

Chapitre IV : Le métabolisme phosphocalcique

Objectifs du cours

1. Définir le métabolisme phosphocalcique (Le Calcium et le Phosphore)
2. Connaître les différents mécanismes impliqués dans la régulation du métabolisme phosphocalcique (Parathormone, la vitamine D, la Calcitonine...)
3. Connaître quelques maladies du métabolisme phosphocalcique

1-Introduction

L'étude couplée du métabolisme du calcium et du phosphore reflète l'étroite relation existant entre le métabolisme de ces deux ions qui prédominent dans le tissu osseux sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, et interviennent dans la résistance mécanique de l'os.

Dans les secteurs extra- et intracellulaires, les formes ionisées du calcium et du phosphore jouent un rôle fondamental dans de nombreux processus biologiques.

Le métabolisme phosphocalcique a une importance majeure pour l'élaboration du squelette et pour le fonctionnement normale de toutes les cellules

Le métabolisme phosphocalcique est régulé de manière extrêmement précise. Il est essentiellement réglé par 3 éléments : la parathormone, la vitamine D et la calcitonine.

2- Le métabolisme phosphocalcique

2-1-Le calcium

L'organisme contient environ 1 kg de calcium (pour un poids moyen de 70 kg) dont la répartition est la suivante : 99 % dans le tissu osseux, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite pour 85 % et de carbonate de calcium pour 15 %, et 1 % en dehors de l'os mais qui joue un rôle majeur.

Dans le plasma, le calcium est présent sous différentes formes :

- 40 à 45 % est lié à des protéines, essentiellement l'albumine.
- 5 à 10 % est sous forme complexée, liée des anions.
- environ 50 % est sous forme ionisée.

Ces deux dernières formes correspondent à la fraction ultra filtrable du calcium. La calcémie ionisée est hautement régulée et maintenue dans des limites étroites (concentration entre 1,15 et 1,30 mmol/L à pH 7,4). Donc une variation même minime de sa concentration peut entraîner des dérèglements importants de ses fonctions.

Pour des raisons pré-analytiques et analytiques, c'est généralement le calcium total qui est dosé et une formule (prenant en compte pH et albuminémie) permet de corriger la valeur obtenue pour refléter au mieux la valeur du calcium ionisé.

La concentration plasmatique en calcium (calcium total) est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L chez l'adulte.

Les apports nutritionnels conseillés sont variables en fonction de l'âge et du sexe mais sont globalement compris entre 1000 et 1200 mg/j (les besoins sont plus élevés chez l'adolescent, la femme enceinte et la femme ménopausée).

2-1-1- Rôles du calcium

Le rôle principal du calcium est structural. Il intervient dans la minéralisation du tissu osseux avec les phosphates en constituant des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite insérés dans la trame de collagène.

En dehors du squelette, le calcium a d'autres fonctions. En hémostase, le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation. Cette propriété est d'ailleurs utilisée dans l'industrie du diagnostic *in vitro*. Les tubes de prélèvement destinés à des analyses d'hémostase contiennent un chélateur du calcium ce qui a pour effet de rendre l'échantillon sanguin incoagulable transitoirement.

Il intervient également à différents niveaux de la conduction neuromusculaire: le contrôle de l'excitabilité musculaire, la libération de neurotransmetteurs ou encore l'initiation de la contraction musculaire.

Au niveau moléculaire, il agit en tant que cofacteur enzymatique et comme second messenger intracellulaire dans les phénomènes de transmission du signal.

2-1-2-Absorption intestinale

Elle concerne entre 20 et 60% du calcium provenant de l'alimentation et a lieu principalement au niveau du duodénum, du jéjunum et de l'iléon.

Elle fait intervenir deux mécanismes :

- une diffusion passive para-cellulaire, non régulée, non saturable, due à un gradient de concentration entre les entérocytes et le plasma ; ce type de diffusion prédomine lorsque les apports calciques sont élevés. Une inversion du flux peut se voir notamment dans les diarrhées osmotiques (l'eau et les substances osmotiquement actives entraînant le calcium).

- un transport actif vitamine D dépendant, saturable, prédominant lorsque les apports sont faibles.

Sa régulation implique :

- la 1-25(OH)₂ vitamine D₃ : par son activité génomique elle va intervenir sur la synthèse de protéines (calbindines et pompes à Ca²⁺) impliquées dans le transport du calcium au niveau de l'entérocyte mais va également favoriser le flux intracellulaire du calcium.
- le calcium ionisé va réguler la synthèse de 1-25(OH)₂ vitamine D₃ via un rétrocontrôle négatif sur la production de PTH et également en stimulant directement la synthèse de 1 α -hydroxylase en cas d'hypocalcémie.

2-1-3-Dans le tissu osseux

Il existe des échanges entre le tissu osseux et le calcium ionisé plasmatique intervenant dans l'homéostasie calcique. Le remodelage osseux libère quotidiennement environ 200 mg de calcium dans la circulation sanguine mais nécessite également la même quantité de calcium pour la minéralisation du tissu osseux nouvellement formé. En situation d'équilibre, les entrées et les sorties sont donc équivalentes.

Pour corriger des variations rapides de la calcémie, un autre mécanisme cellulaire est nécessaire. En effet, le remodelage osseux est un phénomène lent, inadapté pour libérer rapidement le calcium du tissu osseux. C'est donc la libération du calcium situé au niveau des couches superficielles de l'os qui va permettre de réguler rapidement la calcémie. Ce mécanisme est plus rapide, permet de libérer rapidement une quantité plus importante de calcium mais est de plus faible capacité.

2-1-4-Elimination rénale

Elle est nécessaire au maintien d'une balance calcique nulle (ce qui est la règle dans les situations physiologiques), elle est régulée par:

- la PTH, en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium. Elle favorise le transport actif du calcium au niveau du tubule contourné distal.
- la 1-25(OH)₂ vitamine D₃, en augmentant la réabsorption du calcium au niveau du tubule contourné distal, mais également par d'autres mécanismes.

Elle va augmenter la synthèse des récepteurs de la PTH sur les tubules contournés distaux ainsi que celle de la calcium-binding protein qui favorise la réabsorption du calcium.

- la calcitonine: aux doses physiologiques, elle inhibe l'excrétion rénale du calcium, mais les mécanismes impliqués sont actuellement mal connus.

La calcémie ultra-filtrable joue un rôle direct sur l'élimination rénale du calcium, en effet, plus la calcémie est élevée, plus le rein va éliminer du calcium (à l'exception de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale).

Quant à l'hypophosphatémie, elle augmente également la calciurie par deux mécanismes: le rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH mais également sur la réabsorption tubulaire du calcium.

2-2-Le phosphore

L'organisme contient environ 550 g de phosphore (pour un poids moyen de 70 kg) qui existe sous 2 formes dans l'organisme :

- phosphore organique non actif directement (phospholipides, phosphoprotéines).
- phosphore inorganique (Pi) sous forme de phosphate, c'est la fraction active biologiquement.

La répartition des phosphates est identique à celle du calcium avec une localisation préférentielle dans le tissu osseux (85 %, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite) et une fraction de 14 % dans le secteur intracellulaire, essentielle car constituant des protéines, phospholipides, ATP et acides nucléiques. Seul 1 % se trouve dans le secteur extracellulaire.

Dans le plasma, le phosphate est présent sous forme inorganique (on dose les phosphates et non le phosphore) :

- au pH physiologique, 80 % des phosphates sont sous forme divalente HPO_4^{2-} et 20 % sous forme monovalente HPO_4^- ;
- 55 % sous forme ionisée ;
- 10 % sont liés à des protéines ;
- 35 % sont liés à des cations (Na^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+}) ;
- l'intervalle de référence est de 0,87 à 1,50 mmol/L (soit de 30 à 46,5 mg/L) chez l'adulte.

La phosphatémie subit des variations beaucoup plus importantes que la calcémie. C'est le reflet d'importants mouvements des phosphates entre les secteurs intra- et extracellulaire.

Les apports journaliers de phosphore représentent environ 800 mg correspondant aux besoins quotidiens (15 mg/kg/j). Pendant la croissance, il existe une augmentation des besoins (liée en grande partie au mécanisme de minéralisation osseuse). L'absorption intestinale est de 60 à 80 % de cet apport alimentaire.

2-2-1-Rôles des phosphates

Tout comme le calcium, les phosphates ont un rôle structural via les cristaux d'hydroxyapatite qui vont s'intégrer au tissu osseux pour assurer la résistance du squelette.

Dans les tissus mous, les phosphates participent essentiellement aux processus énergétiques (ATP, AMPc) mais ont également un rôle dans la transmission du signal.

Dans le milieu extracellulaire, les phosphates assurent un rôle de tampon et sont ainsi primordiaux à l'équilibre acido-basique.

2-2-2-Absorption intestinale

Comme pour le calcium, elle se fait d'une part par un processus d'absorption passif non saturable et d'autre part par un processus actif saturable.

Le processus passif est le plus utilisé dans les conditions physiologiques, c'est un gradient de concentration entre la lumière intestinale et le liquide interstitiel.

Le processus actif est un cotransport Na^+/Pi (via le cotransporteur NPT2b exprimé au niveau de la membrane apicale des entérocytes) qui est stimulé par la 1-25(OH)₂ vitamine D₃.

2-2-3- Le tissu osseux

Il joue un rôle important dans l'homéostasie du phosphore par le biais des mêmes mécanismes que pour l'homéostasie calcique. Les échanges de phosphates entre l'os et le pool plasmatique sont en situation physiologique à l'équilibre.

2-2-4- Elimination rénale

Le rein possède une grande capacité de régulation du phosphate car en fonction des besoins de l'organisme, il va moduler la réabsorption tubulaire des phosphates. La quantité de phosphates éliminée correspond à celle entrée par voie intestinale.

Le glomérule va filtrer environ 90 % des phosphates (correspond à la portion ultra-filtrable):

- 80 à 90 % sont réabsorbés et seulement 10 à 20 % sont excrétés ;
- la réabsorption a lieu essentiellement au niveau du tube contourné proximal (pour 85 % contre 15 % environ au niveau des tubules plus distaux).

Il existe 4 co-transporteurs Na^+/Pi différents pour assurer la réabsorption tubulaire des phosphates (NPT2a qui assure la majeure partie des échanges tubulaires, NPT2c, NPT1 et Pit2). L'expression des co-transporteurs NPT2a et NPT2c au niveau des cellules des tubules proximaux est régulée par différents facteurs : les apports de phosphore alimentaire (une diminution de ces apports entraîne une augmentation de NPT2a au niveau tubulaire), la PTH qui va exercer son effet hypo-phosphatémiant par la dégradation de NPT2, et le FGF23 qui inhibe l'expression de NPT2a et NPT2c au niveau des cellules des tubules proximaux.

Les mécanismes régulateurs qui interviennent dans la régulation de la réabsorption tubulaire sont :

- les apports alimentaires et les besoins cellulaires en phosphates ;

- la PTH et le calcitriol : la PTH a un effet inhibiteur et le calcitriol un effet stimulant.

3- Régulation du métabolisme phosphocalcique

3-1- Les parathyroïdes

Habituellement allongées, les parathyroïdes sont légèrement aplaties mais leur forme peut être très variable. Leur consistance est molle et elles peuvent être entourées, au moins partiellement, de graisse. Elles mesurent en moyenne de 4 à 6 mm de long, 2 à 4 mm de large et 0,5 à 2 mm d'épaisseur. Chaque glande pèse de 30 à 40 mg, le poids total des parathyroïdes normales chez un individu n'excédant pas 210 mg. La couleur typique est brun chamois, bien distincte du rose violace de la thyroïde. Les glandes riches en adipocytes sont plus jaunes, celles pauvres en adipocytes plus foncées, brun-rouge. Elles sont habituellement au nombre de quatre (80 à 84 % des cas), deux inférieures et deux supérieures. Dans 3 à 13 % des cas, il n'existe que trois parathyroïdes, dans 6 à 13 % des cas cinq parathyroïdes, et moins de trois ou plus de cinq parathyroïdes dans moins de 1 % des cas (fig. 27).

Les glandes parathyroïdes contiennent au moins trois types cellulaires : 1) les cellules principales dont on peut reconnaître deux types, les cellules claires et les oncocytaires. Les cellules claires correspondent à des cellules principales très chargées en glycogène et les cellules oncocytaires à des cellules principales dégénérées; 2) les adipocytes, normalement occupant 15-50% de l'espace glandulaire et 3) les cellules vasculaires.

Les glandes parathyroïdes sont plus ou moins incluses dans le corps thyroïde. Bien que leur structure anatomique les rapproche de la glande thyroïde, leur sécrétion hormonale et leur rôle physiologique les en sépare considérablement.

En effet, les parathyroïdes jouent un rôle fondamental dans le métabolisme phosphocalcique. Elles secrètent une hormone hypercalcémiant, la parathormone (PTH).

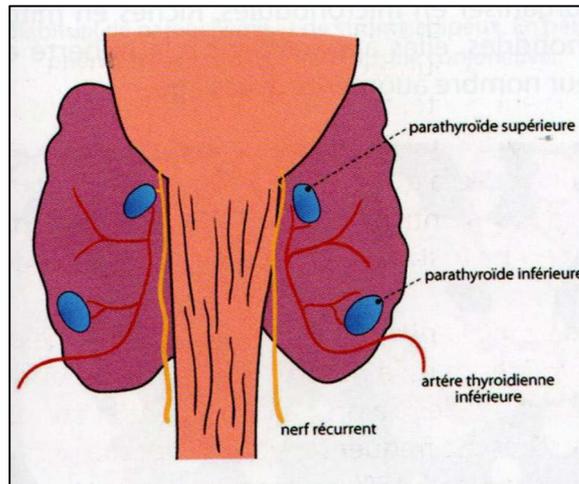


Figure 27: Face postérieure de la thyroïde (William *et al.*, 2011).

3-2-La parathormone

La parathormone dont les fonctions principales est de maintenir la concentration du calcium dans les liquides extracellulaires et ceci en dépit des grandes variations d'apport d'excrétion de ce cation. Le gène humain de la PTH est situé sur le bras court du chromosome 11 et code pour une protéine de 115 acides aminés, la pré-pro-parathormone.

PTH est produite et sécrétée essentiellement par les cellules principales. La molécule finalement libérée dans la circulation contient quatre-vingt-quatre acides aminés lesquels viennent d'un précurseur appelé pré-pro-PTH (115 AA) (fig. 28). Ce précurseur subit deux clivages successifs, tout d'abord, par une peptidase qui libère le pro-PTH (90 AA) de sa partie pré pendant le transport de la molécule vers l'appareil de Golgi. Puis, une fois dans l'appareil de Golgi une autre peptidase libère la PTH de son propeptide. La PTH est alors stockée dans des granules sécrétoires. Ces granules se collent à la membrane cellulaire et relarguent la PTH par exocytose dès que la concentration de Calcium extracellulaire diminue.

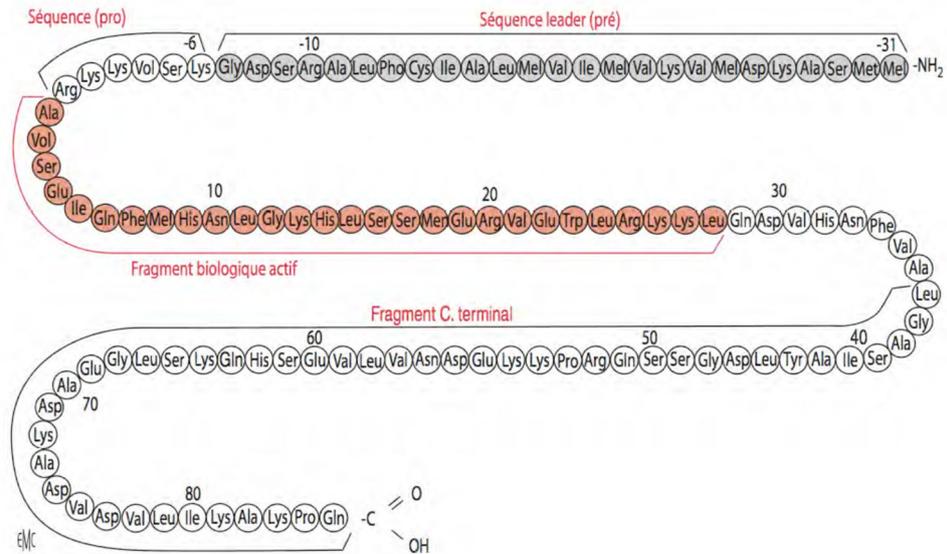


Figure 28: Structure de la préproparathormone (prépro-PTH) (Houillier, 2008).

3-2-1-Formes circulantes

Constituées de PTH entière, PTH 1-84 qui est la molécule la plus active biologiquement, ainsi que de multiples fragments issus essentiellement d'un métabolisme hépatique. Ce sont les fragments 39-68, 1-34, 39-84, et surtout 7-84 décrit depuis longtemps et connu depuis peu comme un antagoniste de la PTH 1-84. Ces fragments ont généralement une demi-vie plus longue, et circulent à des concentrations parfois 5 à 20 fois plus importantes que celle de la PTH. Ils s'accumulent dans la circulation et sont éliminés par le rein.

3-2-2- Contrôle de la sécrétion

La sécrétion de la parathormone dépend, en grande partie, des variations de la calcémie. Toute augmentation de la calcémie au-delà de 2,8 mmol/l diminue la sécrétion de parathormone. Toute diminution en deçà de 1,8 mmol/l l'augmente.

La rapidité de la chute de calcémie est aussi importante que son amplitude dans cette régulation. Le signal calcique est transmis à la cellule parathyroïdienne par un récepteur à sept traversées membranaires récemment cloné. Il est caractérisé par un énorme domaine amino-terminal extracellulaire de 6650 amino-acides qui sert de détecteur de calcium. Le reste du récepteur transmet l'information à une phospholipase C conduisant, in fine, à une diminution de la sécrétion de la parathormone. L'augmentation de la sécrétion de la parathormone en réponse à

une hypocalcémie est liée à une activation de l'adényl cyclase. A long terme, les modifications de la calcémie ne portent pas seulement sur la sécrétion de parathormone, mais aussi sur sa synthèse et sur la prolifération des cellules parathyroïdiennes.

Il est à noter, enfin, qu'en plus des variations de la calcémie, d'autres éléments interviennent dans la régulation de la sécrétion de parathormone. C'est le cas des métabolites de la vitamine D, notamment le calcitriol. En effet, indépendamment des variations de la calcémie, le calcitriol inhibe la sécrétion de parathormone. Au même titre que le calcitriol, les agents α -adrénergiques, les prostaglandines et l'hypomagnésémie sont des éléments susceptibles d'inhiber la sécrétion de parathormone. Les agonistes β -adrénergiques, la dopamine et l'histamine augmentent, quant à eux, la sécrétion de parathormone.

3-2-3- Effets physiologiques

C'est une hormone hypercalcémiant et hypo-phosphatémiant. Elle exerce son action sur plusieurs organes cibles assurant ainsi l'homéostasie du calcium sanguin et celle du squelette. Certains de ces effets sont dus à l'action directe de la parathormone, d'autres sont médiés par la vitamine D dont le métabolisme est réglé par la parathormone qui agit ainsi en hormone trophique.

➤ Effets sur l'os

La liaison de la PTH à ses récepteurs au niveau de l'os permet la libération du calcium osseux. Ce processus est rapide, de faible capacité puisqu'il ne concerne que l'os superficiel mais de grande amplitude et ainsi adapté à la correction rapide d'une baisse de la calcémie. Ce phénomène est distinct du remodelage osseux qui est lent et qui repose sur l'activité coordonnée des ostéoblastes qui synthétisent la matrice organique et des ostéoclastes qui détruisent l'os mature.

➤ Effets sur le rein

La parathormone augmente la phosphaturie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des phosphates. Elle augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium, elle stimule l'activité de la 1- α -hydroxylase permettant la transformation de la 25-OH vitamine (calcidiol) en 1,25-dihydroxy-cholécalciférol (calcitriol).

➤ **Effets sur l'intestin**

La parathormone favorise l'absorption intestinale du calcium. Il n'y a pas d'effet direct, il se fait par l'intermédiaire de la vitamine D car la parathormone augmente la conversion du 25-hydroxy-calciférol en 1,25-dihydroxy-cholécalciférol dans le rein. L'effet de la parathormone est donc retardé.

3-3- La vitamine D

3-3-1-Synthèse

La vitamine D est principalement d'origine endogène, synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme. Le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D s'accumule dans la peau et subit une réaction de photolyse sous l'action des rayonnements solaires Ultra-Violets (UV à 290-310 nm), qui produit de la prévitamine D. Cette dernière s'isomérisse spontanément en vitamine D₃, qui libérée de la membrane plasmique rejoint la circulation sanguine.

Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D₃ est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Etant une molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux ce qui prolonge sa demi-vie de 2 mois.

En situation d'exposition intense au soleil, l'excès de prévitamine D et de vitamine D₃ formées est transformé en produits inactifs. Ainsi il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition intense ou prolongée au soleil.

3-3-2- Métabolisme

Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation normale ou par supplémentation, la vitamine D (D₂ ou D₃) est transportée dans le sang par une protéine porteuse (vitamin D Binding Protein ou DBP) jusqu'au foie où elle subit une première hydroxylation sur le carbone 25 donnant la 25-hydroxy-vitamine D ou calcidiol (25(OH)D). Cette 25(OH)D circule dans le sang (par la DBP) avec une demi-vie de l'ordre de 2 à 4 semaines.

Elle est la forme de réserve de la vitamine D, se localisant principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle.

Le calcidiol subit ensuite une deuxième hydroxylation au niveau des reins en 1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol qui est la forme active de la vitamine D (fig. 29). Cette transformation se fait plus précisément au niveau de la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux, grâce à la 25(OH)D-1- α -hydroxylase. Cette enzyme est un complexe incluant un cytochrome P450 spécifique : CYP27B1. Au niveau de ce tubule contourné proximal

le calcitriol induit un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse en inhibant la 25(OH)D-1- α -hydroxylase. Une production extra-rénale de calcitriol existe mais celui-ci ne participe pas au pool circulant. Il contribue plutôt à un apport local pour des cellules cibles proches des reins correspondant à un système de sécrétion autocrine/paracrine. La production quotidienne chez l'homme de la 1,25(OH)₂D est estimée entre 0,3 et 1 μ g/j, avec une demi vie dans le sérum d'environ 4 heures.

3-3-3- Catabolisme

Le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)₂D s'effectue grâce à une enzyme à cytochrome P-450 (CYP24), la 24-hydroxylase dont l'activité aboutit à des produits biologiquement inactifs de la vitamine D : 24,25(OH)₂D et 1,24,25(OH)₃D (fig. 29).

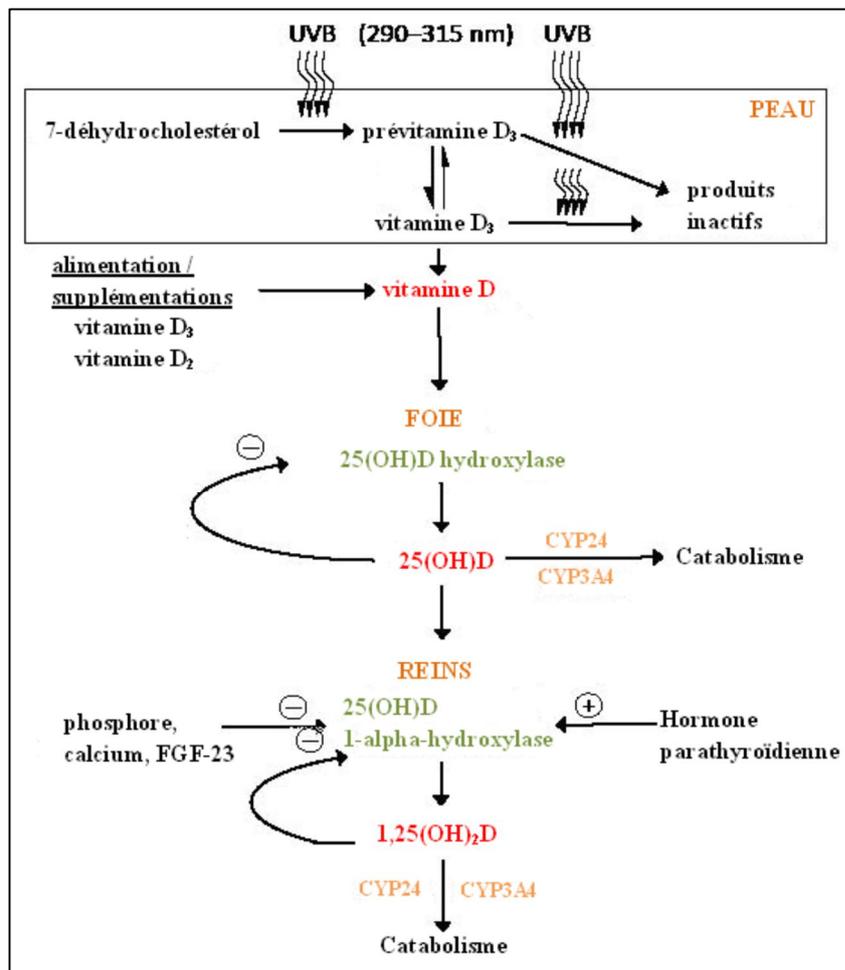


Figure 29 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D (William *et al.*, 2011).

3-3-4- Régulation

Le calcitriol stimule son propre catabolisme en activant la 24-hydroxylase et en inhibant la 1- α -hydroxylase. La PTH stimule quant à elle la 1- α -hydroxylase et inhibe l'expression de la 24-hydroxylase favorisant la synthèse de calcitriol.

Le FGF 23 baisse la concentration de calcitriol par 2 mécanismes :

- Le premier, en inhibant l'expression de la 1- α -hydroxylase.
- Le deuxième, en stimulant l'expression de la 24-hydroxylase.

Un régime pauvre en phosphate augmente les concentrations de calcitriol en stimulant l'expression de la 1- α -hydroxylase. Par ce même mécanisme, la calcitonine augmente les concentrations de calcitriol.

3-3-5- Rôles physiologiques

La forme active de la vitamine D (1,25(OH)₂D) se lie à un récepteur nucléaire, le VDR (Récepteur de la Vitamine D) puis l'ensemble se fixe sur une portion de l'ADN nucléaire appelée Élément de Réponse à la Vitamine D (VDRE) entraînant la régulation de l'expression de divers gènes (fig. 30). Le VDR est quasi ubiquitaire, détecté dans plus de trente tissus chez l'homme dont les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules β du pancréas, les cellules endothéliales, les neurones, les lymphocytes T de la peau, les cellules du système immunitaire cutané, etc. De plus, il existe un polymorphisme du VDR responsable d'une susceptibilité individuelle aux effets biologiques de la vitamine D.

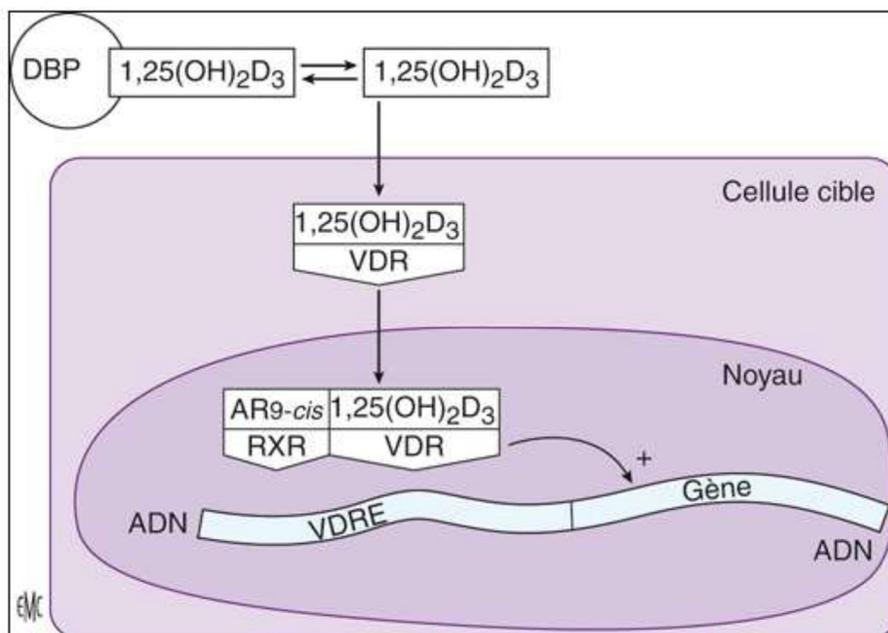


Figure 30: Action génomique de la vitamine D (Guilland, 2009).

L'action non-génomique de la vitamine D est de mieux en mieux connue. Elle serait capable d'agir de façon très rapide sur des tissus cibles (comme par exemple les ostéoblastes) en activant des voies de signalisation classiques impliquant les protéines kinases A et C, les phospholipases C par l'intermédiaire d'un récepteur non identifié différent du VDR.

3-3-6- Régulation du métabolisme phosphocalcique

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie phospho-calcique, entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie. Pour ce faire, elle agit principalement à trois niveaux du métabolisme phosphocalcique qui sont l'intestin (absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage) auxquels il faut ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes :

- **Au niveau de l'intestin:** la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a comme fonction principale de stimuler l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. Pour le calcium, elle se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum mettant en jeu un double processus.

Un processus passif faisant passer le calcium ionisé par transport para-cellulaire, représentant 5 à 10% du calcium apporté *per os*. Un processus actif, sous la dépendance de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de son récepteur nucléaire qui permet d'activer le transporteur membranaire du calcium, représente 30 à 40% du calcium ingéré. L'absorption de calcium est optimale pour un taux de vitamine D supérieur à 32 ng/ml.

- **Au niveau des reins:** la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ permet de diminuer la fuite urinaire de calcium par une augmentation de sa réabsorption au niveau du tube contourné distal.

- **Au niveau de l'os:** la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ favorise la minéralisation des matrices osseuses et cartilagineuses par une augmentation des concentrations extracellulaires disponibles en calcium et en phosphates. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a également une activité plus localisée sur les cellules responsables de la croissance et du renouvellement osseux, les ostéoblastes, en contrôlant leur différenciation et leur minéralisation. L'expression de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène I, l'ostéopontine est contrôlée par la vitamine D. Associée à des hormones telles que la parathormone ou PTH, la vitamine D stimule la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes impliqués dans l'initiation du remodelage osseux lors de micro-fractures.

- **Au niveau des glandes parathyroïdiennes:** les glandes parathyroïdiennes produisent la PTH qui est avec la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ le principal régulateur hormonal de l'homéostasie phosphocalcique. Les glandes parathyroïdiennes possèdent des récepteurs sensibles à la calcémie. Ainsi, une baisse de la calcémie entraînera une augmentation de la sécrétion de PTH. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes qui se traduit par une inhibition de la synthèse

et de la sécrétion de PTH. Par contre, la PTH active la vitamine D ce qui a pour effets de stimuler la réabsorption rénale du calcium et l'ostéolyse contribuant à libérer du calcium pour maintenir la calcémie.

3-3-7- Autres fonctions de la vitamine D

La vitamine D intervient dans l'immunité, de par ses effets immuno-modulateurs *in vitro* et *in vivo* et selon deux processus : l'activation des systèmes non spécifiques et l'inhibition des systèmes antigène-spécifiques de défense immunitaire. Ceci pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques pour certaines maladies auto-immunes et pour les rejets de greffes. La vitamine D intervient également dans la différenciation et la prolifération cellulaire des kératinocytes (utile pour le traitement du psoriasis) mais aussi de certaines lignées tumorales exprimant le VDR. Elle est en lien également avec la neuro-protection, le contrôle de la sécrétion d'insuline, le contrôle du système rénine/angiotensine, etc. Il a été rapporté une corrélation entre la vitamine D et une diminution de la mortalité cardiovasculaire, du risque de cancer (sein, côlon, prostate), de diabète de type 2, d'asthme, d'allergie et de douleurs musculo-squelettiques, etc.

Ainsi, la vitamine D, en plus de son rôle fondamental dans l'homéostasie phosphocalcique, a des actions multiples qui sont peu à peu découvertes sur des tissus-cibles éloignés de son site de production ou d'absorption (fig. 31).

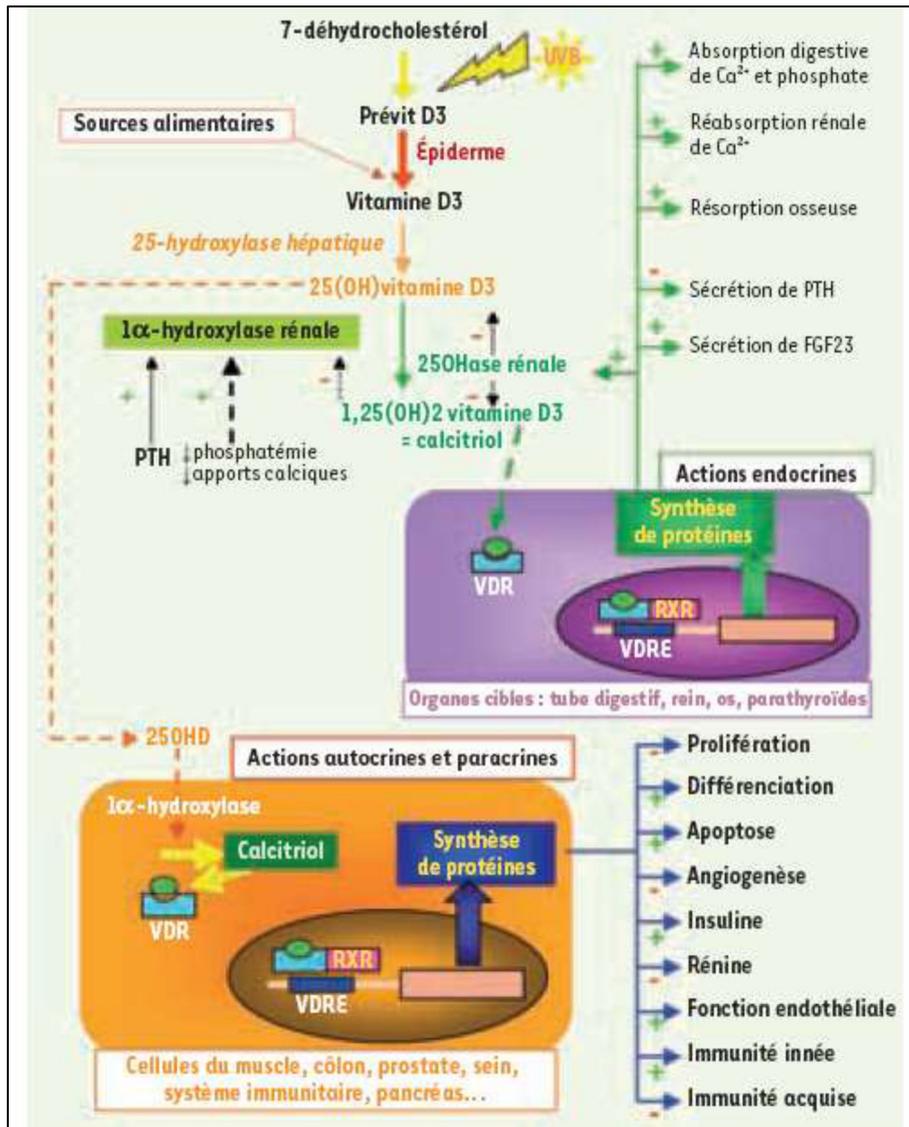


Figure 31 : Rôles de la vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique (effets osseux, envert) et sur les autres métabolismes (effets extra-osseux en bleu) (Guilland, 2009).

3-4- La calcitonine

C'est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde. Sa demi-vie est d'une heure. Elle est hypo-calcémiante et hypo-phosphorémiante:

- Au niveau de l'os : inhibe les ostéoclastes.
- Au niveau du rein diminue la réabsorption de phosphate et de calcium.

Elle n'a pas d'action au niveau de l'intestin.

La calcitonine n'est pas une hormone indispensable à l'équilibre phosphocalcique à long terme.

La sécrétion de la calcitonine est réglée par la calcémie, lors ce que la calcémie augmente, il y'aura une décharge de l'hormone.

3-5- Autres hormones

D'autres hormones peuvent influencer le métabolisme du calcium:

- L'hormone de croissance : stimule la formation osseuse.
- Les hormones thyroïdiennes : favorisent la résorption osseuse.
- Les glucocorticoïdes : inhibent l'absorption intestinale du calcium, diminuent la minéralisation et la synthèse protéique de l'os.
- Les œstrogènes et les androgènes : favorisent la formation osseuse.

4- Maladies du métabolisme du calcium et du phosphate

Les maladies rares du métabolisme phosphocalcique sont, pour la plupart, des maladies génétiques peu ou mal connues. Ce groupe de maladies est constitué des anomalies de la régulation de la calcémie (dysfonctionnement de la parathormone, de la vitamine D ou du récepteur calcium) et des anomalies de la régulation de la phosphatémie (rachitisme hypo-phosphatémique, calcinose tumorale).

4-1- Maladies associées au métabolisme de la vitamine D

Les maladies liées au statut vitaminique D sont très souvent le résultat d'une carence en vitamine D. Cette carence entraîne un rachitisme chez le jeune en croissance. Chez l'adulte, un trouble de la minéralisation osseuse, appelé ostéomalacie, peut entraîner une hypersécrétion de PTH. Chez la personne âgée, cette carence constitue un terrain favorable à l'ostéoporose, maladie caractérisée par une masse minérale basse et des altérations de la microarchitecture osseuse. Les fractures sont la complication la plus fréquente et s'accompagnent d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

Il existe également des maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine D à transmission autosomique récessive. Le rachitisme pseudo-carenciel de type I résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant CYP27B1. Le taux de 25(OH)D₃ est normal chez les individus atteints du rachitisme pseudo-carenciel de type I alors que le taux de 1,25(OH)₂D₃ s'effondre. Des déformations et douleurs osseuses, un retard de croissance et une myasthénie caractérisent la maladie. L'inverse, le rachitisme pseudo-carenciel de type II résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant VDR. Il se caractérise donc par une résistance des organes cibles à l'action de 1,25(OH)₂D₃ dont le taux est élevé. Ce rachitisme pseudo-carenciel de type II se manifeste par un tableau de rachitisme sévère et précoce, associé à une alopécie dans 80 % des cas.

À côté de ces états de carence, de déficit ou d'insuffisance en vitamine D, un apport excessif (intoxication) peut entraîner une hypervitaminose qui provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut conduire à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinoses). Les cas d'hypervitaminose endogène sont rares sauf dans certaines maladies telles que les granulomatoses qui se caractérisent par une production non contrôlée de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.