

UE / ENSEIGNANT : UE18 - appareil locomoteur – Dr Marhadour

DATE : 03/12/2022

GROUPE : Killian LE QUINTREC Lucien LEGRAND

REMARQUES : : Il est passé très rapidement sur ce chapitre par manque de temps et car il reprend beaucoup Carré. La partie 2 "la vie de l'os" ne sera pas évaluée aux partiels.



Physiologie de l'os

Table des matières

Introduction	2
I) Le métabolisme phosphocalcique +++	2
<i>A) Le calcium</i>	<i>2</i>
1) La distribution cellulaire "Pour moi c'est pas ça qui est à connaître."	2
2) La distribution totale	3
3) Homéostasie calcique	3
4) Absorption intestinale du calcium	5
5) Régulation rénale	5
<i>B) Homéostasie phosphocalcique</i>	<i>6</i>
<i>C) La parathormone (PTH)</i>	<i>6</i>
1) Parathormone et os	7
2) Parathormone et rein	7
3) Actions de la parathormone	7
4) Régulation de la sécrétion de parathormone	7
a) Relation Calcémie/ taux de PTH	8
<i>D) La vitamine D</i>	<i>8</i>
<i>E) Le phosphore</i>	<i>10</i>
1) Action de la PTH sur la phosphorémie	12
2) Trouble de la phosphorémie	12

Introduction

Les fonctions du système osseux sont multiples :

- Fonction **mécanique** → locomotion
- Fonction **métabolique** → réserve phosphore, calcium, équilibre acido-basique
- Fonction **hématologique** → production de cellules sanguines dans la moelle osseuse

I) Le métabolisme phosphocalcique +++

A) Le calcium

C'est un ion intervenant dans :

- La contraction musculaire
- La transmission neuromusculaire
- La coagulation
- De nombreuses réactions enzymatiques
- La sécrétion d'acide gastrique
- L'endo/exocytose
- La minéralisation osseuse

De ce fait, la calcémie doit **être finement régulée**.

1) La distribution cellulaire

Il y a un **fort gradient entre les milieux intra et extracellulaires** :

- A l'**extérieur** de la cellule, calcium à concentration élevée : 2,5 mM (entre 2,2 et 2,6 à l'état physiologique****)
- Concentration élevée dans les citernes du réticulum endoplasmique et autres organiques (lié à diverses protéines : calséquestrine, calréticuline, endoplasmine)
- **Cytoplasme**, Concentration du Ca^{2+} abaissée jusqu'à 0,15 μ M

Pour éviter que la cellule soit agressée par ce gradient, il existe plusieurs mécanismes de protection notamment:

- des pompes à calcium Na^+ , Ca^{2+} ou ATPase dépendante
- canaux à calcium dépendant du gradient électrique (domaines extracellulaires NH_2 -terminal pour fixer les ions Ca^{++} ; 7 domaines transmembranaires : canal pour conduire les ions à travers la barrière des phospholipides ; domaine intracellulaire $COOH$ -terminal : sites de régulation commandant l'ouverture ou la fermeture du canal).

2) La distribution totale

Chez l'adulte on trouve **1kg de calcium** :

- 99% se trouvant dans le minéral osseux sous forme de **crystal d'hydroxyapatite** (calcium et phosphate).
- 1% se situe dans les **tissus mous et les liquides extra-cellulaires**

- 50% sous forme ionisée, c'est la variable biologiquement active qui pourra être régulée.
- 40% lié aux protéines (albumine ++)
- 10% lié aux complexes ultra filtrables, notamment au phosphate.

La calcémie totale normale : **2,2 à 2,6 mM**

La variable régulée est la **calcémie ionisée** : de **1,15 à 1,32 mmol/L (mM)**.

Mais la fiabilité du dosage de la calcémie corrigée peut être problématique : On prédit la calcémie ionisée par le dosage de la calcémie totale. (+ facile de mesurer la tot puis calculer ionisé)

Attention à ne pas passer à côté d'une fausse hypocalcémie.

→ **Il faut tenir compte de l'albuminémie (en g) pour interpréter la calcémie (formule à connaître) :**

$$\text{Calcémie corrigée} = \text{calcémie mesurée} + 0,02 \times (40 - \text{Albuminémie})$$

La calcémie ionisée peut être mesuré avec fiabilité mais il faut :

- Un prélèvement anaérobie, sinon il faut ajuster au PH du patient
- Centrifuger le prélèvement dans l'heure qui suit (sinon acidose métabolique)

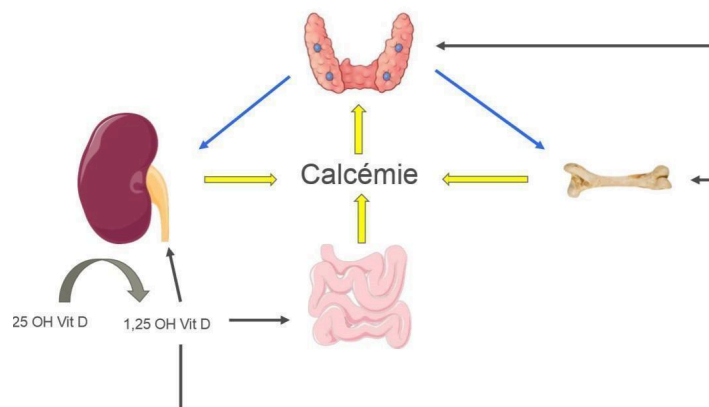
3) Homéostasie calcique

La calcémie est régulée par 3 organes (+parathyroïde) :

- **L'intestin** (absorption)
- **Le rein** (excrétion)
- **L'os** (réservoir, stockage).
- **+ La peau** pour la synthèse de la vitamine 1,25OH = vitamine D3 = calcitriol

Sous la dépendance de: CaSR, PTH, 1,25 OH Vitamine D3 (calcitriol), FGF 23, stéroïdes sexuels, GH et IGF, hormones thyroïdiennes

La calcémie peut être régulée à court terme par action hormonale sur les reins et les os. Et à long terme, c'est l'intestin qui intervient dans le maintien du capital calcique osseux.

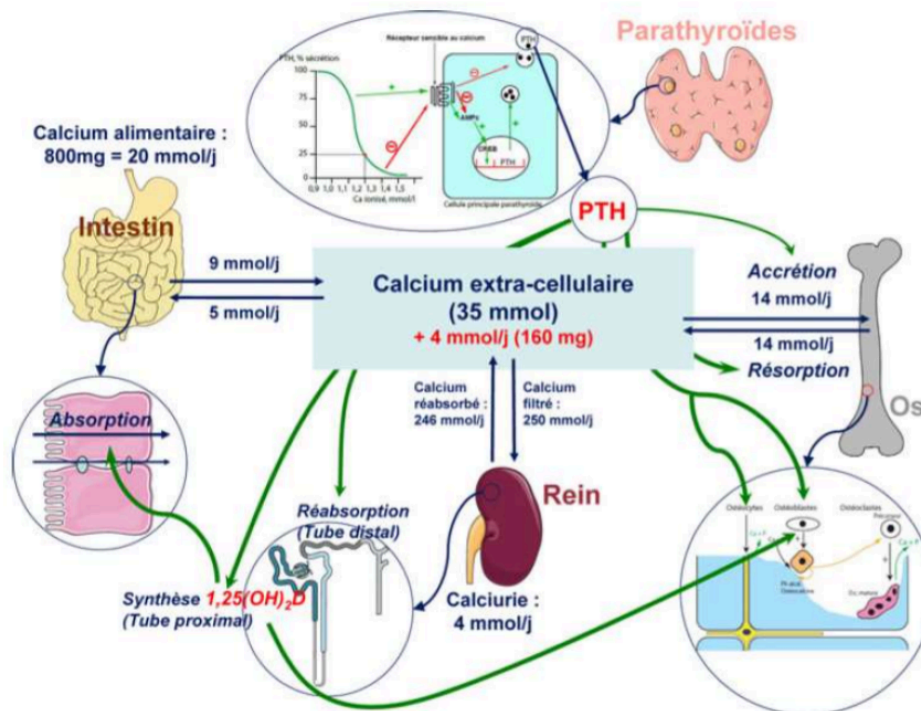


Deux hormones sont également importantes pour la régulation de la calcémie :

- La vitamine D (1,25 OH) Vitamine D3 = Calcitriol qui est la forme active de la vitamine D
- La Parathormone (hormone hypercalcémiante).

Manque de calcium : déminéralisation qui peut donner ostéoporose.

Il a passé du temps sur ce schéma :



4) Absorption intestinale du calcium

L'absorption intestinale de calcium va dépendre des apports en calcium et va s'altérer avec l'âge. La fraction absorbée va varier entre 20 et 70%, avec un plateau évalué à **1000 mg/jour**.

Ainsi on conseille aux personnes âgées des apports entre **1000 et 1500 mg par jour**, afin d'être sûr qu'une quantité suffisante soit absorbée.

Cette absorption va s'effectuer au niveau du duodénum et du jéjunum à 90%, sous forme passive. L'absorption active, au niveau du duodénum et de l'iléon, pourra être régulée.

Régulation +++ : essentiellement par la 1,25 OH Vitamine D3 (la Vitamine D favorise l'absorption du calcium au niveau intestinal).

→ Si hypocalcémie → production de PTH → accélère l'hydroxylation rénale de la vitamine D
 => absorption intestinale du Ca²⁺

Exemple de situation où l'on observe une augmentation de la production extra-rénale de calcitriol : la sarcoidose.

Situations anormales	
Augmentation de l'absorption	Diminution de l'absorption
↑ production rénale de calcitriol • Croissance • Grossesse • Allaitement • HPP • Hypercalcurie idiopathique	↑ production rénale de calcitriol • Faible apport calcique
↑ production extra-rénale de calcitriol	↓ production de calcitriol • Hypoparathyroïdie • Carence en vitamine D • Rachitisme vitaminorésistant • IRC • Vieillesse
Production normale de calcitriol • Hypercalcurie idiopathique	Production normale de calcitriol • Hypercorticisme • Hyperthyroïdie • Malabsorptions

5) Régulation rénale

Au niveau de la régulation rénale, 98% du calcium est réabsorbé :

- 65% au niveau du tubule proximal
- 25% au niveau de l'anse de Henlé
- 8% au niveau du tubule distal

Le tubule distal sert de site de régulation ***

Facteurs influençant l'excrétion urinaire de calcium

Filtration glomérulaire	Réabsorption tubulaire
<i>Augmentée</i>	
Hypercalcémie	Déshydratation Hypocalcémie Thiazidiques Apports de phosphore Alcalose métabolique PTH PTH-rp Hypercalcémie hypocalciurique familiale
<i>Diminuée</i>	
Hypocalcémie Insuffisance rénale	Hyperhydratation Hypercalcémie Carence alimentaire en phosphore Acidose métabolique Diurétiques de l'anse Cyclosporine Hypocalcémie autosomique dominante Maladie de Dent Syndrome de Barter

B) Homéostasie phosphocalcique

Il est important que le bilan de l'homéostasie phosphocalcique soit équilibré.

Bilan équilibré : Absorption = pertes

- Homme < 65 ans
- Femmes adultes non ménopausées (sauf en cas de grossesse)

Bilan positif : absorption > pertes ➤ croissance squelettique

- chez la femme enceinte et lors de l'allaitement (tendance au stockage du calcium, attention cependant chez la femme enceinte le bilan peut apparaître négatif à cause du transfert vers le fœtus).

Bilan négatif : Absorption < pertes

- chez la femme ménopausée en carence estrogénique
- prises de corticoïdes et lors d'endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie ou carence en vit D.

C) La parathormone (PTH)

C'est une hormone **hypercalcémiant*****. Elle est synthétisée par les cellules principales des glandes parathyroïdes. C'est un peptide de 84 AA, de demi-vie courte qui a une action rapide sur la régulation de la calcémie.

Elle agit sur **deux sites principaux****** :

- **L'os** : augmente la résorption et augmente ainsi la libération de calcium
- **Tube rénal** :
 - o augmente la réabsorption de calcium
 - o joue un rôle sur le phosphore en diminuant la réabsorption
 - o augmente également la synthèse de 1,25 OH Vitamine D

1) Parathormone et os

Présence de récepteurs **PTH1R** sur certains **ostéoblastes** et certaines cellules stromales.

Si PTH1R activé : production de **RANK-L** par ces cellules.

Le RANK-L induit la différenciation des ostéoclastes et donc augmente la résorption osseuse

→ **libération de calcium.**

2) Parathormone et rein

- Augmente la réabsorption du calcium
- Diminue la réabsorption du phosphore
- Augmente la synthèse de calcitriol

3) Actions de la parathormone

Si hypocalcémie : la sécrétion de PTH et son expression génique **augmente** :

- la libération de Ca²⁺ osseux (augmente)
- la réabsorption tubulaire du Ca⁺⁺ (augmente)
- Hydroxylation rénale vitamine D (augmente)

→ **Action hypercalcémiant**

Si hypercalcémie :

- sécrétion de parathormone diminue (la libération de Ca⁺⁺ osseux diminue, par baisse de la résorption osseuse)
- Réabsorption tubulaire du Ca⁺⁺ diminue

4) Régulation de la sécrétion de parathormone

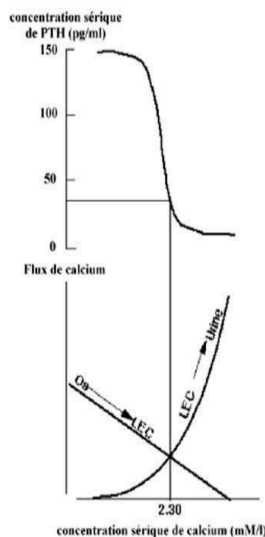
La sécrétion de la parathormone dépend de :

- **La calcémie** : **CaSR** (calcium sensible receptor) qui se trouve au niveau des parathyroïdes et qui va être sensible au taux de calcémie. En fonction de celui-ci, il va faciliter la libération des vésicules contenant la parathormone.
- **Taux de 1,25 OH vitamine D3**
- **Taux de phosphore** (phosphore = phosphate dans le corps)

Diminution aiguë de la calcémie → libération des vésicules parathyroïdiennes

Diminution chronique de la calcémie (IRC) → augmentation de la synthèse de la parathormone.

a) Relation Calcémie/ taux de PTH



La régulation se fait de la façon suivante : (courbe importante à comprendre)

- Si taux de calcium normal : taux de PTH entre 15 et 60 environ (ne pas savoir, dépend des labos)
- Si taux de calcium trop haut : diminution réactionnelle de la sécrétion de PTH : le calcium aura tendance à aller dans les urines et les os pour diminuer la calcémie.
- Si taux de calcium trop bas : sécrétion de PTH réactionnelle, le calcium va être libéré par l'os et réabsorbé par le rein, et donc cela va aider à faire remonter la calcémie

Situation pathologique :

☑ Hyperparathyroïdie primitive entraîne une chronicisation de l'hypercalcémie : même si le taux de calcium a tendance à monter, on va avoir un relargage de PTH qui va encore faire augmenter le calcium. Ça correspond souvent à un adénome ou une hyperplasie diffuse des parathyroïdes. Peut parfois nécessiter une chirurgie.

☑ Hyperparathyroïdie secondaire : hypocalcémie avec PTH augmentée → comparer calcium et PTH (même dosage à jeun)

D) La vitamine D

Il faut la considérer comme une hormone. On la trouve sous 2 formes :

- La vitamine D2 (=ergocalciférol) : d'origine végétale
- La vitamine D3 (=cholécalfiérol) d'origine animale : forme la plus importante ++

L'homme synthétise la vitamine D3 via l'action du soleil sous la peau. (Carence en vitamine D possible en hiver).

La 1,25 (OH) est la forme de stockage, qui est dosée en pratique quotidienne.

La 1,25 c'est la forme active, qui se dose dans des situations plus rares (ex : La sarcoïdose).

Pour être active la vitamine D doit être hydroxylée 2 fois ; on parle alors de calcitriol :

- hydroxylation en 25 dans le foie (calcidiol)
- hydroxylation en 1 dans le rein (calcitriol) : dosage pour sarcoïdose

Elle agit via le **VDR** (vitamine D receptor) :

- Intestin grêle → absorption calcium
- Cerveau, prostate, sein, gonades, côlon, pancréas, cœur ...

Actions :

- **Tubule rénal** : la réabsorption du Ca^{2+} ↗
- **Parathyroïde** : la synthèse de PTH ↘
- **L'os** : le recrutement des ostéoclastes ↗
- **L'intestin grêle** : l'absorption du Ca^{2+} ↗

Effet pléiotrope pour la santé.

Le délai d'action du calcitriol est plus important que celui de la PTH, son utilisation n'est pas adaptée à la régulation à court terme de la calcémie.

A CONNAÎTRE:

En dessous de 30 ng/ml, on parle d'insuffisance en vitamine

En dessous de 10 ng/ml, on parle de carence

Chez l'enfant, un déficit en vitamine D peut provoquer le rachitisme

Chez l'adulte : une carence sévère et prolongée peut provoquer une ostéomalacie alors que si elle est moins sévère : augmentation de la PTH et donc stimulation de la résorption ostéoclastique : fragilité osseuse

Troubles de la calcémie :

A CONNAÎTRE PAR COEUR:

Les principales causes d'hypocalcémie sont :***

- ☑ l'insuffisance rénale chronique
- ☑ la carence en vitamine D

Les principales causes d'hypercalcémie sont :***

- ☑ l'hyperparathyroïdie primitive
- ☑ les métastases osseuses

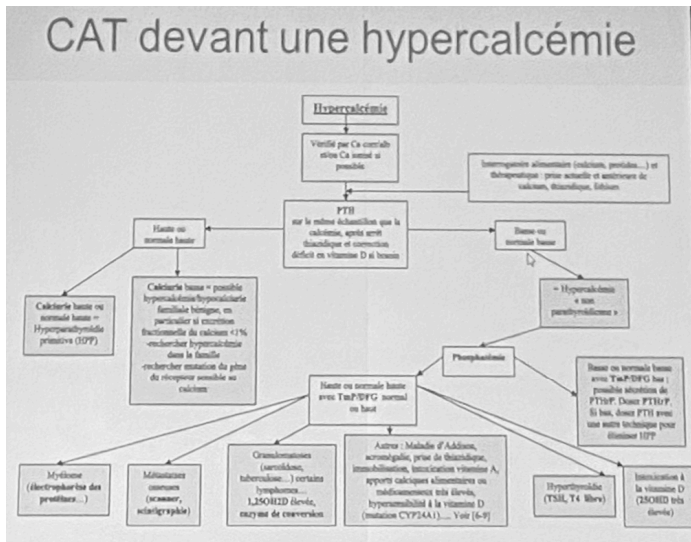
Troubles de la calcémie

Hypocalcémie

Insuffisance rénale chronique
iatrogène : furosémide, biphosphonates, ...
Hypoparathyroïdie
Hyperparathyroïdie secondaire : **carence en vitamine D**, hypercalciurie, RVR, ...

Hypercalcémie

Hyperparathyroïdie primitive
iatrogènes : lithium, thiazidiques,
Sd des buveurs de lait
Granulomatoses (sarcoïdose)
Myelome, hémopathies
Tumeurs sécrétrices de PTHrP
Métastases osseuses
Intoxication à la vitamine A
Intoxication à la vitamine D
Hypocalciurie familiale
Endocrinopathies : hyperthyroïdie, ...
Immobilisation prolongée



Ce genre de schéma n'est pas à apprendre bien sûr.

Devant toute hypercalcémie : doser la parathormone pour voir s'il n'y a pas une hyperparathyroïdie.

- Si PTH augmentée : hyperparathyroïdie primitive.
- Si PTH diminuée (ce qui est normal) : il faut rechercher toutes les autres causes et notamment les métastases osseuses et les myélomes.

E) Le phosphore

Il représente **542g** chez l'adulte. Il est essentiellement présent dans :

- **L'os** lié au Calcium = 85%
- **Les cellules** = 14%
- **Le liquide interstitiel et plasma** = entre 0,1 et 1%
 - o Forme ionisée : 55%
 - o Liés aux protéines : 10%
 - o Complexée au calcium, magnésium, ou sodium : 35%

Il existe un gradient transmembranaire plus faible que celui du calcium.

Les principales sources chez l'homme sont les produits laitiers, les produits carnés (viandes), le cacao, le jaune d'oeuf.

L'absorption digestive se fait dans le **duodénum** et dans le **jéjunum** par le biais de transporteur NPT2a et NPT2b, sous forme passive ou active, et dépendante de la vitamine D calcitriol.

Elimination surtout rénale via d'autres récepteurs : NPT2a, NPT2b, NPT2c, avec 85% de réabsorption (tubule proximal 70% et tubule distal 10%).

La phosphorémie est régulée car il faut assurer un produit phosphocalcique adéquat, nécessaire pour une bonne minéralisation. En cas d'anomalie du rapport calcium/phosphore

:

- En cas d'**excès** de phosphore : précipitations donnant lieu à des calcifications ectopiques dans tissus mous.
- Si **défaut** de phosphore, on peut avoir à terme dans de rares cas des troubles de la minéralisation et donc une fragilité squelettique.

La valeur normale de la phosphorémie est de 0,8 à 1,4 mmol/L (=mM)*. le matin à jeun**

Tout comme le calcium, le phosphore se mesure le matin à jeun* et peut dépendre de l'âge, du sexe, les apports alimentaires, la croissance, la prise d'hormones.

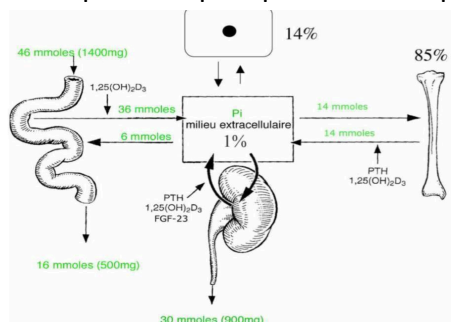
La régulation du phosphore est semblable à celle du calcium :

- **La parathormone va avoir une action phosphaturiante : augmente la phosphaturie**
- Le taux de 1,25 OH vitamine D va avoir également un impact (augmentation de l'absorption intestinale et diminution de la réabsorption rénale).
- **Insuline** : augmente la réabsorption rénale.
- **Les phosphatonines (++)** dont FGF 23 (sécritée par les ostéocytes) qui sont des hormones régulant le taux de phosphore et qui sont sécrétées notamment par les ostéocytes
 - o Augmente la phosphaturie
 - o Diminution de la 1 hydroxylation de la vitamine D

En pratique :

Peu d'intérêt à mesurer la phosphaturie (reflet des apports alimentaires).

En cas d'hypophosphatémie, mesurer le **Taux maximum de Réabsorption du Phosphore (TRP)** rapporté à la filtration glomérulaire (TmPi/GFR). En fonction du pourcentage, on sait si la réabsorption du phosphore est adaptée ou non.



Les quantités sur le schéma ne sont pas à connaître.

1) Action de la PTH sur la phosphorémie

L'action de la parathormone sur la phosphorémie va dépendre du fonctionnement rénal.

Chez un sujet normal, la PTH a une action **hypophosphorémiant** (car **hyperphosphaturiant**):

- Il y a libération de Ca^{2+} osseux et donc de Phosphore
- Il y a augmentation de la phosphaturie (afin d'éviter la précipitation du phosphore dans les tissus et donc des calcifications)

IRC (insuffisance rénale chronique) terminale : action **hypophosphorémiant**

- ☐ Hypocalcémie chronique par absence de résorption du calcium provoquant une hyperparathyroïdie secondaire (**hypophosphorémiante**)
- ☐ Comme le phosphore ne peut plus être éliminé par le rein : augmentation de la phosphorémie

2) Trouble de la phosphorémie

Etiologie à retenir

Les principales causes **d'hypophosphorémie** sont :

- L'hyperparathyroïdie primitive
- L'augmentation du FGF23 (phosphatonine)
- La carence en vitamine D

Les principales causes **de l'hyperphosphorémie** sont :

- L'insuffisance rénale
- L'hypoparathyroïdie
- La lyse cellulaire massive

Hypophosphorémies	Hyperphosphorémies
Hyperparathyroïdie primitive	Insuffisance rénale
Augmentation du FGF23	Hypoparathyroïdie
Carence en vitamine D	Lyses cellulaires massives
Mutations des transporteurs du phosphate : Sd de Fanconi, Sd de Dent	Calcinoïse tumorale familiale
Carence d'apport	Acromégalie

II) La vie de l'os (partie passé)

A) Les niveaux de composition de la matrice osseuse



B) Le cycle osseux

Les **ostéoclastes** résorbent l'os grâce à

leur appareil enzymatique.

Leur origine est hématopoïétique

De multiples facteurs entrent en compte dans la modulation de leur résorption osseuse:

Cytokines et fc de croissance

- cytokines monocytaires activatrices (IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α ...)
- facteurs de croissance impliqués dans la différenciation (M-CSF...)

- facteurs inhibant l'activité de résorption et stimulant l'apoptose (TGF- β ...) – Ostéoprotégérine (récepteur soluble) et RANK-ligand – Hormones :
- Stimulation : PTH, 1,25 OH Vitamine D • Freination : calcitonine, estrogènes... – Agents pharmacologiques : bisphosphonates, SERMs, Ac anti RANKL...

Le système RANK / RANK-L est le système qui active les ostéoclastes. Les ostéoclastes possèdent des récepteurs membranaires RANK qui une fois liés au ligand RANK-L active l'ostéoclaste. Cependant les ostéoblastes eux relâchent des ligands OPG inhibant les RANK-L. L'action des ostéoclastes dépendra de la balance de concentration entre les OPG et RANK-L.

Les Ostéoblastes : élabore l'os nouveau

Leur origine est mésenchymateuse

Les facteurs modulant l'ostéoformation :

- Facteurs de transcription de la différenciation : Cbfa-1, Osx...
- Fc de croissance : IGF-1, TGF- β , BMPs...
- Agents hormonaux : PTH, estrogènes, leptine...
- Agents pharmacologiques : strontium...
- Récepteurs membranaires : LRP-5

La protéine LRP 5 est une lipoprotéine qui, quand elle interagit avec son récepteur Wnt (+Frizzled, la protéine transmembranaire portant Wnt) active l'ostéoformation. C'est la voie Wnt

Ne pas connaître par coeur LRP5 juste savoir que LRP5 + Wnt = formation osseuse

Il a sauté le cours au niveau du couplage à l'échelle cellulaire car il considérait qu'on verrait ça avec carré.

C) Minéralisation

“C'est facultatif je le fais pour la forme”

La phase organique donne l'élasticité à l'os quand la phase minérale apporte la rigidité. Chez l'Homme la minéralisation se fait par la calcification.

Les pyrophosphate et protéoglycanes inhibent la minéralisation. Elle même inhibées par des enzymes dans l'os.

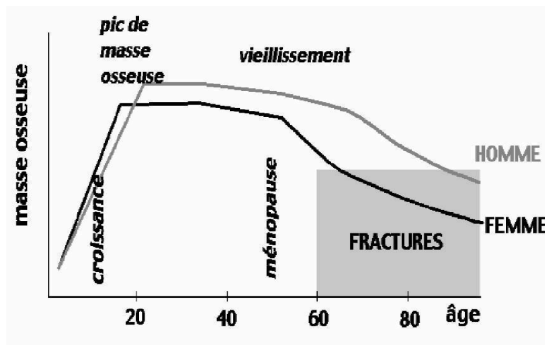
La création d'une phase solide de phosphate de calcium se fait soit spontanément = nucléation homogène.

Soit grâce à un site catalyseur = nucléation hétérogène.

La minéralisation de l'os lamellaire:

Les cristaux d'hydroxyapatite se déposent entre les fibres de collagène et les engluent. Dans la matrice, il existe des molécules inductrices : ostéopontine, BSP, glycoprotéines, fibronectine, décorine, ... des sites anioniques permettant la fixation des ions.

D) Croissance osseuse



Il est important de connaître l'évolution de la masse osseuse dans le temps :

- De l'enfance à l'adolescence (jusqu'à 20/25 ans) : acquisition du pic de masse osseuse
- A l'âge adulte : relativement stable si tout va bien.
- Chez la femme : accélération de la résorption de la masse osseuse à partir de la ménopause (carence oestrogénique). Risque fractural qui apparaît plus tôt que chez l'homme.
- Chez les hommes : perte osseuse plus lente, andropause vers 80 ans (ou avant si tabac, OH...)

A savoir: Un os peut subir une déformation élastique qui est réversible mais une déformation plastique est irréversible.

CONCLUSION

Connaître les rudiments de métabolisme phosphocalcique.
Pas de question sur le remodelage osseux (Carré gère cette partie)

QCM

1- Les valeurs de norme de la phosphatémie sont de:

A-0,8 à 1,4 mmol/L

B-10 à 30 ng/ml

C-1 à 1,26 mmol/L

D-0,2-0,8 mmol/L

2- A propos de l'hyperparathyroïdie primitive:

A-On retrouve une hypercalcémie et une hyperphosphaturie

B-On retrouve une hypocalcémie et une hyperphosphaturie

C-On retrouve une hypercalcémie et une hyperphosphaturie

D-On retrouve hypercalcémie et une hypophosphaturie

3- On parle d'insuffisance en Vitamine D quand 1-25 OH est:

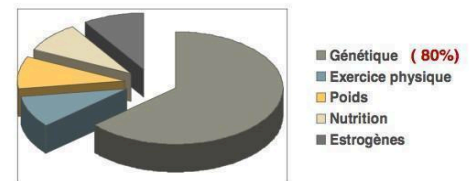
A-En dessous de 30 ng/ml

B-En dessous de 10 ng/ml

C-En dessous de 20 ng/ml

L'acquisition du capital osseux :

Sous la dépendance de plusieurs facteurs :



D-En dessous de 30 ng/ml

Réponses:

1-A

2-A

3-D attention aux unités hihi