

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

DCEM1 - février 2012

PLAN

- 1 - Tissu osseux
- 2 - Régulation du remodelage osseux
- 3 - Marqueurs biochimiques du remodelage osseux
- 4 - Quelques pathologies osseuses

Le tissu osseux

- Tissu spécialisé
 - Fonctions multiples
 - Soutien
 - Homéostasie phosphocalcique +++
 - Réservoir Calcium – Phosphore
- Remodelage osseux permanent
- 2 types histologiques
 - Os cortical (90%)
 - Os trabéculaire (10%)

Composition

- Cellules osseuses (5 %)

Ostéoblastes – Ostéoclastes

- Matrice extra-cellulaire (95 %)

_ Phase organique (35 %) : Collagène type 1 (90%)

Ostéocalcine -Ostéonectine

_ Phase minérale (60 %) : Cristaux Hydroxyapatite

A - Cellules impliquées dans le remodelage osseux

1 - Ostéoclastes

- _ Résorption osseuse
- _ Dérivés des monocytes – macrophages

2 - Ostéoblastes

- _ Formation osseuse
- _ Cellules mésenchymateuses

B - La matrice extra-cellulaire

1 - Phase organique

- _ Collagène type 1 (90 %)
- _ Protéines non collagéniques (10%)

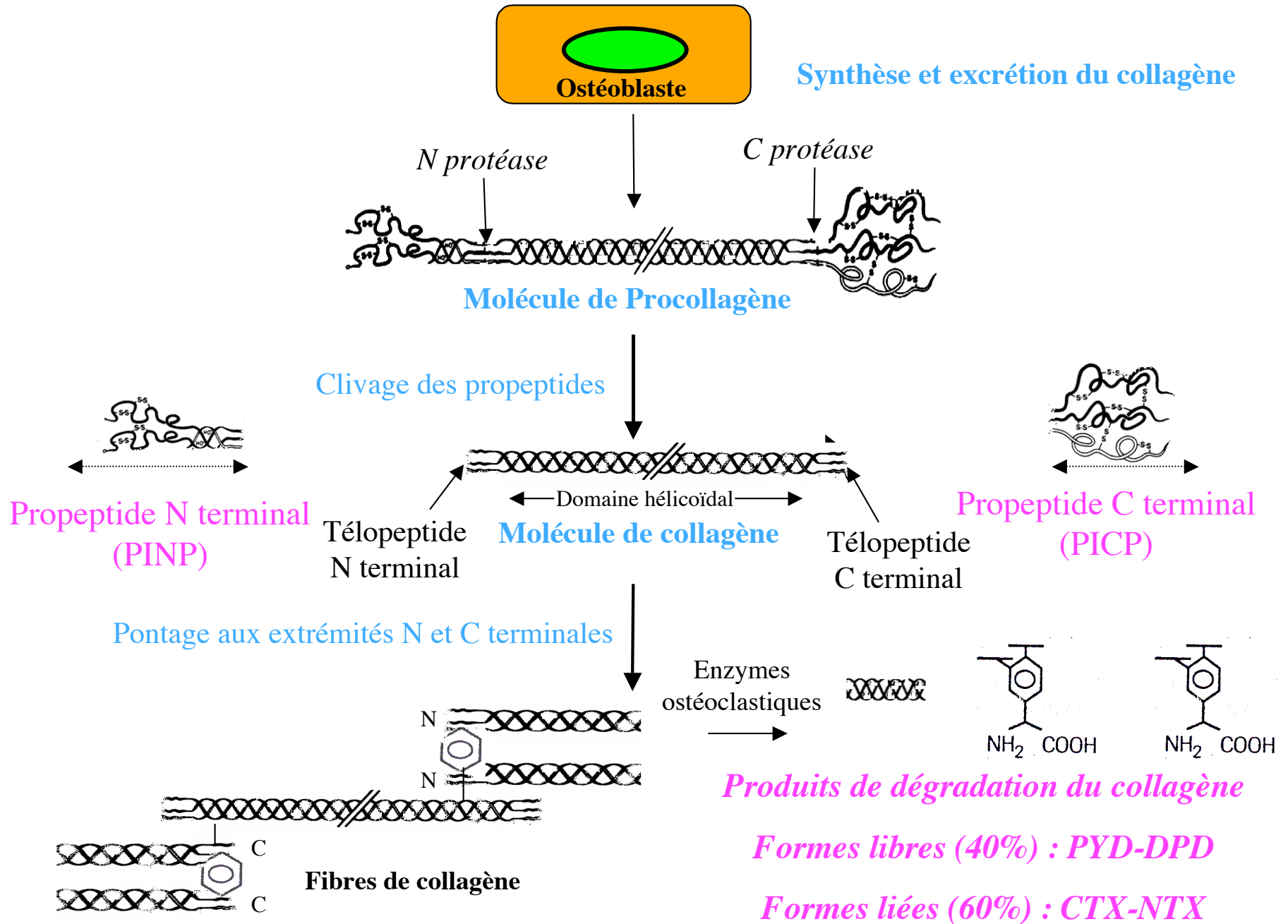
a - Collagène

Protéine la plus abondante de l'organisme

Non spécifique de l'os (tissus conjonctif, cartilage, c endothéliales)

Riche en résidus glycine, proline, hydroxyproline et hydroxylysine

Synthèse / Dégradation du collagène



b - Protéines non collagéniques

_ Ostéocalcine : Synthétisée par les ostéoblastes (spécificité +++)

Protéine non collagénique la + abondante de l'os

Incorporation à la matrice osseuse +++

Passage dans circulation sanguine

Rôle ?

_ Ostéonectine

2 - Phase minérale

_ Cristaux d'hydroxyapatites $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Riches en Ca et Ph

_ Minéralisation de la matrice osseuse

_ Phosphatases alcalines osseuses (origine ostéoblastique)

Conséquences de cette structure osseuse

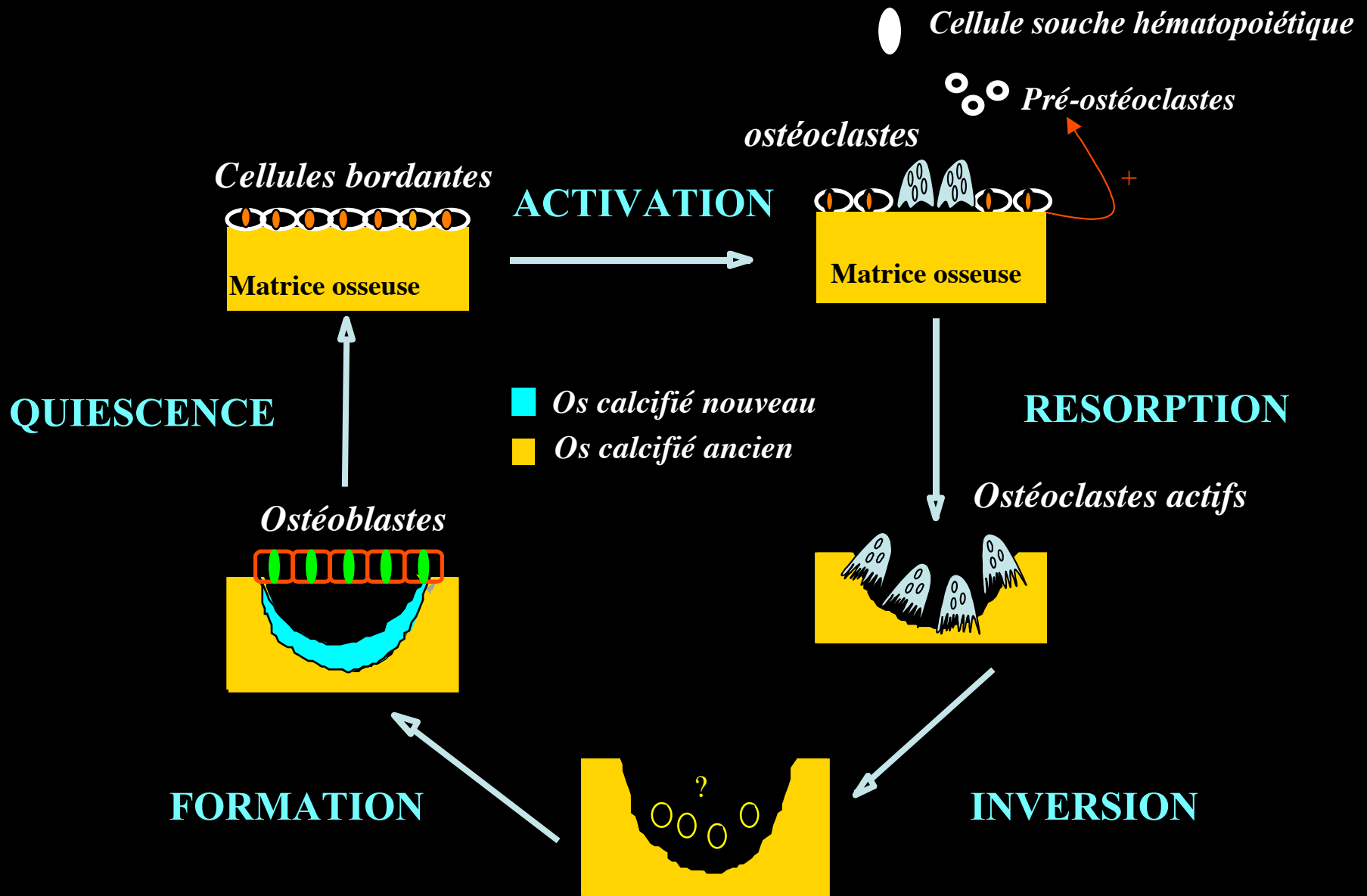
_ Rigidité du squelette

_ Fonctions mécaniques de l'os

_ Homéostasie phosphocalcique de l'organisme

La régulation du remodelage osseux

Les différentes séquences du remodelage osseux



Régulation par

- Hormones systémiques : positive et négative
- Facteurs locaux : actions sur ostéoclastes et ostéoblastes

Absence de contrôle de la sécrétion des hormones par des centres supérieurs tels que l'hypophyse, l'hypothalamus ou le système nerveux central

A - Les hormones systémiques

1 - Régulation positive la résorption osseuse

a - Calcitriol (1, 25 OH vit D)

Origine : Action des UV sur 7 dehydrocholesterol de la peau
Alimentaire

b - La parathormone (PTH)

Origine : Parathyroïde (prépro-PTH)

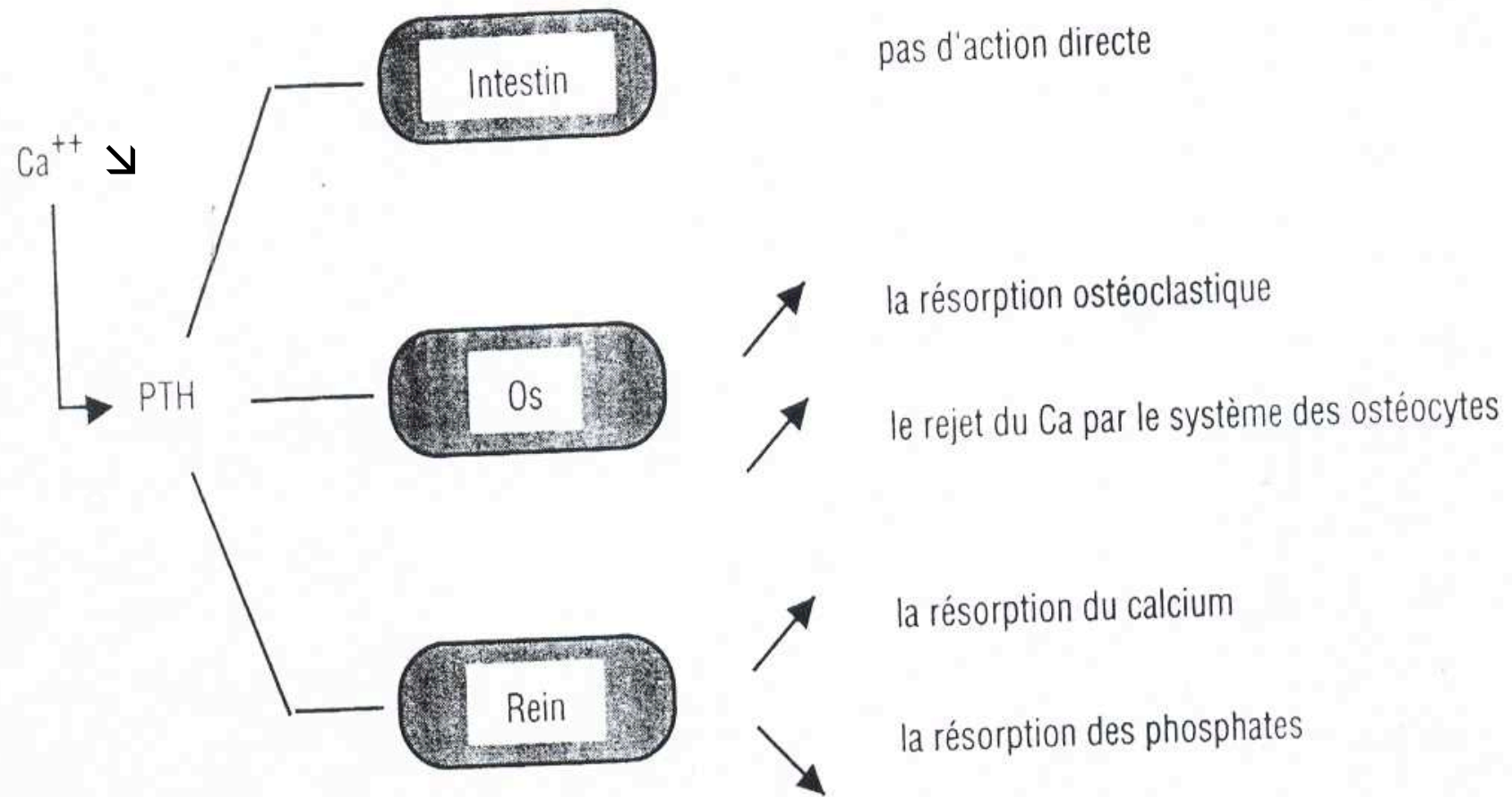


Fig.3.5 FONCTIONS BIOLOGIQUES DE LA PARATHORMONE

2 - Régulation négative de la résorption osseuse

a - Calcitonine

Synthétisée par thyroïde

Inhibe ostéoclastes

_ Hypocalcémie – Hypophosphorémie

b - Oestrogènes

Apoptose des ostéoclastes

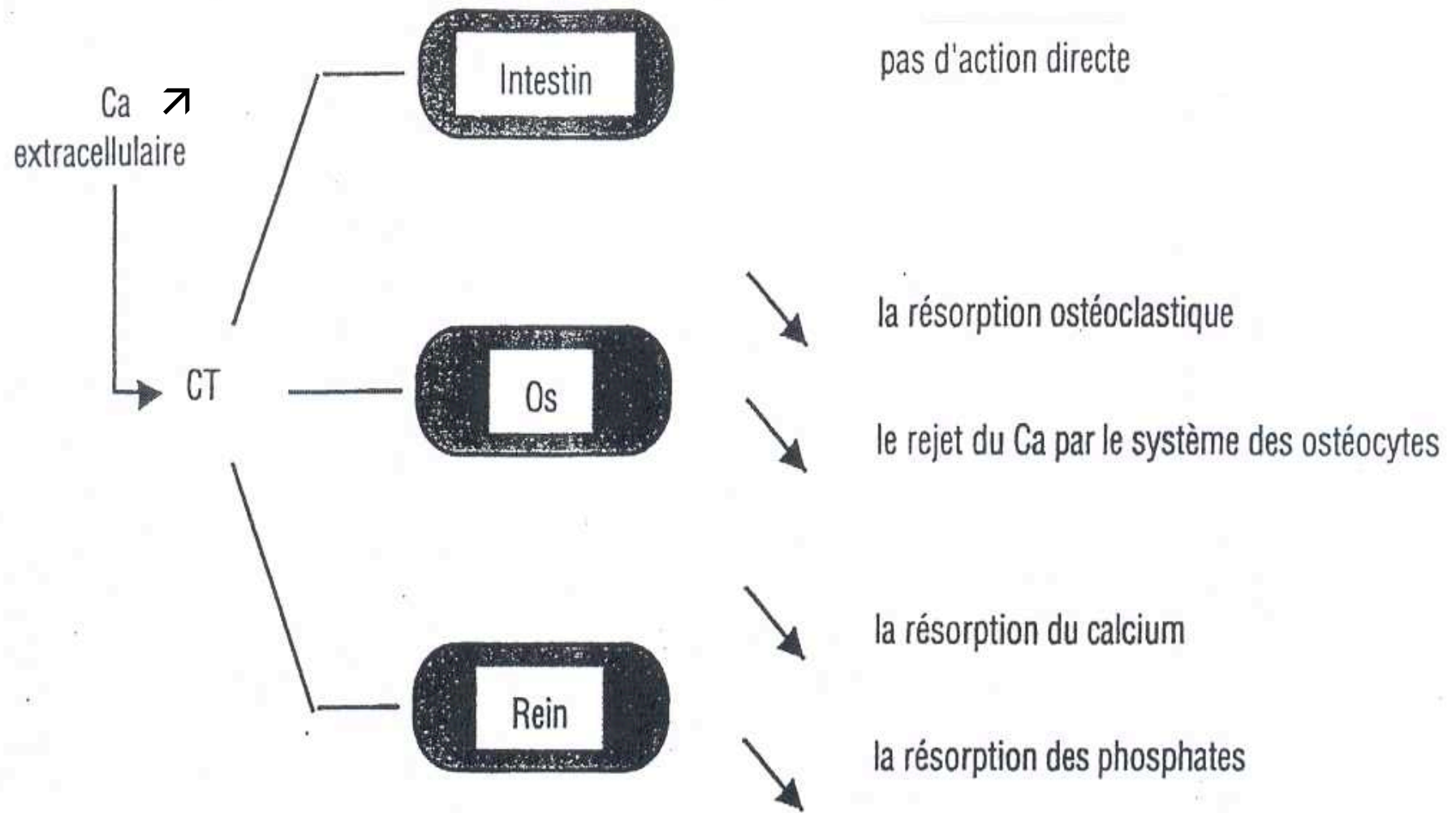


Fig.3.6 FONCTIONS BIOLOGIQUES DE LA CALCITONINE

B - Régulation par des facteurs locaux

1 - Résorption osseuse ostéoclastique

- _ Cytokines – Facteurs de croissances – II
 - _ Prolifération de précurseurs des ostéoclastes

2 - Formation osseuse ostéoblastique

- _ TGF
 - _ Différenciation des ostéoblastes
 - _ Apoptose des ostéoclastes

- _ Interactions ostéoblastes/ostéoclastes +++

Marqueurs biochimiques du
remodelage osseux

- _ Composés libérés de la matrice lors de la résorption ou de la formation osseuse

- _ Activité enzymatique spécifique des ostéoclastes ou ostéoblastes

- _ Indice de la vitesse de renouvellement osseux (squelette entier)

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

Marqueurs biochimiques de la formation osseuse

1 - Phosphatase alcaline totale

Peu spécifique : os - foie - intestin - rein - placenta ...

Peu sensible

2 - Phosphatase alcaline osseuse

Spécifique : reflet du statut métabolique des ostéoblastes

Technique spécifique (immunodosage spé)

3 - Ostéocalcine sérique

Sensible et spécifique (synthétisée par les ostéoblastes)

Dosage à heure fixe (rythme nyctéméral)

4 - Propeptides du collagène de type 1

PICP – PINP ++

– Sérum +++

Marqueurs biochimiques de la résorption osseuse

Urines

1 - Calcium

Peu sensible, peu spécifique

2 - Hydroxyproline

Faiblement corrélée avec la résorption osseuse (10 %)

Peu spécifique : alimentation – hyper catabolisme

3 - Pyridinolines et desoxypyridinolines libres

Spécifique du tissu osseux

Corrélation avec le niveau de remodelage osseux

4 - Télopeptides N (NTX) et C terminaux (CTX) du collagène de type 1

Sensibles – Spécifiques

Suivi thérapeutique

Sang

1 - Pyridinolines - Desoxypyridinoline libres

Spécifique du tissu osseux

Corrélation avec le niveau de remodelage osseux

2 - Peptides associés aux molécules de pontage du collagène type 1

CTX = Cross laps +++

NTX = Ostéomark

Principaux marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Marqueurs de formation osseuse	Marqueurs de résorption osseuse
<p>Sérum</p> <ul style="list-style-type: none">- Phosphatases alcalines totale- Phosphatases alcalines osseuses- Ostéocalcine- Propeptide C et N terminaux du collagène de type I (PICP, PINP)	<p>Sérum</p> <ul style="list-style-type: none">- Pyridinoline et désoxypyridinoline libres- Télopeptides N et C-terminaux du collagène de type I (Crosslaps) <p>Urine</p> <ul style="list-style-type: none">- Pyridinoline et désoxypyridinoline libres- Télopeptides N- (NTX) et C-terminaux (CTX) du collagène de type I- Calciurie- Hydroxyprolinurie

Exploration des maladies osseuses

A - Exploration de l'homéostasie phosphocalcique

- _ Calcémie ± Calciurie
 - _ Phosphorémie – Phosphaturie
 - _ Parathormone sérique (PTH intacte)
 - _ Calcitriol (25 OH vit D3)
- } Routine
- } ± spécialisés

B - Exploration biochimique du remodelage osseux

Remodelage osseux =
2 phases successives
Résorption - Formation



Exploration de la résorption
osseuse
= marqueurs spécifiques

Exploration de la formation osseuse
= marqueurs spécifiques

Les principales maladies osseuses

Principales maladies osseuses

- Ostéoporoses {
 - primitives {
 - ménopause
 - vieillissement
 - secondaires {
 - traitement (corticothérapie)
 - maladie (cushing)

- Maladie de Paget

- Invasion métastatique des os (*sein, prostate*)

- Ostéomalacie (anomalie de la minéralisation)

- Hyperparathyroïdie I^{aire} et II^{aire}

- Intoxication à la vitamine D

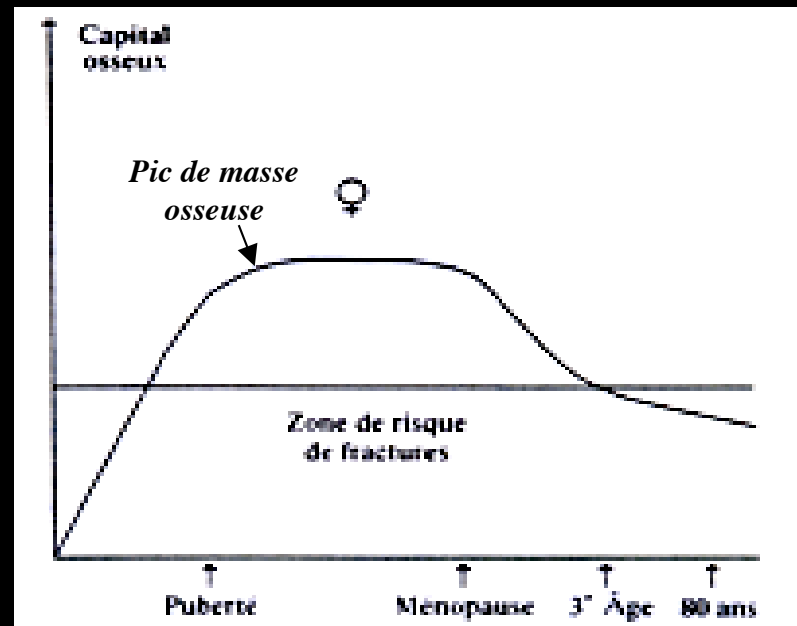
→ **Explorations biochimiques** {

- Paramètres de l'homéostasie calcique
- Marqueurs du remodelage osseux

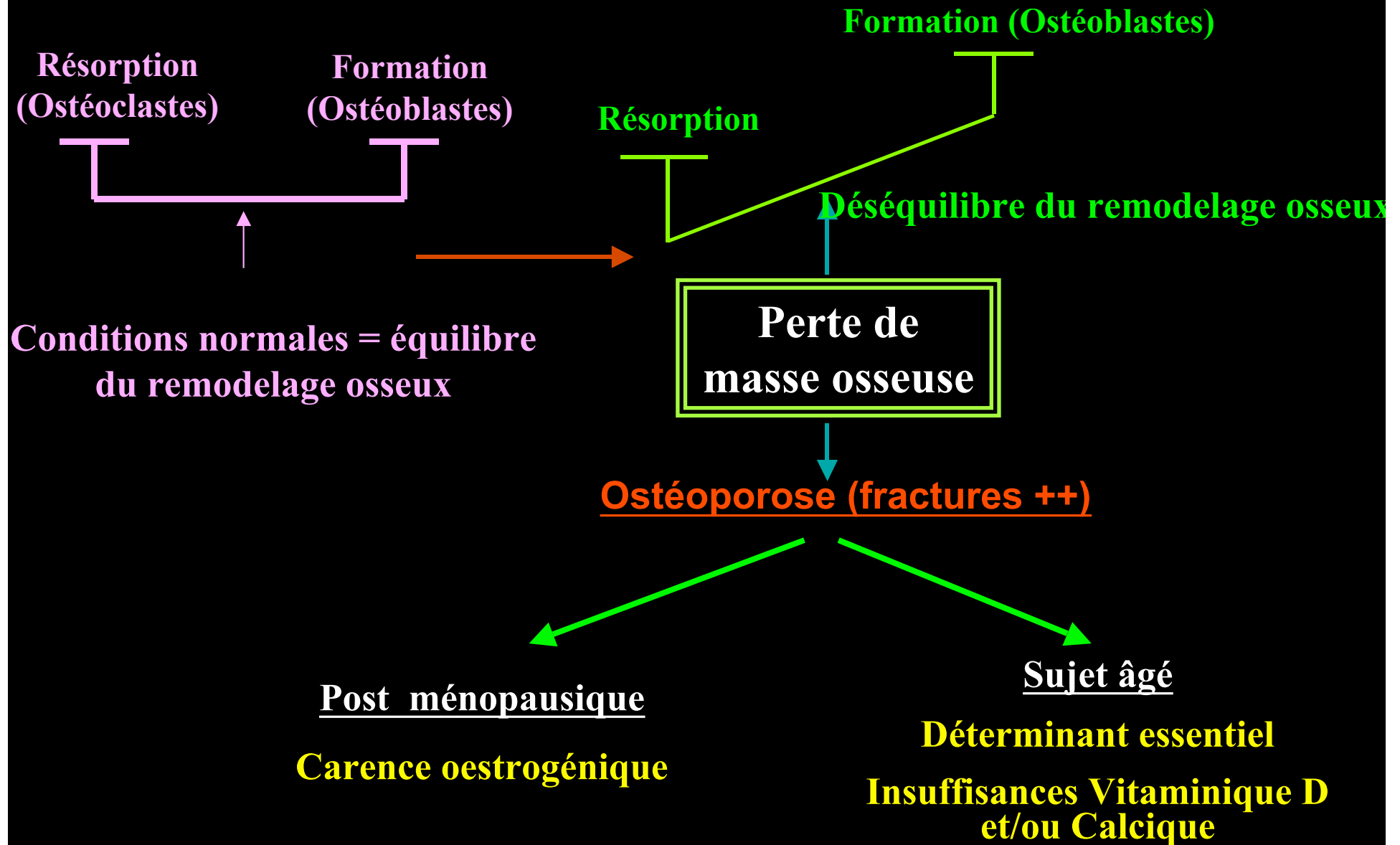
L'ostéoporose

Ostéoporose : définition = 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 (OMS, 1993)

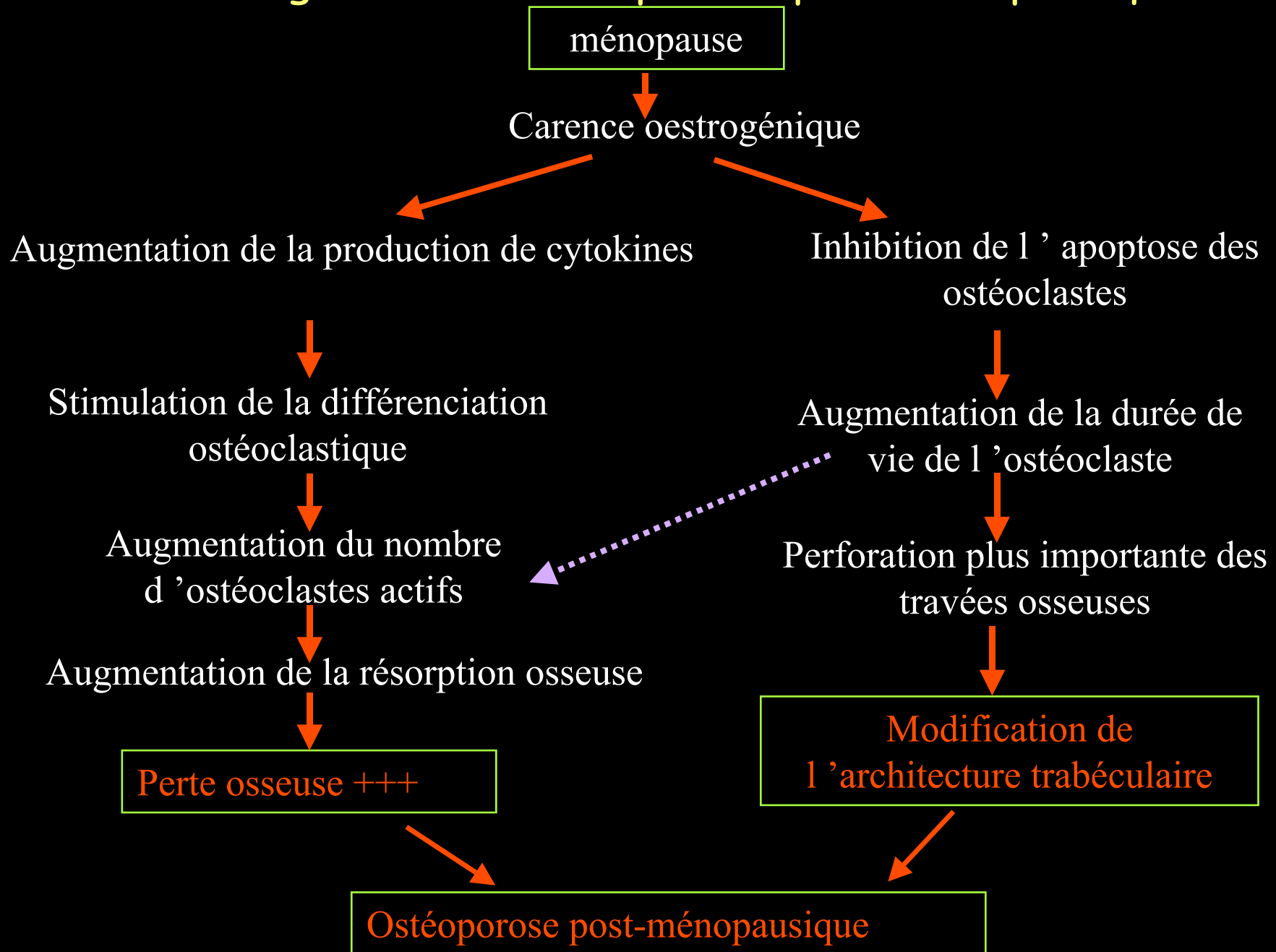
Evolution de la masse osseuse avec l'âge



LES DÉSÉQUILIBRES DU REMODELAGE OSSEUX ET SES CONSÉQUENCES : L'OSTÉOPOROSE



Pathogénie de l'ostéoporose post ménopausique



Pathogénie de l'ostéoporose du sujet âgé

Vieillessement

Insuffisances Vitaminique D et/ou Calcique
(diminution des apports, insuffisance
d'exposition solaire)

Diminution de la
masse néphronique

Diminution de la production
de Facteurs de croissance
(IGF I, TGF β ...)

Diminution des taux de 25(OH) Vitamine D

Diminution de l'absorption intestinale du calcium

Chute de la calcémie

Augmentation du taux de PTH

Stimulation de la différenciation ostéoclastique

Augmentation de la Résorption osseuse

Diminution de la
différenciation ostéoblastique

Diminution du nombre et de
l'activité des ostéoblastes

Diminution formation osseuse

Perte osseuse +++

Ostéoporose

Intérêt des marqueurs biochimiques

- _ Aucun pour le diagnostic (DMO +++)
- _ Evaluation du risque de fracture
- _ Efficacité thérapeutique (à court terme \neq DMO)

Quels marqueurs choisir ?

- _ Risque de fracture : télopeptides
(CTX – NTX sang ou urines)
- _ Suivi traitements : télopeptides ou
marqueurs de formation
(PAL os - ostéocalcine - PINP)

 Le même marqueur doit toujours être utilisé pour suivre un traitement chez un patient donné

Maladie osseuse de Paget

- _ Ostéopathie déformante - hypertrophiante
 - _ Remodelage osseux excessif
 - Matrice mal structurée - Os fragile
- _ Clinique : Asymptomatique - DI osseuses - Signes neurologiques
- _ Biologie : Phosphatases alcalines ($\times 10$) proportionnel à l'étendue de la maladie
 - Cross laps +++
 - Hydroxyprolinurie 24 h ($\times 10 - 20$)
 - Bilan phosphocalcique : nl

Intérêt des marqueurs osseux :

- Evaluer l'activité de la maladie
- Suivre l'efficacité du traitement

Hyperparathyroïdie primaire

Hypersécrétion chronique de PTH : Adénome, Hyperplasie, Kc

_ Clinique : Aucun signe spécifique (lithiases rénales, signes hypercalcémie, dl osseuses, ...)

_ Biologie : Acidose hyperchlorémique +++

_ Phosphatases alcalines osseuses

_ Hydroxyprolinurie

_ Ostéocalcine

Métabolisme phosphocalcique :

Hypercalcémie > 2,62 mmol/l

Hypercalciurie > 300 mg/24 h

Hypophosphorémie < 28 mg/l

Hyperphosphaturie > 800 mg/24h

_ Dosage spécifique de la PTH +++

Conseils pour une bonne utilisation des marqueurs osseux en pratique quotidienne

- Prendre en compte les sources de **variabilité physiopathologiques** des paramètres (âge, sexe, statut hormonal, fonction hépatique et rénale ...)
- Pour un **même patient**, pratiquer les dosages dans le **même laboratoire** (techniques différentes selon les labos)
- Les marqueurs osseux **sériques** doivent être dosés de préférence **avant 9h à jeun** (variations nyctémérales, alimentation)
- Les marqueurs **urinaires** doivent être dosés le matin à jeun sur **1° ou 2° miction**
- Bilan à interpréter avec précaution si **fracture récente**
- Proscrire le dosage de l'ostéocalcine si insuffisance rénale

