

## CALCIUM ET PHOSPHATE : UN DUO PERFORMANT POUR LA SANTÉ OSSEUSE

**Jean-Philippe Bonjour**

Division des Maladies Osseuses\*

Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine

**Genève, Suisse**

\*Centre Collaborateur de l'OMS pour la Prévention de l'Ostéoporose

L'acquisition et le maintien de la masse osseuse, ainsi que sa résistance, sont influencés par des facteurs environnementaux, dont l'activité physique et la nutrition. La phase minérale de l'os est constituée d'hydroxyapatite,  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  (1). La quantité totale de Ca et de P dans un organisme adulte de 70 kg est d'environ 1300 et 700g, dont environ 99% et 80% respectivement se trouvent dans l'os. Le ratio molaire Ca/P dans l'os est de 1.7 ; le rapport de masse est de 2.2, proche de celui mesuré dans le lait humain qui varie entre 1.9 et 2.4 (2). A noter que ce ratio est plus bas, environ 1.3, dans le lait de vache, de chèvre et de brebis (3). Dans le lait de vache, les concentrations de Ca et P varient en fonction de nombreux facteurs dont le stade de lactation ou du post-partum, la race, la saison, le climat et l'alimentation (3). Dans les produits laitiers comme le cheddar ou le yaourt, le rapport de masse Ca/P se situe aussi autour de 1.3 (4). Selon une enquête américaine menée en 1994, la contribution des produits laitiers (hors beurre) aux apports totaux en Ca et P atteignait 73% et 33% respectivement, mais seulement 9% en ce qui concerne les apports énergétiques. En France, dans une enquête plus récente menée en 2006-2007, les produits laitiers (hors beurre) apportaient 46% et 24% du Ca et du P totaux respectivement, pour une contribution de 12% aux apports énergétiques (5). Ces données soulignent l'importance des produits laitiers comme source des 2 principaux constituants du minéral osseux. La fonction de ce minéral est d'augmenter la résistance mécanique de l'os en solidifiant le réseau de fibres de collagène. Sans une phase minérale préformée, le produit systémique extracellulaire Ca x ion phosphate inorganique (Pi) n'est pas assez élevé pour précipiter dans la matrice organique. Le processus initial de minéralisation implique l'existence d'un mécanisme d'amplification augmentant la concentration des 2 ions dans l'environnement osseux. La première étape de nucléation du cristal Ca-Pi a lieu dans les vésicules matricielles (VM) formées à partir de la membrane plasmique des cellules ostéogéniques et qui migrent dans le compartiment osseux extracellulaire. Elles sont dotées d'un système de transport capable d'accumuler du Pi dans la VM, ce qui, avec l'influx d'ions Ca, conduit à la formation de cristal d'hydroxyapatite qui s'intègre ensuite aux fibres collagènes de la matrice organique de l'os (6).

Le minéral osseux constitue une réserve de Ca et de Pi pour l'homéostasie minérale. Cependant, la régulation étroite des taux extracellulaires du Ca et du Pi est assurée principalement par les systèmes de transport chargés de leur réabsorption au niveau des tubules rénaux. Au contraire de leur association étroite dans les processus de formation et résorption osseuses, les systèmes de transport tubulaire rénal du Ca et du Pi sont indépendants l'un de l'autre, régis par des processus moléculaires et de régulation différents (7). L'hormone parathyroïdienne (PTH) est le régulateur endocrinien essentiel de la réabsorption tubulaire du Ca, en réponse aux variations de sa concentration extracellulaire. Un servo-mécanisme très efficace relie la sécrétion de PTH à la concentration extracellulaire de calcium. Par contraste, bien que la PTH puisse inhiber la réabsorption



CAMPAGNE FINANCÉE  
AVEC LE CONCOURS DE  
L'UNION EUROPÉENNE  
ET DE LA FRANCE



MINISTÈRE  
DE L'AGRICULTURE  
DE L'ALIMENTATION  
DE LA PÊCHE  
DE LA RAUZZE  
ET DE L'AMÉNAGEMENT  
DU TERRITOIRE



du Pi, l'activité de cette hormone peut être complètement bloquée par des régulateurs plus spécifiques, comme la consommation et la demande de Pi en relation avec les besoins de minéralisation osseuse (8). Parmi ces facteurs, le fibroblast-growth-factor-23 (FGF-23), qui fait partie des molécules appelées « Phosphatonines » joue un rôle prédominant dans l'homéostasie du Pi (9). L'augmentation des apports de Pi, par exemple sous forme de produits laitiers, induit une augmentation du taux circulant de FGF-23 qui entraîne l'excrétion urinaire du Pi excédentaire (10). L'Insulin-like growth Factor-1 (IGF-1) est aussi un régulateur important de la réabsorption tubulaire du Pi. Le contrôle distinct du transport rénal du Ca et du Pi peut s'expliquer par leurs différentes fonctions extra-squelettiques dans le métabolisme cellulaire (7).

Au niveau intestinal, les translocations du Ca et du Pi du compartiment luminal au compartiment extracellulaire se font selon des voies différentes. Cependant les 2 systèmes de transport sont stimulés par la forme hormonale de la vitamine D, la 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25D), dont la production rénale est augmentée par l'IGF-1 et la PTH. La diminution de consommation de Ca et de Pi stimule aussi la production de 1,25D, qui augmente leur absorption intestinale (7).

Les périodes de croissance rapide, particulièrement les pics de croissance péri-pubertaires, s'accompagnent d'une augmentation des taux circulants d'IGF-1 et de 1,25D qui positive les balances de Ca et Pi, autorisant une minéralisation et une formation osseuses adéquates. Chez les filles pré ou péri-pubères, l'augmentation de la consommation de ces 2 ions, sous forme soit de lait entier soit d'aliments enrichis en phosphate de calcium extrait du lait, stimule la croissance osseuse (11,12). Ces données pourraient servir de base à l'élaboration de stratégies nutritionnelles pour la prévention précoce de l'ostéoporose liée à l'âge. Chez des sujets institutionnalisés réplétés en vitamine D, l'efficacité d'une supplémentation avec un sel Ca-Pi sur les fractures ostéoporotiques a été démontrée (13). Cet effet bénéfique à long terme pourrait être lié à une diminution de la résorption osseuse, comme cela a été observé après consommation de lait ou de produits laitiers dans des essais de courte durée chez des femmes ménopausées en bonne santé (14,15) ou des sujets institutionnalisés (16).

Les interactions extra-osseuses entre les flux de Ca et de Pi ont fait l'objet de nombreuses études, particulièrement au niveau de l'intestin et du rein. Au niveau digestif, l'ingestion séparée de sels de Ca ou de Pi sous forme de suppléments pharmaceutiques, qui induit de grandes différences de concentrations dans la lumière intestinale, pourrait avoir des effets négatifs sur l'os. Chez les patients ostéoporotiques traités avec des agents anabolisants, il est ainsi préférable d'utiliser un supplément de phosphate de calcium, ou mieux d'augmenter la consommation de produits laitiers, plutôt que de prescrire les habituels carbonate ou citrate de Ca (17). Au niveau du rein, les données expérimentales et cliniques montrent que l'augmentation de la consommation de Pi diminue l'élimination urinaire du calcium et augmente sa rétention (7, 18).

En conclusion, calcium et phosphate forment un duo indissociable pour l'acquisition et le maintien d'une masse minérale osseuse optimale tout au long de la vie. En dehors du squelette, leurs fonctions physiologiques essentielles mais distinctes sont contrôlées par des transporteurs spécifiques et des régulateurs hormonaux qui contribuent aussi à garantir la disponibilité en Ca et Pi indispensable à la santé osseuse.



CAMPAGNE FINANÇÉE  
AVEC LE CONCOURS DE  
L'UNION EUROPÉENNE  
ET DE LA FRANCE



LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
MINISTÈRE  
DE L'AGRICULTURE  
DE L'ALIMENTATION  
DE LA PÊCHE  
DE LA BUREAUTE  
ET DE L'AMÉNAGEMENT  
DU TERRITOIRE



## Références

1. Robey PG, Boskey AL. The Composition of Bone. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 7th ed. Washington, DC: The American Society of Bone and Mineral Research; 2008. p. 32-82.
2. Diem K, Lentner C. *Tables scientifiques*. 7th ed: Ciba-Geigy SA, Basel Switzerland; 1972
3. Guéguen L. Minéraux et oligoéléments. In: Debry G, editor. *Lait, nutrition et santé* Paris, New York, Londres: Editions TEC & DOC 2001. p. 125-49.
4. Miller GD, Jarvis KJ, McBean LD. *Handbook of Dairy Foods and Nutrition* (2nd ed): CRC Press, Boca Raton, Florida; 2000.
5. Afssa. Individual and national study on food consumption 2 (INCA 2) 2006-2007. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, [www.anses.fr](http://www.anses.fr); 2009.
6. Caverzasio J, Bonjour JP. Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism. *Kidney Int*. 1996;49(4):975-80.
7. Rizzoli R, Bonjour JP. Physiology of calcium and phosphate homeostasis. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism: Principles and Clinical Applications*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2006. p. 345-60.
8. Bonjour JP, Caverzasio J, Fleisch H, Muhlbauer R, Troehler U. The adaptive system of the tubular transport of phosphate. *Adv Exp Med Biol*. 1982;151:1-11.
9. Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism--pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Intern Med*. 2008;47(5):337-43.
10. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. FGF-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Dec 21.
11. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest*. 1997 Mar 15;99(6):1287-94.
12. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *Bmj*. 1997;315(7118):1255-60.
13. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992 Dec 3;327(23):1637-42.
14. Heaney RP, McCarron DA, Dawson-Hughes B, Oparil S, Berga SL, Stern JS, et al. Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults. *J Am Diet Assoc*. 1999 Oct;99(10):1228-33.
15. Bonjour JP, Brandolini-Bunlon M, Boirie Y, Morel-Laporte F, Braesco V, Bertiere MC, et al. Inhibition of bone turnover by milk intake in postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2008 Feb 26;100:866-74.
16. Bonjour JP, Benoit V, Pourchaire O, Ferry M, Rousseau B, Souberbielle JC. Inhibition of markers of bone resorption by consumption of vitamin D and calcium-fortified soft plain cheese by institutionalised elderly women. *Br J Nutr*. 2009 Oct;102(7):962-6.
17. Heaney RP. Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jan;79(1):91-7.
18. Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough SC, Hanley DA. Phosphate decreases urine calcium and increases calcium balance: a meta-analysis of the osteoporosis acid-ash diet hypothesis. *Nutr J*. 2009;8:41.

