EIA URO – NÉPHROLOGIE

# PHYSIOLOGIE 5

DFGSM2 / DFGSM3

# HOMÉOSTASIE DU CALCIUM

## Généralités : compartiments de l'organisme

- **1000 g de Ca2+ dans les os**
- Dans les cellules, **faible concentration en calcium dans le cytoplasme** (Ca2+ dans le RE et dans les mitochondries essentiellement)
- Aug de la concentration en Ca2+ intracytoplasmique est la cause ou la conséquence **d'une dépolarisation membranaire** et **d'une signalisation IC** responsable de nombreux effets biologiques
- Liquide EC ne contient que 1g (25 mmoles) de Ca2+
- **Concentration plasmatique de calcium : 2,4 mmol/L**

## Variable régulée

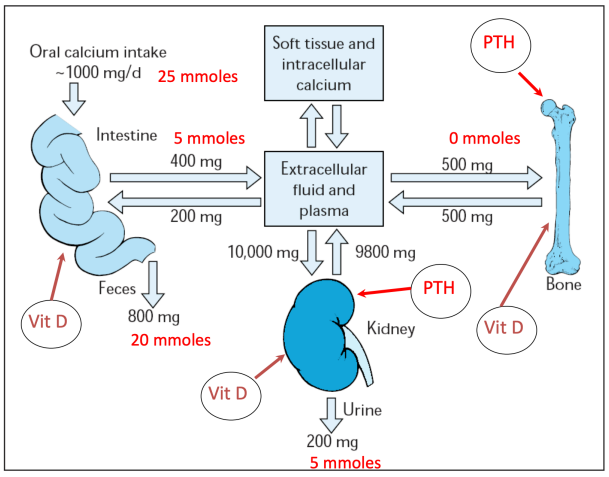
- **Grandeur régulée = calcémie ionisée +++**
- **Calcémie totale mesurée dans le sang** = calcium lié à l'albumine + calcium libre ou ionisé (dit ultrafiltrable) + calcium complexé (lié à des phosphates, citrates ou HCO3-)
- Système principal de régulation = **hormone parathyroïdienne (PTH)**
- **Concentration en calcium ionisé dépend en partie du pH** : augmenté si acidose, et diminué si alcalose

## Hormones hypercalcémiantes

- **PTH**
- **Calcitriol**

## Absorption digestive du calcium

- Apport alimentaire quotidien de calcium = **1g (25 mmol)**
- Absorption intestinale nette = 20 à 30% de l'apport soit **200 à 300 mg/j**
- Il existe une sécrétion digestive de calcium (liquide biliaire et pancréatique) qui explique les recommandations d'un apport alimentaire min de **800 mg/j** (pour éviter bilan négatif de Ca2+).



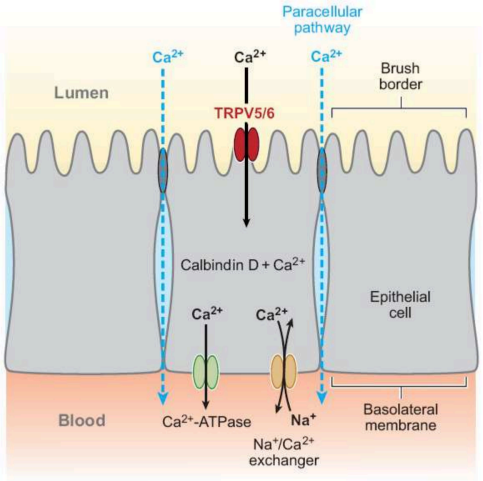

*NB : On a donc 10 mmol absorbés par l'intestin, 5 mmol qui sont sécrétés par l'intestin (par les liquides biliaires). Donc au final, 20 mmol dans les fèces et 5 mmol qui rejoignent la circulation sanguine, pour être ensuite éliminés par les reins une fois qu'ils ont fait leur échange avec l'os éventuellement.*

- Absorption digestive se fait dans l'intestin proximal (essentiellement au nv de l'iléon) par 2 voies :

>>> **Paracellulaire :** réabsorption non saturable et dépend uniquement de la conc luminale de Ca2+
>>> **Transcellulaire :** réabsorption saturable et est soumise à une régulation par le calcitriol et les œstrogènes.

- Le calcium entre passivement dans l'entérocyte via **un canal (TRPV6)** situé au nv des villosités, est stocké à cet endroit sous forme complexé et est transporté grâce au système de navettes (calbindins) du pôle apical au pôle baso-latéral où le Ca2+ est sécrété activement via **d'autres transporteurs** (Ca2+ ATPase et antiport Ca2+/Na+)

**Absorption digestive du calcium**




Calcitriol

## Comportements osseux du calcium

- En dehors des périodes de croissance et de ménopause, le transfert net de Ca2+ entre l'os et le compartiment EC est nul (correspond à un flux entrant-sortant de 7 mmol/J)
- Ce flux constant permet d'ajuster rapidement le Ca2+ ionisé plasmatique en cas de variation induite par le régime alimentaire par ex
- En cas de baisse du calcium ionisé, le flux sortant de l'os augmente
- En cas d'élévation du calcium ionisé, le flux entrant de l'os augmente
- Régulation est faite grâce a**u PTH**
- A l'équilibre, ce flux de Ca2+ est expliqué par **le remodelage osseux** (= phénomène continu)

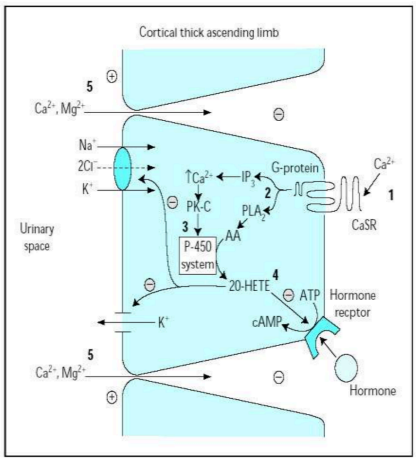
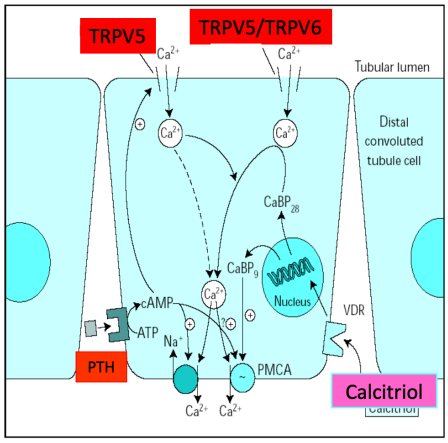
>>> **Ostéoclastes** = action de résorption osseuse
>>> **Ostéoblastes** = synthétisent nouvelle matrice EC sur laquelle se dépose les cristaux d'hydroxyapatite

- Couplage formation-résorption est soumis à de nombreux systèmes de régulations :

>>> **Formation : récepteur CaSR** (du calcium) et **œstrogènes**
>>> **Augmentation globale du turn over : PTH et calcitriol** (avec effet à moyen terme en faveur de **la résorption**)

## Comportement rénal du calcium

- A l'état stationnaire, l'excrétion rénale du Ca2+ est égale à l'absorption intestinale nette
- Calcium lié aux PN n'est pas filtré au nv des glomérules
- **Calcium filtré = calcium ionisé + calcium complexé = 250 mmol/J** *(donc uniquement Ca2+ libre qui est filtré !!)*
- **5 mmol/J sont excrétés** (soit une fraction d'excrétion = 2%)
- **Réabsorption TCP = 60%** → **voie paracellulaire** selon un gradient de concentration qui est crée par la réabsorption hydrique secondaire à la réaB active des ions Na+
- **Réabsorption branche ascendante de Henle (BAHL) = 20%**
- **Réabsorption fin du tube contourné distal (TCD) = 10%**

| Réabsorption BAHL | Réabsorption TCD |
|---|---|
|  |  |
| ➢ **Voie paracellulaire**<br>➢ **Co-transport Na-K-Cl**<br>➢ *Co-transport contribue de façon indirecte à créer un gradient électrochimique rendant la lum positive par rapport à l'interstitium permettant ainsi la réaB paracellulaire du Ca2+ (grâce à claudine 16)*<br>➢ **Réabsorption sous régulation de caSR** | ➢ Canal calcium : **TRPV5**<br>➢ + systèmes de navettes IC utilisant des **calbindins**<br>➢ La sécrétion au pôle baso-latéral utilise d'autres transporteurs<br>➢ **Réabsorption sous régulation de la PTH, du calcitriol et probablement caSR** |

## Principaux systèmes de régulation du calcium

- **Hormones parathyroïdiennes**
- **Calcitriol**

### A) Hormone parathyroïdienne :

- **Anatomie :** au niveau du cou, en contact avec la thyroïde
- **Fonction :** synthèse et sécrétion systémique de la PTH
- **Régulation de la PTH par :**

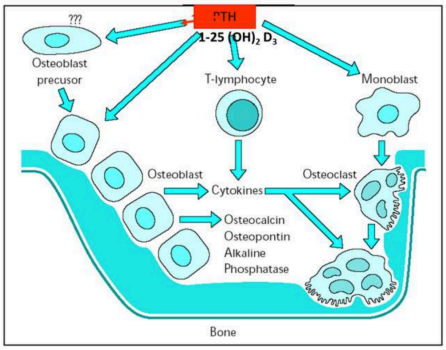
>>> **Concentration plasmatique en calcium ionisé :** en se fixant sur le CaSR présent sur les membranes des cellules parathyroïdiennes le calcium ionisé inhibe la synthèse, augmente la dégradation intracytoplasmique de la PTH et donc diminue la sécrétion de PTH.

→ La PTH libérée dans la circulation agit sur ses récepteurs présents notamment dans les **ostéoblastes, les cellules du TCP et du TCD.**

- **Action sur le tissu osseux :**

>>> Effet rapide : PTH a un effet rapide sur la mobilisation du Ca2+ échangeable et permet ainsi la libération de Ca2+ dans l'espace EC.
>>> Effet retardé : sur la résorption de la matrice osseuse via une activation indirecte des ostéoclastes par les ostéoblastes (d'où flux osseux sortant de Ca2+ et de phosphore).

Action de la PTH sur l'os

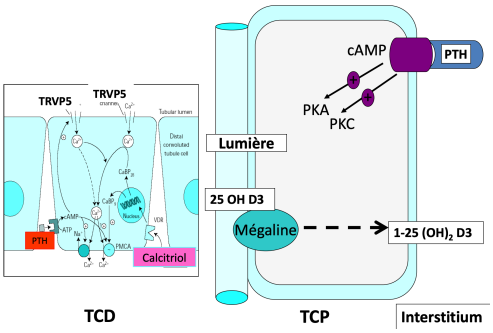



- **Action rénale :** Action sur 2 segments tubulaires

>>> Dans le TCD : fixation de PTH sur son Rc baso-latéral augmente la réaB de Ca2+ (absorption au pôle apical par TRPV5)

>>> Dans le TCP : la PTH a 2 effets biologiques : diminution de la réaB de phosphates par endocytose des transporteurs sodium-phosphate localisés au pôle apical (Na/Pi2a) et stimulation de la production de la 1αhydroxylase *(enzyme produite dans le TCP qui permet formation du 25 OH D3 en 1-25 $(OH)_2$ D3 appelé calcitriol et qui est vit D active)*

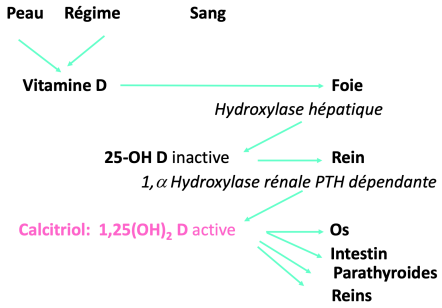
Action rénale de la PTH sur la synthèse de calcitriol



## B) Calcitriol :

- **Hormone stéroïde**

« Vitamines D »



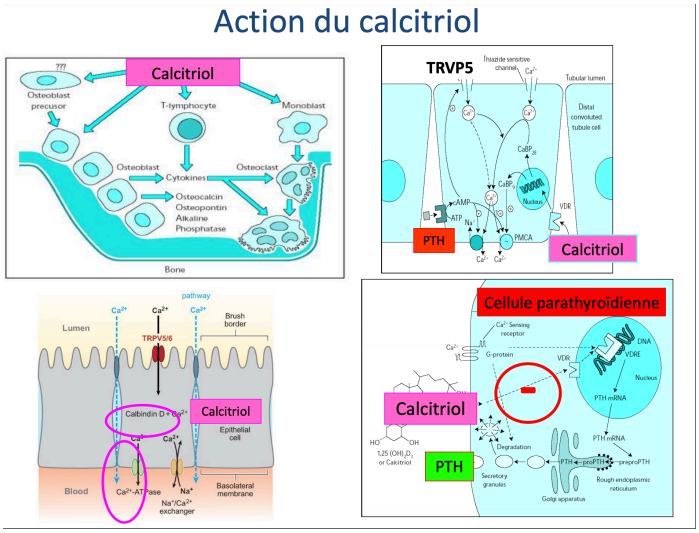

- Provient de l'alimentation, et d'une transformation du cholestérol en cholécalciférol

- *Ces précurseurs sont métabolisés dans le foie où se situe une 1er hydroxylation en position 25 puis dans le rein (TCP) pour la 2e hydroxylation en position 1. Cette conversion nécessite la présence de la PTH.*

- **Action sur le tube digestif :** calcitriol agit sur des Rc cytosoliques situés dans les entérocytes qui vont augmenter la synthèse de calbindins dans le cytoplasme et ainsi augmenter la quantité de Ca2+ transportée du pôle apical au pôle baso-latéral. **L'effet global est ainsi une augmentation de la réaB de Ca2+ par voie transcellulaire.**

- **Action dans le tissu osseux :** le calcitriol agit à la fois sur **les ostéoblastes et les ostéoclastes** avec, comme csq une augmentation du remodelage osseux avec un effet net en faveur de la réaB.

- **Action au niveau rénal :** le **calcitriol stimule la réaB de calcium** en regard du TCD par une synthèse accrue des calbindins qui permettent d'augmenter le transport du Ca2+ à travers la cellule sans modification de la conc de Ca2+ cytosolique.




## C) Autres déterminants :

- **Calcitonine :** hormone hypocalcémiante
- **PTHrp :** agent paracrine ayant une forte homologie avec la PTH

*NB : Partie plus développée dans le poly… Mais à comprendre pas à apprendre par cœur*

## Le rôle central du CaSR

- Situé dans de nombreux tissus et notamment sur la membrane **des cellules parathyroïdiennes, des ostéoblastes, et des cellules tubulaires rénales** (au nv de la BAHL notamment)

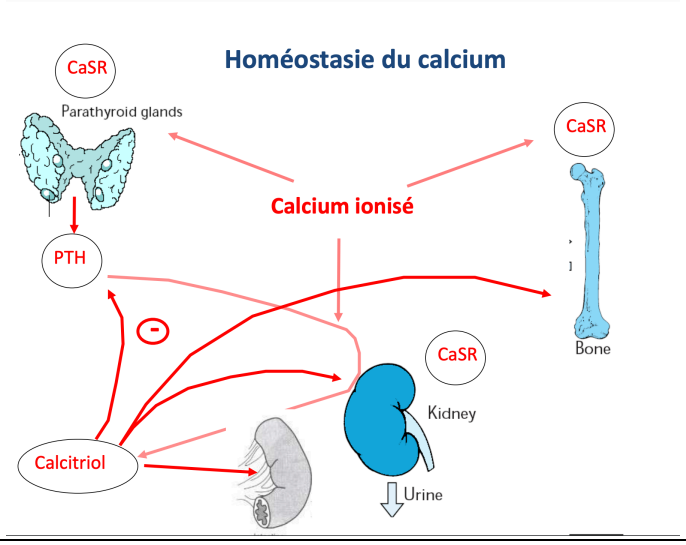
- Élévation du Ca2+ ionisé plasmatique → augmentation **du nombre de CaSR** occupés par le Ca2+ et donc de la signalisation IC

- Il s'ensuit **une fuite rénale de Ca2+** par un effet tubulaire direct au niveau de BAHL mais aussi par effet indirect dans le TCD du fait d'une diminution de PTH circulante

- Diminution de PTH a également pour effet de diminuer les conc circulantes de calcitriol, et donc l'absorption digestive de Ca2+ et de diminuer le remodelage osseux.

→ Ensemble de ces effets a pour effet de normaliser le taux plasmatique de calcium ionisé
→ Une diminution du calcium ionisé plasmatique aura un effet contraire

## Schéma : homéostasie du calcium




## Physiopathologie : hypocalcémie

- Anomalie du CaSR
- Anomalie de la PTH
- Anomalie du calcitriol
- Autres anomalies… *(Partie détaillée dans le poly, partie à comprendre …)*

## Physiopathologie : hypercalcémie

- Anomalie du CaSR
- Anomalie de la PTH
- Anomalie du calcitriol
- Autres anomalies *(pareil cf. poly)*

## Quelle conduite à tenir devant une hypercalcémie ?

1. Doser le calcium ionisé
2. Si le calcium est élevé, on dose la PTH : un calcium ionisé élevé doit freiner la PTH (basse)

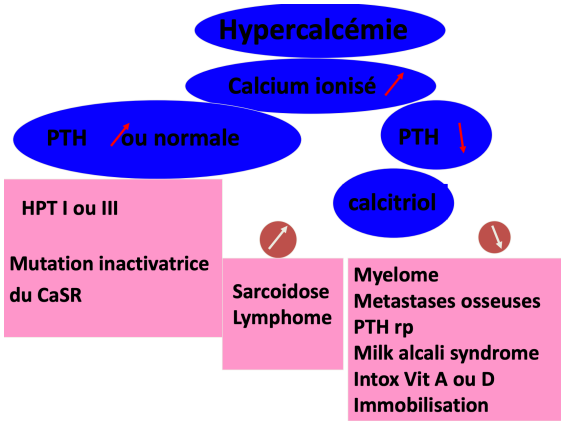
→ Si **PTH élevé / normale :** HPT I ou III

**! ATTENTION ! au diagnostic différentiel** → **mutation inactivatrice du CaSR** (*cellule parathyroïdienne ne détecte alors plus la calcémie et donc continuera à synthétiser de la PTH)*

*Dans la HPT I on a une calciurie importante, alors que dans la mutation inactivatrice les calciuries sont plus basses.*

→ Si **PTH basse** : adaptée à l'hypercalcémie, on dose alors le calcitriol

→ Si **calcitriol élevé** = granulomatose (sarcoïdose, lymphome)
→ Si **calcitriol bas** = atteinte osseuse (myélome, métastases osseuses, PTHrp, Milk alcali syndrome, Intox Vit A ou D).




## Cas clinique n°1

- Patient âgé de 36 ans adressé pour lithiase rénale récidivante.
- Examen clinique : Taille : 170 cm, 72 kg. RAS.
- **Iono sang :**
- Na : 140 mmol/l, K : 4.0 mmol/L, Ca : 2,79 mmol/l, ca ionisé : 1,42 mmol/l, Ph : 0,92 mmol/l, Protide : 78 g/l.

- **Dans les urines de 24 heures:**
- Na : 120 mmol/j; **Ca : 16.2 mmole/j**; Urée : 515 mmol/j; Créat : 16500 µmol/j.

- **Quel examen demandez-vous en première intention?**

- Patient présentant une hypercalcémie avec une hypocalciurie

➢ **Quel examen demandez-vous en 1er ?**

PTH : ici elle est normale → donc elle est anormalement normale il s'agit d'une HPT I.

- **Ionogramme sang :**
- PTH : 54 pg/ml (8-76)
- 25OH $D_3$ : 49 ng/ml (7-30)
- 1.25 $OH_2$ $D_3$ : 122 pg/ml (17-67)

*NB : HPT secondaire = secondaire à une hypocalcémie*

## Quelle conduite à tenir devant une hypocalcémie ?

1. On dose **<u>calcémie</u>** → si elle est basse on dose PTH

2. Si **<u>PTH est basse :</u>**

→ Pas de stimulation de la 25 OH D3 donc calcitriol est bas

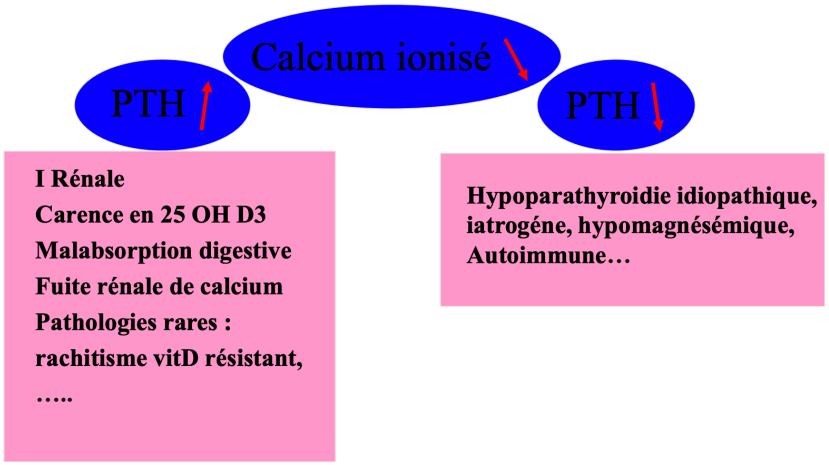
3. **<u>Diminution du calcitriol :</u>** pas d'absorption digestive du Ca2+ donc hypocalcémie

→ **Hypoparathyroïdie post-chir, auto immune, hypomagnésémie**

**<u>Si :</u>**

- IR
- Carence en 25 0H D3
- Rachitisme vitD résistant

= pas de production de calcitriol donc pas d'absorption → hypocalcémie → PTH augmenté

**<u>Si :</u>**

Malabsorption digestive → hypocalcémie → PTH élevé → calcitriol élevé ou non (comme malaB on a forcément un déficit en 25 OH D3 donc en substrat …)