

**EFFET FAVORABLE
DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES MARINS
RICHES EN CALCIUM
SUR LE METABOLISME CALCIQUE
ET SUR LES MARQUEURS DE LA
RESORPTION OSSEUSE**

Docteur Jean-Michel LECERF

Service de Nutrition – Institut Pasteur de Lille

En collaboration avec COPALIS – Boulogne/mer

POSITION DU PROBLEME (1)

De nombreuses études ont permis de démontrer qu'un apport élevé en calcium durant la vie était utile pour maintenir la masse osseuse et limiter la perte osseuse.

Cependant la plupart des sujets n'atteignent pas les apports conseillés malgré les recommandations. D'autres ne peuvent ou ne veulent pas prendre de produits laitiers. Ainsi il peut être nécessaire d'avoir recours à des compléments alimentaires.

Des sources de calcium marin sont actuellement disponibles. Toutefois la biodisponibilité du calcium peut être variable selon les sources. Ainsi il est nécessaire d'évaluer la biodisponibilité du calcium marin.

POSITION DU PROBLEME (2)

L'absorption intestinale du calcium est un déterminant significatif de l'excrétion urinaire de calcium et donc la calciurie est un bon effet de l'absorption calcique.

Le calcium alimentaire est également susceptible d'inhiber en post prandial l'hormone parathyroïdienne (PTH).

Une charge orale calcique peut aussi exercer rapidement en effet de suppression de marqueurs de la résorption osseuse, tels que les C telopeptides (S – CTX) parfois appelés CROSS LAPS.

Ainsi les effets d'une charge orale de calcium sur la PTH sérique (S PTH) et sur les S – CTX sont utilisés pour comparer la biodisponibilité de différentes sources de calcium, par rapport à celle du lait qui est la source calcique de référence.

Aucune étude n'est disponible sur les sources de calcium marin.

SUJETS ET METHODES

20 sujets sains mâles ont été sélectionnés

Age 27 ± 6 ans
Poids 75 ± 10 kg
Taille $1,80 \pm 0,07$ m
PAS 127 ± 14 mm Hg
PAD 72 ± 11 mm Hg

Critères d'exclusion :

- Anomalie du métabolisme phosphocalcique
- Lithiase rénale
- Tabac
- Plus de 3 verres d'alcool/j
- Intolérance ou dégoût pour le lait ou le poisson

- Poudre d'arêtes (PHOSCALIM) (PM)
- Hydrolysat de collagène de cartilage de raie (GLYCOLLAGENE) (GC)
- Lait écrémé (200 ml) avec lait écrémé en poudre (43,6 g) (L)
- Placebo (Maltodextrine) (MD)

Les trois produits testés apportaient 836,5 mg de calcium et la prise des 3 produits était accompagnée de 200 ml de liquide.

Composition des produits

	<i>Phoscalim®</i>	<i>Glycollagène®</i>	<i>Lait</i>	<i>Placebo</i>
Description générale	Poudre d'arêtes de poisson	Hydrolysate de cartilage de raie en poudre	Lait stérilisé écrémé + poudre de lait écrémé	Maltodextrine (Laboratoire THN, Torce)
Calcium	24	5	0,343	0
Phosphore	11	1	0,281	0

MESURES EFFECTUEES

Lors de la sélection :

- γ GT, calcémie, phosphorémie, 25 OH D3, albuminémie, PTH plasmatique intacte (S PTH)
- à T0, T0 + 1h, T0 + 2h, T0 + 3h, T0 + 3h, calcémie, phosphorémie, albuminémie, S – PTH, S – CTX (sauf si T0 + 1h)
- recueil urinaire pour calciurie, phosphaturie / créatininurie
 - Urines dès 12 h avant le test
 - Urines toutes les 3 heures (T0 à T0 + 3h et T0 + 3h à T0 + 6h) après le test

La calcémie corrigée plasmatique a été calculée avec la formule
$$CC \text{ (mmol/l)} = (\text{Albumine g/l}) - 40 \times 0,025 + \text{calcémie mesurée (en mmol/l)}$$

METHODOLOGIE

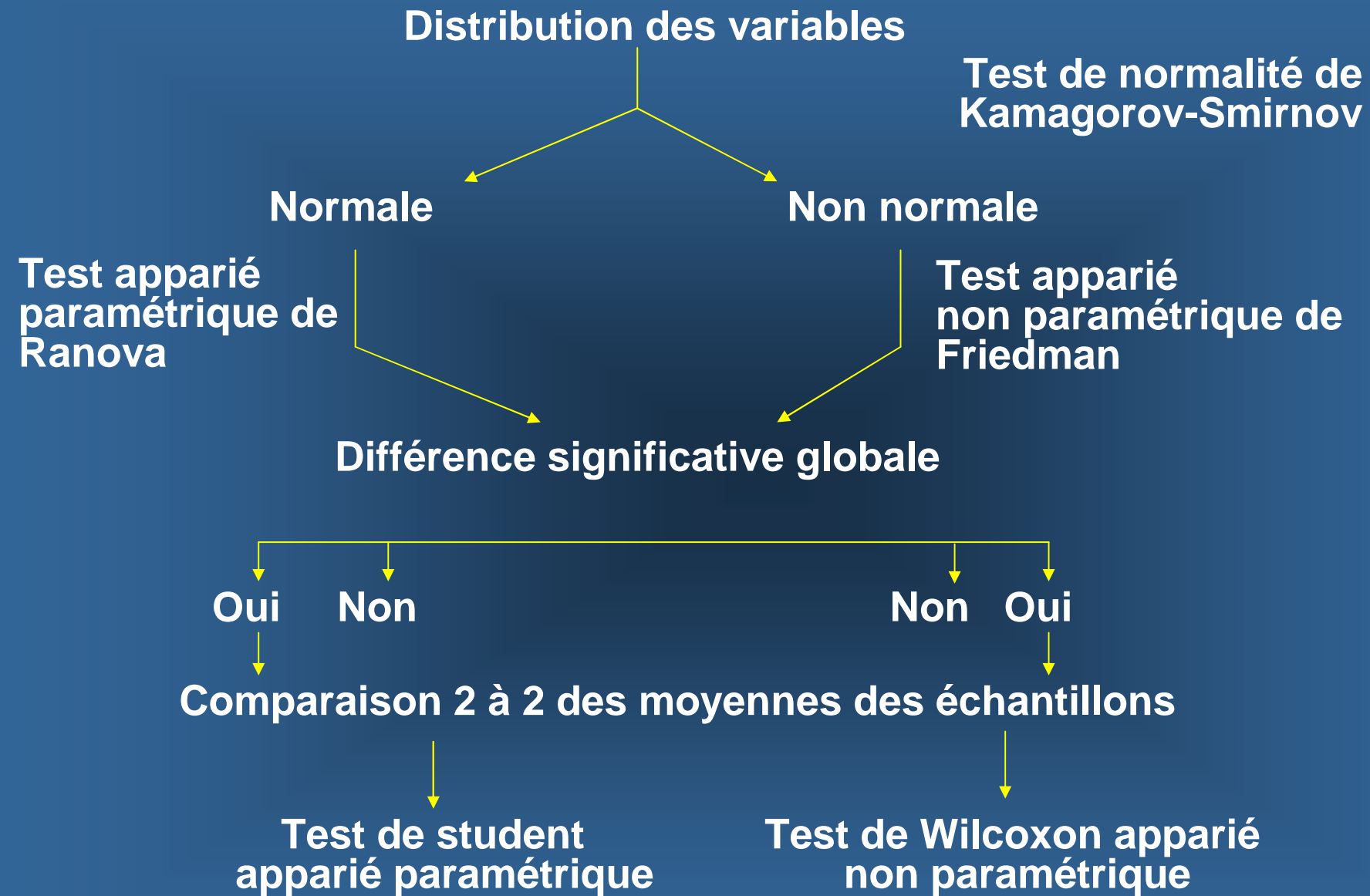
Pendant les 3 jours précédant le test les sujets ont suivi un régime équilibré fournissant 400 mg de calcium par jour.

Jusqu'avant chaque test chaque sujet recevait un petit déjeuner contenant 48,78 mg de calcium

Puis 10 minutes après, chaque sujet recevait une charge orale de 836,5 mg de calcium sous forme d'un des 3 produits testés, ou le placebo avec 200 ml de liquide en carré latin, dans un ordre randomisé avec au moins 1 semaine d'intervalle

Les prélèvements sanguins étaient commencés immédiatement après la charge orale avec mesure à T0 – T0 + 1h – T0 + 2h – T0 + 3h – T0 + 6h

ANALYSES STATISTIQUES



RESULTATS

A T0

Calcémie	97,20 ± 3,3 mg/l
Calcémie corrigée	93,12 ± 2,99 mg/l
Albuminémie	45,10 ± 1,29 g/l
Phosphorémie	31,95 ± 5,75 mg/l
S-PTH i	22,32 ± 7,20 pμ/l
S – CTX	7894 ± 2838 mg/l

PAS DE
DIFFERENCE
ENTRE LES T0
DES 4
GROUPES

Aucune valeur ne suit une voie normale

Résultats des paramètres plasmatiques, la comparaison entre les produits a chaque temps figure sur le tableau

Products	Corrected serum calcium (mg/l)	Serum phosphorus (mg/l)	Serum PTH (pg/l)	Serum -CTX (mg/l)
Milk				
Baseline	92,34 ± 4,06	36,10 ± 4,27	33,71 ± 11,52	7 984,25 ± 2 756,24
1 h postprandial	94,05 ± 4,01 ^a	29,20 ± 2,73 ^a	20,79 ± 5,94 ^a	3 035,75 ^{a,b} ± 1 707,94
3 h postprandial	94,11 ± 3,52	33,80 ± 4,30 ^{c,d}	22,74 ± 8,08 ^{d,e}	5 594 ^{e,f} ± 2 198,30
6 h postprandial	93,66 ± 3,28	38,15 ± 3,50 ^{h,i}	30,95 ± 10,03 ^{i,j}	
Glycollagene				
Baseline	91,71 ± 3,40	34,55 ± 5,06	32,02 ± 11,44	7 833,25 ± 2 965,23
1 h postprandial	94,97 ± 3,47 ^{b,c}	29,60 ± 3,35	15,05 ± 4,86 ^{a,b,c}	3 145,95 ^{c,d} ± 1 785,07
3 h postprandial	95,82 ± 3,95 ^d	31,50 ± 3,79 ^{d,e,g}	18,15 ± 6,83 ^{e,f,h}	4 182,70 ^{f,g,i} ± 2 171,91
6 h postprandial	93,44 ± 7,37	35,95 ± 3,83 ⁱ	27,12 ± 9,76 ^{i,k}	
Phoscalim				
Baseline	91,93 ± 3,56	35,45 ± 5,73	34,68 ± 15,19	8 009,30 ± 2 846,22
1 h postprandial	93,34 ± 3,36 ^c	31,55 ± 4,16 ^{a,b}	20,49 ± 6,79 ^c	4 044,15 ^{b,d} ± 1 779,24
3 h postprandial	95,30 ± 2,99 ^e	34,40 ± 3,50 ^{f,g}	22,48 ± 6,78 ^{g,h}	5 820,95 ^{h,i} ± 2 241,28
6 h postprandial	94,19 ± 2,92 ^f	37,10 ± 3,29	28,75 ± 10,44 ^{j,l}	
Maltodextrin				
Baseline	92,57 ± 3,40	35,30 ± 4,96	33,15 ± 20,93	7 748,95 ± 2 786,50
1 h postprandial	92,09 ± 3,89 ^{a,b}	28,40 ± 3,55 ^b	22,47 ± 7,09 ^b	4 287,10 ^{a,c} ± 2 189,78
3 h postprandial	92,15 ± 3,73 ^{d,e}	29,65 ± 4,69 ^{c,e,f}	26,51 ± 8,31 ^{d,f,g}	6 961,80 ^{c,g,h} ± 2 431,37
6 h postprandial	91,56 ± 4,76 ^f	35,65 ± 4,02 ^h	32,55 ± 10,80 ^{k,l}	
	a : p=0.036 b : p=0.009 c : p=0.034 d : p=0.003 e : p=0.001 f : p=0.035	a : p=0.033 b : p=0.006 c : p=0.014 d : p=0.024 e : p=0.049 f : p=0.001 g : p=0.001 h : p=0.034 i : p=0.040	a : p=0.000 b : p=0.000 c : p=0.001 d : p=0.012 e : p=0.002 f : p=0.000 g : p=0.013 h : p=0.002 i : p=0.003 j : p=0.030 k : p=0.000 l : p=0.017	a : p=0.001 b : p=0.000 c : p=0.000 d : p=0.001 e : p=0.001 f : p=0.000 g : p=0.000 h : p=0.001 i : p=0.000

CALCEMIE CORRIGEE ET AIRE SOUS LA COURBE DE CALCEMIE CORRIGEE

Calcémie corrigée				Aire sous la courbe			
T1 _{0.007}	T3 _{0.002}	T6 _{0.022}		T1-T3 _{0.001}	T0-T3 _{0.004}	T3-T6 _{0.014}	T0-T6 _{0.012}
				GC>>L	GC>L		
GC>>MD	GC>>MD			GC>>MD	GC>MD	GC>MD	GC>MD
	PM>>MD	PM>>MD		PM>>MD	PM>MD	PM>>MD	PM>>MD
GC>PM					GC>PM		

Lait non différent de GC et PM

GC supérieur au lait

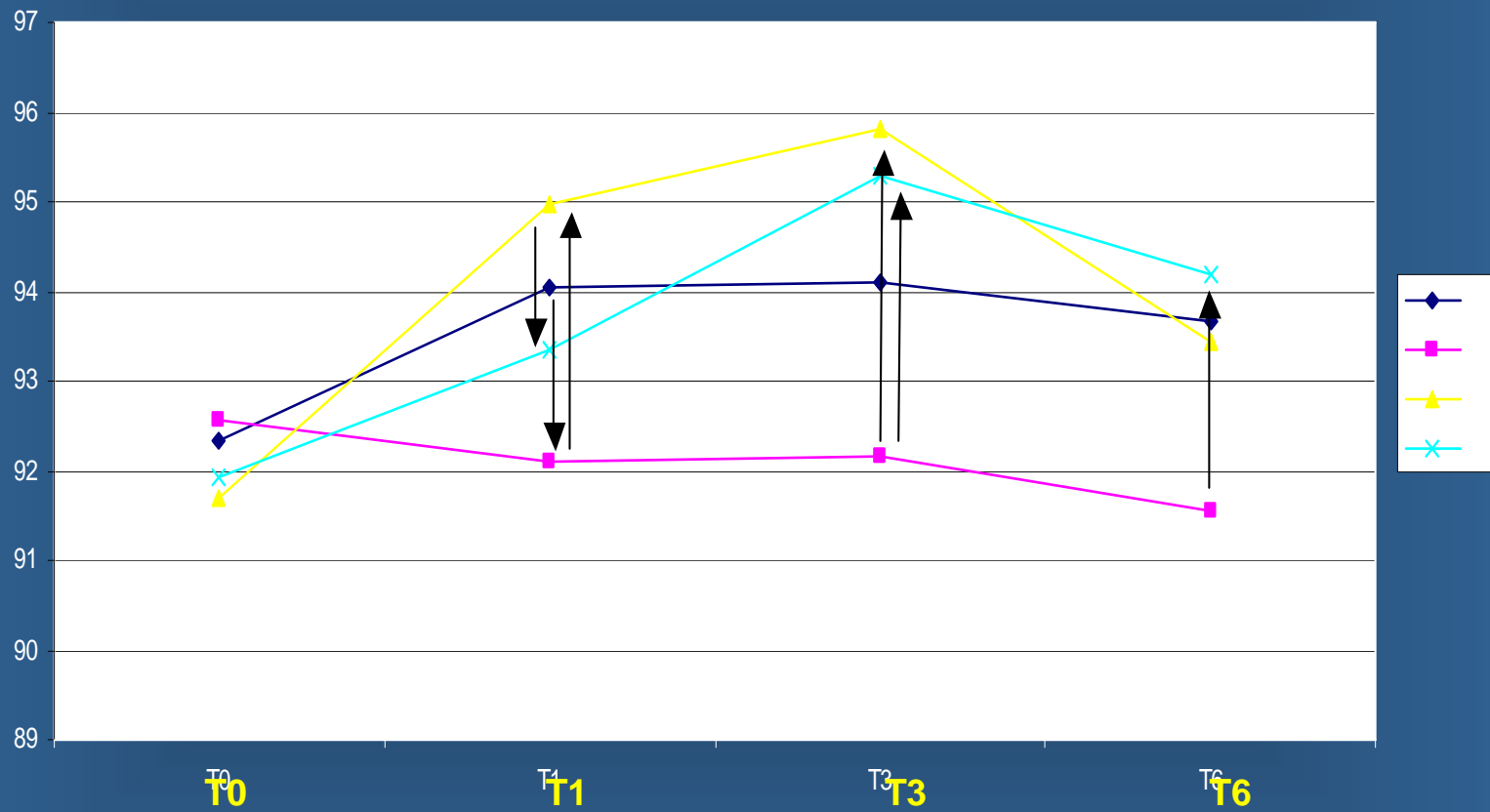
GC supérieur au placebo

PM supérieur au placebo

GC supérieur au PM

Lait non différent de PM

CALCEMIE CORRIGEE EN FONCTION DU TEMPS (variable sérique)



DESCRIPTION, COMMENTAIRES ET INTERPRETATION

Après ingestion, de T0 à T3, la calcémie corrigée augmente plus pour GC que pour MD, plus pour PM que pour MD et plus pour GC que pour PM. Puis la calcémie diminue tardivement (sous l'effet de l'inhibition de la PTH).

PM n'est différent du lait mais GC est supérieur au lait pour l'aire sous la courbe.

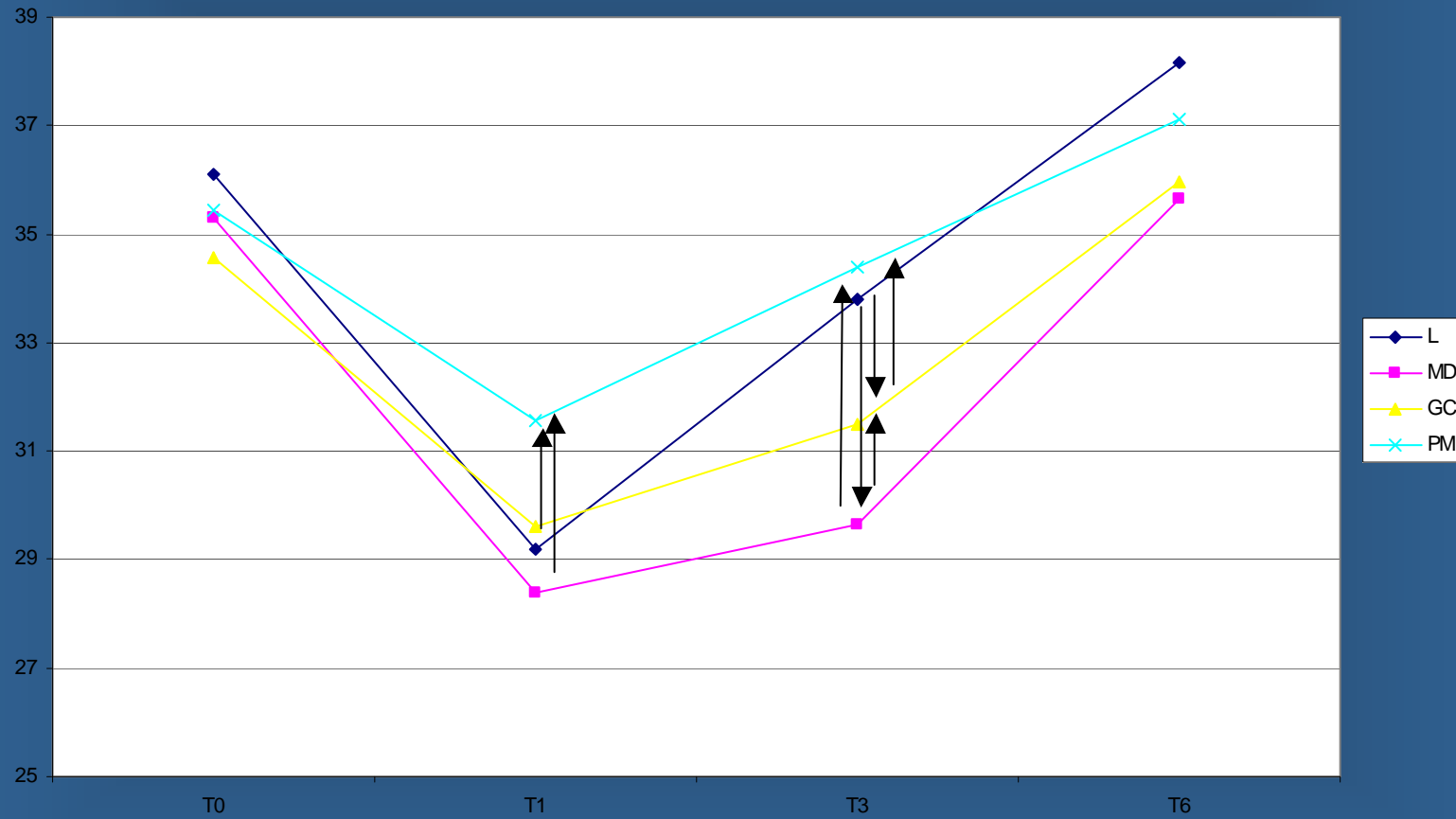
L'absorption du calcium marin est donc meilleure pour GC que pour le lait. L'absorption du calcium marin sous forme de PM n'est pas différente de celle du lait.

PHOSPHOREMIE ET AIRE SOUS LA COURBE DE LA PHOSPHOREMIE

Phosphorémie			Aire sous la courbe				
T1 0.035	T3 0.000	T6 NS	T0-T1 NS	T1-T3 0.008	T0-T3 0.033	T3-T6 0.001	T0-T6 0.05
PM>L						L>PM	L>PM
PM>>MD	PM>>MD						
	L>GC	(L>GC)					
	GC>MD			GC>>MD	GC>>MD	GC>>MD	GC>>MD
	PM>>GC			GC>>PM	GC>PM	GC>>PM	GC>>MD

Lait non différent de GC

Phosphorémie en fonction du temps



DESCRIPTION, COMMENTAIRES ET INTERPRETATION

De T0 à T1 la phosphorémie diminue dans tous les groupes, puis elle remonte de T1 à T6. A T6 il n'y a pas de différence globale entre les échantillons pour la phosphorémie mais il y a une différence à tous les temps pour l'aire.

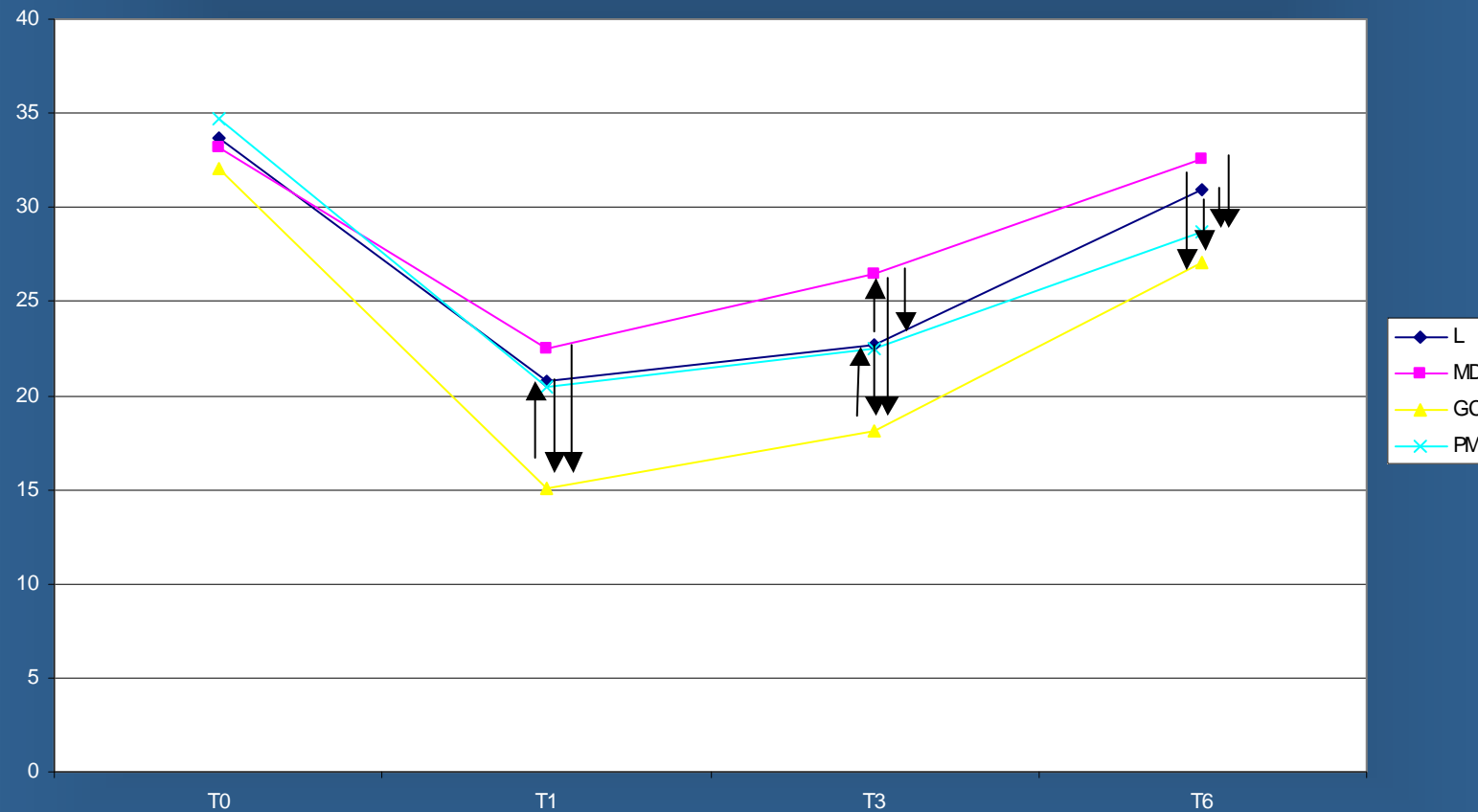
A T1 la phosphorémie diminue moins dans le groupe PM peut être du fait d'une teneur élevée en phosphore du PM contrairement au GC. L'aire sous la courbe est plus grande avec GC qu'avec MD ou PM, ce qui signifie que la phosphorémie baisse plus avec GC qu'avec PM.

La baisse initiale de la phosphorémie est sans doute due à la chélation du phosphore au niveau intestinal. La remontée tardive est due aux effets engendrés par la baisse de la PTH.

PTHi ET AIRE SOUS LA COURBE DE PTHi

PTHi			Aire sous la courbe				
T1 0.000	T3 0.000	T6 0.000	T0-T1 0.003	T1-T3 0.000	T0-T3 0.000	T3-T6 0.000	T0-T6 0.000
L>>GC	L>GC	L>>GC	L>>GC	L>>GC	L>>GC	L>>GC	L>>GC
MD>>GC	MD>>GC	MD>>GC	MD>>GC	MD>>GC	MD>>GC	MD>>GC	MD>>GC
PM>>GC	PM>>GC		PM>>GC	PM>>GC	PM>>GC	PM>>GC	PM>>GC
	MD>PM	MD>PM		MD>PM		MD>>PM	MD>>PM
		L>PM					

PTHi en fonction du temps (variable sérique)



DESCRIPTION, COMMENTAIRES ET INTERPRETATION

La PTH diminue dans tous les groupes de T0 à T1 puis augmente sans atteindre le niveau initial à T6.

La concentration de PTH est plus basse sous GC que sous lait (ou PM) et la remontée plus faible sous GC que sous lait (ou PM).

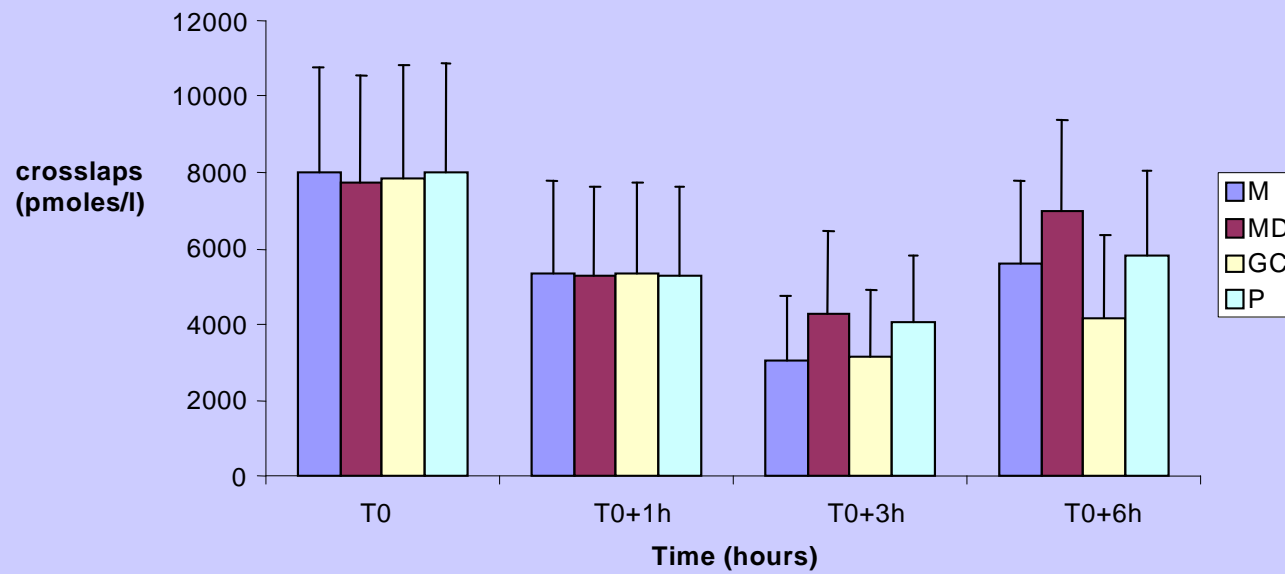
De ce fait l'aire sous la courbe est plus faible sous GC que sous lait ou PM. PM n'est pas différent du lait. Il y a donc une plus forte inhibition de la PTH sous GC du fait d'une élévation plus forte de la calcémie. Cette diminution de la PTH entraînera une réduction de la phosphaturie (et donc une élévation tardive de la phosphorémie) et une élévation de la calciurie (et donc la baisse tardive de la calcémie).

CROSS LAPS SERIQUES

T0	T1	T3 0.000	T6 0.000
		MD>>GC	MD>>GC
		PM>>GC	PM>>GC
		PM>>L	
			L>>GC
			MD>>PM

Figure 2

Concentrations de s-CTX dans le sérum pour les quatre produits [lait (M), Maltodextrine (MD), Glycollagène® (CG), Phoscalim® (P)]



DESCRIPTION, COMMENTAIRES ET INTERPRETATION

Les cross-laps ou C-télopeptide (S-CTX) sont des marqueurs de la résorption osseuse.

A T0 il n'y a pas de différence entre les 4 groupes.

Ensuite il existe une très forte diminution des cross-laps de T0 à T3 et une remontée de T3 à T6 sans atteindre le niveau initial.

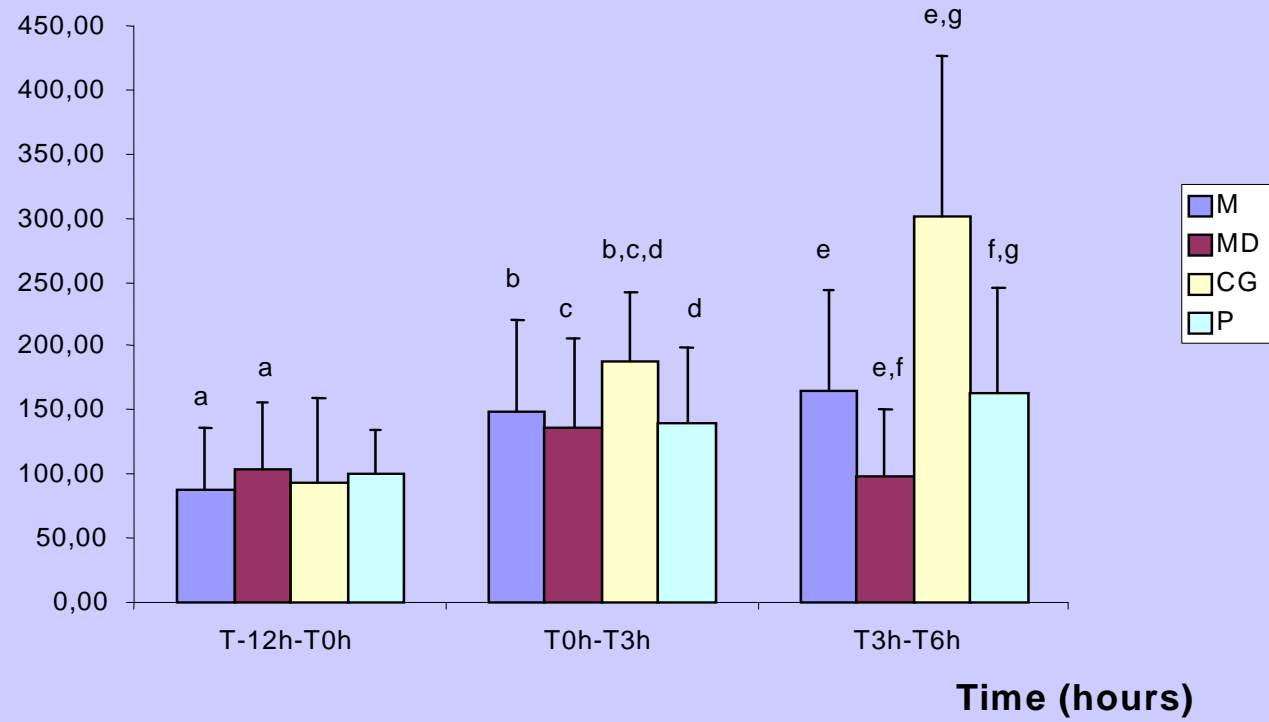
La baisse est plus importante pour GC que pour le lait (et PM) avec une moindre remontée pour GC que pour le lait (et PM).

A T3 la valeur est plus élevée pour PM que pour le lait mais il n'y a plus de différence à T6.

Cette diminution des cross-laps et donc de la résorption osseuse est consécutive à la l'inhibition de la PTH. C'est un effet connu, en aigu, de l'absorption de calcium. Cette diminution de la résorption osseuse est favorable pour la maintien de la minéralisation osseuse.

Figure 1

u Ca/creat.(mg/g)



CALCIURIE ET CALCIURIE/CREATININURIE

CALCIURIE			CALCIURIE/CREATININURIE		
T12 – T0	T0 - T3 _{0.005}	T3 - T6 _{0.000}	T12 – T0	T0-T3 _{0.000}	T3 – T6 _{0.000}
	GC>L	GC>L		GC>>L	GC>>L
	GC>MD	GC>>MD		GC>>MD	GC>>MD
	GC>>PM	GC>>PM		GC>>PM	GC>>PM
					PM>>MD

DESCRIPTION, COMMENTAIRES ET INTERPRETATION

La calciurie et la calciurie rapportée à la créatininurie donnent des résultats très complémentaires. Cette dernière mesure permet d'ajuster au volume urinaire excrété compte-tenu d'éventuelles variations de recueil.

C'est dans le groupe GC que la calciurie est la plus haute à T0 – T3 et à T3 – T6, comparativement au lait à PM et à MD, avec une très forte accentuation de la différence à T3 – T6.

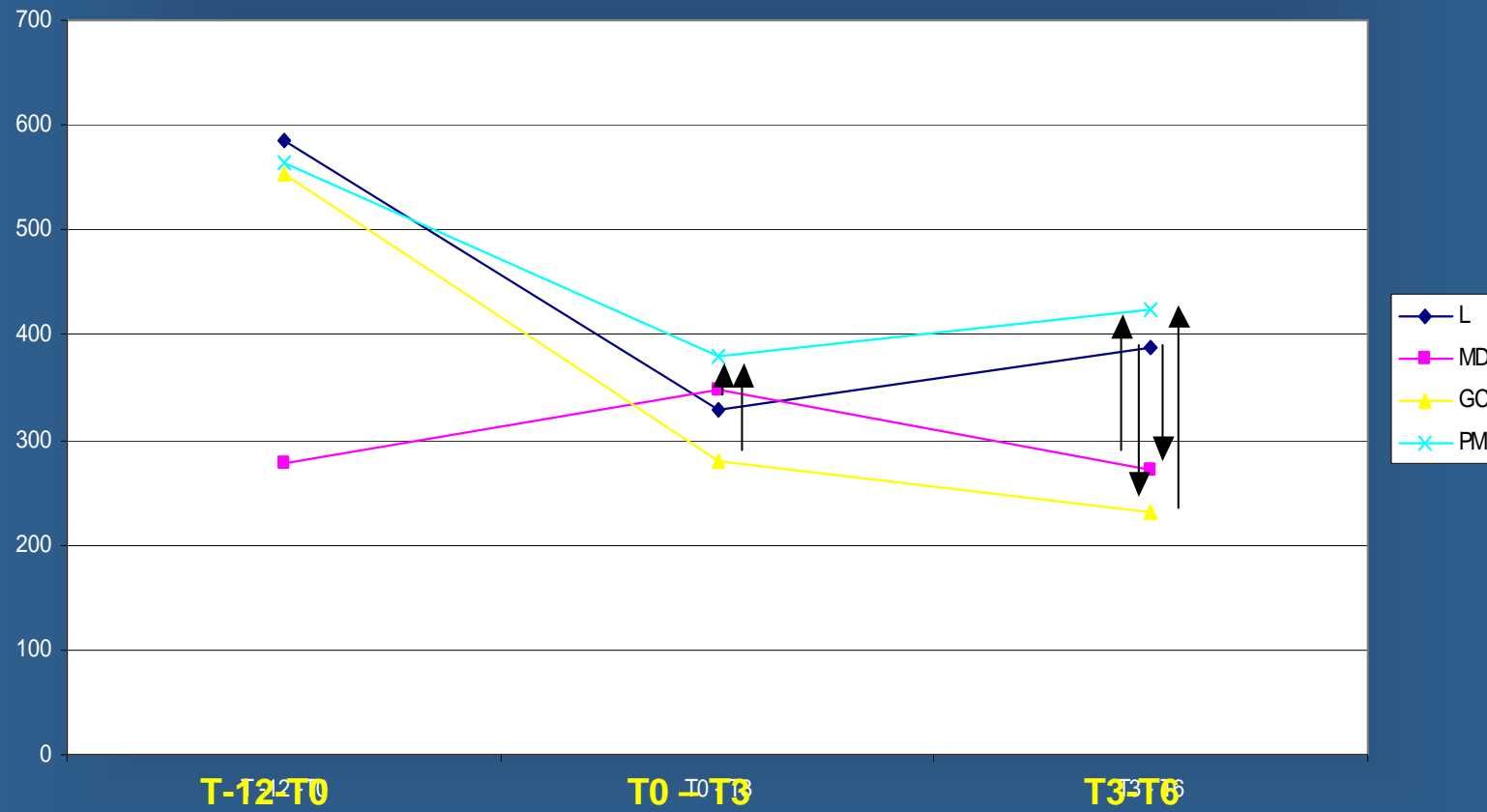
Ceci est lié d'une part à l'augmentation de la calcémie (absorption accrue) et à ensuite l'inhibition de la PTH (plus forte avec GC) qui entraîne donc une augmentation de la calciurie par diminution de la réabsorption du calcium au niveau du tubule rénal.

NB : *La créatininurie urinaire est identique entre les 4 groupes à chaque recueil urinaire.*

PHOSPHATURIE ET PHOSPHATURIE/CREATINURIE

PHOSPHATURIE			PHOSPHATURIE/CREATININURIE		
T12 – T0	T0 - T3 _{NS}	T3 - T6 _{0.024}	T12 – T0	T0-T3 _{0.029}	T3 – T6 _{0.001}
	(PM>GC)	PM>>GC		PM>>GC	PM>>GC
				PM>L	
		L>>GC			L>>GC
					PM>>MD

RAPPORT PHOSPHATURIE/CREATINURIE



DESCRIPTION, COMMENTAIRES ET INTERPRETATION

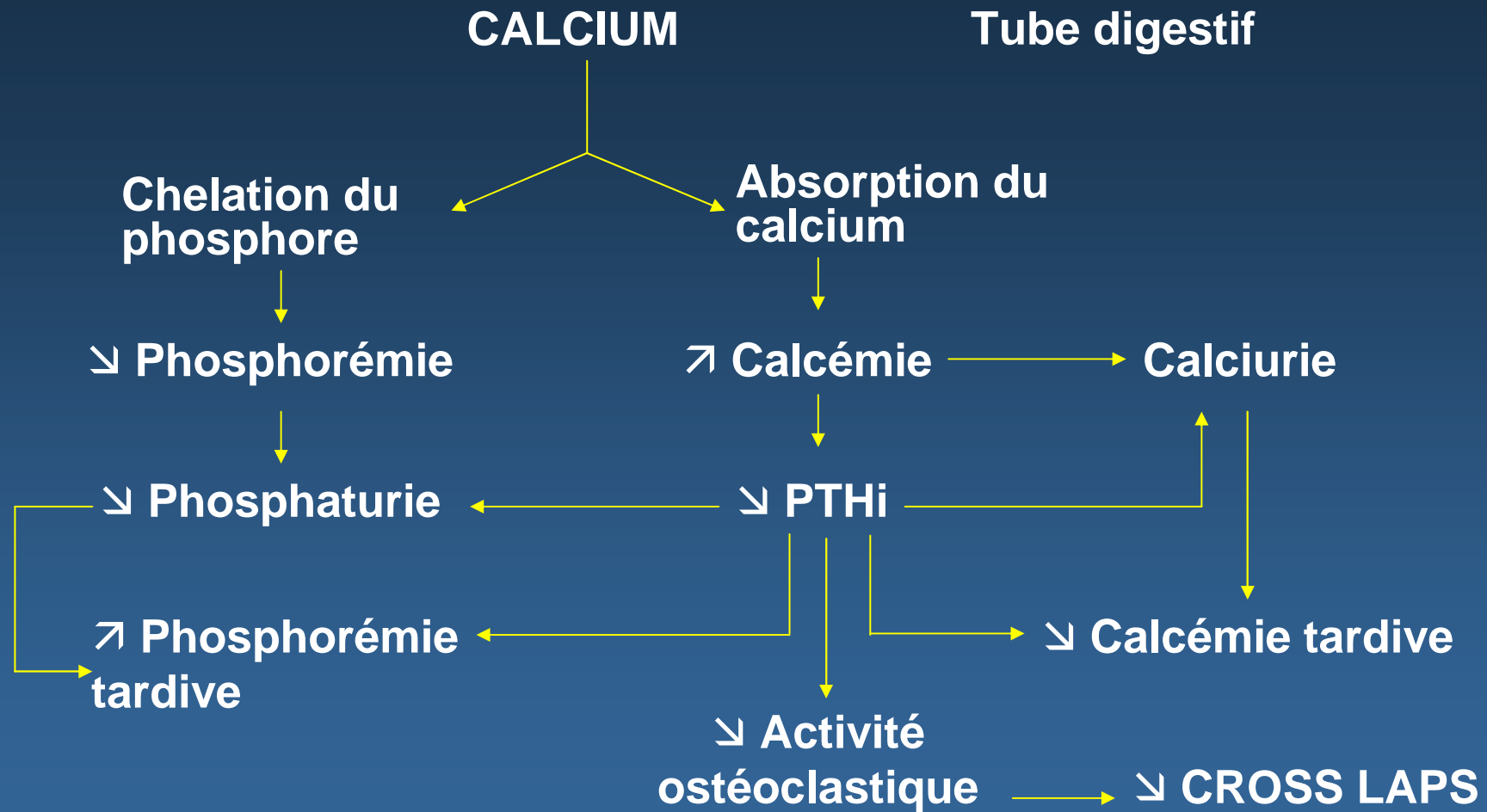
La phosphaturie ajustée sur la créatininurie donne des différences plus importantes (d'autant qu'à T0 – T3 il n'y a pas de différence globale entre les échantillons pour la phosphaturie).

La phosphaturie est beaucoup plus basse pour GC que pour le lait à T3 – T6 et que pour PM à T0 – T3 et T3 – T6.

La phosphaturie est plus élevée pour PM que pour le lait à T0 – T3 et que pour GC à T3 – T6. Ceci est cohérent avec le fait que la phosphorémie diminue moins dans le groupe PM (peut être pas moindre chélation du phosphore et/ou teneur plus élevée en phosphore du PM) la diminution de la phosphaturie est dans la première phase liée à la baisse de la phosphorémie. Dans la deuxième période la plus forte baisse de la phosphaturie sous GC est liée à la plus forte inhibition de la PTH.

DISCUSSION

EFFET D'UNE CHARGE ORALE DE CALCIUM SUR LE METABOLISME CALCIQUE.
INTERPRETATION



APPLICATIONS

INCORPORATION DE PHOSCALIM DANS DES INGREDIENTS ET DES ALIMENTS

→ ALLEGATIONS

→ INDICATIONS :

- SOURCE DE CALCIUM BIODISPONIBLE EN CAS D'APPORT ALIMENTAIRE INSUFFISANT (INTOLERANCE AU LAIT OU AU LACTOSE – ALLERGIE AUX PROTEINES DU LAIT DE VACHE)
- PREVENTION PERTE OSSEUSE



CONCLUSION (1)

Les résultats observés sont conformes aux données de la littérature en ce qui concerne la dynamique du bilan phosphocalcique après ingestion d'un produit laitier. Le calcium des ingrédients marins PM et GC a une excellente biodisponibilité avec une élévation de la calcémie et une aire sous la courbe de la calcémie témoignant d'une absorption aussi bonne que le lait (GC). Ceci se traduit par une inhibition de la PTH aussi forte que pour le calcium du lait (PM) ou plus forte que pour le calcium du lait (CG). Cette inhibition explique en partie à côté de l'évolution initiale de la calcémie et de la phosphorémie les variations de la calciurie et de la phosphaturie, dans une perspective dynamique. Elle est aussi responsable de l'inhibition (en aigu) de la résorption osseuse dont le marqueur est représenté par les cross-laps. Ceux-ci diminuent plus avec le GC qu'avec le lait. Elle contribue sans doute à expliquer l'effet ostéoprotecteur sur la minéralisation osseuse d'un apport calcique élevé, malgré une calciurie à la fois témoin de l'hypercalcémie et de la diminution de la PTH qui s'en suit.

CONCLUSION (2)

En conclusion ces deux sources de calcium marin ont une bonne biodisponibilité. Ils entraînent une augmentation de la calcémie de la calciurie et une diminution de la PTH et du SCTX aussi bonne ou meilleure que le lait.

Ils pourraient être des compléments alimentaires pouvant contribuer à la protection de l'os chez des sujets ne pouvant ou ne voulant pas ingérer de calcium laitier.

Néanmoins des études sur le long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats à court terme.

