

---

# Aspect biochimiques du remodelage osseux

Dr. BENZAAD.S

## Objectifs du cours :

- Décrire le métabolisme phosphocalcique
- Décrire le tissu osseux : structure et fonctions
- Préciser les marqueurs biologiques du remodelage osseux
- Décrire à l'aide d'un schéma les inter-relations entre RANK, RANKL et OPG qui interviennent dans le processus du remodelage osseux

## I. Introduction

## Aspect biochimiques du remodelage osseux

Le calcium et les phosphates forment ensemble les cristaux d'hydroxyapatite ( $\text{Ca}(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ ) ; déposés sur la matrice du collagène, assurent la texture du tissu osseux.

Le calcium et les phosphates jouent un rôle très important dans le fonctionnement cellulaire en intervenant entre autre comme second messenger intracellulaire, ainsi que dans la régulation de l'activité de nombreuses enzymes (Ca) mais aussi en jouant le rôle de tampon (phosphate).

La régulation phosphocalcique fait intervenir plusieurs hormones : parathormone, vitamine D, calcitonine... Ces hormones agissent aux niveaux de l'intestin, le rein et l'os.

Le remodelage osseux est un processus complexe faisant intervenir des cellules d'origines diverses, une matrice extracellulaire calcifiée et une multitude de facteurs de régulation agissant tant au niveau tissulaire que cellulaire.

### II-Métabolisme du calcium

#### II.1.Rôle du calcium

Sous forme de sels complexes, le calcium est l'un des principaux constituants du squelette.

Sous forme ionisée  $\text{Ca}^{2+}$ , il a des actions métaboliques nombreuses :

- neuromusculaires
  - contrôle de l'excitabilité
  - libération de neurotransmetteurs
  - initiation de la contraction musculaire.
  
- enzymologiques
  - cofacteur de nombreux enzymes
  - cofacteur de la coagulation
  
- signalisation
  - second messenger intracellulaire

#### II.2.Distribution du calcium dans l'organisme

##### Le squelette :

Il comprend 99% du calcium de l'organisme, environ 1200 g pour un adulte de 70kg.

Le renouvellement de la masse est de 18% par an. Il y a un échange continu entre l'os et le plasma.

##### La cellule :

Le calcium se trouve dans le réticulum endoplasmique et les mitochondries (rôle cité plus haut)

##### Le plasma :

La concentration plasmatique est de 84 à 105 mg/l (2,10 à 2,62 mmol/l). Cette valeur dépend de la Méthode de dosage utilisée. Ce dosage étant difficile, l'intervalle est probablement plus étroit.

On retrouve : - une fraction non diffusible liée aux protéines de 45% (forme de réserve : albumine 30%, globulines 10%)

-une fraction diffusible, ultrafiltrable de 55% (**ionisée** de sels de carbonate, citrate, phosphate : 5%)

#### II.3.Absorption du calcium

##### Les besoins :

Ce cation est apporté par l'alimentation (laitage, fruits, légumes.) Les besoins en calcium varient en fonction de l'âge : chez l'adulte jeune : 800mg/j ; Enfant et adolescent : 1500 mg/j

Femme ménopausée et homme âgé (besoins importants ... car ostéoporose).

##### L'absorption :

## Aspect biochimiques du remodelage osseux

Elle est liée aux besoins : le coefficient d'absorption varie entre 25 et 60% de la quantité ingérée. L'ingestion a lieu au niveau du duodénum (milieu acide qui solubilise les sels de calcium) et par le jéjunum.

Le flux de calcium se fait dans les deux sens : absorption et sécrétion.

Il y a : - la voie paracellulaire : le calcium diffuse entre les cellules en suivant le sens du glucose et l'eau. C'est un mouvement passif qui va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.

- la voie transcellulaire par transport actif :

Cette absorption se fait en 3 étapes :

Au niveau de la bordure en brosse, le processus de transport actif : un canal calcique en relation avec l'ATPase Ca- dépendante.

Le transport intracellulaire se fait par la calcium binding protein (calbindine).

La sortie du calcium vers le sang se fait par le pôle basal par un mécanisme de transport actif grâce à l'ATPase Na/Ca dépendante.

### II.4.Élimination 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, une réabsorption tubulaire de 50 à 60% par le tube contourné proximal, 20 à 25% par l'anse ascendante de Henlé et de 10% par les tubules distaux.

La PTH stimule la réabsorption du calcium ainsi que la vitamine D à dose physiologique.

## III- Métabolisme des phosphates

### III.1.Rôle et répartition :

#### Répartition :

- Squelette :

Les phosphates forment avec le calcium les cristaux d'hydroxyapatite (85% des phosphates de l'organisme).

- Les tissus mous :

Les phosphates représentent les 15% restants (muscle, foie...). Ils sont sous forme organiques, phospholipides, phosphoprotéines, acides nucléiques ainsi que les dérivés du glucose comme le 2,3diphosphoglycérate, ATP, ADP qui représentent une forme de stockage et de libération de l'énergie lors de réactions enzymatiques.

- Le plasma :

A pH physiologique, les phosphates se présentent sous forme de phosphates ionisées divalente :  $\text{HPO}_4^{2-}$  (80%), monovalente :  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  (20%) et trivalente :  $\text{PO}_4^{3-}$  (traces).

La concentration des phosphates est de 1-2 mmol/l.

La phosphatémie exprimée en mg de phosphore est de : 25-45 mg/l (0.8-1.5 mmol / l) adulte  
40-70 mg/l (1.3-2.3 mmol / l) enfant

NB : Le résultat est exprimé en mg de phosphore minéral/l (au lieu des phosphates).

Rôles des phosphates : Ils sont multiples, le phosphore participe dans la :

- Structure de l'os.
- Transfert de l'énergie.
- Systèmes tampons cellulaires et urinaires.

## Aspect biochimiques du remodelage osseux

### III.2. Absorption :

- Les apports : laitage, végétaux, poissons.
- Les besoins quotidiens : 800 à 1800mg/j, cela représente 70% des phosphates ingérés.
- L'absorption se fait au niveau du jéjunum, selon un transport actif Vitamine D dépendant (en stimulant la synthèse d'un co-transporteur sodium- phosphate). L'absorption est activée indirectement par la GH.

### III.3. Elimination des phosphates :

- Intestinale : 30% dans les selles.  
Elle est favorisée par la présence de calcium, les anti-acides et l'hydroxyallumine.
- Urinaire : 500-1500 mg/j.

Il y a : -filtration glomérulaire

- puis réabsorption tubulaire : - dépendante du régime alimentaire (les apports).  
- Sous contrôle de la PTH, la GH et de la calcémie.

## IV-Régulation du métabolisme phosphocalcique

### IV.1.La PTH :

- **Synthétisée** par les glandes **parathyroïdes**.
- **Facteur clef** pour le maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore.
- Stimule l'activité des ostéoclastes.
- Polypeptide de **84** acides aminés, les **34** premiers ont une **fonction biologique**.

**La sécrétion de la PTH est régulée par :**

- **La calcémie**

Les cellules de la parathyroïde sont sensibles à de faibles variations du  $Ca^{2+}$ .

Si  $Ca^{2+} \uparrow$  inhibition de la libération de **PTH**

Si  $Ca^{2+} \downarrow$  activation de la libération et synthèse de **PTH**

**Il y a une relation inversement proportionnelle entre la calcémie et la libération de la PTH.**

La régulation est assurée par la présence d'un **récepteur à calcium(CaRS) au niveau des cellules de la parathyroïde**. L'intervention de ce récepteur est confirmée par l'existence de maladies génétiques dues à la mutation de ce récepteur : l'hypercalcémie familiale, l'hypocalcémie hypercalciurique.

**NB : CaSR est également présent au niveau du néphron**

- **La vitamine D**

Il y a une régulation lente de la sécrétion de PTH par la 1,25 OHD3, qui diminue la synthèse de l'ARNm de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes.

La diminution de la vitamine D entraîne l'augmentation de la PTH...

### Effets physiologiques :

**La PTH** agit par le biais d'un **récepteur** membranaire à **protéine G qui est** exprimé au niveau de l'os et des reins.

C'est une hormone **HYPERCALCEMIANTE, HYPOPHOSPHATEMIANTE**

Assurant le maintien de l'homéostasie du calcium, du phosphate sanguin et celle du squelette.

La réponse à l'hypocalcémie est immédiate (**quelques secondes**), correspondant à la libération de la PTH préformée, stockée dans les cellules de la parathyroïde.

De ce fait, La PTH agit sur :

### L'os :

Elle augmente la résorption osseuse par stimulation des ostéoclastes et leur prolifération Libérant le calcium par dissolution de l'os minéral et dégradation de la matrice organique

Si l'hypocalcémie persiste, il y a une réponse tardive qui correspond à l'activation de la transcription du gène de la préprohormone, voire une hyperplasie des glandes parathyroïdes.

Elle stimule aussi l'ostéof ormation (remodelage et croissance), en agissant sur les ostéoblastes. Induisant leur croissance et la production des facteurs de croissance : IGF1, TGFβ...

## Aspect biochimiques du remodelage osseux

Mais si l'équilibre entre PTH et vitamine D est rompu (hyperparathyroïdie) la résorption l'emporte sur la formation => ↑ Marqueurs de la résorption osseuse.

**Le rein : la PTH présente une triple action :**

- ↑ La réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante de l'anse de HENLE et du tube contourné distal (effet hypercalcémiant de la PTH).

La calciurie augmente si dépassement du seuil rénal

- ↑ La phosphaturie : en inhibant la réabsorption des phosphates par le TCP et TD (effet hypophosphatémiant de la PTH).
- ↑ la synthèse de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  par : activation de la  $1\alpha$  hydroxylase qui transforme le  $25 \text{OH}$  cholécalciférol en  $1,25(\text{OH})_2$  cholécalciférol.

La coordination de l'action de la PTH entre ces deux organes (rein et os) est nécessaire pour éviter que le calcium libéré de l'os ne soit aussitôt excrété dans l'urine.

### **VI.2. La vitamine D :**

#### Origine, structure et synthèse

La vitamine  $\text{D}_3$  ou cholécalciférol est d'origine :

- alimentaire : elle est liposoluble, absorbée par l'intestin (apportée par les poissons : sardine, thon, morue.)

- endogène (surtout) : produit du métabolisme du 7 deshydrocholesterol, molécule se trouvant au niveau de la peau et transformé en  $\text{D}_3$  grâce aux UV. Au niveau du foie.

la  $\text{D}_3$  se transforme en  $25\text{OHD}_3$  ( $25\text{OH}$  cholécalciférol ou calcidiol) qui est transformée au niveau du rein en  $1,25$  di OH cholécalciférol (calcitriol) actif, ou en  $24\text{-}25\text{diOH}$  cholécalciférol (inactif).

La synthèse de la  $1,25$  di OH cholécalciférol (calcitriol) est favorisée par la PTH et l'hypophosphatémie. Si les concentrations de la PTH et des phosphates sont normales, c'est la synthèse du  $24,25$  di OH cholécalciférol qui est favorisée.

#### Besoins quotidiens en vitamine D :

Il faut environ  $400 \text{UI} / \text{j}$ , avec des valeurs plus élevées pour la femme enceinte et durant la lactation et chez les sujets âgés.

#### Absorption et réserve :

La vitamine D est absorbée dans le jéjunum, et mise en réserve dans le foie, le muscle et le tissu adipeux. Elle est excrétée dans la bile et réabsorbée en partie par le cycle entérohépatique.

#### **Effets physiologiques :**

**\*Sur le métabolisme phosphocalcique :** La vitamine D agit via un récepteur cytosolique. Le complexe hormone –récepteur est dirigé vers le noyau où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque. Ce nouveau complexe se lie à l'ADN en des sites proches de gènes dont l'action est exprimée (exemple : protéines de transport du calcium et du phosphate).

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 (**hypercalcémiant**). Elle a une action **hyperphosphatémiant** avec augmentation de l'absorption intestinale des phosphates.

#### **\*Sur l'os :**

A dose physiologique, elle favorise la minéralisation osseuse en augmentant la fraction de calcium et de phosphates absorbée (en activant le transport actif).

Dans les ostéoblastes, la vitamine D stimule la production de cytokine qui elle-même stimule la résorption par les ostéoclastes créant un environnement favorable au renouvellement osseux.

#### **\*Sur le rein :**

A dose faible, elle augmente la réabsorption du calcium ; à dose élevée, elle augmente la calciurie du fait de l'augmentation de la calcémie (stimulation du récepteur Ca sensible)

## Aspect biochimiques du remodelage osseux

### \*Sur la parathyroïde :

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.

### IV.3. La calcitonine :

Elle est synthétisée par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde (32aa)

Sa sécrétion stimulée par l'hypercalcémie et la gastrine

### Effets physiologiques :

**Inhibe la résorption osseuse**, agit directement sur les ostéoclastes, elle **bloque l'effet ostéoclastique conjoint de la vitamine D – PTH**.

Remarque :- la calcitonine est un marqueur des cancers médullaires de la thyroïde.

### IV.4. Autres hormones :

#### Hormone de croissance :

Elle augmente l'absorption intestinale du calcium et l'excrétion rénale du calcium mais diminue l'excrétion rénale des phosphates.

Par l'intermédiaire de l'IGF1, elle augmente la synthèse du collagène, la croissance des cartilages et de la masse osseuse totale.

#### Hormones thyroïdiennes :

Elles sont nécessaires à la croissance de l'os. Elles augmentent la synthèse du collagène, mais un excès d'hormones favorise la résorption osseuse. Elles augmentent l'élimination urinaire du calcium et des phosphates et diminuent l'absorption intestinale du calcium (l'excès des hormones thyroïdiennes entraîne l'ostéoporose).

#### Hormones sexuelles :

Les œstrogènes et androgènes augmentent l'absorption intestinale du calcium et des phosphates et active la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes favorisant la formation osseuse

#### Glucocorticoïdes :

Ils diminuent l'absorption intestinale du calcium ( $\uparrow$ PTH), augmentent la résorption osseuse et diminuent la formation osseuse.

## V. LE TISSU OSSEUX

### V.1. Définition

C'est une forme spécialisée de **tissu conjonctif qui englobe** :

– substance fondamentale

– cellules

– fibres

• Il est d'origine **mésenchymateuse**

• La substance fondamentale est volumétriquement prépondérante, **minéralisée et calcifiée**

→ c'est un tissu rigide, imperméable et dur ; **vascularisé et innervé en remaniement constant : remodelage osseux.**

### V.2. Rôle du tissu osseux : de par sa structure et ses fonctions, il joue un rôle :

- **protecteur**: le système nerveux central est protégé par la boîte crânienne et les vertèbres.

- **métabolique** : maintien de l'équilibre phosphocalcique. Notre squelette renferme 99% du calcium et 90% du phosphore de l'organisme, qui joue un rôle biologique prépondérant dans la vie cellulaire, la transmission nerveuse et la coagulation sanguine.

- **hématopoïétique** : la moelle osseuse contient les cellules hématopoïétiques, au sein de l'os spongieux, c'est le lieu de fabrication des cellules sanguines.

- **biomécanique** : l'os est à la fois solide et résistant mais aussi, dans une certaine mesure, élastique.

Ces propriétés mécaniques lui permettent de supporter les effets de la pesanteur, de résister aux contraintes mécaniques externes, ainsi qu'aux forces des contractions musculaires.

## Aspect biochimiques du remodelage osseux

### V.3. Organisation architecturale du tissu osseux :

#### **Os cortical (ou compact) :**

Il représente environ 80% du squelette et constitue la paroi externe de toute pièce osseuse ainsi que la diaphyse des os longs.

#### **Os trabéculaire (ou spongieux) :**

Il ne représente que 20% du squelette adulte. Il est constitué de travées en forme de plaques ou de colonnes reliées entre elles et entourées par du tissu adipeux et hématopoïétique richement vascularisé. Les travées forment ainsi un réseau tridimensionnel dont l'orientation est ajustée par les sollicitations mécaniques.

Il représente une surface d'échange considérable avec les liquides interstitiels, avec un renouvellement plus rapide que celui de l'os cortical, jouant ainsi un rôle majeur dans l'équilibre phosphocalcique.

### V.4. Constituants du tissu osseux :

#### V.4.1. Les cellules osseuses:

##### V.4.1.1. Origine

**Les cellules osseuses trouvent leur origine dans la moelle** qui produit deux grands groupes de cellules souches:

##### **- Les cellules souches de la lignée**

**hématopoïétique** qui vont donner les cellules sanguines et immunitaires dont la lignée monocyte-macrophage à l'origine des ostéoclastes.

##### **- Les cellules souches mésenchymateuses ou**

**stromales** qui sont à l'origine des fibroblastes, des adipocytes, des cellules endothéliales et de la lignée ostéoformatrice (ostéoblastes).

V.4.1.2. La lignée ostéoclastique : Dérive de précurseurs circulants, apparentés à la lignée monocyttaire, qui colonisent la moelle osseuse, et se différencient au contact des cellules stromales préostéoblastiques. Les pré-ostéoclastes mononucléés fusionnent pour former des ostéoclastes matures multinucléés.

L'ostéoclaste n'est caractérisé que par la présence de phosphatase acide tartrate résistante (TRAcP) contenue dans ses nombreux lysosomes, de récepteurs de la calcitonine et par sa capacité à résorber la matrice osseuse minéralisée.

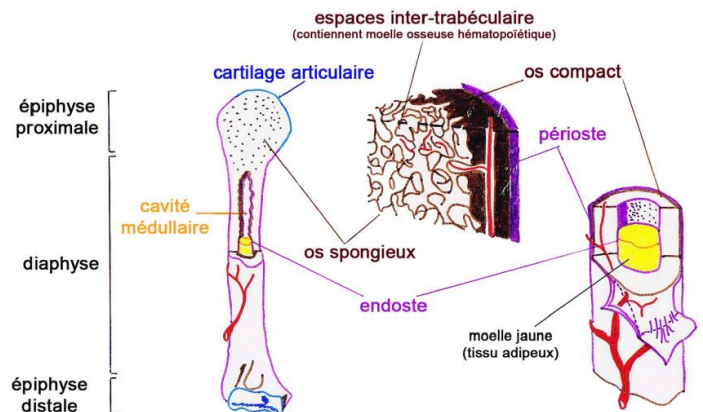
##### V.4.1.3. La lignée ostéoblastique :

V.4.1.3.1. L'ostéoblaste : dérive de la différenciation des cellules bordantes, monocouche de cellules mononucléées alignées et attachées sur la matrice osseuse et caractérisées par une activité phosphatase alcaline importante ; Cette enzyme est également libérée dans la circulation sanguine et l'augmentation de sa concentration sérique est **un marqueur de l'activité ostéoblastique**.

La fonction principale de l'ostéoblaste est de synthétiser la matrice (ou tissu ostéoïde) et de participer à sa minéralisation. Au fur et à mesure que la matrice est synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes deviennent moins actifs et s'aplatissent. Certains ostéoblastes s'incorporent à l'ostéoïde et deviennent des ostéocytes. D'autres deviennent des cellules bordantes.

V.4.1.3.2. L'ostéocyte : c'est l'ostéoblaste mature ; cellule étoilée possédant de très nombreux prolongements cytoplasmiques qui cheminent, au-delà de l'ostéoblaste dans la matrice osseuse et baigne dans les liquides extracellulaires.

De ce fait, les ostéocytes sont reliés entre eux et aux cellules de la surface (ostéoblastes et cellules bordantes), assurant ainsi la transmission de diverses informations chimiques (ions, hormones) et mécaniques (mouvement de fluides, déformations, gravité) par le biais de jonctions communicantes intercellulaires. Ces cellules jouent un rôle dans les échanges calciques



## Aspect biochimiques du remodelage osseux

entre le tissu osseux et le sang mais aussi dans le maintien de la matrice osseuse ; ils interviennent aussi dans la régulation des échanges ioniques et la régulation du remodelage osseux : mécanorécepteur.

V.4.1.3.3. Les cellules bordantes : des ostéoblastes devenus progressivement aplatis pour former une couche cellulaire attachée et alignée le long de surfaces osseuses dites inactives. Différents rôles leur sont attribués. Unies entre elles et aux ostéocytes, elles pourraient ainsi participer au réseau de communications intercellulaires. Elles pourraient également constituer une barrière fonctionnelle entre la moelle osseuse et l'os calcifié. Les cellules bordantes seraient également une source de **cellules ostéoblastiques de réserve** capables de se transformer en cellules ostéogéniques sous l'action de certains stimuli comme la PTH. Enfin, elles pourraient jouer un rôle déterminant dans la modulation de l'activité ostéoclastique en libérant lors de l'activation d'un cycle de remodelage des substances chimiotactiques reconnues par les précurseurs ostéoclastiques.

### V.4.2. La matrice osseuse :

C'est l'ostéoblaste qui synthétise la matrice osseuse et régule sa minéralisation. La fraction organique de cette matrice est composée de collagène de type I auquel est liée la fraction minérale.

La matrice organique se caractérise par une faible teneur en eau (50%) ainsi que par sa richesse en protéines :

- \*protéoglycanes : fibromoduline, biglycan, décorine..
- \*ostéonectine, ostéocalcine : minéralisation
- \*ostéopontine : qui relie les ostéoclastes à la matrice osseuse
- \*Enzymes
- \*Facteurs de croissance (TGF  $\beta$  et BMP) et molécules de signalisation

### V.4.2.1. Les fibres de collagènes :

Des fibres de collagènes de type I à 90%, pas de collagènes de type II ni de fibres élastique ; organisées en fibrilles ou faisceaux d'orientation et de disposition variables : modelés par les lignes de force.

Les fibres collagéniques ainsi formées sont associées à des protéines non collagéniques secrétées par les ostéoblastes ainsi qu'à des protéines plasmatiques et des facteurs de croissance. Cette matrice nouvellement formée, appelée tissu ostéoïde, est minéralisée dans un second temps.

### V.4.2.2. Les fibres non collagéniques (PNC):

**Les PNC osseuses proprement dites**, quantitativement les plus importantes, qui font partie intégrante de la matrice osseuse. Certaines sont spécifiques du tissu osseux comme l'**ostéocalcine**, dont la synthèse dépend de la vitamine K. Sa concentration dans le sang circulant est utilisée comme **indice de formation osseuse**.

- **Les protéines plasmatiques**, synthétisées dans d'autres organes et qui s'accumulent dans l'os à partir du plasma et des liquides interstitiels. L' $\alpha$ 2-HS glycoprotéine et l'albumine sont les plus abondantes de ces protéines adsorbées par l'os.

- **Les facteurs de croissance**, dont certains ont pu être isolés dans la matrice osseuse, comme le TGF- $\beta$  ou certains membres de la famille des Insulin-Like-Growth factors (IGFs).

Les PNC participent non seulement à l'organisation macromoléculaire du tissu osseux, mais elles interviennent aussi dans de nombreux processus encore mal connus de la physiologie osseuse (mécanismes de la minéralisation, chimiotactisme cellulaire, phénomènes de couplage entre résorption et formation osseuses, etc...).

### V.4.2.3. La phase minérale :

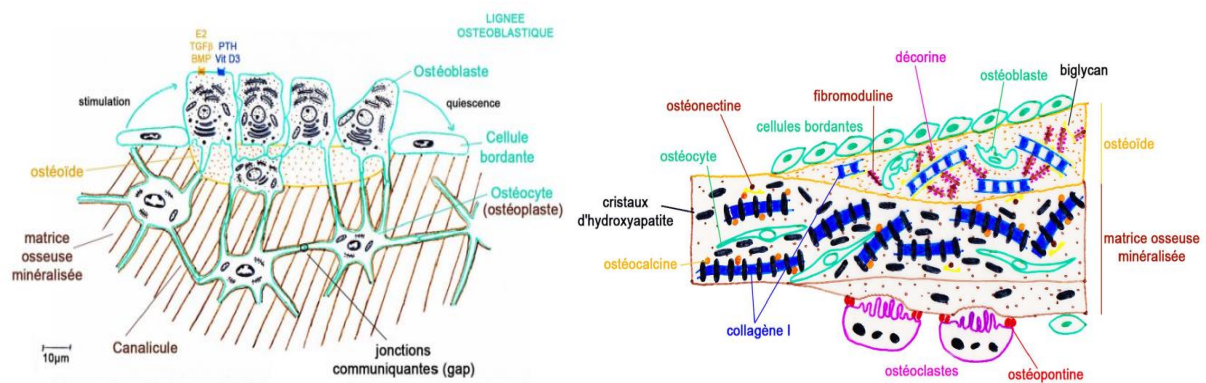
Elle est formée d'hydroxyapatite : phosphate de calcium cristallisé  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  organisé sous forme de petites aiguilles hexagonales.

Ces cristaux représentent 70% du poids sec de la matrice minéralisée.



## Aspect biochimiques du remodelage osseux

Les fibres de collagènes participent à l'orientation des cristaux et les ions Ca et P en surface permettant un échange rapide entre l'os et le sang.



### V.5. Le remodelage osseux :

#### V.5.1. Généralités :

##### résorption et construction = remodelage osseux

Il présente 2 activités opposées mais complémentaires

- le maintien de la masse osseuse
- Des rôles métaboliques et de soutien

Le remodelage est assuré par 2 types de cellules osseuses: **ostéoblaste et ostéoclaste**.

L'équilibre entre la synthèse et la résorption est assuré par des interactions entre les cellules osseuses, les hormones systémiques, les facteurs de croissances et des cytokines du microenvironnement.

Le remodelage osseux est permanent et assure 3 rôles principaux :

- \*Renouveler le tissu osseux (pallier au vieillissement des ostéocytes dans les ostéoplastes)
- \*Modifier l'architecture du tissu osseux en fonction des contraintes mécaniques
- \*Contrôler l'homéostasie phosphocalcique (la résorption permet la recirculation du Ca et du P).

#### V.5.2. Phases du remodelage osseux :

**QARIF** : quiescence, activation, résorption, inversion et formation

**Phase de quiescence** : se déroule **entre deux phases de résorption** osseuse ou la matrice osseuse n'est pas soumise ni à la formation ni à la résorption et recouverte de **cellules bordantes**

Les **ostéoclastes** n'ont **pas accès** à la matrice osseuse.

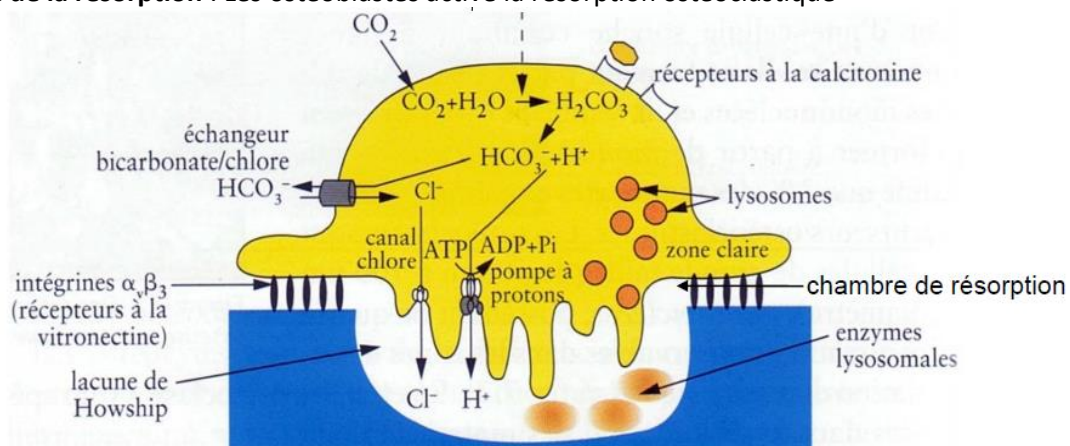
**Phase de l'activation** : les cellules bordantes se rétractent : l'accès aux ostéoclastes est libéré

Les ostéoblastes sécrètent CSF-1 (M-CSF) et RANKL → prolifération & fusion des précurseurs des Ostéoclastes.

Diminution de la production de l'OPG.

L'équilibre résorption/formation est en faveur de la résorption.

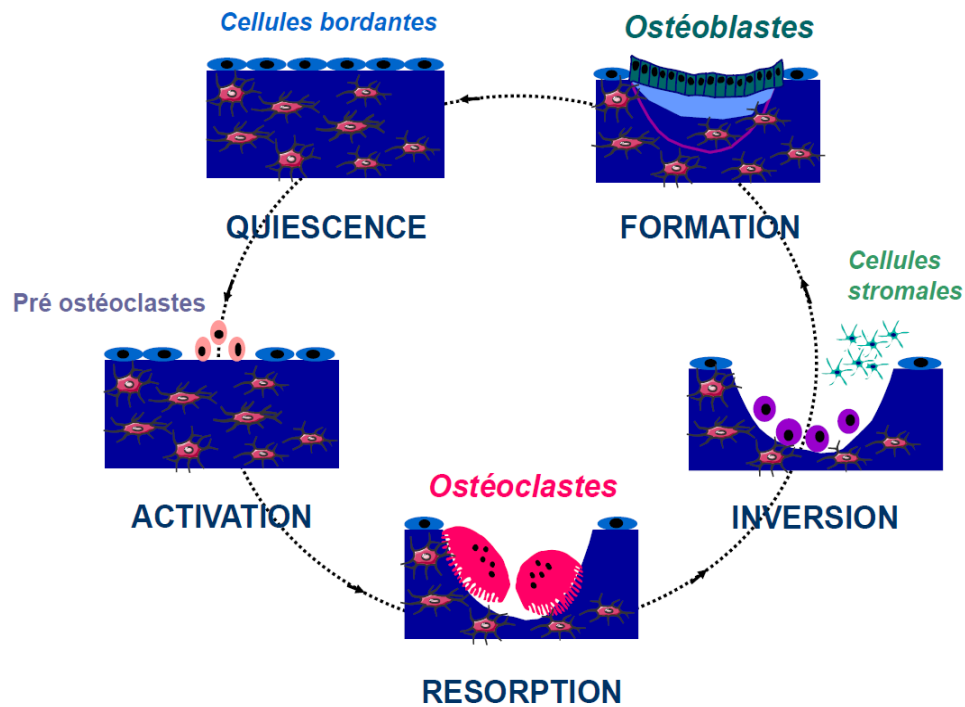
**Phase de la résorption** : Les ostéoblastes active la résorption ostéoclastique



## Aspect biochimiques du remodelage osseux

**Phase de l'inversion** : par des ostéoblastes recrutés à partir des cellules bordantes

**Phase de formation** : dépôts d'une nouvelle matrice ostéoïde sur le support puis la minéralisation.



A la fin d'un cycle de remodelage : La quantité de l'os résorbé = la quantité de l'os reformé

Le remodelage assure le maintien des propriétés et des rôles du tissu osseux

Un adulte présente un cycle de remodelage osseux tout les 4 mois.

### V.5.3. Formation osseuse :

**L'Ostéoblaste** : cellule osseuse (mésenchymateuse) responsable de la **formation** de la matrice extracellulaire (**MEC**) et de sa **minéralisation**, par :

- **Synthèse du collagène de type 1 (90% des protéines)**
- Synthèse des protéines associées au phénotype de l'ostéoblaste et reflet de la calcification de la matrice : dont la **phosphatase alcaline osseuse**
- Minéralisation de la MEC avec dépôt des cristaux d'hydroxyapatite, après expression des gènes de :

l'**ostéocalcine**, l'**ostéopontine** (50% des protéines non collagéniques), la sialoprotéine, des **protéoglycanes**. et des facteurs de croissance (IGF1, TGF- $\beta$ , FGF 23...)

La **synthèse** du collagène se fait à partir du **procollagène de type 1** :

Un clivage extracellulaire **libère des propeptides C et N terminaux** : **marqueurs de la formation osseuse**.

\***PINP** : épitope du propeptide N-terminal

\***PICP/CICP** : épitope du propeptide C-terminal

NB : Le **collagène** consiste en trois chaînes formant une triple hélice. Des ponts de **Pyridinoline** et de **desoxypyridinoline** entre les molécules de collagène lui donnent sa résistance.

## Aspect biochimiques du remodelage osseux

### V.5.3. Résorption osseuse:

**L'Ostéoclaste** : cellule volumineuse (hématopoïétique = macrophage) mobile, située à la surface de l'os responsable de la **résorption** osseuse par :

\*Dissolution de la phase minérale par sécrétion d'enzymes lysosomales et de l'isoenzyme tartrate résistante de la phosphatase acide (**TRAP 5b**) **agissant en milieu acide**

\*un transport actif du calcium

\*ainsi qu'une dégradation du collagène par des enzymes lysosomales, et la cathepsine K.

On retrouve dans le sang et les urines :

- **Les extrémités C et N terminales** non hélicoïdales du collagène de type1:

**NTX** : peptide N- terminal ponté du collagène type1

**CTX** : peptide C- terminal du collagène de type 1

- **Les molécules de pontage** :

Désoxypyridinoline (**D pyr / DPD**) et pyridinoline (**pyr /PYD**) molécules de pontage.

**TRAP5b, CTX, NTX, DPD, PYD sont les marqueurs de la résorption osseuse.**

Le **remodelage osseux est un processus dynamique normal. Il y a un équilibre entre la résorption et la formation** osseuse. Ce turnover est déséquilibré lors de la vieillesse ou dans certaines pathologies.

### V.5.4. Régulation du remodelage osseux:

**Os** : **Favorise un environnement minéral**, permettant la minéralisation osseuse (il existe une **relation positive** entre apport en **vit D** et **densité osseuse** : prévention des fractures ostéoporotiques du sujet âgé...)

En présence de PTH, elle active la différenciation **et la maturation des ostéoblastes.**

**Sous l'action de la vitamine D, ces ostéoblastes produisent :**

**D'une part :**

- la matrice osseuse (**collagène, ostéopontine et ostéocalcine**) et contrôlent sa minéralisation par le dépôt des cristaux hydroxyapatite (sécrétion de **PAL, transfert de  $Ca^{2+}$  et de phosphates**)

**D'autre part :**

- la cytokine **RANKL** qui stimule la résorption osseuse en se fixant sur le récepteur **RANK** (receptor activator of nuclear factor kappa B) des **ostéoclastes...**

Et enfin l'**ostéoprotégrine** (OPG) jouant le rôle de récepteur soluble et piège de la cytokine RANKL si besoin.

Le système RANK, RANKL, OPG permet l'équilibre entre destruction et formation osseuse

**La résorption de l'os ancien est un préalable indispensable au renouvellement osseux.**

**Parathyroïdes** : par un rétrocontrôle pour la synthèse de la PTH. Un **déficit en Vit D** induit : **une élévation de la PTH** qui stimule le remodelage osseux voire une **ostéoporose.**

**Rein** : **↑ réabsorption du calcium.** La calciurie **↑** seulement **si hypercalcémie** et dépassement du seuil rénal du calcium (**présence du récepteur Ca**).

Turnover des marqueurs osseux

