

MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET REMODELAGE OSSEUX

PLAN

1. Introduction
2. Composition de l'os
3. Métabolisme P-Ca
4. Remodelage osseux
5. pathologies

Introduction

L'os n'est pas un tissu inerte

Il est en perpétuel remaniement

Deux phénomènes clés :

—Phénomène de construction osseuse «Formation»

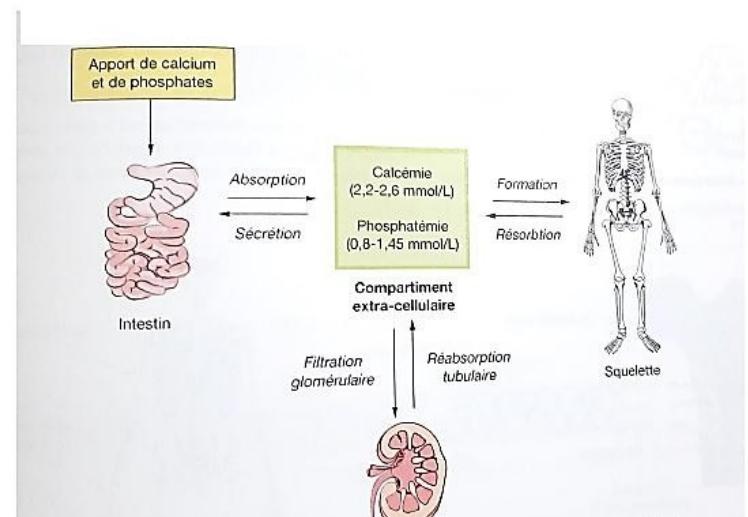
—phénomène de destruction «Résorption».

3 rôles principales:

Rôle mécanique

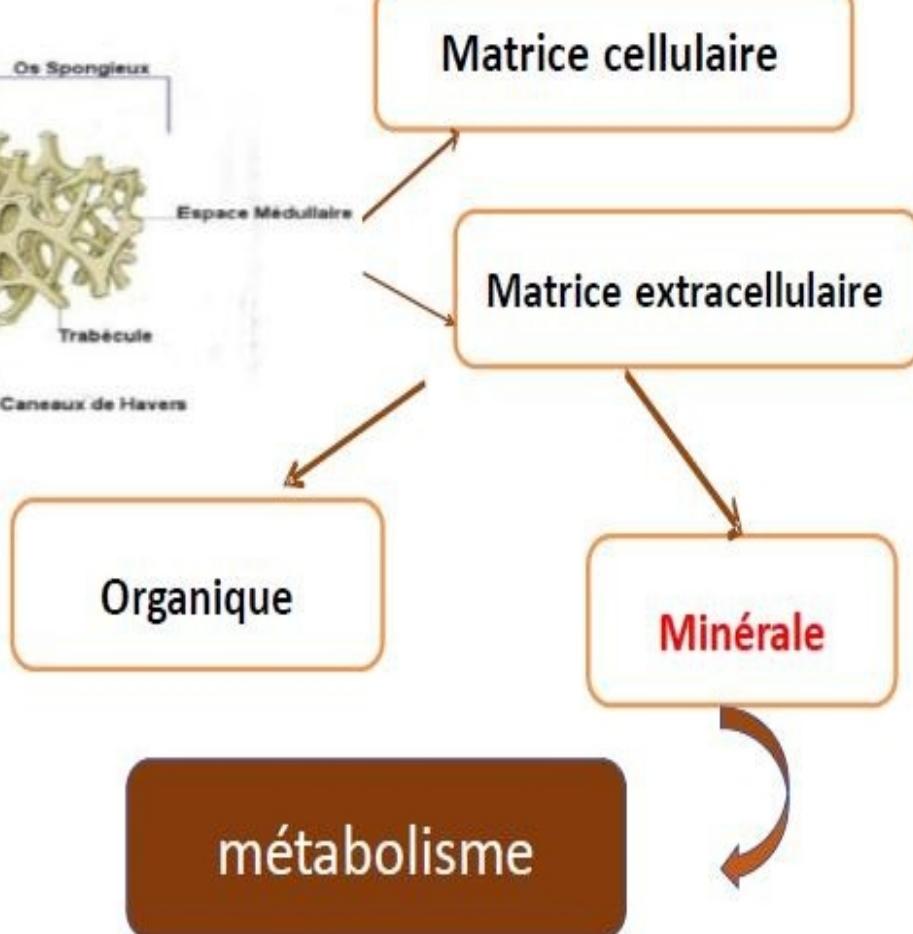
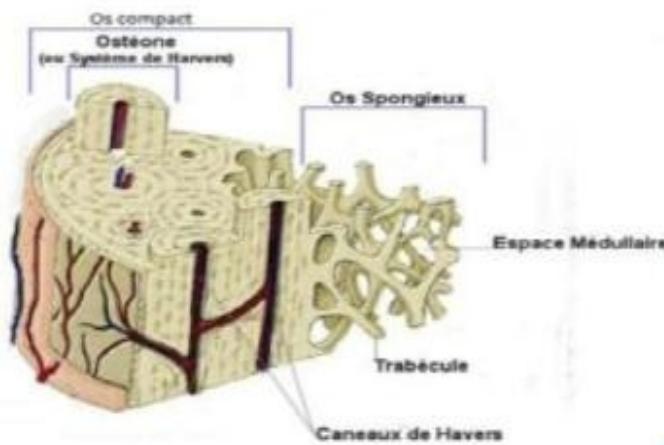
Rôle hématologique

Rôle métabolique

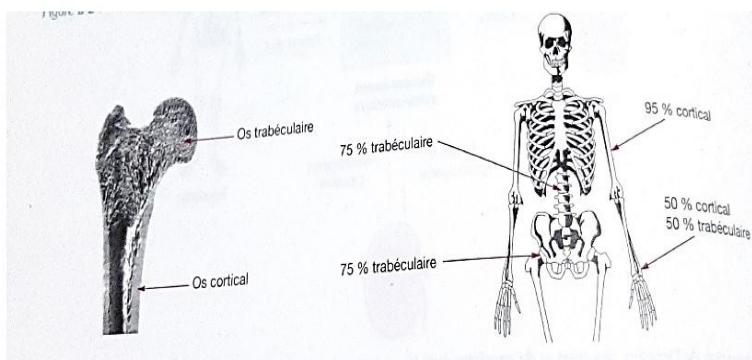


Contrôle métabolique du métabolisme phosphocalcique

Composition de l'os Rappel histologique



Os cortical et os trabéculaire



Matrice extracellulaire

Matériel organique : • Fibres de collagène type I

30%

- Ostéoïde:
 - Glycanes
 - Glycoprotéines

Matériel minérale:

70%

- Hydroxyapatite
 - Carbonate
 - Fluorure
 - Mg, Na, Pb, S

Tissu conjonctif calcifié formé d'une matrice protéique (tissu ostéoïde) contenant des cristaux de phosphate de calcium (d'hydroxyapatite).

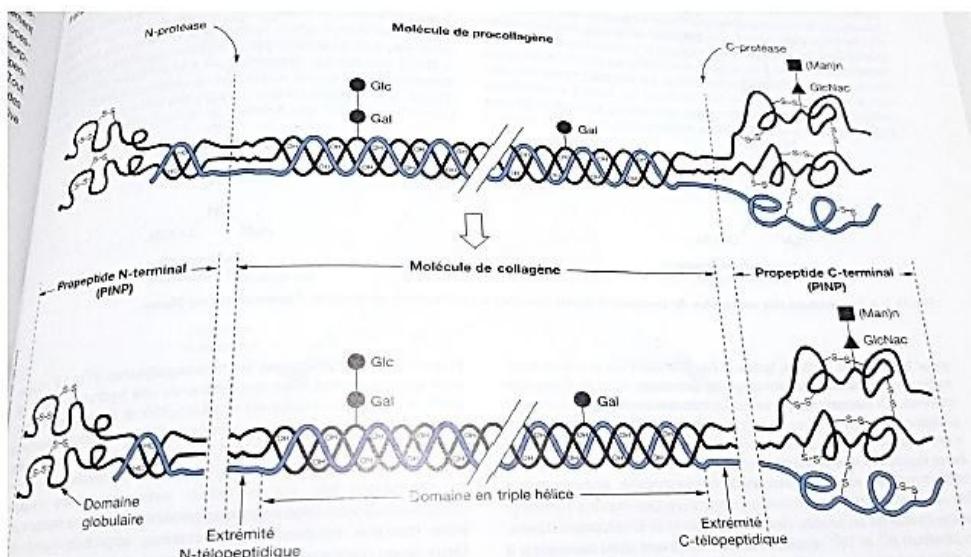
Matrice protéique

Le tissu ostéoïde est constitué:

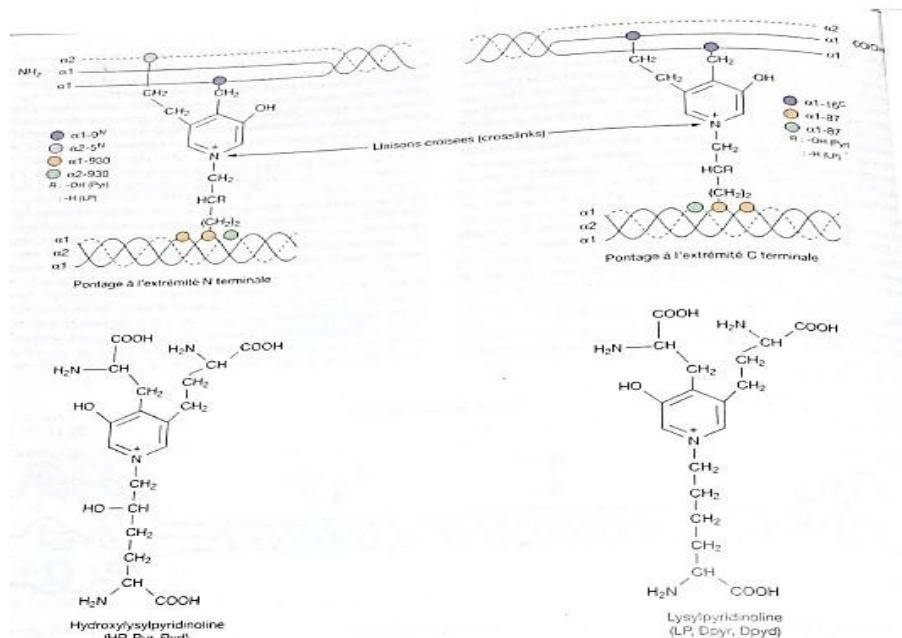
- D'une protéine fibreuse, le collagène de type I 90% disposée en réseau au sein de la substance fondamentale.
- Et les 10% restant de collagène mineur et de protéines non collagénique: l'ostéocalcine et l'ostéonectine.

Le collagène

- Glycoprotéine fibreuse formant une triple hélice (2 chaînes α_1 et une chaîne α_2)
- Riche en proline et hydroxyproline. (Gly-X-Y)



Formation des molécules de pontage (liaisons croisées du collagène) permettant l'association en fibre



Substance Fondamentale

- Comportant trois types de macromolécules

Les protéoglycans .

Les glycosaminoglycans (dont l'acide hyaluronique)

Les glycoprotéines.

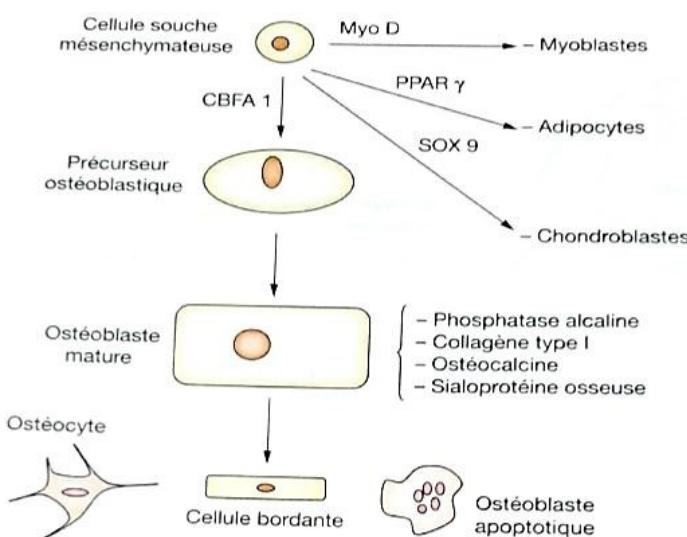
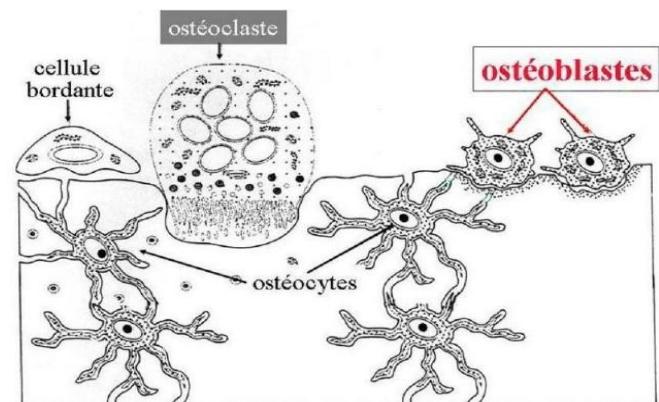
- Roles :

- l'échange de nutriments
- La circulation des substances de signalisation cellulaire (hormones, neurotransmetteurs, cytokines et facteurs de croissance)
- La circulation des cellules immunitaires
- La protection contre les chocs et les compactions que pourraient subir les organes

Matrice minérale

Constituée par de petits cristaux hexagonaux disposés sur les fibres de collagène.

Le calcium s'y trouve pour une grande part sous forme d'**hydroxyapatite** ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$) et un peu sous forme de **carbonate apatite** ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaCO}_3$).

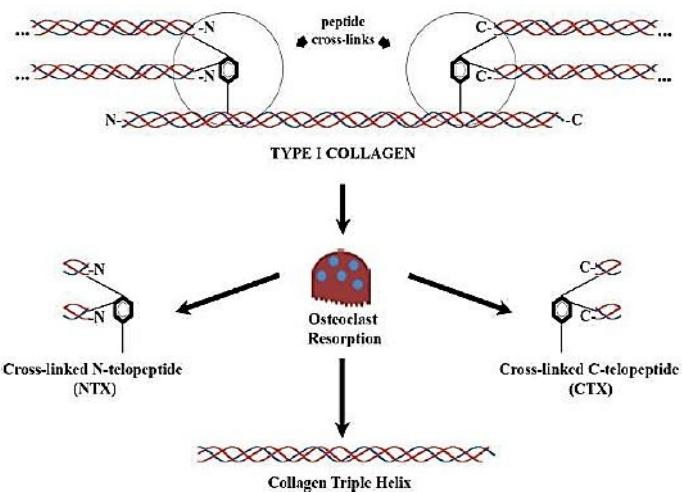
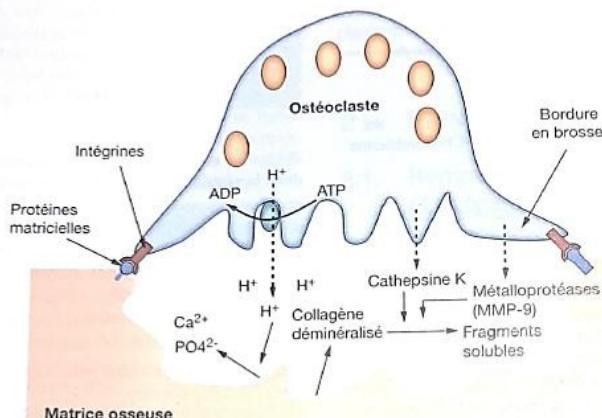


- Les **ostéoblastes** sont responsables de l'**édification du tissu osseux et sa minéralisation (Phosphatase alcaline)**,
- Elles **synthétisent** le collagène, l'ostéocalcine, l'ostéonectine
- Répondent aux hormones **PTH, Calcitriol, l'oestrogène, la GH...**
- Elles se transforment à la fin en **Ostéocytes**.

- Les **ostéocytes** sont des cellules emprisonnées entre les lamelles osseuses.
- Elles **interviennent dans la mobilisation rapide du calcium**.
- Elles sont en relation avec les cristaux d'hydrates de calcium.
- Elles semblent intervenir activement dans la **régulation de la calcémie (en réponse à la PTH)**.

- Les **ostéoclastes** sont des cellules géantes pluri nucléées naissant de la fusion des macrophages.
- Elles sont responsables de la **résorption osseuse**,
- Elles **secrètent des enzymes protéolytiques et acidifie le tissu osseux**,
- Capables de solubiliser les **cristaux d'hydroxyapatite** et hydrolysent **le collagène**.

Les ostéoclastes



Métabolisme P-Ca

Le métabolisme du calcium et du phosphore sont étroitement liés

La régulation phosphocalcique fait intervenir principalement

3 facteurs : **PTH, Vit D, Calcitonine**

Ces hormones agissent principalement au niveau de 3 site : **l'intestin, le rein et l'os.**

METABOLISME DU CALCIUM

1-Rôle du calcium

Sous forme de **sels complexes** = squelette.

Sous forme **ionisée Ca²⁺**, il a des actions métaboliques nombreuses : neuromusculaires, enzymologique, signalisation

2-Distribution du calcium dans l'organisme

- ✓ Le squelette : 99%
- ✓ La cellule : RE et les mitochondries
- ✓ Le plasma : **La concentration plasmatique est de 84 à 105 mg/l (2,10 à 2,62 mmol/l).**

Une fraction **NON diffusible** liée aux protéines de 45% Une fraction **diffusible**, ultrafiltrable de **55% ionisée**

+ des sels de carbonate, citrate, phosphate (5%)

Seule la fraction ionisée est active:

(PH 7,4 : 1,12-1,23mmol/l)

METABOLISME DES PHOSPHATES

1-Rôles des phosphates :

Structure de l'os, Transfert d'énergie, Systèmes tampons

2-Répartition :

- Squelette: cristaux d'hydroxyapatite
- Les tissus mous : 15% restants (muscle, foie...). Ils sont sous forme organiques, phospholipides, phosphoprotéines, acides nucléiques, dérivés du glucose (2,3diphosphoglycérate), ATP, ADP.
- Le plasma : A pH physiologique, HPO₄²⁻ (80%), H₂PO₄¹⁻ (20%) et PO₄³⁻ (traces).
- **La phosphatémie : 25-45 mg/l (0.8-1.5 mmol / l) chez l'adulte et 40-70 mg/l (1.3-2.3 mmol / l) chez l'enfant**

3-Absorption du calcium

L'ingestion à lieu au niveau du **duodénum** et du **jejunum**.

- Absorption favorisée

Les besoins quotidiens élevés (la croissance, la grossesse et l'allaitement), l'acidité, **la vitamine D**, **la PTH** (indirectement) et **les stéroïdes sexuels**.

- Absorption inhibée par

L'alimentation riche en graisse, **le pH alcalin**, le régime riche en phosphate; l'oxalate (épinard, groseille)

Les troubles digestifs : diarrhée et déficit en sels biliaires

4-Elimination du calcium

- Intestinale : 500 à 800mg / j provenant du calcium ingéré, ou provenant des sécrétions intestinales.

• Urinaire : 150 à 300 mg / j

- Il y a filtration glomérulaire mais une réabsorption tubulaire du calcium avec une élimination de 1 à 3%

- **Le rein** régule de façon importante et rapide les besoins de l'organisme en calcium, et de façon précise.

3- Absorption :

Au niveau de l'intestin moyen, selon un transport actif **Vitamine D** dépendant activée indirectement par la GH.

4- Elimination des phosphates :

Intestinale : (30) favorisée par la présence de calcium, les anti-acides et inhibée par une hormone (FGF 23).

Urinaria : 500-1500 mg/j. Sous contrôle de la **PTH**, la **GH** et la calcémie.

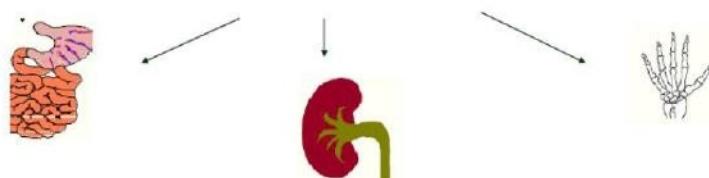
filtration glomérulaire puis **réabsorption tubulaire** qui dépendante du régime alimentaire mais aussi d'une régulation hormonale (FGF 23)

REGULATION

Le calcium plasmatique et plus précisément sa fraction ionisée doit être maintenue Dans des limites très étroites

Régulation hormonale +++

3 sites de régulation et 3 hormones
PTH calcitonine Vit D



1-La parathormone (PTH) :

- Synthétisée par les glandes parathyroïdes.
- Une chaîne polypeptidique de 84 acides aminés.
- La PTH est synthétisée sous forme de préprohormone de 115 acides aminés, puis hydrolysée en prohormone de 90 acides aminés.
- Rapidement métabolisée dans le foie et le rein par clivage de la séquence 33-37.

- Les méthodes de dosage dosent la PTH 1-84.
La concentration plasmatique est de 10 à 65 µg /ml

• Sécrétion et régulation :

- L'hypocalcémie stimule la synthèse et la sécrétion.
- L'hypercalcémie freine la synthèse et la sécrétion, il s'agit d'une régulation rapide qui se fait par la fixation du calcium au niveau du récepteur membranaire de la cellule de la parathyroïde, ce qui entraîne l'inhibition de la libération de la PTH.

• Effets physiologiques de la PTH :

**Hormone hypercalcémianta
hypophosphatémianta.**

- Elle libère le calcium de façon rapide (au niveau des ostéocytes). Elle augmente la résorption par les ostéoclastes.

- Elle augmente le pool des ostéoclastes.



- La PTH augmente la phosphaturie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des phosphates.
- Elle augmente la réabsorption distale du calcium, mais du fait l'hypercalcémie provoquée, il y a dépassement du seuil rénal d'absorption du calcium ; il s'en suit une hypercalciurie.
- Augmente l'activité des 1α hydroxylase.



- Elle刺激 la sécrétion de gastrine par les cellules δ du pancréas qui stimulate l'acidité gastrique (ulcère en cas d'hyperparathyroïdie).



2-La vitamine D

cholécalciférol est d'origine :

- alimentaire

- endogène (surtout): produit au niveau de la **peau** grâce aux UV.

Au niveau du **foie** la D3 se transforme en 25OHD3 qui est transformée au niveau du **rein** en 1α , 25 di OH cholécalciférol (**calcitriol**) actif,

Besoin environ 400UI /j (plus élevées pour la femme enceinte et durant la lactation et chez les sujets âgés).

- **Effets physiologiques :**

- La vitamine D augmente l'absorption digestive du calcium, la mobilisation du calcium osseux en synergie avec la PTH et augmente l'absorption tubulaire à dose physiologique (**hypercalémiant**).
- Elle a une action hyperphosphatémiant avec augmentation de l'absorption intestinale des phosphates.

- **Effets physiologiques :**

Favoriser la minéralisation osseuse

- Enfin, la vitamine D exerce un **rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes**, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie

3-La calcitonine :

- Synthétisée par les cellules parafolliculaires ou cellules C de la glande thyroïde.
- Le stimulus de la sécrétion est l'**hypercalcémie**.

4- L'ostéocalcine:

rôle n'est pas bien élucidé.

Elle **participerait** à la régulation de la minéralisation, à la maturation des ostéoblastes, ainsi qu'à l'activation et le recrutement des ostéoclastes.

5- Autres:

- GH
- Hormones sexuelles
- T3 et T4
- Glucocorticoïdes : Ils diminuent l'absorption intestinale du calcium, augmentent la résorption osseuse et diminuent la formation osseuse.
- FGF-23 : hormone hypophosphorémiant

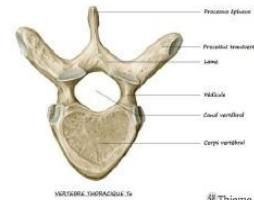
Remodelage osseux

- C'est un **cycle permanent** de formation et de destruction de l'os qui fait intervenir **deux types de cellules** :
 - **les ostéoclastes** qui vont d'abord détruire l'os anciennement formé
 - et **les ostéoblastes** qui eux vont intervenir pour reconstruire un nouvel os.
- Ces deux phénomènes sont couplés dans le temps et l'espace définissent une **unité de remodelage osseux**.

- Dans l'os spongieux, le taux de renouvellement est de 25% par an.
- Il est plus lent dans l'os cortical, de l'ordre de 3 à 4% par an



Os cortical
Majoritaire dans la diaphyse des os longs
Ex: le fémur



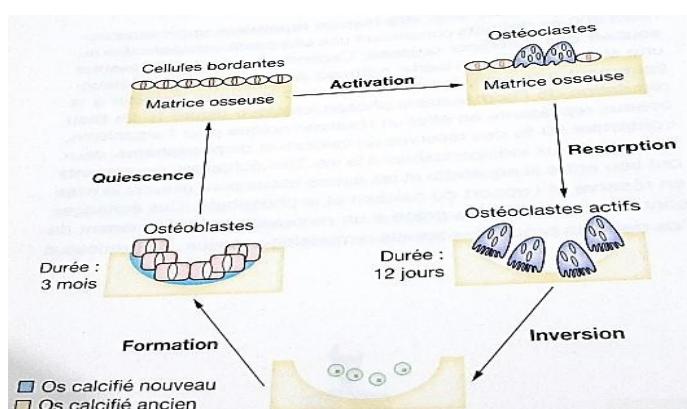
Os trabéculaire = spongieux
Majoritaire dans les vertèbres
Ex: la vertèbre T6

28

3 Phases :

1. **Phase de résorption** : les ostéoclastes arrivent et creusent de véritables « trous » appelés lacunes dans l'os.
2. **Phase de formation** : arrivent les ostéoblastes au fond des lacunes creusées précédemment. Et combler avec des protéines les trous formés.
3. **Phase de minéralisation** : c'est sur ce tissu osseux et jeune appelé tissu ostéoïde que le calcium va venir se fixer.

5 étapes



Régulation

Régulation par :

1. Hormones systémiques

2. Facteurs locaux : actions sur ostéoclastes et ostéoblastes.

□ Le système RANK/RANK-L/OPG :

- Les ostéoblastes sont nécessaires à la différenciation des ostéoclastes.
- Le système RANK/RANK-L/OPG, médiateur de cette communication intercellulaire entre ostéoblastes et ostéoclastes, exerce un rôle fondamental dans le contrôle de l'ostéoclastogenèse.
- La plupart des **hormones et cytokines** modulant la résorption osseuse, agissent au moins en partie à travers cette voie.

Régulation par des facteurs locaux :

1 - Résorption osseuse ostéoclastique

- ✓ Cytokines – Facteurs de croissances – Interleukine
Prolifération de précurseurs des ostéoclastes

2 - Formation osseuse ostéoblastique

- ✓ TGF (Transforming Growth Factor)
Différenciation des ostéoblastes

Apoptose des ostéoclastes

➤ **RANK-L** [ligand du récepteur activateur de NF-kb (RANK)] est une protéine transmembranaire qui appartient à la super-famille du récepteur du "Tumor Necrosis Factor" (TNF).

- RANK-L est fortement exprimé par les ostéoblastes sous l'effet de :

- la **1,25 dihydroxyvitamine D3**
- la **prostaglandine E2 (PGE2)**

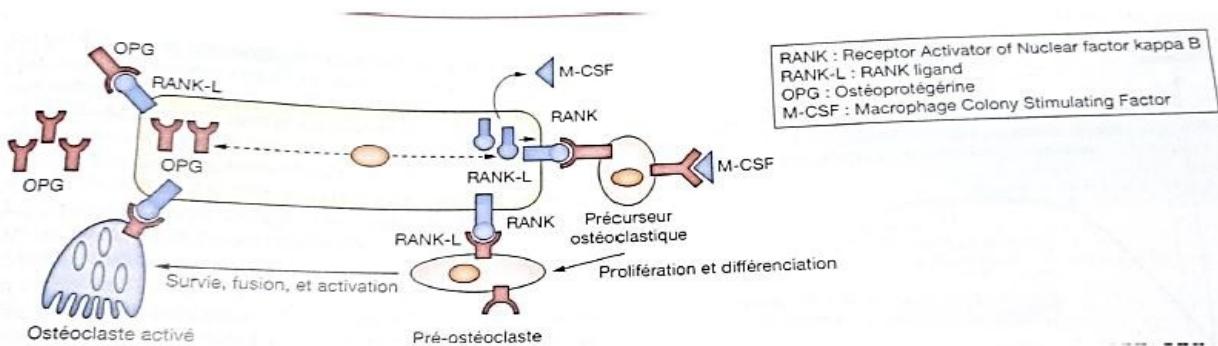
➤ **RANK** : récepteur du RANK-L est aussi une protéine transmembranaire exprimé à la surface des pré-ostéoclastes et des ostéoclastes matures.

• **La fixation de RANK sur RANK-L entraîne :**

- Différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes matures.
- Stimulation de l'activité des ostéoclastes matures

➤ **OPG : l'ostéoprotégérine : (Ostéoblastes)**

- Protéine de la superfamille des récepteurs du TNF.
- Fonctionne comme **récepteur "piège"** pour le RANK-L.
 - Empêche la fixation de RANKL au récepteur RANK
 - Inhibe la différenciation et l'activité des ostéoclastes.



Les marqueurs du remodelage osseux

Le remodelage osseux peut être évalué de manière simple et non invasive par différents paramètres biologiques

Marqueurs de formation osseuse

- La phosphatase alcaline
- L'ostéocalcine
- les propeptides PICP, PINP

Marqueurs de résorption osseuse

- Ca urinaire
- Hydroxyproline
- CTX et NTX
- Pyridinoline et desoxypyridinoline
- Phosphatase acide tartrate résistante

Pathologies liées au remodelage osseux

Ostéomalacie

- **Ostéoporose** : maladie systémique du squelette caractérisée par une **diminution de la masse osseuse** associée à une **modification de l'architecture osseuse** conduisant à un risque de fractures accru
- Il s'agit d'une affection très fréquente qui touche **30 % des femmes** et **10 % des hommes**. Elle concerne, le plus souvent des sujets de plus de **60 ans**.
- **Mécanisme** : Déséquilibre entre l'activité ostéoclastique et l'activité ostéoblastique.

Ostéoporose

Ostéomalacie (rachitisme adulte)

- Défaut de minéralisation du tissu pré-osseux nouvellement formé (tissu ostéoïde) du à une carence en vitamine D.
 - « Os mou »
- **Etiologies :**
 - Carence vitaminique D (cause la plus fréquente)
 - Trouble du métabolisme de la vitamine D (hépatique, digestif, rénal)
 - Fuite rénale de phosphates qui peut être acquise ou héréditaire (tubulopathies)

marqueur biochimique = efficacité thérapeutique

Principales maladies osseuses

- Ostéoporoses
- Ostéomalacie
- Maladie de Paget
- Métastase
- Hyperparathyroïdie
- Intoxication à la vitamine D