



HAL
open science

Calcium et magnésium dans l'organisme humain: trois sites d'action comparés; ostéogénèse, fonction rénale, influx nerveux

Claire Saulais

► To cite this version:

Claire Saulais. Calcium et magnésium dans l'organisme humain: trois sites d'action comparés; ostéogénèse, fonction rénale, influx nerveux. Sciences pharmaceutiques. 2000. hal-01733898

HAL Id: hal-01733898

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733898v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ph N 2000/78
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2000

DB 24314

FACULTE DE PHARMACIE

**CALCIUM ET MAGNESIUM DANS L'ORGANISME
HUMAIN :
TROIS SITES D'ACTION COMPARES**

OSTEOGENESE – FONCTION RENALE – INFLUX NERVEUX

THESE

Présentée et soutenue publiquement
le 21 décembre 2000

par Claire SAULAIS

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie



Membres du jury

Président : Monsieur J.A. MARTIN, Professeur

Juges : Monsieur P. MENU, Maître de Conférences

Monsieur CHANLIAU, Médecin-Directeur, A.L.T.I.R. Nancy

BU PHARMA-ODONTOL



104 057121 0

D

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Mme Chantal FINANCE

Vice Doyen : Mme Anne ROVEL

DOYENS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne
Mlle GIRARD Thérèse
M. LECTARD Pierre

M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice



PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mlle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Physico-chimie appliquée à la formulation pharmaceutique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales
-----	------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur J.A.MARTIN

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail
Pour m'avoir éclairé de son savoir et de ses conseils,
Pour son amabilité et sa disponibilité.

A Monsieur P. MENU

Qui m'a fait l'honneur de s'intéresser à mon travail
Je vous suis reconnaissante d'avoir bien voulu le juger
Veuillez trouver ici l'expression de ma grande estime

A Monsieur le Docteur J. CHANLIAU

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger
ce travail malgré vos nombreuses occupations.
Recevez tous mes remerciements et l'expression de ma profonde et
respectueuse estime.

A mes Parents

A ma Famille

A Stéphane

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
<hr/>	
I. CHIMIE	3
<hr/>	
A. LA CHIMIE DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM	3
1. DONNEES GENERALES	3
2. ORIGINES MINERALES ET METHODES D'OBTENTION	5
3. FORMATION DE SELS ET DE COMPLEXES	6
B. COMPOSES D'INTERET PHYSIOLOGIQUE	8
1. SELS DE CALCIUM	8
2. SELS DE MAGNESIUM	18
C. HORMONES ET PROTEINES LIEES AU METABOLISME DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM	25
1. HORMONES	25
2. CALMODULINE	31
<hr/>	
II. IMPLICATIONS ET ROLES PHYSIOLOGIQUES DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM DANS L'ORGANISME	32
<hr/>	
A. REPARTITION DANS L'ORGANISME DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM	32
1. REPARTITION ET MOUVEMENTS DU MAGNESIUM	32
2. REPARTITION ET MOUVEMENTS DU CALCIUM	36
3. TENEUR EN CALCIUM ET EN MAGNESIUM DES PRINCIPAUX LIQUIDES BIOLOGIQUES	42
B. PRINCIPAUX ROLES PHYSIOLOGIQUES DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM	44
1. PRINCIPAUX ROLES PHYSIOLOGIQUES DU MAGNESIUM	44
2. PRINCIPAUX ROLES PHYSIOLOGIQUES DU CALCIUM	47
C. OSTEOGENESE	49
1. METABOLISME DE L'OS	49
2. REGULATION NON HORMONALE DE L'HOMEOSTASIE MINERALE ET OSSEUSE	56
3. REGULATION HORMONALE DE L'HOMEOSTASIE MINERALE ET OSSEUSE	57
D. FONCTION RENALE	61
1. DESCRIPTION DU SYSTEME A DEUX COMPOSANTS : FILTRATION GLOMERULAIRE ET TRANSPORT TUBULAIRE	61

2.	VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'EXCRETION RENALE DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM	70
3.	ANALYSE DES FACTEURS INFLUENCANT L'EXCRETION RENALE DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM	71
E.	TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX	76
1.	NEURONES ET SYNAPSES	76
2.	LA CELLULE NERVEUSE ET SES IONS	84
3.	CALCIUM ET MAGNESIUM : LE CAS DES SYNAPSES CENTRALES EXCITATRICES	85
4.	DEFICIT EN MAGNESIUM, HYPEREXCITABILITE NEUROMUSCULAIRE ET CALCIUM	87
CONCLUSION		89
BIBLIOGRAPHIE		90

INTRODUCTION

Le calcium et le magnésium sont généralement considérés comme des parents chimiques et des antagonistes physiologiques, mais ce constat mérite d'être éclairci.

Le magnésium fait l'objet d'un intérêt particulier ces dernières années, d'une part à cause du retard des connaissances par rapport aux autres ions présents dans l'organisme, et, d'autre part, à cause de la prise de conscience de son implication dans de nombreuses pathologies.

Pour le calcium, il faut remarquer les grandes différences dans la progression des connaissances sur ses rôles physiologiques. Concernant 99 % du calcium total, le rôle « minéralisateur » dans la formation des os et des dents est largement connu. Celui, très diversifié, joué par 1 % du calcium, dans le reste de l'organisme, est encore en cours d'étude. L'acquisition définitive récente dans ces domaines semble être les canaux ioniques par lesquels s'effectuent les échanges de calcium entre la cellule et les liquides circulants.

La place du magnésium dans la physiologie de la cellule a été reconnue avant celle du calcium, puisque c'est là qu'il se trouve principalement. Mais certaines applications thérapeutiques des dérèglements neurologiques « mineurs » comme la spasmophilie, et l'accaparement du magnésium dans les préparations « grand public » soutenues par des publicités faciles, ont nui aux études sérieuses. On peut remarquer l'ignorance des canaux « magnésiques » et aussi constater dans certains livres de biochimie actuels l'absence du mot magnésium dans la table des matières.

L'objectif de cette étude est donc tout d'abord de mettre en évidence les similitudes et les différences chimiques remarquables entre ces deux éléments dits « alcalino-terreux », tout en exposant les caractéristiques des composés calciques et magnésiques utilisés en thérapeutique humaine.

Une synthèse des données biologiques actuelles concernant la répartition et les mouvements dans l'organisme de ces deux ions majeurs ainsi qu'une revue des différentes implications physiologiques de ces mêmes ions nous a permis de déterminer trois domaines majeurs de connaissances.

Compte tenu du déséquilibre observé dans l'état des connaissances, le choix des implications physiologiques du calcium et du magnésium développées ici a été réalisé pour permettre un exposé « équilibré » pouvant conduire à une comparaison intéressante et justifiée de données équivalentes. Ainsi, notre choix s'est porté sur trois implications majeures de Ca^{2+} et Mg^{2+} dans :

- l'ostéogénèse ;
- la transmission de l'influx nerveux ;
- la fonction rénale.

La synthèse de connaissances présentée ici n'a donc pas pour vocation de présenter un exposé exhaustif de toutes les données physiologiques actuelles, mais plutôt de constituer une base de réflexion et de comparaison sur les similitudes, les différences et les synergies d'action des deux ions vitaux, mais encore mal connus, que sont l'ion calcium et l'ion magnésium.

I. CHIMIE

A. LA CHIMIE DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM [7] [9] [11] [14] [17] [45] [56]

L'objectif de ce chapitre est de présenter un ensemble de données pertinentes concernant les propriétés chimiques générales du calcium et du magnésium.

Il contient également des informations concernant plus particulièrement l'origine et les méthodes d'obtention de ces deux minéraux.

Un dernier paragraphe traite de l'aptitude de ces deux ions à former des complexes.

L'ensemble de ces données permet d'établir un état des lieux global des connaissances nécessaires à une meilleure compréhension des implications du calcium et du magnésium dans l'organisme.

1. DONNEES GENERALES

Le magnésium et le calcium font tous deux partie de la colonne 2, ou métaux alcalino-terreux, de même que le béryllium (Be), le strontium (Sr), le baryum (Ba) et le radium (Ra).

Toutefois, si le calcium est bien représentatif de ce groupe, le magnésium s'en distingue encore avec quelques analogies avec le béryllium, différence plus marquée qu'entre son voisin, le sodium, et les « vrais » métaux alcalins.

Tableau 1 : Propriétés atomiques comparées du calcium et du magnésium [11] [14] [17]

Propriétés	Magnésium	Calcium
Numéro atomique	12	20
Isotopes naturels	A = 24, 25 et 26	A = 40, 42, 43, 44, 46 et 48
Poids atomique	24,305	40,078
Configuration électronique	[Ne]3s ²	[Ar]4s ²
Energies d'ionisation: 1 ^{ère} (kJ/mol) 2 ^{ème}	737,7 1450	589,8 1145
Rayon ionique de Pauling (nm) *	0,065	0,099
Rayon ionique de Ladd (nm)**	0,087	0,118
Rapport charge / rayon (P)	3,1	2,0
Rayon de [M(H ₂ O) ₆] ²⁺	0,235	0,280
Electronégativité de Pauling	1,31	1,00
Potentiel redox M ²⁺ _{aq} / M _s (V)	- 2,37	- 2,87

* : pour une coordinence de 6 à l'état solide, avec effet d'écran des électrons

** : combinaison de distances et densités électroniques mesurées

Tableau 2 : Constantes de stabilité de complexes en solution aqueuse à 293 K [7]

ligand	ion	complexe	composés de formation	I (mol/l)	log K
Acétato	Ca ²⁺	CaL ⁻	Ca ²⁺ + L ⁻	0,2	0,5
	Mg ²⁺	MgL ⁻	Mg ²⁺ + L ⁻	0,2	0,5
Citrate	Ca ²⁺	CaH ₃ L ²⁺	Ca ²⁺ + 2H ⁺ + HL ²⁻	0,5	10,9
		CaH ₂ L ⁺	Ca ²⁺ + H ⁺ + HL ²⁻	0,5	8,4
		CaHL	Ca ²⁺ + HL ²⁻	0,5	3,5
	Mg ²⁺	MgH ₂ L ⁺	Mg ²⁺ + H ⁺ + HL ²⁻	0,5	7,1
		MgHL	Mg ²⁺ + HL ²⁻	0,5	2,8
EDTA	Ca ²⁺	CaNa ₂ Y	Ca ²⁺ + Na ₂ Y ²⁻	0,1	10,7
	Mg ²⁺	MgNa ₂ Y	Mg ²⁺ + Na ₂ Y ²⁻	0,1	8,7

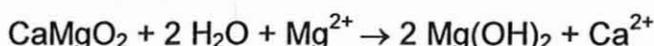
Le magnésium et le calcium sont des métaux très électropositifs, comme le montrent leurs fortes réactivités chimiques, leurs énergies d'ionisation, et leurs potentiels redox standards. Bien que l'énergie nécessaire pour vaporiser et ioniser ces atomes en ions M^{2+} soit considérablement plus élevée que celle nécessaire pour produire les ions M^+ des métaux alcalins, les importantes énergies de liaison dans les sels solides et les fortes énergies d'hydratation des ions compensent ce phénomène, conduisant à des potentiels standard équivalents et à l'obtention d'un seul ion M^{2+} hydraté.

Le magnésium a une chimie proche de celle des éléments plus lourds du groupe 2. Il possède une tendance à former des liaisons peu polarisées, grâce à son important rapport charge/rayon. Par exemple, son hydroxyde, peu soluble, précipite en solution aqueuse lorsque le pH dépasse 9,5. C'est une base faible mais pas amphotère, à la différence de l'hydroxyde de béryllium. L'hydroxyde de calcium, environ 70 fois plus soluble que celui de magnésium, est une base forte qui précipite en partie par action de NaOH en solution concentrée.

2. ORIGINES MINÉRALES ET MÉTHODES D'OBTENTION

Le calcium et le magnésium sont largement présents dans les sols et les eaux. On les trouve associés dans certains dépôts comme la dolomite ($CaMg(CO_3)_2$).

Le magnésium est produit par différentes méthodes. Une source importante est la dolomite, de laquelle, après calcination, le calcium est extrait par échange d'ions avec de l'eau de mer. L'équilibre est favorable car la solubilité du $Mg(OH)_2$ est plus faible que celle du $Ca(OH)_2$:

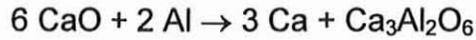


Les procédés les plus importants de préparation du magnésium sont :

- L'électrolyse de mélanges d'halogénures en fusion qui permet la réduction du magnésium qui est le métal le moins électropositif,

- La réduction de MgO ou de dolomite calcinée (CaMgO₂) par le ferrosilicium, sous vide.

Le calcium est préparé par électrolyse des halogénures fondus ou, à petite échelle, par la réaction :



conduite à 1200°C sous vide pour obtenir la « pureté nucléaire » nécessaire à son emploi comme réducteur des oxydes d'uranium.

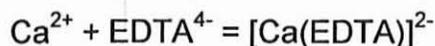
3. FORMATION DE SELS ET DE COMPLEXES

Magnésium et calcium forment des « sels basiques », oxydes ou hydroxydes accompagnant un autre anion et souvent hydratés. Les carbonates sont peu solubles dans l'eau. Leur solubilité augmente beaucoup lorsque la pression partielle du CO₂ s'élève : les hydrogénocarbonates invoqués n'ont pas été isolés, mais les formes solubles présentes jouent un grand rôle dans le mouvement du magnésium et du calcium dans les sols et roches calcaires sédimentaires (phénomène karstique), et les conséquences d'usage des eaux dures (entartrage, vaisselle terne, linge gris et raide...).

Les constantes de complexation du calcium et du magnésium varient beaucoup. On distingue trois groupes principaux de complexes solubles :

- pour les anions petits ou fortement chargés, les constantes diminuent avec l'augmentation du rayon cristallin : Mg>Ca>Sr>Ba ;
- pour les oxoanions comme NO₃⁻, SO₄²⁻ et IO₄⁻, l'ordre correspond au rayon hydraté : Mg<Ca<Sr<Ba ;
- pour les acides hydroxycarboxyliques, polycarboxyliques et polyaminocarboxyliques, l'ordre est Mg<Ca>Sr>Ba ;

Des composés comme l'EDTA (éthylènediaminetétracétate) forment facilement des complexes en solution aqueuse alcaline, par exemple :



La complexation du calcium avec l'EDTA et également avec les polyphosphates présente une grande importance, non seulement pour l'élimination des ions calcium de l'eau, mais aussi pour l'estimation volumétrique du calcium.

Dans ces complexes, la liaison entre le ligand et le cation central est assurée par l'oxygène.

Les ligands azotés forment des complexes stables à l'état solide seulement, à l'exception du complexe tétrapyrrolique du magnésium, composant actif des chlorophylles.

B. COMPOSES D'INTERET PHYSIOLOGIQUE [23] [25] [35] [36]

Ce chapitre constitue une présentation générale des nombreux complexes d'intérêt physiologiques employés en thérapeutique humaine. Pour chaque sel, la solubilité, lorsqu'elle est connue, est mentionnée en tant que critère majeur influençant le comportement du complexe dans l'organisme.

Par ailleurs, les correspondances entre les quantités de sels et leur contenu en ion calcium ou magnésium, ont été rappelés (tableaux 3 et 4) du fait de l'importance de ces données lors de la prescription.

Enfin, les principaux effets secondaires et usages, ainsi que les précautions d'emploi, les interactions majeures et les modes d'administration ont été explicités dans les paragraphes correspondants, pour le calcium comme pour le magnésium.

1. SELS DE CALCIUM

a) Description

(1) Acétate de calcium

Formule : $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 = 158,2$.

Poudre cristalline hygroscopique blanche, sans ou pratiquement sans odeur.

Solubilité : 2,1 moles par litre d'eau à 20 °C.

(2) Chlorure de calcium

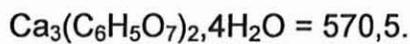
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 147,0$.

Le chlorure de calcium dihydraté se présente sous la forme de granules ou de poudre cristalline, blanche, hygroscopique et sans odeur.

Solubilité : 6,7 moles par litre d'eau à 20 °C.

L'hexahydrate existe sous forme d'une masse cristalline blanche ou d'un cristal incolore ($M_R = 219$).

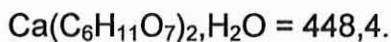
(3) Citrate de calcium



Poudre blanche, cristalline, en aiguilles, sans odeur.

Solubilité : 0,015 mole par litre d'eau à 20 °C.

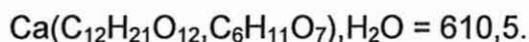
(4) Gluconate de calcium



Existe sous forme d'une poudre cristalline ou granuleuse, blanche et inodore.

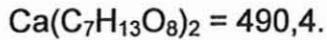
Solubilité : 0,07 mole par litre d'eau à 20 °C.

(5) Gluconate lactobionate de calcium (Glubionate de calcium)



Poudre blanche.

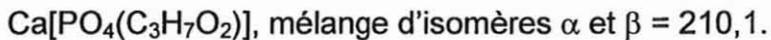
(6) Glucoheptonate de calcium (Glucéptate de calcium)



Le glucéptate de calcium est le sel de calcium de l'isomère alpha de l'acide glucoheptinique ou d'un mélange des isomères alpha et bêta. Il se présente sous la forme d'une poudre amorphe blanche à jaunâtre, de goût âcre.

Solubilité : 0,5 mole par litre d'eau à froid.

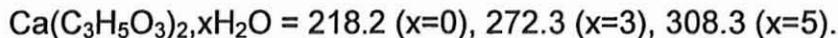
(7) Glycérophosphate de calcium



Se présente sous la forme d'une poudre blanche hygroscopique, souvent hydratée.

Solubilité moyenne : 0,1 mole par litre d'eau à 25 °C.

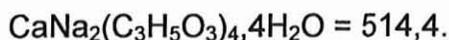
(8) Lactate de calcium



Se présente sous la forme d'une poudre cristalline ou granuleuse, blanche ou presque blanche et pratiquement sans odeur.

Solubilité : 0,2 mole par litre d'eau à 20 °C.

(9) Lactate de calcium et de sodium



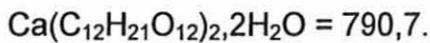
Se présente sous forme d'une poudre blanche déliquescente ou de granulés, avec une légère odeur caractéristique.

Solubilité : 0,14 mole par litre d'eau à 20 °C.

(10) Lactate gluconate de calcium



(11) Lactobionate de calcium



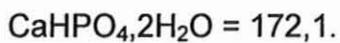
(12) Lévulinate de calcium



Se présente comme une poudre blanche, cristalline ou amorphe, dégageant une faible odeur de caramel.

Solubilité : 0,5 mole par litre d'eau à froid.

(13) Hydrogénophosphate de calcium



Se présente sous forme d'une poudre blanche et inodore.

Solubilité : 1,7 millimole par litre d'eau à 38 °C.

(14) Phosphate de calcium

Se présente sous forme d'une poudre amorphe, blanche ou presque blanche, et inodore.

Le phosphate de calcium n'est pas une entité chimique clairement définie mais un mélange de phosphates de calcium qui ont été le plus souvent décrits comme du diphosphate tricalcique, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (=310,2), ou de l'hydroxyphosphate de calcium, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ (=502,3).

La pharmacopée Européenne précise qu'il s'agit d'un mélange de phosphates de calcium contenant 35 à 40 % de calcium.

La solubilité dans l'eau est très faible, inférieure à 10^{-4} mole par litre d'eau à froid.

(15) Pyroglutamate de calcium (Pidolate de calcium)

$\text{Ca}(\text{C}_5\text{H}_6\text{NO}_3)_2 = 296,3$.

Poudre blanche.

b) Effets secondaires et traitement

L'administration orale de sels de calcium peut causer une irritation gastro-intestinale. Le chlorure de calcium est considéré comme le plus irritant des sels couramment utilisés.

L'injection de sels de calcium peut également donner lieu à une irritation. Les injections intramusculaires ou sous-cutanées peuvent causer des réactions locales comme une nécrose de la peau. Les solutions de chlorure de calcium sont extrêmement irritantes et leur injection intramusculaire ou sous-cutanée doit être

évitée. Une calcification des tissus mous a également été constatée après un usage parentéral de sels de calcium.

Une quantité excessive de sels de calcium peut conduire à une hypercalcémie. Cette complication est généralement associée à une administration parentérale, mais peut survenir après une administration orale, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou prenant de la vitamine D simultanément. Les symptômes de l'hypercalcémie peuvent être les suivants :

- anorexie,
- nausées,
- vomissements
- constipation,
- douleurs abdominales,
- faiblesse musculaire,
- désordres mentaux,
- polydipsie,
- polyurie,
- néphrocalcinose,
- calculs rénaux.

On décrit également des cas d'arythmie et de coma dans les cas sévères.

Une injection intraveineuse trop rapide de sels de calcium peut également entraîner de nombreux symptômes d'hypercalcémie, de même qu'un goût crayeux dans la bouche, des bouffées de chaleur ou une vasodilatation périphérique.

Une hypercalcémie asymptomatique est habituellement abaissée par arrêt de l'administration du calcium et des autres drogues impliquées, comme la vitamine D. En cas d'hypercalcémie sévère, un traitement d'urgence est nécessaire et peut, selon la cause, nécessiter une réhydratation rapide. En cas d'hypercalcémie due à une administration de vitamine D, le traitement doit être interrompu jusqu'à normalisation de la calcémie. Par ailleurs, les corticostéroïdes, réduisant l'absorption intestinale de calcium, peuvent être administrés par voie intraveineuse, en complément de la réhydratation, en cas d'hypercalcémie sévère, ou par voie orale en cas d'hypercalcémie plus modérée ou de traitement à plus long terme. Un régime pauvre en calcium peut également être envisagé.

c) Précautions

Les solutions de sels de calcium, en particulier de chlorure de calcium, sont irritantes et des précautions doivent être prises pour éviter toute fuite durant une injection intraveineuse.

Les sels de calcium doivent être administrés avec précautions aux patients présentant une fonction rénale détériorée, ou des maladies associées à une concentration élevée de vitamine D comme la sarcoïdose. De plus, ils doivent généralement être évités chez les patients présentant des calculs rénaux ou des antécédents de calculs rénaux.

Le chlorure de calcium, à cause de ses propriétés acidifiantes, est inutilisable pour le traitement de l'hypocalcémie consécutive à une insuffisance rénale ou chez les patients souffrant d'acidose ou de défaillance respiratoire.

Les concentrations de calcium plasmatique doivent être étroitement surveillées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, durant une administration parentérale, et si de fortes doses de vitamine D sont administrées.

d) Interactions

Des hypercalcémies ont été décrites lors d'administrations simultanées de calcium et de diurétiques thiazidiques ou de vitamine D. La vitamine D augmente l'absorption gastro-intestinale du calcium et les diurétiques thiazidiques diminuent son excrétion urinaire. La concentration du calcium plasmatique doit être surveillée chez les patients recevant les produits simultanément.

La consommation de fibres diminue l'absorption gastro-intestinale du calcium et peut ainsi diminuer l'efficacité des suppléments calciques.

Le calcium augmente les effets des digitaliques sur le cœur et peut conduire à des intoxications digitaliques ; il est donc conseillé d'éviter les administrations parentérales de calcium chez les patients traités par des digitaliques.

Le citrate augmente l'absorption d'aluminium au niveau du tractus gastro-intestinal, ainsi les patients avec insuffisance rénale prenant du phosphate d'aluminium doivent éviter la prise de citrate de calcium.

Les sels de calcium réduisent l'absorption de nombreux autres médicaments tels que les biphosphonates, les fluorures, certaines fluoroquinolones et les tétracyclines ; l'administration doit être espacée d'au moins trois heures.

e) Administration et usages

Les sels de calcium sont utilisés dans le traitement de l'hypocalcémie et dans les déficiences en calcium résultant d'un déficit alimentaire ou du vieillissement (ostéoporose). Les doses sont exprimées en mmol ou en masse de calcium (voir tableau 3).

Tableau 3 : Contenu en calcium des sels de calcium et masses de sel pour 1 g de calcium [35]

Sel de calcium	Contenu en calcium par g		Masse de sel pour 1 g de calcium
	mg	mmol	g
Acétate de calcium	253	6,3	3,95
Carbonate de calcium	400	10,0	2,50
Chlorure de calcium (dihydraté)	273	6,8	3,67
Citrate de calcium (tetrahydraté)	211	5,3	4,74
Glubionate de calcium (monohydraté)	66	1,6	15,2
Gluceptate de calcium	82	2,0	12,2
Gluconate de calcium (monohydraté)	89	2,2	11,2
Glycérophosphate de calcium	191	4,8	5,24
Lactate de calcium	184	4,6	5,44
Lactate de calcium (trihydraté)	147	3,7	6,8
Lactate de calcium (pentahydraté)	130	3,2	7,7
Lactate de calcium et de sodium (tetrahydraté)	78	1,9	12,8
Lactate gluconate de calcium (dihydraté)	129	3,2	7,75
Lactobionate de calcium (dihydraté)	51	1,3	19,7
Lévulinate de calcium (dihydraté)	131	3,3	7,64
Hydrogénophosphate de calcium (dihydraté)	233	5,8	4,29
Phosphate de calcium	400	10,0	2,50
Pidolate de calcium	135	3,4	7,4

En cas de déficience simple, les sels de calcium peuvent être administrés par voie orale, habituellement à des doses de 10 à 50 mmol (400 mg à 2 g) de calcium par jour, adaptées aux besoins du patient.

En cas d'hypocalcémie aiguë sévère ou de tétanie hypocalcémique une administration parentérale est nécessaire, généralement par injection intraveineuse lente ou perfusion continue de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium. La dose typique est de 2,22 mmol de calcium par injection intraveineuse lente, suivie par de nouvelles injections selon les besoins ou par une perfusion intraveineuse continue d'environ 9 mmol par jour. 2,25 mmol de calcium sont apportées par 10 ml de gluconate de calcium 10 %. Le gluceptate de calcium et le glycérophosphate de calcium, associés à du lactate de calcium, peuvent être administrés par voie intramusculaire ; le chlorure et le gluconate sont inappropriés pour cette voie d'administration à cause de leur caractère irritant. La voie intraveineuse est utilisée chez l'enfant.

L'injection intraveineuse de sels de calcium est également employée pour contrer les effets toxiques du potassium au niveau cardiaque dans le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie sévère, et comme antidote du magnésium en cas d'hypermagnésémie sévère. Pour ces indications, des doses de 2,25 à 4,5 mmol de calcium (10 à 20 ml de gluconate de calcium 10 %) sont habituellement employées.

Certains sels de calcium sont employés pour des usages spécifiques. L'acétate ou le carbonate de calcium se lient efficacement au phosphate et sont utilisés par voie orale pour réduire l'absorption intestinale de phosphate chez les patients présentant une hyperphosphatémie ; ceci est particulièrement efficace pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique pour prévenir le développement d'ostéodystrophie rénale. La dose initiale de carbonate de calcium est de 2.5 g par jour, jusqu'à un maximum de 17 g par jour. La dose initiale de d'acétate de calcium est de 3 ou 4 g par jour ; la plupart des patients nécessitent 6 à 12 g par jour.

Le carbonate de calcium, administré par voie orale, est également largement utilisé pour ses propriétés antiacides.

Les sels de calcium présentés ici sont également employés en galénique. Le carbonate de calcium est employé comme diluant dans des gélules ou des comprimés et comme tampon et agent dispersant dans les comprimés dispersibles.

2. SELS DE MAGNESIUM

a) Description

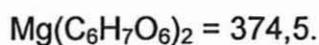
(1) Acétate de magnésium



Se présente sous forme de cristaux incolores inodores ou presque inodores ou sous forme de poudre cristalline blanche.

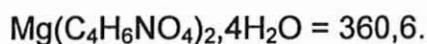
Solubilité : 3 moles par litre d'eau à 20 °C.

(2) Ascorbate de magnésium



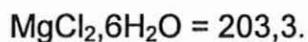
Poudre blanche.

(3) Aspartate de magnésium



Poudre blanche.

(4) Chlorure de magnésium



Paillettes ou cristaux déliquescents ou hygroscopiques, incolores et inodores

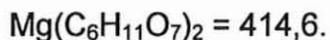
Solubilité : 8 moles par litre d'eau froide.

(5) Glucoheptonate de magnésium (Glucéptate de magnésium)



Poudre blanche.

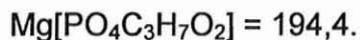
(6) Gluconate de magnésium



Existe sous forme de cristaux incolores et inodores, d'une poudre blanche, ou de granules blancs, souvent hydratés.

Solubilité : 0,6 mole par litre d'eau froide.

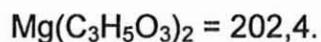
(7) Glycérophosphate de magnésium



Poudre blanche.

Solubilité : 1,3 mole par litre d'eau froide.

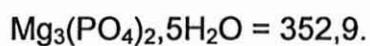
(8) Lactate de magnésium



Poudre blanche très amère.

Solubilité : 0,16 mole par litre d'eau froide.

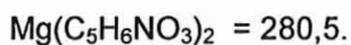
(9) Phosphate de magnésium



Se présente sous forme d'une poudre blanche inodore.

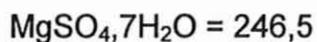
Solubilité : 0,6 millimole par litre d'eau froide.

(10) Pyroglutamate de magnésium (Pidolate de magnésium)



Poudre blanche.

(11) Sulfate de magnésium



Solubilité : 2,9 moles par litre d'eau à 20 °C.

Se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche ou de cristaux incolores et brillants.

b) Effets secondaires et traitement

Une administration parentérale trop importante de sels de magnésium conduit au développement d'une hypermagnésémie, dont les signes majeurs sont une perte des réflexes tendineux profonds et une dépression respiratoire, dus tout deux au blocus neuromusculaire. Les autres symptômes d'hypermagnésémie peuvent inclure :

- nausées,
- vomissements,
- bouffées de chaleur,
- soif,
- hypotension due à la vasodilatation périphérique,
- somnolence,
- confusion,
- faiblesse musculaire,
- bradycardie,
- coma
- arrêt cardiaque.

Les cas d'hypermagnésémie sont rares après une administration orale de sels de magnésium, excepté en cas de dégradation de la fonction rénale. L'ingestion de sels de magnésium peut entraîner une irritation gastro-intestinale et une diarrhée aqueuse.

Le traitement de l'hypermagnésémie modérée est habituellement limité à une restriction de l'apport en magnésium. En cas d'hypermagnésémie sévère, il est recommandé de pratiquer une injection intraveineuse lente de 10 à 20 ml de gluconate de calcium 10 % pour annuler les effets sur les systèmes cardiovasculaires et respiratoires. Lorsque la fonction rénale est normale, un traitement doit être administré pour augmenter la clairance rénale au magnésium (emploi du furosémide, par exemple). Pour les patients dont la fonction rénale est perturbée, une hémodialyse peut être pratiquée avec un soluté de dialyse sans magnésium.

c) Précautions

L'usage des sels de magnésium par voie parentérale doit être évité chez les patients présentant un bloc cardiaque ou une insuffisance rénale sévère. Ils doivent être utilisés avec précaution pour des degrés d'atteinte rénale moins sévères et dans les cas de myasthénie gravidique. Les signes de surdosage en magnésium doivent être surveillés. Une intoxication est traitée par administration des sels de calcium.

Le magnésium traverse le placenta. En cas d'utilisation chez la femme enceinte, le rythme cardiaque du fœtus doit être surveillé et on doit éviter une administration à moins de deux heures de la délivrance.

L'administration orale de sels de magnésium doit être utilisée avec précautions en cas de dérèglement de la fonction rénale. L'administration associée à la nourriture peut faire diminuer l'incidence des diarrhées. Une diarrhée chronique due à une administration à long terme peut conduire à un déséquilibre électrolytique.

d) Interactions

L'administration parentérale de sulfate de magnésium potentialise les effets des antagonistes neuromusculaires. Les effets neuromusculaires bloquants du magnésium parentéral et des aminoglycosides antibactériens peuvent être additifs. De même, le sulfate de magnésium parentéral et la nifédipine présentent parfois des effets additifs.

L'absorption orale de sels de magnésium diminue l'absorption des tétracyclines et des biphosphonates ; leur administration doit donc être espacée de quelques heures.

e) Administration et usages

Les modes d'action et les usages des sels des magnésium sont variés. De nombreux sels sont utilisés comme source d'ions magnésium dans le traitement des

déficiences et de l'hypomagnésémie. Les doses peuvent être exprimées en mmol, en masse de magnésium (mg) ou en masse de sel apportant 1 g de magnésium (voir tableau 4).

Tableau 4 : contenu en magnésium des sels de magnésium et masses de sel pour 1 g de magnésium [35]

Sel de magnésium	Contenu en magnésium par g		Masse de sel contenant 1 g de magnésium
	mg	mmol	g
Acétate de magnésium (tétrahydraté)	113	4,7	8,83
Ascorbate de magnésium	65	2,7	15,4
Aspartate de magnésium (tétrahydraté)	67	2,8	14,8
Chlorure de magnésium (hexahydraté)	120	4,9	8,36
Gluceptate de magnésium	51	2,1	19,5
Gluconate de magnésium	59	2,4	17,1
Glycérophosphate de magnésium	125	5,1	8,0
Lactate de magnésium	120	4,9	8,33
Phosphate de magnésium (pentahydraté)	207	8,5	4,84
Pidolate de magnésium	87	3,6	11,5
Sulfate de magnésium (heptahydraté)	99	4,1	10,1

En cas de déficience simple, les sels de magnésium peuvent être administrés par voie orale à des doses allant jusqu'à 50 mmol de magnésium par jour, ajustés selon les besoins individuels. Les sels employés sont, ou ont été, :

- aspartate de magnésium,
- chlorure de magnésium,
- gluceptate de magnésium,
- gluconate de magnésium,
- glycérophosphate de magnésium,
- lactate de magnésium,

- lévulinate de magnésium,
- orotate de magnésium,
- pidolate de magnésium.

En cas d'hypomagnésémie aiguë ou sévère, le magnésium peut être administré par voie parentérale, habituellement sous forme de chlorure ou de sulfate. Il est alors suggéré d'administrer 35 à 75 mmol de magnésium par perfusion intraveineuse lente (dans du glucose 5 %) le premier jour, suivi par une dose quotidienne de 25 mmol jusqu'à correction de l'hypomagnésémie. ; une dose totale allant jusqu'à 160 mmol peut être nécessaire. Une alternative est l'injection intramusculaire ou intraveineuse lente de sulfate de magnésium. Une surveillance attentive de la concentration du magnésium plasmatique et des autres électrolytes est essentielle. Les doses doivent être diminuées en cas d'insuffisance rénale. Les sels qui sont, ou ont été, utilisés par voie parentérale sont :

- acétate de magnésium,
- ascorbate de magnésium,
- aspartate de magnésium,
- lévulinate de magnésium,
- pidolate de magnésium.

De nombreux sels de magnésium peu solubles, comme le carbonate, l'hydroxyde, l'oxyde et le trisilicate sont largement utilisés pour leurs propriétés antiacides. Les sels de magnésium agissent également comme laxatifs osmotiques ; les sels habituellement utilisés à cet effet sont le sulfate de magnésium et l'hydroxyde de magnésium.

L'administration de sulfate de magnésium par voie parentérale est également utilisée dans la prévention des crises récurrentes chez la femme enceinte atteinte d'éclampsie.

C. HORMONES ET PROTEINES LIEES AU METABOLISME DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM [2] [8] [10] [20] [26] [33] [34] [47] [51] [53]

De nombreuses molécules biologiques interviennent dans le métabolisme du calcium et du magnésium. Il s'agit des hormones dont la fonction est la régulation de teneur de l'organisme et de ses différents compartiments en minéraux, en particulier le calcium et le magnésium

Certaines hormones ont un rôle majeur (parathormone, vitamine D, calcitonine) alors que d'autres, telles que les œstrogènes, l'insuline ou les glucocorticoïdes, participent de manière moins directe aux phénomènes de régulation.

Par ailleurs, de très nombreuses protéines sont liées au métabolisme du calcium et du magnésium. Seule la calmoduline est présentée ici, du fait de la triple interaction existant entre celle-ci, le calcium et le magnésium au niveau cellulaire.

1. HORMONES

a) Parathormone

(1) Synthèse et sécrétion

La parathormone ou PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphorémiant sécrétée par la parathyroïde sous forme de pré-parathormone (115 acides aminés) qui sera ensuite rapidement activée en parathormone (105 acides aminés, M=12000) dont le fractionnement donne naissance à la parathormone.

La synthèse et la sécrétion de la PTH sont régulées par :

- le calcium ionisé extracellulaire, par un mécanisme de rétroaction négative,
- les métabolites de la vitamine D, surtout le calcitriol ou 1,25 dihydroxycalciférol qui a un effet direct sur la synthèse et la sécrétion de la PTH. A doses physiologiques, le calcitriol inhibe, indépendamment des variations de la calcémie, la sécrétion de la PTH,
- le magnésium extracellulaire : il existe une relation inverse entre la concentration plasmatique du magnésium et la sécrétion de la PTH. Une hypomagnésémie profonde ($< 0,4$ mM) inhibe la sécrétion de PTH indépendamment des variations de la calcémie.

(2) Actions

L'hormone parathyroïdienne est l'hormone la plus importante de la régulation du métabolisme phosphocalcique. Elle agit de façon similaire sur le magnésium. Ses principaux récepteurs sont situés au niveau de l'os et du rein.

La parathormone agit sur les trois effecteurs suivants :

- sur l'intestin : la PTH stimule l'absorption intestinale du magnésium, soit directement, soit par l'intermédiaire de la vitamine D, en élevant la synthèse rénale du 1,25 dihydroxycholécalférol à partir de la 25 hydroxy-vitamine D₃. Cette action concerne également le calcium dont l'absorption intestinale est stimulée par la PTH, concurremment à l'ion magnésium.
- sur le squelette : La PTH stimule la résorption osseuse et donc la libération de calcium, de magnésium, de phosphate et d'hydroxyproline dans le milieu extracellulaire.

- sur le rein : la PTH augmente la réabsorption tubulaire du calcium et du magnésium dans la branche ascendante de l'anse de Henlé en diminuant celle du phosphate. Le fait que le magnésium ne réagisse pas à l'action rénale de la PTH peut s'expliquer par une compétition entre le calcium et le magnésium sur un transporteur commun aux deux cations dans les tubules rénaux. L'hypercalcémie inhibe également la réabsorption du magnésium dans l'anse.

b) Vitamine D

(1) Synthèse

La vitamine D est un terme générique désignant tout stérol à effet anti-rachitique. Les vitamines D₂ et D₃ sont les deux stérols d'origine naturelle, appelés indistinctement calciférol.

La vitamine D₂ (ergocalciférol) d'origine végétale, est présente dans les comprimés vitaminiques.

La vitamine D₃ (cholécalférol) est d'origine animale. L'homme est capable de la synthétiser. De faibles quantités sont apportées par l'alimentation ; la plus grande part est d'origine endogène, formée par photosynthèse cutanée.

La vitamine D₃ est active après une double hydroxylation :

- en 25 au niveau du foie et de l'intestin : le 25 hydroxycholécalférol est le principal métabolite circulant, il est peu actif,
- en 1 α dans le rein : la 1,25 dihydroxy-vitamine D₃ (calcitriol) est très active. L'enzyme responsable de cette transformation, la 1 α hydroxylase, est activée par la diminution de la calcémie, de la phosphorémie, de la PTH, du taux sanguin de 1,25(OH)₂D₃ et du contenu en phosphore, calcium et magnésium du régime alimentaire.

(2) Actions

- Au niveau de l'intestin : elle stimule l'absorption intestinale du magnésium et du calcium. Son action intestinale est typique des hormones stéroïdiennes. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induit sur l'ADN de la cellule muqueuse l'élaboration d'un ARN messager qui est, à son tour, responsable de la synthèse de protéines, ATP synthétase, ATPases calcium-dépendantes, NADH, cytochrome oxydases et surtout calcium-binding-protéines. La réponse intestinale nécessite la sécrétion de parathormone, la synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et enfin celle de protéines. Elle est lente mais particulièrement efficace.
- Au niveau de l'os : elle favorise la minéralisation des matrices osseuses et cartilagineuses. L'effet osseux de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ le plus facilement observable n'est pas la minéralisation mais, au contraire, la libération du calcium et des phosphates présents dans la matrice déjà minéralisée. Cette action favorise la minéralisation de façon indirecte en augmentant les concentrations extracellulaires en calcium et phosphate.
- Au niveau du rein : la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ semble être capable de contrôler la sortie de cations dans les urines. Ces actions ne sont pas encore clairement établies. Elle semble avoir une action visant à augmenter la réabsorption tubulaire, elle pourrait potentialiser l'action de la PTH au niveau de l'anse de Henlé.

c) Calcitonine

(1) Synthèse

La calcitonine est une hormone hypocalcémisante et hypophosphatémisante. Elle est constituée d'une chaîne de 32 acides aminés (M=3000) et est synthétisée dans la glande thyroïde.

(2) Actions

- Au niveau osseux : elle freine l'évolution ostéoclastique et favorise l'évolution ostéoblastique.
- Au niveau rénal : elle augmente l'excrétion rénale des ions calcium, phosphate, magnésium, sodium et potassium en inhibant leur réabsorption tubulaire.
- En dehors de son action sur l'os et sur le rein, elle exerce de multiples actions en agissant sur la sécrétion de l'hormone de croissance, en contrôlant la sécrétion de prolactine, en stimulant la sécrétion d'ACTH, des β endorphines et du cortisol. Elle est aussi impliquée dans la régulation de la température corporelle.

d) Autres hormones

(1) Estrogènes

Des actions positives des estrogènes et des progestatifs sur le calcium osseux sont observées même en l'absence de PTH ou de calcitonine circulante.

Les estrogènes et les progestatifs diminuent la perte osseuse aussi bien par une stimulation de la formation que par une inhibition de la résorption.

Les estrogènes stimulent l'accrétion osseuse du magnésium, expliquant ainsi que, durant la phase ovulatoire du cycle menstruel, les valeurs de la magnésémie et de la magnésurie sont diminuées. On note par ailleurs une baisse similaire des taux de magnésium au cours de la grossesse ou chez les utilisatrices de pilules contraceptives.

(2) Insuline

Hormone pancréatique, elle favorise l'entrée dans la cellule du magnésium et du potassium.

Elle facilite également l'entrée de calcium au risque de provoquer une surcharge calcique cellulaire toxique lors de déficits magnésiques.

(3) Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes diminuent le transport du calcium par des mécanismes encore mal élucidés. En effet, ils n'empêchent pas l'entrée de calcium dans l'entérocyte et stimulent même la synthèse de la calbindine D. Leur action se situe au niveau d'un site plus distal du passage transcellulaire. Par ailleurs, ils interfèrent avec la production du calcitriol, soit en diminuant sa synthèse, soit en augmentant son catabolisme.

Dans le tissu osseux, les corticoïdes induisent une perte de masse osseuse. Au niveau du rein, l'excès chronique de glucocorticoïdes s'accompagne d'une hypercalciurie liée principalement à leur effet catabolique net sur le tissu osseux. De plus, il est vraisemblable que les glucocorticoïdes diminuent la réabsorption tubulaire du calcium malgré l'élévation des taux de la PTH plasmatique.

2. CALMODULINE

La calmoduline est une protéine comprenant 148 acides aminés, de poids moléculaire 17000. La calmoduline apparaît comme le récepteur intracellulaire du calcium. La calmoduline module l'activité de toute une série d'enzymes comme la phosphodiesterase qui dégrade l'AMP cyclique, l'adénylate cyclase dans le cerveau, la kinase de la chaîne légère de la myosine ou les ATPases activées par le Ca^{2+} .

La concentration de calmoduline dans la cellule étant constante, ce sont les variations de la concentration en calcium qui modulent son activité. La calmoduline est considérée comme le récepteur intracellulaire ubiquitaire des ions calcium.

La calmoduline possède quatre sites de fixation de haute affinité pour les ions calcium et subit des changements de conformation quand elle fixe le calcium. Puisque la concentration en Ca^{2+} libre dans le cytosol est de l'ordre de 10^{-6} mol/l, les structures cibles du calcium doivent avoir une constante d'affinité pour le calcium d'environ 10^6 l/mol. De plus, puisque la concentration en Mg^{2+} libre dans le cytosol est relativement constante à environ 10^{-3} mol/l, les sites de liaison du calcium doivent avoir une sélectivité pour le Ca^{2+} au moins 1000 fois supérieure à la sélectivité pour le Mg^{2+} . Le domaine N-terminal de la protéine présente la plus faible affinité pour le calcium, ce qui permet une fixation potentiellement plus importante du magnésium.

Le calcium est fixé au niveau de 4 structures appelées EF-hand par liaison à 6 atomes d'oxygène et une molécule d'eau. L'activation de la calmoduline se produit lorsque 3 ou 4 ions calcium sont fixés, provoquant une modification conformationnelle permettant de faire apparaître des domaines de liaison jusque là cachés.

II. IMPLICATIONS ET ROLES PHYSIOLOGIQUES DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM DANS L'ORGANISME

A. REPARTITION DANS L'ORGANISME DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM [2] [3] [8] [21] [29] [30] [31] [32] [50] [53]

Pour une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques et biochimiques associés au calcium et au magnésium dans l'organisme, il semble important de présenter, pour chacun de ces deux ions, les données essentielles concernant la répartition des ions dans l'organisme, ainsi que les mouvements existant, avec, en particulier les notions d'absorption et d'élimination.

Concernant les apports minéraux, les tableaux 5 et 6 rappellent la teneur en calcium et en magnésium de nombreux aliments et de certaines boissons.

Le dernier paragraphe permet de comparer sous forme de tableau les teneurs en calcium et en magnésium des principaux liquides biologiques.

1. REPARTITION ET MOUVEMENTS DU MAGNESIUM

a) Répartition du magnésium

L'organisme de l'homme adulte sain contient environ 1 mol, soit 24 g, de magnésium. Plus de la moitié se trouve dans le squelette et seulement 1 % du magnésium total dans le liquide extracellulaire. C'est donc un métal intervenant surtout dans la composition ionique intracellulaire, le magnésium osseux représentant une réserve importante mais assez lentement mobilisable.

Le magnésium est souvent lié aux structures subcellulaires, noyaux, mitochondries, réticulum endoplasmique où il agit comme coenzyme des systèmes de production et de transfert d'énergie.

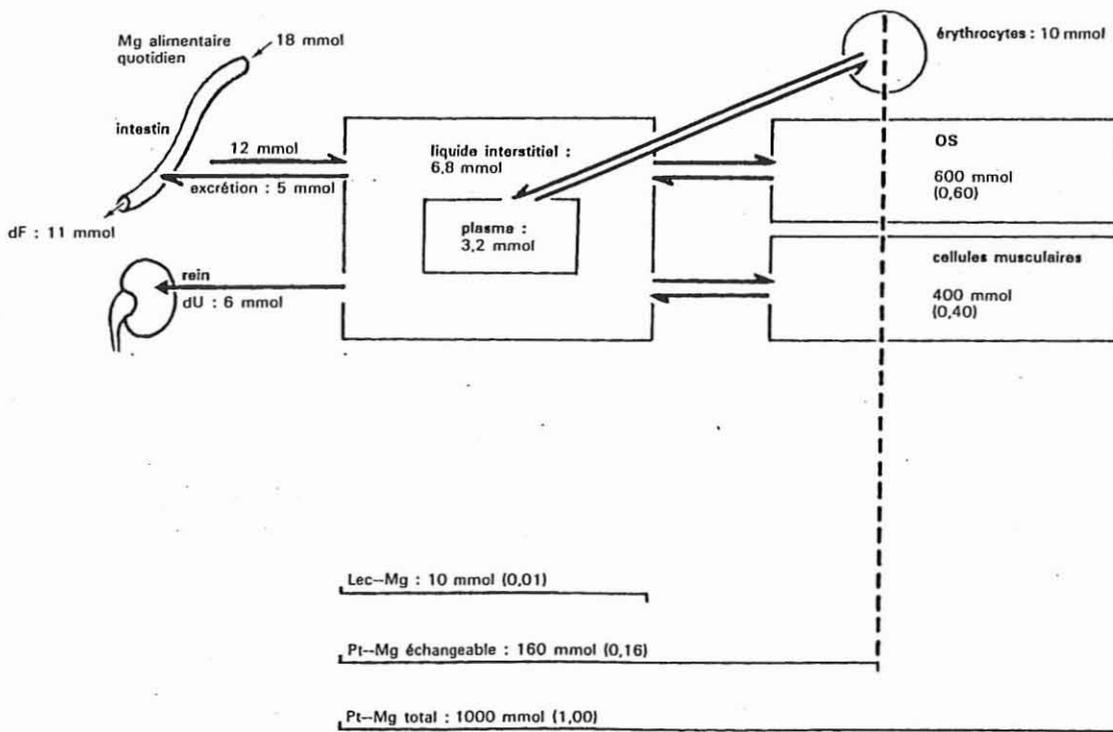
Dans le plasma où il se trouve à concentration faible (0,7 à 1 mmol/l soit 17 à 24 mg/l), le magnésium est pour une part ionisé, le reste est lié aux protéines ou sous forme complexée.

Dans les érythrocytes, le magnésium est à concentration plus élevée que dans le plasma (2,6 à 2,8 mmol/l soit 63 à 68 mg/l), mais moindre que la teneur de la plupart des cellules (environ 6 à 8 mmol/kg pour les muscles, le foie, le cerveau, 40 à 45 mmol/kg pour les os).

On définit généralement la répartition du magnésium dans l'organisme de la manière suivante :

- squelette osseux : 60 %,
- muscle strié : 30 %,
- tissus mous (myocarde, reins, foie...) : 9 %,
- secteur extracellulaire : 1 %.

Figure 1 : répartition du magnésium (homme de 70 kg) [30]



b) Mouvements du magnésium

Le passage du magnésium à travers la membrane cellulaire se fait à la fois par diffusion suivant un gradient de concentration, une part importante du magnésium intracellulaire n'étant pas ionisée, et par un mécanisme actif lié à l'énergie cellulaire.

Les *besoins alimentaires* en magnésium sont de l'ordre de 10 à 20 mmol par jour (240 à 500 mg) pour un adulte, soit autour de 0,15 mmol par kg de masse corporelle. Les deux sources importantes de magnésium alimentaire sont le lait et les légumes verts, mais on en trouve aussi dans tous les aliments animaux ou végétaux (voir tableau 5). Les carences sont donc rares.

Tableau 5 : Aliments riches en magnésium [3]

Aliments riches en magnésium (en mg / 100 g)			
Cacao	410	Epinards	50
Soja	310	Avocat	41
Amandes	254	Banane	35
Arachides	170	Riz	30
Haricots blancs	170	Persil	30
Noix, noisettes	140	Pâtes	30
Flocons d'avoine	130	Pomme de terre	30
Maïs	120	Artichaut	30
Pain complet	90	Betterave	23
Lentilles	90	Viandes	20 à 50
Figue fraîche	72	Poissons	20 à 30
Chocolat	70	Lait	traces
Datte sèche	68	Œufs	traces
Pain blanc	50		
Eaux minérales			
Vittel Hépar	110 mg/l	Badoit	83 mg/l
Contrex	53 mg/l	Vichy	67 mg/l

L'absorption intestinale se fait tant au niveau du jéjunum que de l'iléon par voie active ou facilitée. Elle dépend de nombreux facteurs : favorisée par un régime riche en protéines, l'acidité gastrique, la sécrétion d'hormone parathyroïdienne et la présence de vitamine D, l'absorption est gênée par un excès de calcium, la richesse en graisses et en acides gras du contenu intestinal, la présence de phytates dans les aliments végétaux. Ainsi, plus de la moitié (40 à 50 %) du magnésium ingéré est rejetée par les matières fécales. Au magnésium non résorbé s'ajoute une excrétion digestive de magnésium par les liquides de sécrétion (liquide intestinal : 1 à 3 mmol/l, suc pancréatique : 1,5 à 3 mmol/l). La perte fécale quotidienne est donc importante (8 à 12 mmol) et tient pour moitié environ à une sécrétion intestinale obligatoire qu'il est nécessaire de compenser en cas d'alimentation synthétique et qui augmente considérablement au cours des diarrhées.

L'*élimination urinaire* est, chez un adulte, d'environ 3 à 6 mmol (75 à 150 mg) par jour. Elle varie avec l'apport alimentaire sans qu'une carence complète ne supprime entièrement l'excrétion. L'élimination quotidienne minimale se situerait pour un sujet sain autour de 0,5 à 1 mmol. L'ensemble des mécanismes d'excrétion et de réabsorption du magnésium au niveau rénal sera détaillé ultérieurement (chapitre D : fonction rénale).

L'excrétion par la *sueur* est faible puisque la concentration de magnésium y est faible et stable (0,1 à 0,3 mmol/l).

2. REPARTITION ET MOUVEMENTS DU CALCIUM

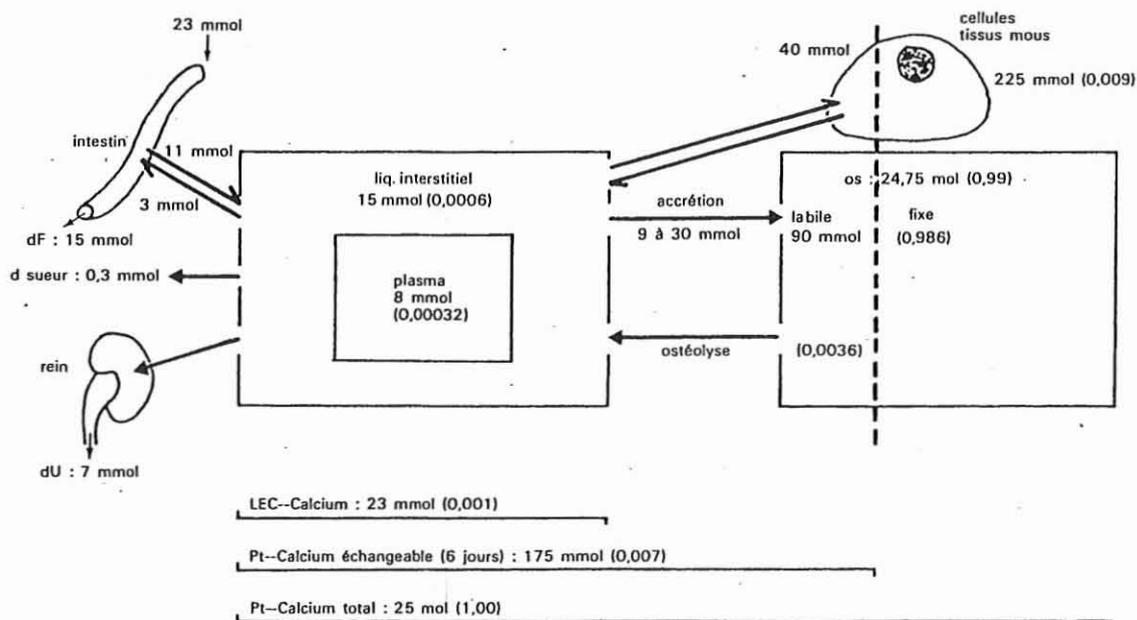
a) Répartition du calcium

Le calcium constitue l'électrolyte quantitativement le plus important de l'organisme, il représente 1,6 % de la masse corporelle, soit plus de 1 kg (25 mol) de calcium pour un homme de 70 kg. Environ 99 % du calcium se trouve dans les os, les cartilages, les dents et seulement 1 % dans les tissus mous et les liquides extracellulaires qui se répartissent ainsi :

- 250 à 275 mmol (8 à 10 g) dans les tissus mous,
- 25 mmol (1 g) dans les liquides extracellulaires, dont 8,75 mmol (350 mg) dans le plasma.

Seule une partie de ce calcium est interchangeable et constitue le fond commun calcique ou pool miscible du calcium.

Figure 2 : répartition du calcium (homme de 70 kg) [30]



b) Mouvements du calcium

Les *besoins en calcium* sont variables en fonction de l'âge : chez l'homme adulte, les besoins quotidiens sont évalués à 7,5 à 10 mmol, soit 300 à 400 mg alors que chez l'enfant et l'adolescent ils sont de beaucoup supérieurs (25 mmol soit 1 g pour des enfants jusqu'à 10 ans et 35 mmol soit 1,4 g pour des adolescents d'âge compris entre 10 et 20 ans), la femme enceinte ou la mère allaitant son nouveau-né ont les besoins journaliers en calcium les plus élevés, de l'ordre de 50 à 100 mmol, soit de 2 à 4 g.

Le calcium est apporté par l'*alimentation* (voir tableau 6). Le lait apporte à l'enfant des quantités suffisantes de calcium ; le calcium du lait est bien absorbé, malgré la présence de phosphates, à cause de la présence de lactose et de certains acides aminés (Asp, Glu) qui complexent le calcium. L'adulte soumis à une alimentation habituelle absorbe chaque jour de 0,70 à 1,20 g de calcium soit 17 à 30 mmol, pris essentiellement sous forme de laitages et de fromages. La plus grande partie du calcium de l'alimentation est éliminée par les matières fécales, soit 50 à 75

% du calcium alimentaire. Les fèces contiennent également, à côté de ce calcium non absorbé, du calcium endogène déversé dans l'intestin par les sécrétions digestives qui représentent chaque jour de 2,5 à 3,75 mmol, soit 100 à 150 mg de calcium.

Tableau 6 : teneur en calcium des principaux aliments [3].

Teneur en calcium des principaux aliments (en mg / 100 g)			
LAIT FROMAGES MATIERES GRASSES		Crabe	45
OEUFS			
Gruyère	1010	Sardine à l'huile	30
Hollande	777	Truite	20
Cantal	776	Brochet	20
Roquefort	700	VIANDES	
Pont l'Evêque	560	Langue de bœuf	30
Fromage blanc	162	Poulet	16
Camembert	154	Cheval	16
Yaourt	140	Bœuf	10
Lait écrémé	130	Mouton	10
Lait entier	125	Porc	10
2 œufs entiers	108	Saucisse	10
Beurre	15	Jambon cuit	9
Huile	0	Foie	8
Saindoux	0	LEGUMES	
BOISSONS* (mg/l)		Cresson	211
Vittel Hépar	581	Persil	200
Contrexéville	451	Haricots blancs	137
Rozana	285	Oignons séchés	130
Vittel grande source	202	Epinards	81
Badoit	170	Endive	80
Cidre	120	Haricots verts	65
Perrier	140	Lentilles	60
Vichy	96	Céleri rave	60
Bière	80	Poireau	60
Evian	78	Artichaut	50
Vin	70	Chou, choucroute	45
Vals	35	Carotte crue	40
Volvic	9	Radis	37
Charrier	1	Laitue	32
FRUITS		Carotte cuite	25
Amande sèche	254	Chou-fleur	22
Figue sèche	160	Courge	21
Noix	80	Asperge	20

Abricot sec	80	Melon	18
Datte	71	Pomme de terre	15
Cacahuète (grillée)	68	Tomate	11
Rhubarbe	50	Concombre	10
Pruneau	45	FARINEUX	
Framboise	40	Semoule	362
Fraise	30	Biscotte	50
Orange	28	Pain de seigle	25
Ananas (conservé)	20	Pâtes	22
Raisin	20	Pain blanc	20
Pamplemousse	20	Farine de blé	16
Cerise	18	Tapioca	12
Prune	15	Riz	9
Poire	13	PRODUITS SUCRES	
Banane	11	Lait concentré sucré	270
Pêche	8	Crème	130
Pomme	6	Chocolat amer	107
POISSONS ET CRUSTACES		Sucre roux	80
Caviar	137	Chocolat au lait	80
Crevettes en boîte	120	Pain d'épices	40-70
Moules	100	Cake aux fruits	30
12 huîtres	70	Salade de fruits	18
Saumon en boîte	66	Biscuit sec	13
Colin	64	Confiture	20
Homard	62	Miel	5
Merlan	45		

L'*absorption intestinale* du calcium est adaptée aux besoins chez le sujet sain. Elle permet d'assurer le maintien du stock de calcium de l'organisme en dépit des teneurs variables en calcium de la ration alimentaire, le coefficient d'absorption étant variable et compris entre 25 et 50 % du calcium ingéré, en fonction de la richesse et de la qualité de régime alimentaire.

L'absorption a lieu dans le tube digestif, principalement au niveau duodénal, mais également au niveau de l'iléon. Le transfert actif des ions calcium à travers la membrane intestinale fait appel à une protéine spécifique (calcium binding protein ou CBP). Par ailleurs, il existe une absorption passive, qui correspond à la diffusion des ions calcium à travers les cellules du tube digestif.

L'absorption du calcium est favorisée par l'acidité gastrique qui permet la solubilisation des sels de calcium apportés par l'alimentation et leur ionisation. Par contre, l'absorption de calcium est inhibée :

- par la richesse des aliments en graisses ; les acides gras produits par la digestion donnent naissance à des savons de calcium qui sont insolubles dans l'eau et précipitent,
- par le pH alcalin du bol alimentaire, les sels de calcium étant moins solubles en milieu alcalin,
- par la teneur des ingestats en acide phytique, ou en anions tels que les sulfates ou oxalates, qui donnent des sels de calcium non dissociables,
- par les variations du rapport calcium / phosphate lorsque ce rapport s'écarte des valeurs optimales. Celui-ci, exprimé en quantités de substance, doit être compris entre 0,5 et 1,0 (rapport molaire) ce qui évite la formation de phosphate tricalcique.

L'absorption du calcium est sous contrôle hormonal et vitaminique. L'absorption est favorisée par la vitamine D, la parathormone et les stéroïdes sexuels alors qu'elle est inhibée par le cortisol qui possède une action antivitaminique D.

L'élimination du calcium est réalisée surtout par *voie urinaire*. Un sujet sain élimine ainsi quotidiennement de 3,75 à 7,50 mmol, soit 150 à 300 mg, de calcium. Le calcium est présent à l'état ionisé et sous forme de sels peu solubles (phosphates, oxalates, sulfates...) ou de complexes organiques variés (citrates...).

Seul le calcium ultrafiltrable traverse la membrane glomérulaire rénale et c'est environ 250 mmol, soit 10 g, de calcium qui chaque jour se retrouvent dans l'urine primitive. 98 à 99 % de ce calcium est ensuite réabsorbé. L'ensemble des mécanismes d'excrétion et de réabsorption du calcium au niveau rénal sera détaillé ultérieurement (chapitre D : fonction rénale).

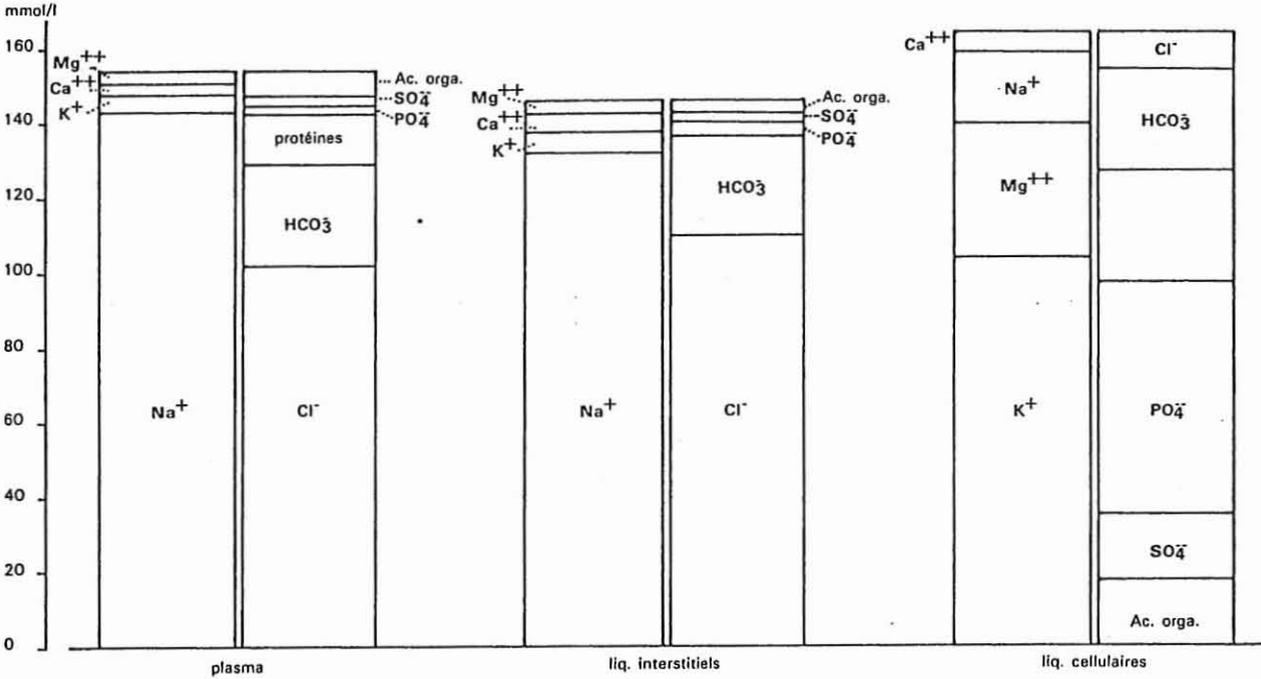
Une petite partie du calcium est également éliminée dans la *sueur* (0,25 à 0,40 mmol soit 10 à 15 mg par jour en moyenne).

3. TENEUR EN CALCIUM ET EN MAGNESIUM DES PRINCIPAUX LIQUIDES BIOLOGIQUES

Tableau 7 : calcium et magnésium dans les principaux liquides biologiques [29]

	Calcium	Magnésium
Plasma	2,20 à 2,62 mmol/l 88 à 105 mg/l	0,70 à 1,00 mmol/l 17 à 24 mg/l
Liquide céphalo-rachidien	1,15 à 2,41 mmol/l	1,1
Urine de 24 h	3,75 à 7,50 mmol 150 à 300 mg	3 à 6 mmol 75 à 100 mg
Erythrocytes	0,4 à 0,5 mmol/l 16-20 mg/l	2,6 à 2,8 mmol/l 63 à 68 mg/l
Milieu intracellulaire	1 à 2 mmol/l	15 à 25 mmol/l
Sueur	0,25 à 0,40 mmol/j	0,1 à 0,3 mmol/l

Figure 3 : composition moyenne en électrolytes des compartiments corporels : plasma, liquide interstitiel et liquide cellulaire [30]



B. PRINCIPAUX ROLES PHYSIOLOGIQUES DU MAGNESIUM ET DU CALCIUM [2] [13] [16] [18] [19] [21] [24] [28] [29] [30] [31] [32] [42] [53]

Dans ce chapitre sont présentés les principaux rôles physiologiques du calcium et du magnésium. Ainsi est mise en évidence la grande diversité des implications de ces deux ions dans le fonctionnement de l'organisme humain sain, soulignant leur rôle essentiel.

Cet inventaire permet de faire ressortir trois implications majeures permettant de mettre en parallèle le calcium et le magnésium de manière équilibrée et qui seront développées dans les chapitres suivants (ostéogenèse, fonction rénale, transmission de l'influx nerveux).

1. PRINCIPAUX ROLES PHYSIOLOGIQUES DU MAGNESIUM

a) Contraction musculaire

Le magnésium assure la stabilité membranaire. Il diminue l'excitabilité neuromusculaire en agissant à la fois sur la fonction neuromusculaire et le neurone, et permet ainsi une réponse musculaire adaptée à l'intensité de l'effort.

Le magnésium extracellulaire modulerait la contraction des muscles striés (effet myorelaxant) et des muscles lisses (effet musculotrope), en faisant varier les potentiels de membrane qui sont dépendants de la régulation du calcium cellulaire et membranaire et des mouvements transmembranaires sodo-potassiques liés à la stimulation magnésium-dépendante de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase.

Le magnésium se comporte ainsi comme un antagoniste calcique au niveau des muscles striés et au niveau myocardique.

La présence équilibrée de calcium et magnésium permet le contrôle de l'excitabilité neuromusculaire. Mais le déficit en magnésium favorise l'entrée dans la cellule de calcium, responsable d'une hyperactivité neuromusculaire (crampes, myalgie, tremblements).

L'effet sédatif s'exerce également sur la musculature intestinale, où le magnésium serait un antispasmodique et un sédatif de l'appareil digestif. Le même type d'effets aurait lieu au niveau des bronches.

b) Croissance osseuse

Le magnésium est nécessaire à la croissance osseuse et à la minéralisation de l'os. Agissant sur la synthèse et l'activation des phosphatases alcalines, des pyrophosphatases, des ATPases et sur la formation du collagène, il active l'ossification en agissant sur la matrice protéique de l'os et sur sa minéralisation.

Les effets du magnésium sur l'ostéogénèse sont détaillés dans le chapitre C : ostéogénèse.

c) Système nerveux central

Le magnésium exerce un effet sédatif sur l'influx nerveux, au même titre que sur les muscles.

Les effets du magnésium sur la transmission de l'influx nerveux sont développés dans le chapitre E : transmission de l'influx nerveux.

d) Système cardiovasculaire

La répartition du magnésium réserve une part importante au muscle cardiaque : 8,8 mmol/kg de poids sec concentré dans le compartiment ventriculaire.

Le magnésium ralentit la conduction cardiaque. Un déficit en magnésium entraîne une hyperexcitabilité par augmentation du calcium intracellulaire, comme dans les arythmies qui compliquent souvent le post-infarctus. Ces déficits induiraient à leur tour un déficit potassique qui accompagne souvent l'infarctus du myocarde.

A forte dose, les sels de magnésium auraient des effets vasodilatateurs et bradycardisants.

Certains auteurs ont observé une action bénéfique du magnésium dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, mais aucun schéma thérapeutique n'a été proposé.

e) Système immunitaire

Le magnésium stimule la synthèse d'anticorps et d'interférons, et un déficit serait à l'origine d'une exacerbation des réponses inflammatoires et de l'hypersensibilité.

f) Coagulation sanguine

Le magnésium augmente la résistance des plaquettes, s'opposant à leur aggrégabilité suivant un mécanisme compétitif antagoniste calcique. Il ralentit la thrombinoformation par action sur la prothrombine, les facteurs V et VII, et surtout les facteurs IX et XII.

g) Vieillesse

Le magnésium jouerait un rôle non négligeable dans les différents processus du vieillissement. Le déficit contribuerait notamment au vieillissement et à la vulnérabilité des sujets âgés aux pathologies.

h) Fonctions de reproduction

Le magnésium jouerait un rôle dans les fonctions de reproduction, en particulier pour la motilité des spermatozoïdes.

2. PRINCIPAUX ROLES PHYSIOLOGIQUES DU CALCIUM

a) Croissance osseuse

99 % du calcium contenu dans l'organisme est présent dans les os. Les relations entre le calcium et le système osseux sont détaillées dans le chapitre C : ostéogénèse.

b) Excitabilité neuromusculaire

Le calcium extracellulaire joue un rôle dans l'intégrité, la stabilité et la perméabilité des membranes cellulaires, réglant l'excitabilité neuromusculaire et la fonction cardiaque (voir chapitre E : transmission de l'influx nerveux).

c) Processus enzymatiques

De très nombreuses enzymes sont contrôlées directement par le calcium, ou par l'intermédiaire de la calmoduline, par exemple. Une liste, non exhaustive, de ces différentes enzymes peut être établie :

- adényl-cyclases,
- protéines kinases dépendantes du Ca^{2+} ,
- $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPase,
- nucléotides phosphodiesterases cycliques,
- glycérol 3 phosphate deshydrogénases,
- glycogène synthases,

- guanylate cyclases,
- myosine kinases,
- NAD kinases,
- phospholipase A2,
- pyruvate carbonylases,
- pyruvate deshydrogénases,
- pyruvate kinases.

d) Contraction musculaire

Le calcium est un élément essentiel de la régulation de la contraction musculaire. En effet, dans le muscle au repos, le calcium est séquestré par un transporteur actif dans le réticulum sarcoplasmique, permettant le maintien d'une concentration très faible (moins de 1 μM). Un influx nerveux conduit à la libération de Ca^{2+} des sacs du réticulum sarcoplasmique, ce qui porte sa concentration cytosolique à environ 10 μM et conduit à la contraction musculaire.

e) Action hormonale

Le calcium est un messager intracellulaire de l'action hormonale. En effet, dans toutes les cellules à fonction sécrétoire, le calcium joue un rôle fondamental dans le couplage stimulation-excitation. Le calcium joue un rôle d'amplification intracellulaire. La source initiale de calcium serait constituée des réserves que sont les organites intracellulaires, laquelle source semble suffisante pour la manifestation des premiers effets des hormones. Une action prolongée des hormones nécessiterait une stimulation de l'influx de calcium.

f) Coagulation

Le calcium ionisé intervient à de très nombreux stades de la cascade de la coagulation, à l'exception du stade initial d'activation.

C. OSTEOGENESE [1] [29] [30] [31] [32] [40] [41] [48] [55]

L'importance du calcium dans la formation des os est bien connue. Par contre le rôle du calcium dans les phénomènes de construction osseuse est moins évident.

Une description du métabolisme osseux, tant au niveau minéral qu'organique, permettra de mettre en évidence les implications du calcium et du magnésium au cours de la croissance et du renouvellement osseux.

D'autre part, la description des systèmes de régulation de l'ostéogénèse, qu'ils soient hormonaux ou non, révèle les similitudes et les oppositions dans les implications des ions calcium et magnésium au niveau osseux.

1. METABOLISME DE L'OS

a) Les deux phases osseuses

Indépendamment des réseaux nerveux et vasculaires, l'os comprend deux phases ; une matrice organique et une phase minérale constituant respectivement 30 à 35 % et 65 à 70 % du poids sec du squelette, ce rapport changeant pour l'os néoformé qui possède une plus grande proportion de matrice. Il existe des relations métaboliques étroites entre ces deux phases et les cellules osseuses responsables de leur formation et de leur renouvellement continu, ces processus étant contrôlés par plusieurs hormones.

b) Matrice organique de l'os

La matrice organique de l'os est composée par 97 % de collagène, le reste représentant la substance fondamentale faite de mucoprotéines, de sulfate de chondroïtine et d'acide hyaluronique. Le collagène est une protéine fibreuse qui assure la résistance à l'étirement. L'unité de base de cette protéine est un monomère ou chaîne alpha, une protéine linéaire formée de glycine, de proline,

d'hydroxyproline et, en moindre quantité, de lysine et d'hydroxylysine. Trois de ces chaînes s'enroulant en hélice les unes autour des autres forment le pro ou tropocollagène d'un poids moléculaire de 300 000. Cinq de ces cylindres formés en câble constituent une microfibrille dont plusieurs s'associent à leur tour pour former des fibrilles, sur lesquelles le calcium se déposera. La polymérisation de ces fibres est suivie de leur arrangement spatial en faisceaux puis en lamelles formant des couches successives orientées radialement. Simultanément, des liaisons intermoléculaires s'établissent entre les fibres de collagène, le rendant de moins en moins soluble.

c) Phase minérale de l'os

La partie minérale est constituée de cristaux d'hydroxyapatite composés principalement de calcium et de phosphate dont la formule simplifiée est la suivante :

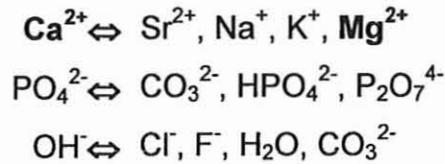


Dans les os, le rapport Ca/P varie de 1,3 à 2,0. Chaque cristal a la forme d'un bâtonnet de section hexagonale mesurant environ 40-50 nm de long sur 4 nm d'épaisseur. L'ensemble de ces minuscules paillettes représente une surface considérable estimée à environ 130 m² par gramme de sel osseux sur laquelle s'adsorbent des ions attirant avec eux de l'eau formant un film au travers duquel se font tous les échanges d'ions entre les cristaux et le milieu extracellulaire. Certains ions de ce milieu pénètrent la couche hydratée seule, d'autres atteignent la couche d'ions adsorbés, d'autres encore ont accès à l'intérieur même des cristaux. Le squelette dans son ensemble représente ainsi une énorme réserve d'ions de toutes natures, permettant de tamponner les variations de composition du milieu extracellulaire. A l'inverse, les modifications du milieu extracellulaire influencent le dépôt de minéraux ou la décomposition des cristaux d'hydroxyapatite. Ces derniers assurent la résistance à la compression de l'os et, comme ils sont étagés l'un sur l'autre parallèlement aux fibres de collagène, elles-mêmes interconnectées, les risques de déchirure par cisaillement sont diminués.

Des ions peuvent participer à la structure du cristal d'hydroxyapatite par substitution :

- le carbonate (CO_3^{2-}) constitue 1,5 à 2 % du cristal. Son taux diminue au profit de celui du magnésium ;
- le fluorure qui s'incorpore à la maille cristalline par substitution avec les ions OH^- ou par liaison ;
- les ions Na^+ , K^+ , Cl^- , Fe^{2+} , Zn^{2+} , S^{2-} en quantité minime ou, à l'état de traces, Ag^+ , Sr^{2+} , Br^- , Cr^{3+} .

La formule générale de l'hydroxyapatite est donc bien $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, mais avec les substituants suivants :



Par ailleurs, les différents phosphates de calcium présents dans l'os sont idéalisés par la formule générale de l'hydroxyapatite. Mais d'autres phosphates existent qui sont des précurseurs de l'apatite : la brushite ou DCPC ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), le phosphate d'octacalcium ou OCP ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), la withlockite ou phosphate tricalcique β TCP ($\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), les phosphates de calcium amorphes ou ACP ainsi que des phosphates de magnésium ou de calcium et magnésium amorphes ou ACMP.

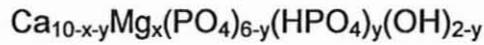
Dans l'organisme, la withlockite présente une substitution partielle du calcium par le magnésium. La présence de magnésium permet de stabiliser la withlockite et de diminuer son hydrolyse en apatite. On note également un effet de la substitution du calcium par le magnésium sur la taille des cristaux de β TCP.

Lors de la croissance des cristaux, le magnésium serait un stabilisant du phosphate tricalcique et pourrait ainsi bloquer la croissance des noyaux de cristallisation au détriment de l'hydroxyapatite.

Les phases amorphes instables retrouvées lors de la précipitation de l'hydroxyapatite peuvent être stabilisées en présence de magnésium et/ou d'ATP.

On suppose que le magnésium et l'ATP jouent un rôle de stabilisateur des phosphates de calcium contenus dans les mitochondries.

Compte tenu des phénomènes de substitution du calcium par le magnésium, une formule spécifique de l'hydroxyapatite biologique a été élaborée :



avec $0,008 < x < 0,16$ et y compris entre 0 et 0,9 selon si l'hydroxyapatite est ou non substituée par autre chose que le magnésium.

d) Unités métaboliques osseuses

En plus des processus physico-chimiques responsables du dépôt de minéraux dans l'os et de la dissolution de la matrice organique, des processus cellulaires assurent à la fois la permanence osseuse, sa croissance et son remaniement continu. Les unités métaboliques osseuses qui, dans les parties compactes des diaphyses des os longs et des corticales des os plats, portent le nom d'ostéons ou systèmes de Havers, sont formées d'un certain nombre d'ostéocytes (figure 5). Ceux-ci envoient un grand nombre d'expansions cytoplasmiques qui, au travers de canalicules ménagés dans le tissu osseux, viennent prendre contact entre elles et en même temps fournissent une vaste surface d'échange du liquide intra-osseux entre les cellules et le tissu osseux. L'autonomie d'une unité métabolique est réalisée par une zone d'arrêt, constituée par la zone d'excavation réalisée par les ostéoclastes (figure 6). Les ostéocytes d'une unité communiquent entre eux mais pas avec ceux des unités voisines. Chaque unité est de plus enveloppée d'une bordure de cellules mésenchymateuses de type endothélial. C'est à partir de cette couche monocellulaire de cellules souches que se fait la prolifération en direction de l'os des autres types de cellules osseuses spécialisées. Au travers de cette couche se font les échanges ioniques et le passage des hormones entre l'espace extracellulaire, les liquides osseux baignant la phase organique et les ostéocytes. Le remaniement haversien et endostal progresse en trois phases d'activation métabolique, de résorption puis de formation osseuse. A ces trois phases opérationnelles paraissent correspondre (voir figure 4) une séquence cellulaire comprenant la transformation des cellules mésenchymateuses souches en

préostéoclastes mononuclées puis en ostéoclastes plurinuclées, progressant, par l'intermédiaire de préostéoblastes mononuclées, vers les ostéoblastes puis finalement les ostéocytes. Les ostéoblastes (figure 7), au fur et à mesure qu'ils forment la matrice extracellulaire, s'y trouvent incorporées et se changent progressivement en ostéocytes ostéoïdes capables d'assurer la calcification de cette matrice. Une fois ce stade de calcification achevé, les ostéocytes atteignent le stade d'ostéocytes mûrs avec leurs multiples prolongements. Ces ostéocytes passent par un cycle fonctionnel au cours duquel, successivement, ils résorbent de l'os ancien et déposent de l'os nouveau, réalisant ainsi le remaniement permanent du squelette. Le remaniement osseux global est donc fonction du nombre total d'unités métaboliques osseuses et du bilan entre les processus de formation et ceux de résorption au sein de chaque unité. La résorption est assurée par les ostéoclastes sur le front osseux et les ostéocytes au stade résorptif de leur cycle dans les ostéons.

L'apposition osseuse nouvelle résulte :

- de l'activité des ostéoblastes capables de synthétiser des chaînes alpha qui formeront le collagène,
- de l'activité des ostéocytes ostéoïdes qui commandent la minéralisation de la matrice déposée par les ostéoblastes,
- des ostéocytes dans la phase de formation osseuse de leur cycle.

Chacune des étapes d'activation des cellules mésenchymateuses en ostéoclastes, de modulation des ostéoclastes en ostéoblastes et de passage des ostéocytes du stade de formation au stade de résorption de l'os est sous contrôle chimique, physique et hormonal.

Figure 4 : Séquence de la différenciation des cellules à l'intérieur d'une unité métabolique osseuse et sous contrôle hormonal [32]

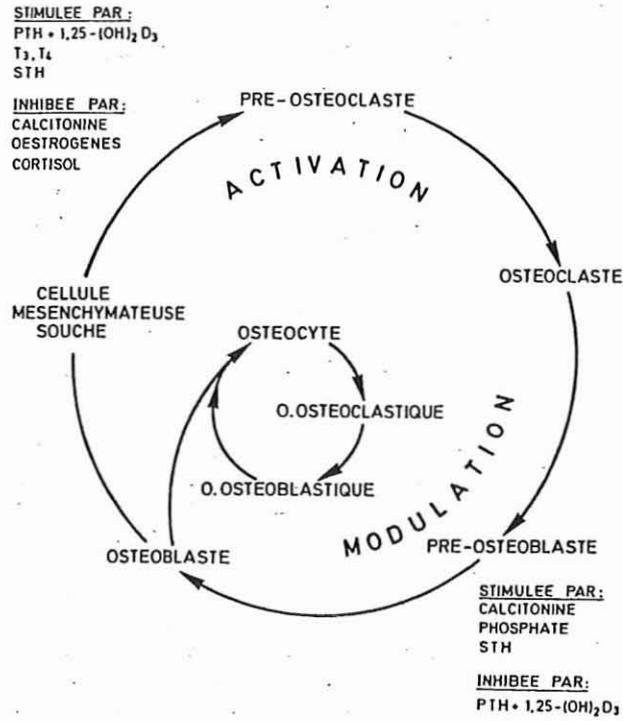


Figure 5 : l'ostéocyte.[31]

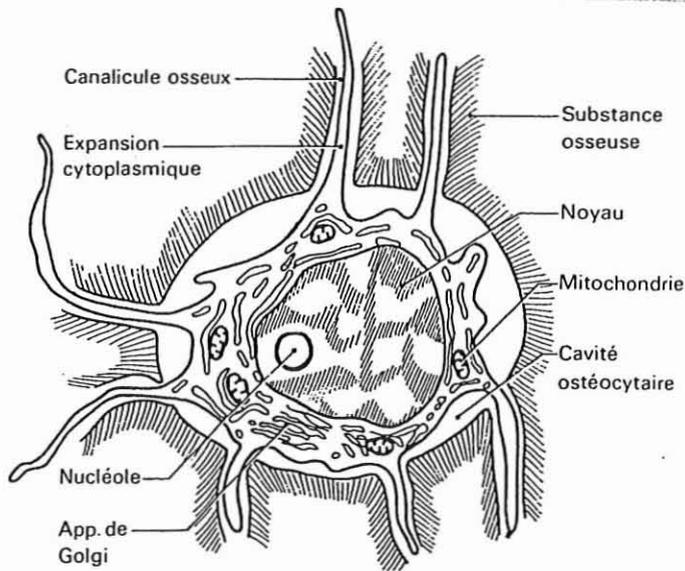


Figure 6 : l'ostéoclaste [31]

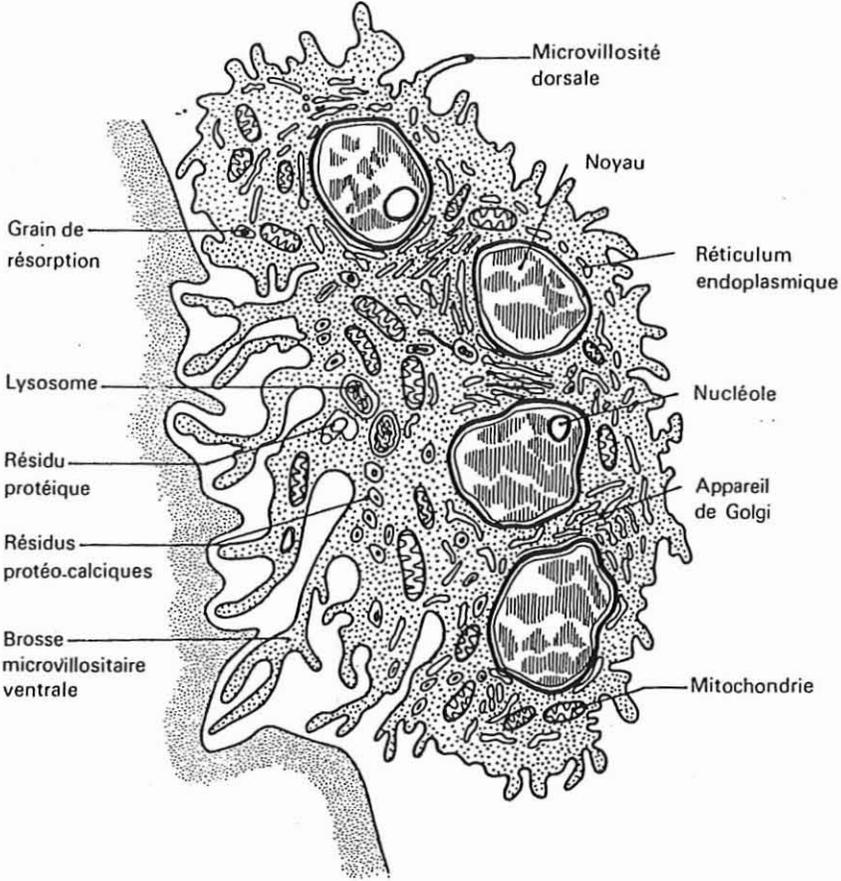
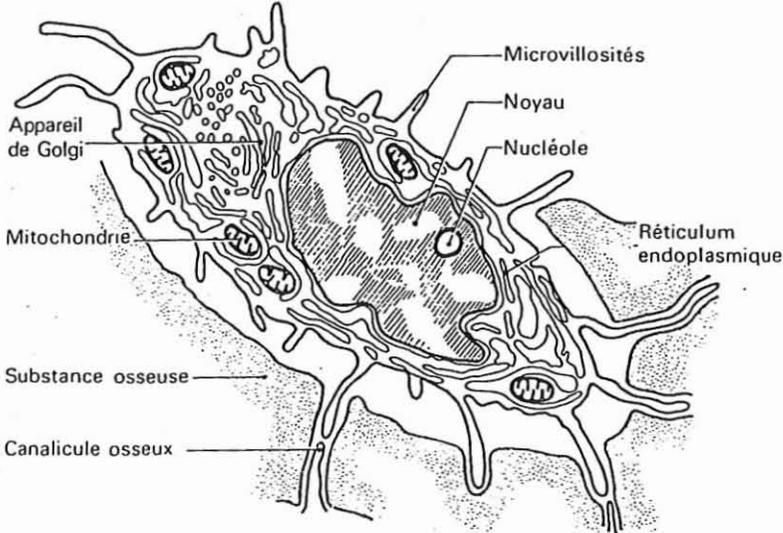


Figure 7 : l'ostéoblaste [31]



2. REGULATION NON HORMONALE DE L'HOMÉOSTASIE MINÉRALE ET OSSEUSE

L'équilibre entre la formation et la résorption osseuse assure l'homéostasie du remaniement osseux.

L'homéostasie minérale dépend, en plus de ces deux phénomènes, de la minéralisation du squelette et des échanges de calcium et de phosphate dans le tube digestif et les reins. Le calcium, après injection dans l'organisme, se dilue tout d'abord rapidement dans le plasma et les liquides extracellulaires, puis, au cours des heures suivantes, dans un réservoir de calcium dit rapidement échangeable formé de la surface des cristaux d'apatite et représentant environ 4 g de calcium, enfin, dans une dernière phase durant plusieurs jours, le calcium pénètre dans le tissu osseux profond contenant environ 1 kg de calcium. On conclut qu'environ 300 mg de calcium sont déposés par accrétion chaque jour dans l'os (compartiment minéral stable) et que 300 mg en ressortent par jour par résorption osseuse. De plus, les échanges de calcium se produisent continuellement entre l'espace extracellulaire, d'une part, et, soit le compartiment de calcium rapidement échangeable, soit le compartiment lentement échangeable du tissu osseux profond.

La formation osseuse représente approximativement 2 à 5 % de la masse totale du squelette par an.

Par ailleurs, il existe d'autres agents non hormonaux contrôlant l'homéostasie osseuse, les plus importants étant la concentration du phosphate dans le plasma et les liquides extracellulaires et les tensions mécaniques.

Une élévation de la concentration du phosphate entraîne une activité accrue des ostéoblastes ainsi qu'une accélération de la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes, le résultat étant donc une augmentation de la formation et une diminution de la résorption osseuse.

L'os possède des propriétés piézo-électriques : lorsqu'il est soumis à des déformations mécaniques il convertit la tension mécanique en tension électrique. Il s'ensuit un changement de potentiel et la création d'un flux électrique dont le signe dépend de la direction de la force mécanique appliquée. Du côté comprimé, il s'établit un potentiel négatif qui stimule l'activité ostéoclastique, tandis que du côté

étiré, s'installe un potentiel positif qui stimule l'activité ostéoblastique. On ne connaît pas encore l'élément de l'os doté de ces propriétés piézo-électriques ; il peut s'agir du collagène ou de l'interface collagène-cristal d'apatite. L'effet de ces changements de potentiel se traduit le plus probablement par une dépolarisation de la membrane des cellules osseuses avec changement secondaire du flux ionique au travers de cette membrane, modifiant l'activité métabolique cellulaire.

3. REGULATION HORMONALE DE L'HOMEOSTASIE MINERALE ET OSSEUSE

a) La parathormone (PTH)

La PTH agit en deux temps sur l'os dont elle accroît le remaniement, en particulier la résorption, libérant ainsi du calcium et élevant la calcémie. Dans une première étape, la PTH augmente l'activité de résorption des ostéocytes et des ostéoclastes en freinant l'activité des ostéoblastes déjà présents dans le tissu osseux. Elle accroît ainsi le transfert du calcium du réservoir profond vers le réservoir rapidement échangeable. Dans une deuxième phase, la PTH active la transformation des cellules mésenchymateuses endostales en ostéoclastes et secondairement en ostéoblastes, accroissant ainsi le nombre des unités métaboliques osseuses actives. Toutefois, comme la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes et l'activité formatrice de ces derniers sont relativement freinées par la PTH, les processus de résorption osseuse l'emportent sur ceux de formation. Une augmentation de la calcémie, de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie en résulte. Les effets de la première phase s'observent après quelques minutes ou heures, ceux de la seconde après des heures et se poursuivent plusieurs jours. Tous ces effets, surtout les seconds, sont réduits en l'absence de vitamine D.

b) La vitamine D

La fonction de la vitamine D est d'assurer la rétention dans l'organisme de calcium et de phosphate, pour permettre la minéralisation, de la matrice osseuse. La vitamine agit directement sur l'os car l'un des premiers effets de son administration chez un animal carencé est une calcification des surfaces ostéoïdes précédant toute élévation de la calcémie et de la phosphorémie. L'effet suivant est une augmentation du nombre des ostéoclastes de l'os endostal et des chondroclastes du cartilage épiphysaire. La vitamine D paraît indispensable à une croissance harmonieuse des épiphyses donc à la formation du squelette au cours de la croissance. Le troisième effet de la vitamine D sur l'os est secondaire à l'élévation du produit phosphocalcique induit par l'action de la vitamine D sur l'intestin et peut-être le rein, sans compter le calcium et le phosphore provenant de la résorption osseuse.

c) La calcitonine

Sur l'os, la calcitonine a une action opposée à celle de la PTH, sans toutefois en bloquer l'action. Elle tend à diminuer la résorption osseuse et à augmenter la formation de l'os dans une action qui va de quelques semaines à deux mois chez l'homme. Cet effet semble être dû à une diminution de l'activité résorptive des ostéoclastes et ostéocytes, à une diminution de l'activation des cellules mésenchymateuses en ostéoclastes et à une augmentation de leur transformation en ostéoblastes. Toutefois, ceux-ci diminuent ensuite à leur tour du fait de la diminution globale des unités métaboliques osseuses. De plus, l'administration continue de calcitonine est suivie d'un hyperparathyroïdisme réactionnel qui neutralise les effets de la calcitonine.

d) Les autres hormones

(1) L'hormone de croissance

L'hormone de croissance, qui par ailleurs augmente l'absorption intestinale de calcium et l'excrétion rénale du calcium, favorise l'activation en ostéoclastes et accroît considérablement le remaniement osseux endostal trabéculaire et cortical, tandis qu'elle accentue la formation d'os périostal. Une augmentation de la masse totale de l'os avec augmentation du diamètre des os longs en résulte mais, lorsque la résorption trabéculaire l'emporte, une évolution vers un type d'ostéoporose se produit.

(2) Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont le même point d'impact que l'hormone de croissance et la PTH sur la séquence cellulaire en activant la différenciation en ostéoclastes et en augmentant globalement le remaniement osseux. Toutefois, la résorption l'emporte sur la formation, aboutissant également à un type d'ostéoporose.

Les hormones thyroïdiennes agissent également sur l'homéostasie minérale en augmentant le renouvellement du calcium et du magnésium, augmentant la concentration plasmatique et l'excrétion urinaire du calcium et diminuant son absorption intestinale, augmentant la concentration plasmatique du phosphate et diminuant son excrétion urinaire.

(3) Les oestrogènes

Les connaissances sur l'effet des œstrogènes dérivent surtout de l'observation de la conséquence de leur diminution chez les femmes ménopausées qui ont une tendance à l'ostéoporose. En l'absence d'œstrogènes, la résorption osseuse l'emporte sur la formation, suggérant qu'ils sont nécessaires à la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes.

L'administration d'œstrogènes ne renverse toutefois pas la situation, car l'on n'observe qu'une diminution transitoire des surfaces de résorption, suivie d'une reprise de la résorption et d'une diminution de la formation. Il semblerait que les œstrogènes, dont l'action initiale s'accompagne d'une chute de l'excrétion de calcium et d'hydroxyproline, diminuent la sensibilité de l'os à la PTH entraînant une diminution de la résorption et une baisse de la calcémie et de la phosphatémie. Cette chute de la calcémie stimule alors la sécrétion de PTH dont l'effet sur la résorption osseuse supprime l'effet des œstrogènes.

(4) Les glucocorticoïdes

L'effet des glucocorticoïdes dépend de la dose administrée. De faibles doses induisent une augmentation de la transformation des cellules souches en ostéoclastes, mais bloquent la transformation de ceux-ci en ostéoblastes. Cet effet paraît se produire par l'intermédiaire de la PTH dont la sécrétion augmente par suite de la baisse de la calcémie entraînée par le blocage de l'absorption intestinale et de l'accroissement de l'excrétion urinaire du calcium que provoque le cortisol. Les glucocorticoïdes ont probablement en plus un effet propre d'inhibition de la formation et de l'activité des ostéoblastes.

De fortes doses de glucocorticoïdes diminuent aussi bien le nombre des ostéoclastes que celui des ostéoblastes. De plus, les glucocorticoïdes inhibent dans les cellules osseuses la synthèse d'ARN et de protéines, notamment du collagène. La résultante de tous ces processus est une nette diminution de la formation osseuse et une diminution de la matrice organique conduisant, en cas d'excès de glucocorticoïdes, à une ostéoporose.

D. FONCTION RENALE [5] [6] [10] [29] [30] [31] [32] [37] [46] [54]

L'intérêt de ce chapitre est d'essayer de démontrer les interactions entre le calcium et le magnésium au niveau rénal, d'un point de vue physiologique et biochimique.

Le parallèle entre le comportement du calcium et du magnésium vis à vis de la fonction rénale sera exposé au travers des deux composantes majeures du système rénal : la filtration glomérulaire et le transport tubulaire.

Un rapide exposé des différents facteurs physiologiques de variation de l'excrétion du calcium et du magnésium sera présenté. Une analyse plus détaillée des facteurs hormonaux et non hormonaux permettra de mieux comprendre les interactions entre les deux ions.

1. DESCRIPTION DU SYSTEME A DEUX COMPOSANTS : FILTRATION GLOMERULAIRE ET TRANSPORT TUBULAIRE

a) Filtration glomérulaire

Le débit filtré d'une substance est le produit du débit de filtration glomérulaire et de la concentration de cette substance dans l'ultrafiltrat glomérulaire. La concentration d'une substance dans l'ultrafiltrat glomérulaire ne peut être mesurée directement mais peut être calculée à partir de sa concentration dans le plasma, en tenant compte du contenu du plasma en eau, de l'équilibre de Gibbs-Donnan et de la liaison de la substance aux protéines dans le plasma.

Le tableau 8 indique les débits filtrés du calcium et du magnésium pour l'homme normal. Pour chacun de ces ions, la quantité déversée dans les glomérules par 24 heures est élevée : 270 mmol ou 11 g pour le calcium et 100 mmol ou 2,4 g pour le magnésium. Ces débits sont nettement supérieurs au contenu total de ces deux ions dans les espaces extracellulaires.

Tableau 8 : Représentation schématique des débits filtrés et excrétés de calcium (Ca^{2+}) et de magnésium (Mg^{2+}) chez l'homme normal (débit de filtration glomérulaire : 180 litres par jour) [32]

	Ca^{2+}	Mg^{2+}
Concentration dans le plasma (mmol/l)	2,5	0,85
Concentration dans l'ultrafiltrat glomérulaire (mmol/l)	1,5	0,56
Débit filtré (mmol/jour)	270	100
Contenu du milieu extracellulaire (mmol)	25	10
Débit excrété (mmol/jour)	3,75-7.50	3-6
Débit excrété (en % du débit filtré)	0,5-2,4	3-6

Figure 8 : structure du néphron [31]

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1 – Artère rénale | 8 – Anse de Henlé |
| 2 – Artériole afférente | 9 – Branche ascendante de l'Anse de Henlé |
| 3 – Flocculus | 10 – Tubule contourné distal |
| 4 – Artériole efférente | 11 – Tube collecteur |
| 5 – Capsule de Bowman | 12 – Réseau de capillaires entourant les tubes |
| 6 – Glomérule de Malpighi | 13 – Veine rénale |
| 7 – Tubule contourné proximal | |

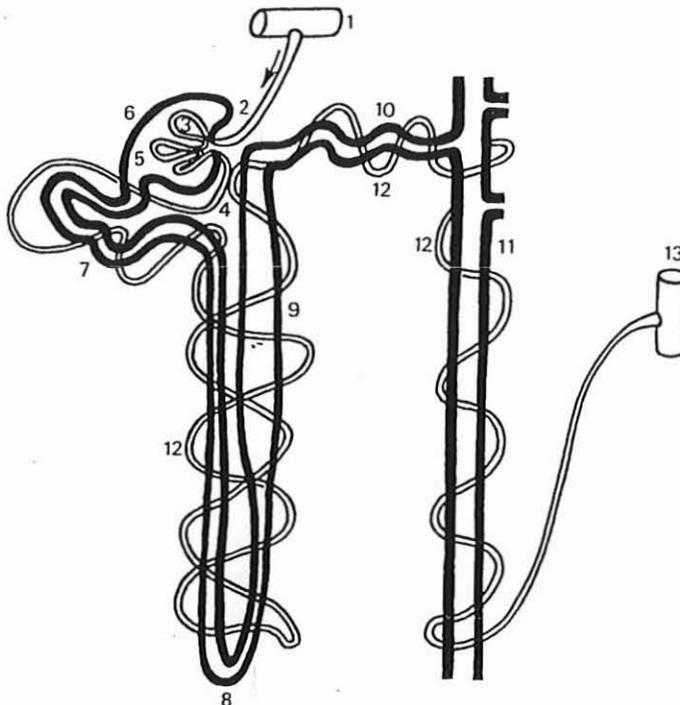


Figure 9 : schéma du glomérule et de l'appareil juxtaglomérulaire [31]

- | | |
|-------------------------|-------------------------------|
| 1 - Artériole afférente | 6 - Cellule juxtaglomérulaire |
| 2 - Flocculus | 7 - Macula densa |
| 3 - Artériole efférente | 8 - Tubule distal |
| 4 - Podocyte | 9 - Capsule de Bowman |
| 5 - Mésangium | 10 - Espace urinaire |

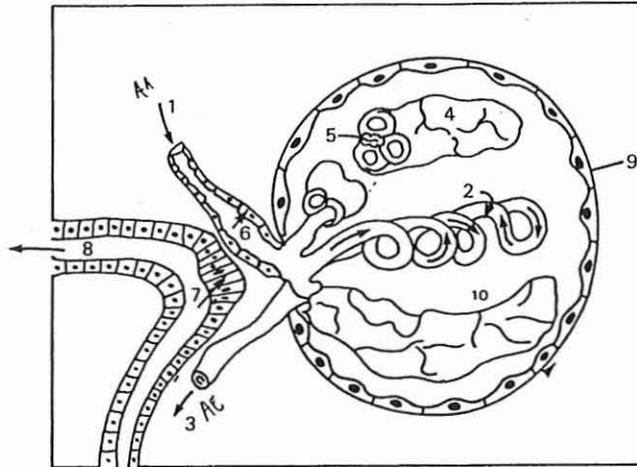
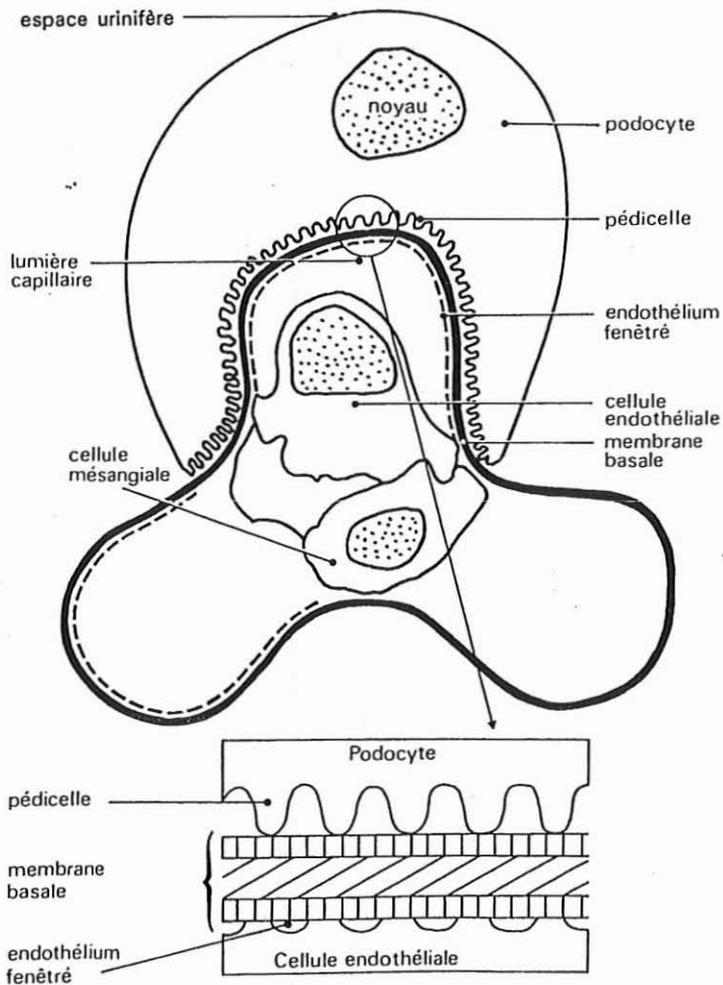


Figure 10 : coupe transversale d'un lobule glomérulaire [31]



b) Transports tubulaires

Le tableau 8 montre que les débits excrétés du calcium et du magnésium ne sont qu'une faible fraction de leurs débits filtrés, la différence représentant le débit réabsorbé par les tubules. La réabsorption tubulaire restitue donc au milieu extracellulaire la plus grande partie de ces ions filtrés (97,6 à 99,5 % pour le calcium et 94 à 97 % pour le magnésium).

La moitié du calcium et le tiers du magnésium filtrés sont réabsorbés dans le *tube contourné proximal*.

La concentration du calcium s'élève dans la partie initiale du tube proximal pour atteindre un plateau de concentration égal à 1,2 fois la concentration du calcium dans l'ultrafiltrat plasmatique. Cette concentration n'est pas modifiée par les conditions expérimentales, comme une expansion des volumes extracellulaires, une acidose ou une alcalose métabolique, qui cependant modifient l'excrétion urinaire du calcium. La réabsorption proximale de calcium semble donc parallèle à celle de l'eau et du sodium.

Le magnésium n'est réabsorbé que dans la partie terminale du tube proximal, quand un gradient transtubulaire élevé a été créé par réabsorption d'eau. Le rapport des concentrations de magnésium dans le liquide tubulaire et l'ultrafiltrat du plasma n'est pas modifié par une expansion des volumes extracellulaires, une acidose ou alcalose métabolique ou variation des concentrations plasmatiques du calcium et du phosphate.

L'*anse de Henle*, segment situé entre la fin du tubule proximal et le début du tubule distal, comprend la partie droite du proximal, les branches grêles ascendantes et descendantes et la branche large ascendante.

Des études de microperfusion *in vitro* ont montré que la branche grêle descendante n'est pas perméable au calcium chez le lapin. Mais la branche large ascendante est le siège d'une réabsorption de 40 % du calcium filtré. On ne sait pas encore quelle est la contribution exacte de ces deux segments à la réabsorption de calcium par l'anse de Henle de l'Homme.

L'anse de Henle est le site majeur de la réabsorption de magnésium dans le néphron. En effet, la comparaison du débit de magnésium, exprimé en % du débit filtré, à la fin du tube proximal et au début du tube distal de néphrons superficiels montre que 60 % du magnésium filtrés ont été réabsorbés entre ces deux points. Deux hypothèses sont envisageables : ou bien le magnésium est concentré dans la branche grêle descendante par la réabsorption d'eau suivant le gradient osmotique cortico-médullaire, ou bien cette branche est le siège d'une addition de magnésium, dans le cas d'un recyclage médullaire. Par ailleurs, la branche large ascendante corticale est le siège d'une réabsorption importante de magnésium, comme c'est le cas pour le calcium.

Le *néphron terminal* comprend les segments situés entre le début du tube distal et la fin du canal collecteur.

Il existe une réabsorption terminale de calcium qui a lieu principalement dans le tube distal contourné, où à peu près 10 % du calcium filtré sont réabsorbés. Dans ce segment agit toute une série de facteurs, physiologiques ou pharmacologiques, capables de moduler le transport du calcium, comme l'hormone parathyroïdienne et l'AMP cyclique, l'équilibre acido-basique ou les diurétiques tels que le chlorothiazide.

La contribution du néphron terminal à la réabsorption du magnésium semble mineure. Chez le rat et le chien, dans le tube distal, moins de 5 % du magnésium filtré sont réabsorbés, cette réabsorption pouvant cependant augmenter de façon limitée en cas d'augmentation de la charge délivrée. Dans le canal collecteur, 1 à 3 % du magnésium filtré sont réabsorbés. Par ailleurs, lors d'une surcharge en magnésium, une sécrétion de cet ion par le canal collecteur a pu être mise en évidence.

c) Mécanismes des transports tubulaires pour le rein entier

Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie du calcium, qui dépend d'un équilibre entre ses entrées et ses sorties. En effet la capacité qu'a le rein de réabsorber la majeure partie du calcium filtré lui donne la possibilité d'ajuster

l'excrétion urinaire à l'absorption digestive de calcium. Le rein intervient d'une autre façon dans l'homéostasie du calcium, car il participe à la régulation de la concentration plasmatique du calcium ionisé. Mais, alors qu'il est pratiquement le seul organe de régulation de la concentration plasmatique à jeun du magnésium, le rein ne joue qu'un rôle secondaire dans le cas du calcium ionisé, dont la concentration plasmatique est surtout contrôlée par l'équilibre entre sang et os.

Le rein joue également un rôle majeur dans la régulation de la concentration extracellulaire du magnésium, à la fois par des variations de sa charge filtrée et des mécanismes d'adaptation du transport tubulaire. En cas d'hypomagnésémie, l'excrétion urinaire du magnésium diminue, parce qu'à la fois la charge filtrée diminue et la réabsorption tubulaire augmente. En cas d'hypermagnésémie, l'excrétion urinaire du magnésium augmente, parce que la charge filtrée augmente et la réabsorption tubulaire diminue.

d) Transferts transépithéliaux

Les transports tubulaires de calcium et de magnésium sont déterminés par les gradients chimiques et électriques transépithéliaux, tels qu'ils sont indiqués dans le tableau 9.

Tableau 9 : Représentation schématique des gradients transépithéliaux électriques et chimiques dans les tubules proximaux et distaux pour le calcium et le magnésium ($[LT/UF]_x$: concentration dans le liquide tubulaire par rapport à l'ultrafiltrat plasmatique ; ddp : différence de potentiel) [32]

	Tubule contourné proximal		Tubule contourné distal	
	initial	terminal	initial	terminal
$[LT/UF]_{Ca}$	1,06	1,22	0,35	0,50
$[LT/UF]_{Mg}$	1,03	1,70	0,70	1,00
ddp (mV)	-2,0	+2,0	-10	-45
lumière	-	+	-	-

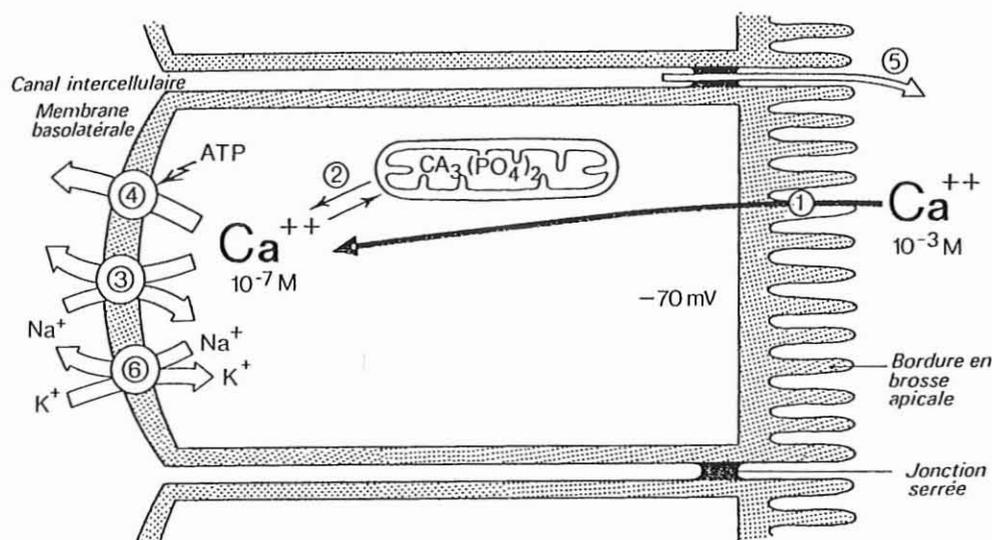
(1) Calcium

Un important flux bidirectionnel de calcium dans le *tube proximal* a été mis en évidence. Le flux de calcium du capillaire péri-tubulaire vers la lumière tubulaire est trois fois plus élevé que le flux net de réabsorption. Une composante active de réabsorption proximale du calcium, à peu près 20 % de la réabsorption totale, a été mise en évidence, cette composante étant abolie en l'absence de sodium.

La concentration intracellulaire du calcium est probablement très faible (10^{-6} à 10^{-7} M) et la cellule a un potentiel négatif à l'intérieur. L'entrée apicale du calcium dans la cellule pourrait donc être passive, alors que sa sortie baso-latérale devrait être active. Le mécanisme de cet efflux actif du calcium au niveau des membranes baso-latérales pourrait être double, une pompe du type calcium-ATPase dépendant de l'ATP et un contre-transport d'échange sodium/calcium. Le système d'échange sodium/calcium pourrait transporter la plus grande masse du calcium, alors que le mécanisme dépendant de l'ATP pourrait jouer le rôle de régulateur fin de ce transport. Les mitochondries, capables de concentrer le calcium sous forme de phosphate de calcium, pourraient intervenir dans le transport transépithélial de calcium par le contrôle qu'elles exercent sur la concentration cytosolique de calcium. La plus grande partie du mouvement de calcium, qui se fait du capillaire péri-tubulaire vers la lumière tubulaire, pourrait emprunter la voie intercellulaire (figure 11).

Figure 11 : Transport du calcium par la cellule tubulaire proximale [32] :

- 1 : entrée apicale passive du Ca
- 2 : transports mitochondriaux,
- 3 : contretransport Na/Ca dans la membrane basolatérale,
- 4 : pompe Ca-ATPase,
- 5 : reflux de Ca par les jonctions serrées,
- 6 : pompe Na/K-ATPase de la membrane basolatérale.



Dans l'anse de Henle, un flux bidirectionnel de calcium, à localiser probablement dans la pars recta, agit comme dans la partie contournée proximale.

Dans la *branche large ascendante* de lapin a lieu une importante réabsorption de calcium mais la nature du transport de calcium n'est pas clairement établie. On considère cependant que le segment cortical pourrait être le siège d'un transport actif de calcium, stimulé par l'hormone parathyroïdienne, alors que le segment médullaire serait le siège d'un transport passif de calcium, stimulé par la calcitonine et inhibé par le furosémide.

Dans le *tube contourné distal*, la réabsorption de calcium est active, puisque la différence de potentiel transépithéliale est négative dans le lumen et la concentration luminale de calcium est inférieure à celle du plasma.

(2) Magnésium

Le *tube proximal* est peu perméable au magnésium, il n'existe pas de flux dirigé du capillaire péri-tubulaire vers la lumière tubulaire. Le transport de magnésium est un flux unidirectionnel de réabsorption par voie probablement transcellulaire. Ce transport de magnésium, qui ne semble pas pouvoir être saturé, varie avec les modifications du transport de sodium et pourrait être passif, conséquence de l'élévation de la concentration luminale de magnésium par réabsorption du filtrat glomérulaire.

L'*anse de Henle* est peu perméable au magnésium. La réabsorption de magnésium par l'anse augmente avec la charge de magnésium. La fraction de magnésium délivré à l'anse qui y est réabsorbée est de 80 %, quelle que soit la concentration luminale de magnésium. Par contre, l'hypermagnésémie inhibe la réabsorption de magnésium par l'anse, ainsi que celle du calcium, suggérant l'existence d'une interaction entre transport de calcium et de magnésium au niveau de la membrane basolatérale.

Dans le *tube contourné distal* il n'y a pas non plus de flux de magnésium dirigé du côté péri-tubulaire vers la lumière tubulaire. Le transport de magnésium par ce segment est donc aussi un flux unidirectionnel de réabsorption. La différence de potentiel transépithélial négative dans le lumen expliquerait un mode de transport actif.

2. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'EXCRETION RENALE DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM

a) Rythme nycthéral

Chez l'homme, l'excrétion urinaire du calcium est maximale dans la matinée et minimale dans la soirée. Le magnésium suivrait le même rythme mais de façon moins prononcée.

b) Sexe

Chez la femme, après la ménopause, il existe une hypercalciurie le matin à jeun.

c) Activité physique

Lors de l'exercice musculaire, l'excrétion du calcium diminue. Il a été également observé que le repos prolongé au lit et l'immobilisation provoquent une hypercalciurie, due à l'absence d'appui sur le squelette.

d) Jeûne et réalimentation

Chez les obèses soumis au jeûne prolongé, l'excrétion du calcium et du magnésium est plus élevée. Les modifications urinaires observées au cours du jeûne prolongé sont peut-être en partie liées à l'acidocétose qui libère des acides organiques et des phosphates cellulaires.

Chez l'homme, la réalimentation en glucose après un jeûne prolongé diminue très nettement l'excrétion du calcium et du magnésium. Cet effet du glucose est différent de son effet sur les sujets normaux chez lesquels il augmente l'excrétion du calcium et du magnésium. Le glucose provoque alors une acidurie, responsable peut-être de la diminution de la réabsorption tubulaire de calcium.

3. ANALYSE DES FACTEURS INFLUENCANT L'EXCRETION RENALE DU CALCIUM ET DU MAGNESIUM

a) Facteurs non hormonaux

(1) Influence du calcium et du magnésium sur l'excrétion du calcium

(a) Influence du calcium

Il existe une relation entre le contenu des aliments en calcium et son excrétion urinaire. Lors d'une surcharge alimentaire de ce cation, seulement 2 à 5 % de l'apport sont excrétés par les reins. Quand le calcium alimentaire est réduit, l'excrétion diminue progressivement, mais la calciurie ne devient pas nulle. Elle persiste pendant des semaines.

La perfusion intraveineuse de calcium, par l'hypercalcémie aiguë qu'elle entraîne, augmente l'excrétion urinaire du calcium. Le mécanisme pourrait être une inhibition directe de la réabsorption tubulaire par l'hypercalcémie, et avant tout une inhibition de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne. Cette inhibition du transport tubulaire du calcium pourrait avoir surtout lieu dans la branche ascendante de l'anse de Henle, où l'hypercalcémie semble aussi inhiber la réabsorption du magnésium, ainsi que de façon sélective dans le néphron terminal.

(b) Influence du magnésium

Un régime riche en magnésium est accompagné d'une excrétion urinaire élevée de calcium. A l'opposé, un régime carencé en magnésium entraîne une réduction de l'excrétion du calcium. Le mécanisme est probablement une compétition au niveau de l'anse de Henle entre les réabsorptions du calcium et du magnésium.

La perfusion de sels de magnésium augmente l'excrétion urinaire de calcium, comme celle du magnésium. La suppression de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, que provoque l'hypermagnésémie, n'est probablement pas le seul facteur responsable de l'hypercalciurie. L'hypermagnésémie inhibe la réabsorption de calcium par l'anse de Henle, probablement au niveau de la branche large ascendante, un site majeur de transport des deux cations dans le néphron.

(2) Influence du magnésium et du calcium sur l'excrétion du magnésium

(a) Influence du magnésium

Il existe une relation très étroite entre l'apport alimentaire en magnésium et son excrétion rénale. Chez l'homme, une alimentation carencée en magnésium fait disparaître le magnésium des urines. Dans le néphron, le site où la réabsorption de magnésium est augmentée lors d'un déficit en magnésium semble être la branche large ascendante de Henle.

La perfusion intraveineuse de magnésium provoque une augmentation de l'excrétion urinaire du magnésium, qui peut atteindre 100 % de la charge filtrée. Cette élévation de l'excrétion urinaire de magnésium est en rapport avec une augmentation de sa charge filtrée et une diminution de sa réabsorption par l'anse de Henle, probablement la branche large ascendante. L'hypermagnésémie diminue à la fois le transport du magnésium et du calcium par l'anse de Henle et l'hypercalcémie de même réduit le transport du calcium et du magnésium. De ce fait, certains auteurs ont postulé l'existence d'un système de transport compétitif de magnésium et de calcium au travers de la membrane baso-latérale de la branche ascendante.

(b) Influence du calcium

L'excrétion du magnésium augmente au cours de la surcharge alimentaire en calcium. Un régime carencé en calcium n'a que peu d'effet sur le magnésium urinaire. Ce n'est qu'en cas de carence simultanée de calcium et de magnésium que l'excrétion des deux ions chute considérablement.

L'hypercalcémie aiguë, due à la perfusion intraveineuse de calcium, augmente l'excrétion urinaire de magnésium. L'effet inhibiteur de l'hypercalcémie sur la réabsorption par l'anse de Henle des deux cations est plus grand pour le magnésium que pour le calcium, autre argument en faveur d'une compétition entre calcium et magnésium pour le système de transport de ces deux cations au niveau de la membrane baso-latérale de la branche ascendante.

b) Influence de l'équilibre acido-basique sur l'excrétion rénale du calcium et du magnésium

Au cours de l'alcalose métabolique, l'excrétion du calcium et du magnésium diminue. L'alcalose respiratoire provoque une chute de la calciurèse, mais l'élimination rénale du magnésium semble peu modifiée.

En acidose métabolique, l'excrétion du calcium augmente ; de même en acidose respiratoire chronique une augmentation de la calciurèse a été observée, une hypermagnésurie peut exister aussi.

En acidose métabolique, la réabsorption tubulaire du calcium est diminuée au niveau du tube distal contourné, site où l'alcalose métabolique stimule aussi la réabsorption de calcium.

Chez l'homme, une alcalose provoque une diminution du calcium ionisé, qui stimule la sécrétion d'hormone parathyroïdienne. La diminution de la calciurie et de la magnésurie constatée lors de l'alcalose métabolique peut donc être expliquée par l'effet tubulaire de l'hormone parathyroïdienne

c) Facteurs hormonaux

(1) Hormone parathyroïdienne

L'hormone parathyroïdienne exerce un effet direct sur le transport tubulaire du calcium et du magnésium. L'action de l'hormone sur le transport tubulaire du calcium a été démontrée chez le rat et le chien : immédiatement après l'ablation des glandes parathyroïdes, l'excrétion du calcium augmente, bien que la charge filtrée

diminue. Mais à distance de la parathyroïdectomie, la calciurie est basse, en rapport avec l'abaissement important de la charge filtrée.

L'injection d'hormone parathyroïdienne à l'homme et à l'animal a un effet variable sur la calciurie. En effet, les effets extrarénaux de l'hormone sont responsables d'une hypercalcémie, qui peut annuler, voire inverser, son effet sur le transport tubulaire du calcium.

Après parathyroïdectomie chez le rat, l'excrétion du magnésium augmente également. Après injection de l'hormone à l'homme, l'excrétion du magnésium diminue, même si la charge filtrée est élevée.

Il a été montré récemment que l'hormone parathyroïdienne stimule la réabsorption tubulaire de calcium dans le segment cortical de la branche large ascendante, dans le tube contourné distal et probablement aussi dans le canal collecteur cortical. Il n'est pas connu à l'heure actuelle si l'hormone parathyroïdienne intervient dans la régulation physiologique du transport tubulaire proximal du calcium.

L'hormone parathyroïdienne stimule aussi la réabsorption tubulaire du magnésium. Le site de cette action hormonale est le segment cortical de la branche large ascendante.

(2) Autres hormones

(a) Calcitonine

Chez l'homme, la calcitonine provoque une augmentation de l'excrétion rénale du calcium et du magnésium. L'hormone exerce son action chez l'homme et l'animal parathyroïdectomisés. Chez le lapin, la calcitonine augmente la réabsorption de calcium dans le segment médullaire, alors que l'hormone parathyroïdienne agirait dans le segment cortical de la branche ascendante.

La calcitonine augmente également la réabsorption de magnésium dans l'anse de Henle, peut-être aussi dans la branche ascendante, mais cet effet pourrait être expliqué par l'hypocalcémie qu'entraîne cette hormone.

Des récepteurs rénaux spécifiques de la calcitonine ont été mis en évidence chez le rat à la jonction corticomédullaire. Cette liaison calcitonine récepteur accompagne l'activation d'une adénylate cyclase

(b) Vitamine D

Chez le chien privé de thyroïde et de parathyroïde, l'administration de 25-hydroxycholécalférol et de 1,25-dihydroxycholécalférol augmente la réabsorption tubulaire proximale du calcium.

1,25(OH)₂D₃ est synthétisé dans les cellules du tube proximal, d'une part dans sa partie contournée, où sa synthèse dépendrait de l'hormone parathyroïdienne, et d'autre part dans la pars recta, où sa synthèse dépendrait de la calcitonine.

(c) Glucagon

Le glucagon augmente l'excrétion rénale du calcium mais cet effet est inconstant et peut être annulé, voire inversé, par l'hypocalcémie secondaire à l'effet osseux de l'hormone. Celle-ci provoque également une hypomagnésémie. Une sécrétion accrue de glucagon pourrait, du moins en partie, expliquer l'excrétion élevée du calcium et du magnésium au cours du jeûne.

(d) Insuline

La perfusion d'insuline provoque une augmentation de la calciurie (effet inverse de celui observé dans le cas d'une réalimentation après un jeûne prolongé).

E. TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX [15] [27] [29] [30] [31] [32] [38] [39] [43] [44] [49]

L'influence des ions calcium et magnésium sur la transmission de l'influx nerveux est considérable. Pour mieux appréhender ces phénomènes, un rappel sera fait dans un premier paragraphe concernant le fonctionnement général des neurones et des synapses.

Dans un second paragraphe, l'influence du contenu ionique sur le fonctionnement de la cellule nerveuse sera détaillé.

Un exemple concret, le fonctionnement de synapses excitatrices, permettra de découvrir un des systèmes d'interaction connu à ce jour entre le calcium et le magnésium au niveau synaptique.

Enfin, un dernier paragraphe précisera les relations entre le déficit en magnésium, le calcium et l'hyperexcitabilité neuromusculaire.

1. NEURONES ET SYNAPSES

a) Généralités

Des principes généraux règlent le fonctionnement des jonctions, quel que soit le neuromédiateur.

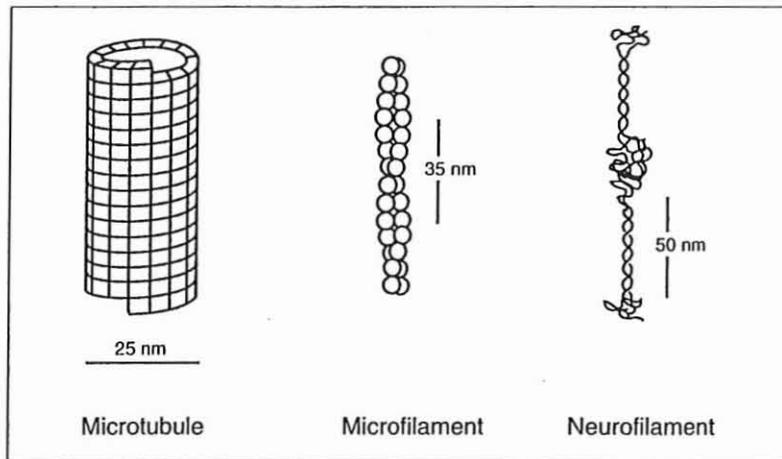
Les jonctions nerveuses sont les espaces situés entre une terminaison nerveuse et le soma ou les dendrites d'un neurone, ou entre une terminaison d'un axone sympathique ou parasympathique et l'organe effecteur, ou entre le nerf et la plaque neuromusculaire.

Les précurseurs du neuromédiateur sont captés à partir du milieu extracellulaire dans les terminaisons nerveuses par des mécanismes de transport actif.

Les neuromédiateurs sont synthétisés à partir de ces précurseurs par une ou plusieurs réactions enzymatiques. Cette synthèse s'effectue dans le cytoplasme et dans les organelles subcellulaires spécialisées. Le neuromédiateur est concentré

également par des mécanismes de transport actif dans des organites spéciaux, appelés vésicules (pour l'acétylcholine) ou granules (pour la noradrénaline). La forme sous laquelle les neuromédiateurs sont stockés dans ces organites est encore discutée, mais il est vraisemblable que les médiateurs n'y sont pas à l'état libre. Ces vésicules ou granules sont synthétisés dans le soma des neurones et ils migrent le long de l'axone, probablement grâce au système de microtubules-microfilaments. Ce système contractile est constitué de protéines fibrillaires. Le microfilament, élément mobile, établit des liaisons croisées avec le microtubule, élément fixe, qui assure la progression de la vésicule ou du granule.

Figure 12 : Principaux types de filaments constituant le cytosquelette des neurones [39]



Une fraction de médiateur est continuellement libérée au hasard, provoquant une réaction élémentaire post-jonctionnelle. Au niveau de la plaque neuromusculaire, par exemple, cette libération engendre des dépolarisations de 0.5 à 1 mV appelées potentiel miniature de plaque. Ils correspondent à la libération de plusieurs quanta d'acétylcholine déversés dans l'espace jonctionnel à partir des vésicules. Chaque quantum correspond à plusieurs milliers de molécules d'acétylcholine.

La libération du neuromédiateur consécutive à l'influx nerveux est consécutive à un influx de calcium dans la terminaison nerveuse. La dépolarisation de la membrane axonale par l'influx nerveux (qui, au niveau des terminaisons nerveuses, est probablement électrotonique) augmente la perméabilité membranaire à l'ion calcium. L'influx de calcium assure la migration des vésicules vers la membrane axonale. Ceci accroît la libération du neuromédiateur.

La libération du neurotransmetteur s'effectue probablement par exocytose. La membrane de la vésicule ou du granule entre en coalescence avec celle de la membrane axonale et le contenu soluble de l'organite est libéré dans l'espace jonctionnel. Le neuromédiateur peut alors diffuser vers la membrane post-jonctionnelle et se fixer sur certaines structures hautement spécialisées appelées « récepteurs ». Le récepteur est activé, sans doute à la suite d'un changement de sa conformation qui déclenche la série d'évènements moléculaires intervenant dans l'effet biologique. Au niveau de certaines jonctions, une série d'intermédiaires est mise en jeu pour transmettre une information provoquant une réponse mécanique ou sécrétoire.

La disparition du neuromédiateur s'effectue selon plusieurs mécanismes : destruction enzymatique, diffusion hors de l'espace synaptique, recapture par les terminaisons nerveuses ; après avoir été recapté, le neurotransmetteur pourra être à nouveau utilisé. Parfois, ce sont les catabolites qui sont recaptés. Suivant la dimension de l'espace jonctionnel et la disposition des enzymes du catabolisme, l'importance des différents mécanismes d'inactivation varie.

b) Le calcium comme second messenger

Dans certains cas, l'ion principal mis en jeu dans la variation de la ddp neuronale est l'ion calcium.

L'apparition du potentiel calcique dépend de la ddp transmembranaire. Le seuil de déclenchement de ce phénomène est relativement élevé puisqu'il faut dépolariser la membrane à environ -20 mV.

Le plus souvent (muscle cardiaque, muscles lisses...), les canaux calciques sensibles à la tension coexistent avec des canaux sodiques sensibles à la tension. Ce sont les ions Na^+ qui sont responsables du début de la dépolarisation, les canaux calciques ne s'ouvrant que lorsque la dépolarisation atteint une valeur proche de 0 mV.

Les canaux calciques, qualifiés de canaux calciques « L », ne s'inactivent que très lentement lors d'une dépolarisation prolongée de la membrane. De plus, pour être fonctionnels, les canaux calciques L doivent être phosphorylés.

La repolarisation de la membrane, à la fin du potentiel d'action calcique, est liée à une augmentation de la conductance au K^+ . Les ions Ca^{2+} qui pénètrent lors de la dépolarisation agissent à la fois en inactivant les canaux calciques eux-mêmes et en activant les canaux potassiques sensibles au Ca^{2+} .

On distingue actuellement trois types de canaux calciques différents par leurs propriétés physiologiques et pharmacologiques (voir tableau 10)

Tableau 10 : Propriétés des principaux canaux calciques [39]

Propriété	Type de canal		
	T	N	L
Tension d'activation	>-70 mV	> -10 mV	> -10 mV
Tension d'inactivation	-100 à -60 mV	-100 à -40 mV	peu inactivé
Conductance du canal	8 à 10 pS	11 à 15 pS	23-27 pS
Bloqué par le cadmium	non	oui	oui
Bloqué par le cobalt	fortement	faiblement	faiblement

(S = Siemens)

Le canal calcium de type L est caractérisé par l'action antagoniste des dihydropyridines, lesquelles ont permis d'isoler ce canal à partir de fibres musculaires et d'en caractériser la structure. Il est constitué de quatre domaines comprenant chacun six portions hydrophobes. Néanmoins, il faut noter que ce canal calcium L isolé à partir de fibres musculaires est différent de celui observé dans la membrane de certains neurones.

Les potentiels d'action calciques ont pour effet physiologique essentiel de permettre une entrée de Ca^{2+} dans le compartiment intracellulaire. En effet, compte tenu de la faible concentration en Ca^{2+} dans ce compartiment, le faible nombre d'ions pénétrant dans la cellule suffit à en modifier la concentration de façon importante.

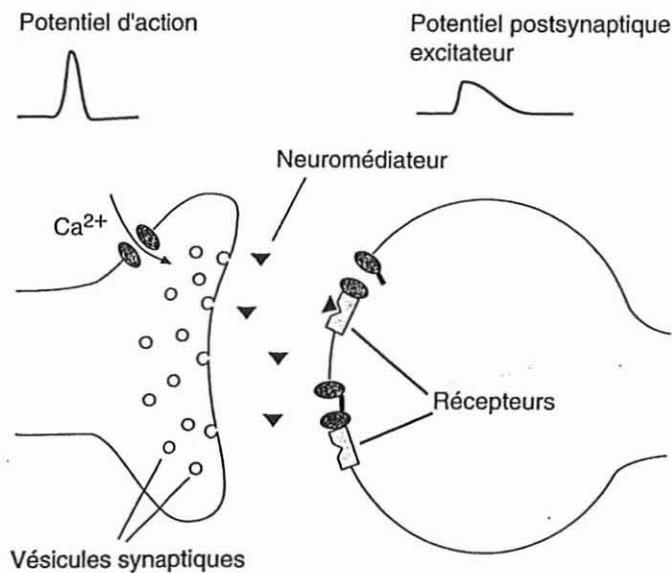
c) Libération du neuromédiateur sous l'effet de l'activité électrique présynaptique.

Quel que soit le système de libération du neuromédiateur, c'est l'arrivée d'un potentiel d'action sur la terminaison présynaptique qui déclenche le phénomène en accroissant le taux de calcium intracellulaire. Une pénétration de calcium dans la terminaison présynaptique précède donc la libération du neuromédiateur.

A ce niveau, l'ion magnésium peut inhiber la libération du neuromédiateur en entrant en compétition avec le calcium.

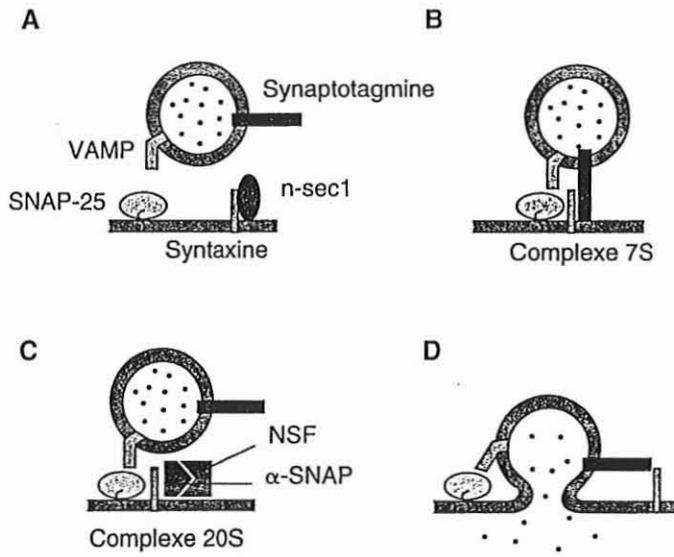
On peut résumer ainsi la succession des mécanismes qui aboutissent à la libération de neuromédiateurs : les courants électriques, liés au potentiel d'action qui apparaît juste en amont de la terminaison synaptique, provoquent dans la terminaison l'ouverture de canaux calcium sensibles à la tension ; le calcium pénètre alors dans la terminaison synaptique selon son gradient électrochimique. Cette augmentation de la concentration intracellulaire en calcium permet une migration et une exocytose des vésicules synaptiques.

Figure 13 : Transmission synaptique [39]



Un modèle des processus de fusion entre la membrane vésiculaire et la membrane plasmique, mettant en jeu différents complexes protéiques, a été proposé.

Figure 14 : La fusion des membranes de la vésicule synaptique et de la membrane plasmique présynaptique met en jeu différentes protéines qui s'associent en deux complexes transitoires successifs. [39]



Bien que l'on sache que le calcium est indispensable à la succession de ces évènements, les sites précis d'action de cet ion ne sont actuellement pas connus. La synaptotagmine, capable de fixer la calmoduline, pourrait être l'une des molécules directement impliquée dans ce processus.

Par ailleurs, les vésicules qui sont plus éloignées de la zone active sont associées entre elles par des éléments du cytosquelette. Les protéines intervenant, pour l'essentiel, dans ce réseau, sont constituées par des synapsines. Certaines de ces synapsines sont phosphorylables par la protéine kinase C et la kinase II dépendant du complexe Ca^{2+} -calmoduline. Au repos, et non phosphorylée, la synapsine lie la vésicule synaptique aux filaments d'actine. A la suite de la pénétration de Ca^{2+} la synapsine est phosphorylée, ce qui libérerait les vésicules du cytosquelette et leur permettrait de migrer vers la zone active.

A la suite de la stimulation présynaptique, le calcium est ensuite soit éliminé du neurone par une calcium-ATPase ou un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, soit restocké dans les mitochondries, le réticulum endoplasmique et les vésicules synaptiques.

d) Action directe ou indirecte du neuromédiateur

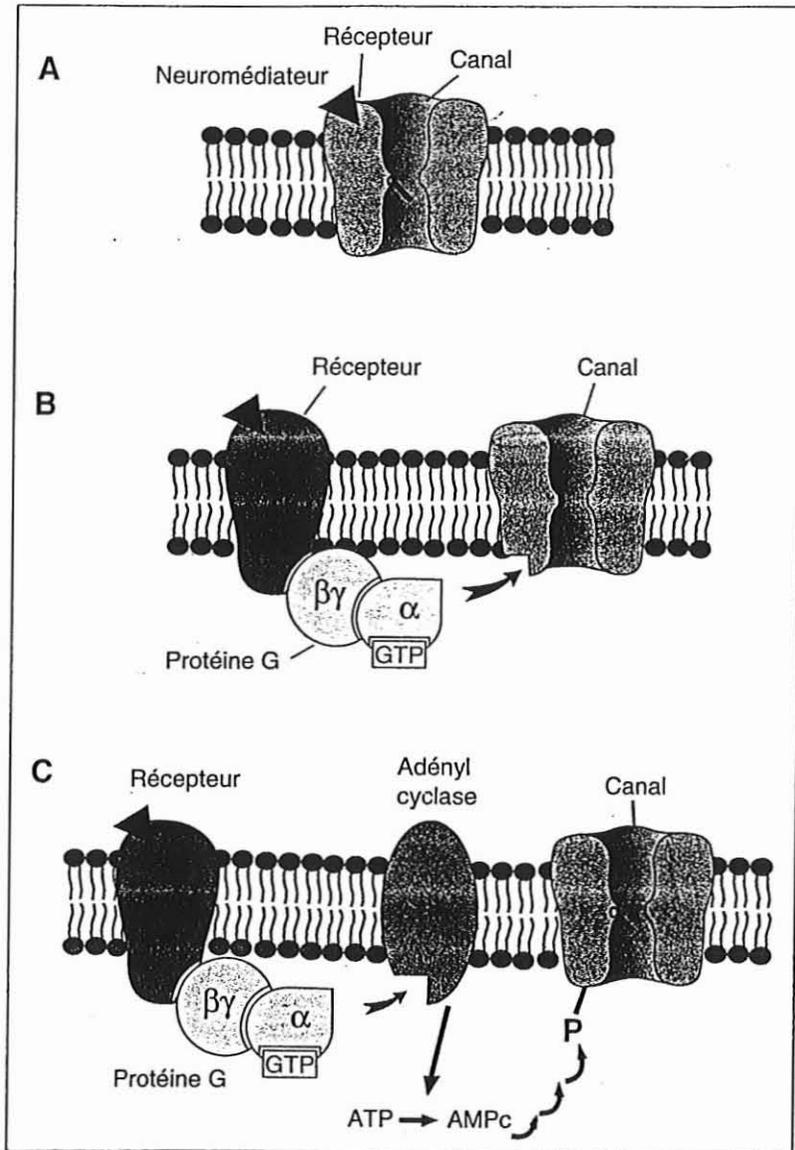
Une fois libéré, le neuromédiateur agit sur la membrane postsynaptique où il provoque la réponse spécifique de la cellule cible. Les variations de potentiel postsynaptique correspondent à l'apparition de flux ioniques transmembranaires, essentiellement cationiques.

Comme lorsque l'on observe une variation du mouvement ionique transmembranaire, ce mécanisme ne peut s'expliquer que par l'ouverture de canaux transmembranaires. Ces derniers étant mis en jeu par des substances chimiques, les neuromédiateurs, ils sont appelés canaux chimio-dépendants.

L'action du neuromédiateur sur la cellule postsynaptique peut mettre en jeu un ou plusieurs types de mécanismes :

- Dans le premier cas, le neuromédiateur se fixe sur un site spécifique d'une protéine canal. Cette fixation provoque une modification de la conformation de la protéine canal qui devient alors perméable à certains ions.
- Dans le deuxième cas, le site de fixation du neuromédiateur est sur une protéine différente de la protéine canal. La modification de conformation de la protéine réceptrice active une protéine G, qui provoque, dans une seconde étape, l'ouverture de la protéine canal.
- Dans le troisième cas, l'activation de la protéine réceptrice active un second messager intracellulaire qui, à son tour, active une protéine canal.

Figure 15 : trois mécanismes d'action du neuromédiateur sur la cellule postsynaptique [39]

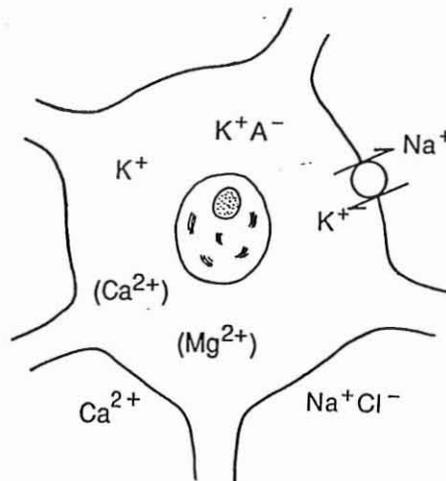


Ces propriétés des cellules postsynaptiques entraînent des temps de réponse et des temps d'action différents : en effet, l'action directe sur une protéine canal est rapide mais fugace, tandis que l'action par l'intermédiaire d'un second messager intracellulaire est plus longue à mettre en jeu mais aussi plus durable. L'action directe correspond donc plutôt à un simple transfert d'information, tandis que l'action via un second messager correspond plutôt à un effet neuromodulateur.

2. LA CELLULE NERVEUSE ET SES IONS

De nombreux ions sont présents à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule nerveuse. Ils sont nécessaires au fonctionnement de nombreuses enzymes ; au maintien de l'équilibre électrique, chimique et osmotique à l'intérieur de la cellule et entre elle et le milieu extérieur ; et à de nombreuses autres fonctions. Le cation intracellulaire principal est le potassium. Le calcium et le magnésium sont également présents en quantités plus faibles mais significatives. Les anions minéraux comprennent les chlorures, phosphates et sulfates. A l'extérieur de la cellule, le cation principal est le sodium et l'anion majoritaire le chlorure.

Figure 16 : les ions de la cellule nerveuse [44]



Comme le montre la figure 16, les compositions électrolytiques interne et externe sont très différentes. Les données quantitatives sont rassemblées dans le tableau 11.

Tableau 11 : concentrations ioniques de la cellule nerveuse [44].

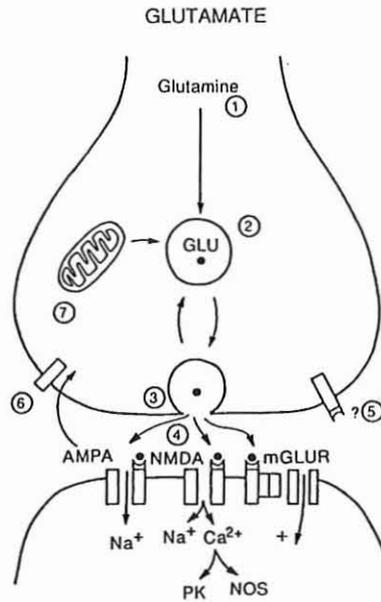
Ions	Cellule nerveuse	
	Intérieur (mM)	Extérieur (mM)
Cations		
K ⁺	124	2
Na ⁺	10	125
Ca ²⁺	5	2
Mg ²⁺	14	1
Autres	-	-
Total	153	130
Anions		
Cl ⁻	2	77
HCO ₃ ⁻	12	27
(A) ⁻	74	13
Autres	65	13
Total	153	130

(A)⁻ = anions organiques

3. CALCIUM ET MAGNESIUM : LE CAS DES SYNAPSES CENTRALES EXCITATRICES

Le type fondamental de synapse excitatrice du système nerveux central fonctionne par libération de glutamate agissant sur les récepteurs glutamate. Les étapes principales se produisant dans une synapse glutamate sont résumées dans la figure 17.

Figure 17 : Mécanismes moléculaires de la synapse glutamatergique. [44]



Le glutamate est synthétisé à partir de la glutamine ① ; il est stocké ② et libéré ③ sous influence du calcium par un mécanisme identique à celui existant dans les synapses acétylcholinergiques des jonctions neuromusculaires. Au niveau de la membrane postsynaptique, le glutamate agit sur deux principaux types de récepteurs définis par des caractéristiques pharmacologiques. Le premier type de récepteur se lie à un composé appelé AMPA (α -amino-3-hydroxy-5 methyl-4-isoxazole propionic acid) et est donc appelé récepteur AMPA. L'autre type lie un composé appelé N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et est donc appelé récepteur NMDA. Ces deux récepteurs font partie d'une protéine formant un canal ionique destiné à produire l'effet postsynaptique.

Une proposition de mécanisme de fonctionnement des canaux ioniques sensibles au glutamate a été faite. Lorsque le potentiel est proche du potentiel de repos normal (-80 mV), l'activation par le glutamate induit un mouvement cationique non-spécifique au travers des canaux AMPA, mais pas au travers des canaux NMDA qui sont bloqués par le magnésium à cause de l'attraction des ions magnésium par l'extrémité interne du canal chargée négativement. Lorsque la membrane est dépolarisée, l'augmentation de l'électropositivité interne, combinée avec l'augmentation de l'électronégativité externe, libère le magnésium de son site de blocage, permettant le passage du flux ionique. Le canal NMDA est beaucoup plus

perméable aux ions calcium entrant dans la zone postsynaptique que le canal AMPA.

En résumé, les canaux NMDA possèdent différentes propriétés. Ils présentent une dépendance au voltage, due à la sensibilité du blocage par le magnésium à la différence de potentiel. Il existe un seuil associé à la dépolarisation nécessaire à l'activation, qui est hautement non-linéaire. L'activation des canaux est prolongée et permet une forte perméabilité au calcium. Ce dernier point est très important à cause des nombreuses fonctions exercées par le calcium au niveau du système nerveux en tant que second messager (activation de protéines kinases, liaison à la calmoduline...).

4. DEFICIT EN MAGNESIUM, HYPEREXCITABILITE NEUROMUSCULAIRE ET CALCIUM

L'importance du rôle du magnésium sur la transmission de l'influx nerveux dans son ensemble est mise en évidence lors de l'étude des conséquences neurologiques du déficit en magnésium. En effet, du fait de l'effet stabilisateur du magnésium sur les membranes (formation de complexes avec les phospholipides, réduisant la fluidité membranaire), un déficit provoque une hyperexcitabilité neuromusculaire diffuse affectant le système nerveux dans son ensemble.

L'influence du calcium et du magnésium sur l'excitabilité neuromusculaire est représentée par l'équation suivante :

$$\text{Excitabilité neuromusculaire} = f \left[\frac{[Na^+] + [K^+]}{[Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] + [H^+]} \right]$$

Le rôle du magnésium dans la physiologie membranaire lui permet de stabiliser l'équilibre électrochimique de la membrane, d'y contrôler les mouvements du Na^+ et du K^+ , du phosphate et du Ca^{2+} , comme de jouer un rôle majeur dans la captation, le stockage et la libération des neuromédiateurs. Le magnésium peut enfin agir dans la cellule sur la production des deux nucléotides cycliques « seconds

messagers » : l'AMP cyclique et le GMP cyclique. En favorisant la synthèse de l'AMPc (l'adénylate cyclase étant Mg^{2+} -dépendante), puis son activité hyperpolarisante (fonction de la protéine kinase membranaire elle aussi Mg^{2+} -dépendante), le magnésium contribue à l'activité sur le système nerveux de ce nucléotide : le déficit magnésique induit une dépolarisation par baisse de la synthèse et de la libération de l'AMPc. Cette action se trouve renforcée par l'augmentation symétrique du taux antagoniste de GMPc, la guanylatecyclase étant Ca^{2+} -dépendante et Mg^{2+} -inhibée.

L'expression clinique neuromusculaire de ce déficit en magnésium a été résumée sous l'appellation de « spasmophilie », ou tétanie latente qui consiste le plus fréquemment en un ou plusieurs symptômes tels que :

- asthénie,
- céphalées,
- tremblements,
- paresthésies,
- crampes ;

pouvant aller jusqu'à des convulsions, des pertes de connaissance ou des lipothymies.

L'ensemble de ces manifestations cliniques est directement lié au déficit en magnésium, mais également aux perturbations calciques qu'il entraîne.

CONCLUSION

A l'issue de ce travail, il apparaît nettement que le calcium et le magnésium sont des minéraux aussi importants pour le bon fonctionnement de l'organisme humain que leurs effets et implications sont diversifiés.

Les recherches effectuées ont également permis de découvrir que certains aspects de la biochimie de ces deux ions sont souvent des notions récentes, voire même de notions uniquement « suspectées » ou déduites.

Le caractère très réactif au niveau de l'organisation et du contenu cellulaire et extracellulaire du calcium et du magnésium permet d'expliquer un certain nombre de mécanismes mais l'immense majorité des interactions entre ces deux ions et les systèmes moléculaires biologiques reste à découvrir.

Enfin, au vu des trois exemples de fonctions physiologiques sélectionnées et exposées, il apparaît que, du fait même de leur similitude et de leur complémentarité, le calcium et le magnésium sont susceptibles d'interagir à tout niveau de l'organisme humain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abou-Samra A.-B., Mundy G., Martin T. Physiology and pharmacology of bone. Berlin : Springer, 1993, 762 p (in Handbook of experimental pharmacology)
2. Alberts B., Bray D., Lewis J. et al. Biologie moléculaire de la cellule (3^e éd.). Paris : Flammarion, 1995, 1294 p (Médecine-Sciences)
3. Apfelbaum M., Forrat C., Nillus P. Diététique et Nutrition (5^e éd.). Paris : Masson, 1999, 479 p (Abrégés)
4. Atkins B. Dictionnaire Français-Anglais Anglais-Français. Paris : Dictionnaires Le Robert, 1989, 929 p
5. Bapty B. W., Dai L. J. and al. Extracellular Mg²⁺ and Ca²⁺ sensing in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 1998 Mar ;53(3) :583-92
6. Bapty B. W., Day L. J. and al. Mg²⁺/Ca²⁺ sensing inhibits hormone-stimulated Mg²⁺ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 1998 Sep ;275(3 Pt 2) :F353-60
7. Bernard M., Busnot F. Usuel de chimie générale et minérale (3^{ème} éd.). Paris :Dunod, 1996, 560 p
8. Bernard S. Biochimie clinique. Paris : Maloine, 1985, 392 p

9. Budavari S. and al. The Merck Index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals (12th ed.). Whitehouse Station, NJ : Merck, 1996
10. Carney S. L. Calcitonin and human renal calcium and electrolyte transport. *Miner Electrolyte Metab* 1997 ;23(1) :43-7
11. Cotton F. A., Wilkinson G. *Advanced Inorganic Chemistry* (5th ed.). New York : John Wiley and sons, 1988, 1455 p
12. Dorosz P. *Guide pratique des médicaments* (20^{ème} éd.). Paris : Maloine, 2000, 1778 p
13. Durlach J. *Le magnésium en pratique clinique*. Paris : Lavoisier, 1985, 387 p (Technique et Documentation)
14. Emsley J. *The elements* (2nd ed.). Oxford : Clarendon Press, 1991, 251 p
15. Epelbaum J. *Neuropeptides et neuromédiateurs* (2^o éd.). Paris : Editions INSERM, 1995, 306 p
16. Fauchet R., Ifrah N. *Hématologie*. Paris : Editions Médicales Internationales, 1995, 347p (Collection Biologie Médicale)
17. Greenwood N. N., Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. Oxford : Pergamon Press, 1984, 1543 p

18. Hardman J., Limbird L. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments (9^{ème} éd.) London : Mc Graw-Hill, 1998, 1677p
19. Hebert S. C., Brown E. M. The scent of an ion : calcium-sensing and its role in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996 Jan ;5(1) :45-53
20. Hennen G. Biochimie Humaine, Introduction biochimique à la médecine interne. Paris : De Boeck Université, 1996, 784 p
21. Ito Y., Durlach J. Magnesium in health and disease : fifth international magnesium symposium, August 8-18, 1988, Kyoto, Japan. Paris : J. Libbey, 1989, 432 p
22. Kanis J. Calcium metabolism. Basel : Karger, 1990, 187 p (in : *Progress in basic and clinical pharmacology* ; 4)
23. Kirkiacharian S. Guide de chimie thérapeutique. Paris : Ellipses-Marketing, 1996, 576 p
24. Leder J. Magnésium : Mythes et réalité. Paris : Maloine, 1984, 223 p
25. Lespagnol A., Lespagnol C., Lesieur D. Précis de pharmacie chimique usuelle : à l'usage des pharmaciens et étudiants en pharmacie. Paris : Technique et Documentation, 1977, 588 p (3 vol.)
26. Malmendal A and al. Battle for the EF-hand : magnesium-calcium interference in calmodulin. *Biochemistry* 1999 Sept 7 ;38(36) :11844-50

27. Marmé D. Calcium and cell physiology. Berlin :Springer, 1985, 390 p
28. Means A. Calcium regulation of cellular function. New York : Raven Press, 1995, 404 p
29. Métais P. et al. Biochimie analytique. In : Biochimie clinique ; 1. Villeurbanne : SIMEP, 1977, 196 p
30. Métais et al. Biochimie métabolique. In : Biochimie clinique ;2. Paris : SIMEP, 1980, 279 p
31. Métais et al. Biochimie fonctionnelle. In : Biochimie clinique ; 3. Paris : SIMEP, 1988, 462 p
32. Meyer P. Physiologie humaine (2^e ed.). Paris :Flammarion, 1983, 1407p (Médecine-Sciences)
33. Murray R., Granner D. Harper Biochimie (24^e ed.). London : McGraw-Hill, 1999, 871 p
34. Ohki S., Ikura M., Zhang M. Identification of Mg²⁺-binding sites and the role of Mg²⁺ on target recognition by calmodulin. Biochemistry 1997 Apr 8 ;36(14) :4309-16
35. Parfitt K. Martindale : The complete drug reference (32nd ed.). London : Pharmaceutical Press, 1999, 2315 p

36. Pharmacopée Européenne 1997 (3^{ème} éd.). Strasbourg : Conseil de l'Europe, 1996, 1918 p
37. Quamme G. A. Renal magnesium handling : new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997 Nov ;52(5) :1180-95
38. Racay P., Lehotsky J. Intracellular and molecular aspects of Ca²⁺-mediated signal transduction in neuronal cells. *Gen Physiol Biophys* 1996 Aug ;15(4) :273-89
39. Richard D., Orsal D. Neurophysiologie (Tome 1 : Physiologie cellulaire et systèmes sensoriels). Paris : Nathan, 1994, 224 p (Coll : Fac Sciences)
40. Riond J.L., Goliat-von Fischer I. and al. Influence of the dosing frequency of parathyroid hormone on its metabolic effect in bone and on the balance of calcium, phosphorus and magnesium. *Z Ernährungswiss* 1998 Jun ;37(2) :183-9
41. Rude R.K, Kirchen M.E. and al. Magnesium deficiency induces bone loss in the rat. *Miner Electrolyte Metab* 1998 ;24(5) :314-20
42. Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. Paris : Arnette, 1998, 541 p
43. Serratrice S., Autret A. Neurologie. Paris : Ellipses, 1996, 704 p (coll : Universités Francophones)
44. Shepherd G. Neurobiology (3rd ed.). Oxford : Oxford University Press, 1994, 760p

45. Schriver D., Atkins P., Langford C. Inorganic Chemistry (2nd ed.). Oxford : Oxford University Press, 1994, 819 p
46. Simon D. B., Lu Y. and al. Paracelin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. Science 1999 Jul 2 ;285(5424) :103-6
47. Stryer L. La Biochimie (4^e ed.). Paris : Flammarion, 1997, 1065 p (Médecine-Sciences)
48. Ten Huisen K.S., Brown P.W. Effects of magnesium on the formation of calcium-deficient hydroxyapatite from CaHPO₄.2H₂O and Ca(PO₄)₂O. J Biomed Mater Res 1997 Sep 5 ;36(3) :306-14
49. Tritsch D., Chesnoy-Marchais D., Feltz A. Physiologie du neurone (2^e éd.). Paris : Doin Editeurs, 1998, 715 p
50. Truttmann A. C., Bettinelli A., Bianchetti M. G. Métabolisme du magnésium pour le clinicien : une mise au point actuelle et simple. Paris : Médecine et Hygiène, 1997, 55 : 551-3
51. Valdiguié P. Biochimie clinique. Paris : Technique et Documentation – Lavoisier, 1993, 391 p (coll. Biologie Médicale)
52. Vidal 2000 : le dictionnaire (76^{ème} éd.). Paris : Editions du Vidal, 2000
53. Voet D., Voet J. G. Biochemistry (2nd ed.). New York : John Wiley and sons, 1995, 1361 p

54. Wittner M., Desfleurs E. and al. Calcium and magnesium transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop : influence of age and gender. Pflugger Arch 1997 Aug ; 434(4) :451-6
55. Yokobori A.T, Miyasaka Y., Sakurai M. Theory of osteogenesis behavior based on calcium diffusion theory. Biomed Mater Eng 1995 ;5(4) :209-17
56. Zumdahl S., Rouleau M., Gagnon J.-M. Chimie générale (2^{ème} éd.). Paris : De Boeck, 1999, 498 p

ANNEXES

CALCIUM

Indication thérapeutique	DCI	Nom commercial	Forme	Teneur en calcium	Teneur en sel
Thérapie d'urgence : hypocalcémie, tétanie hypocalcémique rachitisme hypocalcémique	Chlorure de calcium hexahydraté	CHLORURE DE CALCIUM AGUETTANT®	Solution injectable IV 10 %, ampoule 10 ml	4,56 mmol = 182,4 mg / ampoule	1 g / ampoule
		CHLORURE DE CALCIUM RENAUDIN®	Solution injectable IV 10 %, ampoule 10 ml	4,56 mmol = 182,4 mg / ampoule	1 g / ampoule
	Gluconate, gluceptate de calcium	GLUCALCIUM®	Solution injectable IV ampoule 10 ml	2,23 mmol = 89,4 mg / ampoule	1 g / ampoule
Hypocalcémie néonatale Hypocalcémie sévère <1,75 mmol/l (70 mg/l) Tétanie hypocalcémique Rachitisme hypocalcémique	Gluconate de calcium Gluceptate de calcium	GLUCONATE DE CALCIUM 10 % AGUETTANT®	Solution injectable IV, ampoule 10 ml	2,2 mmol/ampoule	Gluconate : 0,9 g/ampoule Gluceptate : 0,13 g/ampoule
	Gluconate de calcium	GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER® solution injectable	Solution injectable IV à 10 %, ampoules de 10 ml	2,23 mmol ou 89,4 mg/ampoule	1 g/ampoule
Hypocalcémie, hyperphosphorémie de l'insuffisance rénale chronique Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale	Carbonate de calcium	CALCIDIA®	Granulés pour suspension buvable	1,54 ou 38,5 mmol/sachet	3,85 g/sachet
		EUCALCIC®	Suspension buvable à 1,2 g/15 ml	1,2 g/sachet	3 g/sachet

Indication thérapeutique	DCI	Nom commercial	Forme	Teneur en calcium	Teneur en sel
Carence calcique en période de croissance, de grossesse ou d'allaitement Traitement d'appoint des ostéoporoses : séniles, post-ménopausiques, sous corticothérapie, d'immobilisation lors de la reprise de la mobilité	Carbonate de calcium	CALCIDOSE® 500	Poudre pour suspension buvable	500 mg/sachet	1,25 g/sachet
		CALCIPRAT®	Comprimés à sucer	500 mg/comprimé 750 mg/comprimé	1,25 g/comprimé 1,875 g/comprimé
		CALPEROS®	Comprimés à sucer	500 mg/comprimé	1,25 g/comprimé
		CALPRIMUM®	Comprimés à croquer	500 mg/comprimé	1,25 g/comprimé
		CALTRATE® 500 mg	Comprimés à sucer	500 mg/comprimé	1,25 g/comprimé
		DENSICAL®	Comprimés effervescents ou à croquer	600mg/comprimé	1,5 g/comprimé
		FIXICAL®	Comprimés à sucer ou à croquer	500 mg/comprimé	1,39 g/comprimé
		OROCAL®	Comprimés à sucer	500 mg/comprimé	1,25 g/comprimé
		PERICAL®	Comprimés à sucer	1 g/comprimé	2,5 g/comprimé
	Gluconate de calcium	GLUCONATE DE CALCIUM LAVOISIER® solution buvable	Solution buvable 1g/10ml ou 2g/20ml	89,4 mg/ampoule 178,8 mg/ampoule	1 g/ampoule 2 g/ampoule
Phosphate tricalcique	OSTRAM®	Poudre pour suspension buvable	0,6 ou 1,2 g/sachet	1,65 ou 3,30 g/sachet	

MAGNESIUM

Indication thérapeutique	DCI	Nom commercial	Forme	Teneur en magnésium	Teneur en sel
Apport en magnésium lors de la nutrition parentérale	Pidolate de magnésium	MAG 2® 0,8 %	Solution injectable, ampoules de 10 ml	81,41 mg ou 3,3 mmol/ampoule	1 g/ampoule
Traitement curatif des torsades de pointes Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique Apports magnésiens lors de la nutrition parentérale Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie	Sulfate de magnésium	MAGNESIUM SULFATE AGUETTANT®	Solution injectable pour perfusion IV à 15 %, 10 et 20 ml	14,8 ou 29,6 mg/ampoule	1,5 ou 3 g /ampoule
		MAGNESIUM SULFATE LAVOISIER®	Solution injectable pour perfusion IV à 15 %, 10 et 20 ml	14,8 ou 29,6 mg/ampoule	1,5 ou 3 g /ampoule
		MAGNESIUM SULFATE RENAUDIN®	Solution injectable pour perfusion IV à 15 %, 10 et 20 ml	14,8 ou 29,6 mg/ampoule	1,5 ou 3 g /ampoule
		SPASMAG®	Solution injectable pour perfusion IV à 15 %, 10 ml	118 mg/ampoule	1,2 g/ampoule
Carences magnésiennes avérées, isolées ou associées	Aspartate de magnésium dihydraté	MEGAMAG®	Gélules	45 mg/gélule	400 mg/gélule
	Carbonate de magnésium	MAG 2®100 mg	Comprimés	100 mg/comprimé	395,85 mg/comprimé
	Chlorure de magnésium anhydre	MAGNOGENE®	Gélules ou solution buvable	55 mg ou 2,3 mmol/gélule, 75 mg ou 3,1 mmol/cac	200 mg/gélule 0,62 g/cac

	Lactate de magnésium	IONIMAG®	Comprimés effervescents	100 mg/comprimé	1g/comprimé
	Lactate de magnésium dihydraté	MAGNEPASYL®	Comprimés pelliculés ou granulés à 1,9 %	47,4 mg ou 1,9 mmol/comprimé ou /mesure	465,4 mg/comprimé ou 500 mg par mesure
	Pidolate de magnésium	MAG 2® 184 mg	Poudre pour solution buvable	184 mg ou 7,6 mmol/sachet	2,25 g/sachet
		MAG 2® 122 mg/ 10ml	Solution buvable, ampoules de 10 ml	122 mg ou 5 mmol/ampoule	1,5 g/ampoule
		PIDOLATE DE MAGNESIUM RATIOPHARM®	Solution buvable à 1,5 g / 10 ml (ampoules)	122 mg ou 5 mmol/ampoule	1,5 g/ampoule
		SOLUMAG®	Solution buvable en sachets	122 mg ou 5 mmol/sachet	1,5 g/sachet
		TOP-MAG®	Poudre pour solution buvable	190,5 mg/sachet	2,25 g/sachet
Etats de dystonie neurovégétative et états regroupés sous le terme de spasmophilie	Chlorure de magnésium	GRANIONS® DE MAGNESIUM	Solution buvable, ampoules de 2 ml	3,82 mg/ampoule	32 mg/ampoule
	Gluconate de magnésium	OLIGOGRANUL® MAGNESIUM	Comprimés sublinguaux	23,44 µg/comprimé	400 µg/comprimé
		MAGNESIUM OLIGOSOL®	Solution buvable	104,4 µg/ampoule	1,781 mg/ampoule
		OLIGOSTIM MAGNESIUM®	Comprimés sublinguaux	0,012 mg/comprimé	0,22 mg/comprimé
	Pidolate de magnésium	MAGNESIUM MICROSOL®	Solution buvable 1 mg / 1 ml	1 mg/dose	11,54 mg/dose

DEMANDE D'IMPRIMATUR



DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté par Claire SAULAIS

Sujet :
**Calcium et Magnésium dans l'organisme humain :
 trois sites d'action comparés
 (ostéogénèse, fonction rénale, influx nerveux)**

Jury :

Président : M. J.A. MARTIN, Professeur

Juges : M. P. MENU, Maître de Conférences
 M. J. CHANLIAU, Médecin-Directeur
 ALTIR Nancy (CHRU Brabois)

Vu,
 Nancy, le 20 novembre 2000

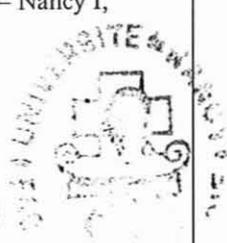
Le Président de Thèse,

M. J.A. MARTIN
 Professeur

Vu et approuvé,
 Nancy, le 20 novembre 2000

Doyen de la Faculté de Pharmacie
 de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,

Mme. C. FINANCE



Vu,
 Nancy, le 27 novembre 2000
 n° 935

Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I



N° d'identification : PH Nancy 20 n° 78

**CALCIUM ET MAGNESIUM DANS L'ORGANISME
HUMAIN :
TROIS SITES D'ACTION COMPARES
OSTEOGENESE – FONCTION RENALE – INFLUX NERVEUX**

soutenu le 21 décembre 2000
par Claire SAULAIS

RESUME :

L'ion calcium et l'ion magnésium jouent un rôle essentiel dans la structure et le fonctionnement de l'organisme humain.

D'un point de vue chimique, le calcium et le magnésium sont deux ions présentant de nombreuses similitudes, bien que des différences existent. L'ensemble de ces propriétés influence leurs interactions avec les molécules biologiques de toutes natures.

Au niveau de l'implication physiologique de ces deux ions, on note l'importance de leur équilibre dans les différents compartiments de l'organisme ainsi que leurs multiples fonctions dans les différents organes et systèmes.

Concernant l'étude plus particulière de ces ions au niveau de la construction osseuse, de la fonction rénale et de la transmission de l'influx nerveux, l'observation des différentes actions et régulations du calcium et du magnésium permet de mettre en évidence la complexité de leurs effets.

MOTS CLES : Calcium, Magnésium, Rein, Os, Synapse

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M. J.A. MARTIN	Laboratoire de Chimie Minérale et Minéralogie	Expérimentale	<input type="checkbox"/>
		Bibliographique	<input checked="" type="checkbox"/>
		Thème	<input type="checkbox"/>

Thèmes :

1- Sciences fondamentales
3- Médicaments
5- Biologie

2- Hygiène/Environnement
4- Alimentation-Nutrition
6- Pratique professionnelle