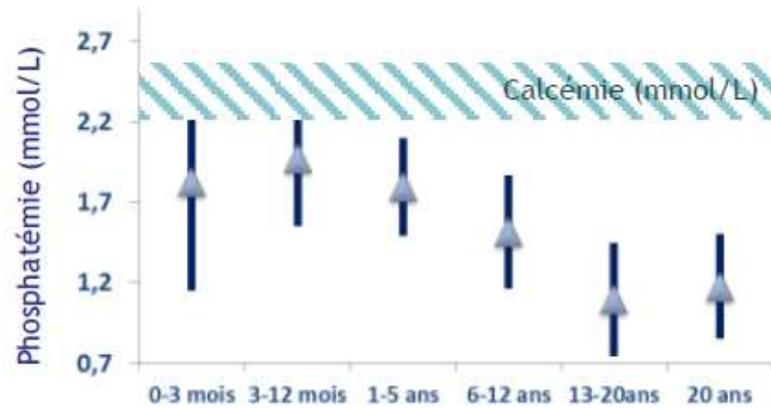
Expression des résultats

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



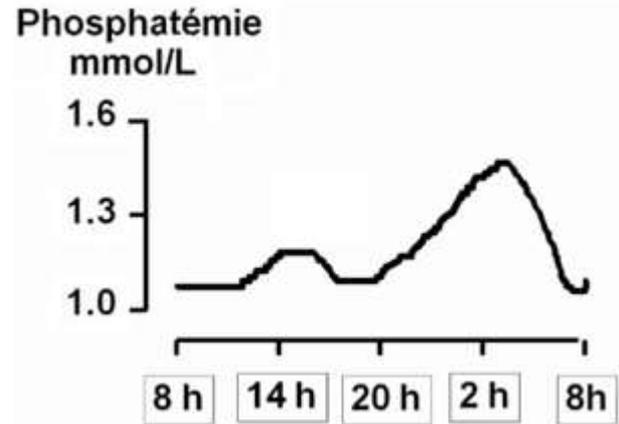


Interpréter le bilan phosphocalcique en fonction de l'âge et de l'heure de prélèvement



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**

