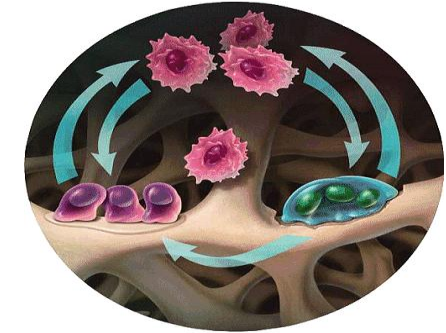


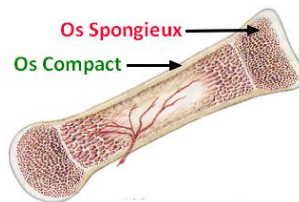
# Métabolisme du Tissu Osseux



## I/ Structure et Biochimie du Tissu Osseux

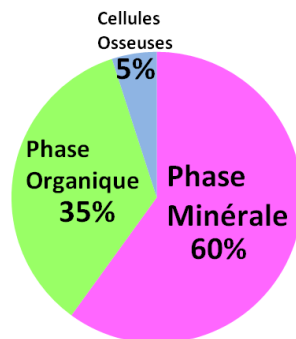
Le tissu osseux est composé de 2 types d'os :

- **Os Cortical ou Compact** : 80%
- **Os Trabéculaire ou Spongieux** : 20%

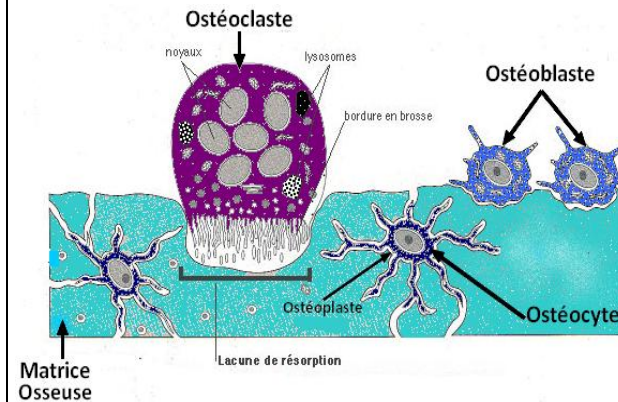


### a) Structure du Tissu Osseux

Matrice Osseuse Organique = 35%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90% : <b>Collagène de type 1</b></li> <li>• 10% : <b>Protéines Non Collagéniques</b> (ostéocalcine, ostéonectine,...)</li> </ul>
Phase Minérale = 60%	<b>Cristaux d'Hydroxyapatite</b> : $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
Cellules Osseuses = 5%	<b>Ostéoblastes, Ostéocytes, Ostéoclastes</b>



### b) Les Cellules du Tissu Osseux



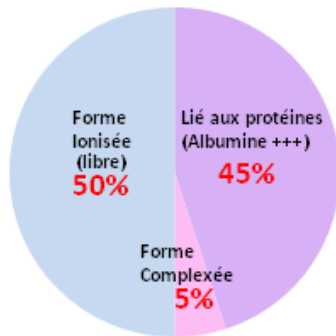
- **Ostéoblastes**  
→ Production de la trame osseuse (phase minérale et organique)
- **Ostéoclastes**  
→ Résorption de l'os (collagène, cellules,...)
- **Ostéocytes** (=ostéoblastes quiescents)  
→ Intégrés dans l'os (dans des loges = Ostéoplastes)

### c) Composition Biochimique : Rôles du $Ca^{2+}$ et du $PO_4^{2-}$

Calcium	Phosphate
<b>Minéralisation de l'os (cristaux d'Hydroxyapatite) +++</b>	
<b>Seconds Messagers Intracellulaires +++</b>	
Conduction Nerveuse	<b>Equilibre Acido-Basique +++</b>
Contraction Musculaire	= Tampon Phosphate ( $HPO_4^{2-} \leftrightarrow H_2PO_4^-$ )
Différenciation, Activation Cellulaire	<b>Source d'énergie cellulaire (ATP,...)</b>
Coagulation	<b>Modulation d'activités enzymatiques (régulation covalente)</b>

## d) Homéostasie Calcique et Phosphatique

### Calcium Sanguin



Dans le plasma, le **calcium** est soit :

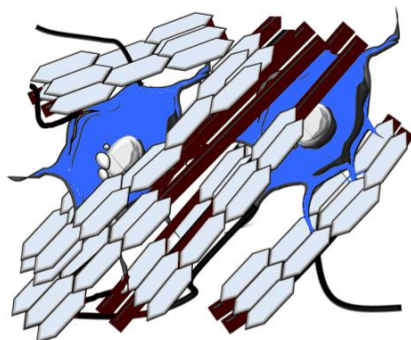
1. sous sa **forme ionisée et libre**
2. sous sa **forme complexée**, notamment avec le Citrate (= triacide dont 2 des 3 fonctions carboxyles interviennent pour fixer le  $Ca^{2+}$ )
3. lié à des **protéines plasmatiques** (Albumines+++)

→ Les **formes libres et complexées** sont les formes **ultrafiltrables** (=filtrées au niveau glomérulaire)

La **concentration de Calcium Sanguin** varie dans des limites très étroites : **1,2 – 1,3 mM** (mécanismes de régulation très nbx)

### Phosphate Sanguin

La **concentration de Phosphate Sanguin** (traduisant la concentration de **Phosphore Sanguin**) varie dans une fourchette plus large : **0,8 – 1,5 mM** (adaptée aux besoins de l'organisme)



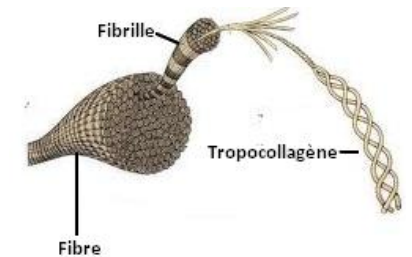
## II/ Le Collagène

Les **Collagènes** représentent **25% des protéines animales**.

Ce sont des constituants essentiels des **matrices extracellulaires** : ils confèrent **structure, résistance** et sont des **intermédiaires de la communication**.

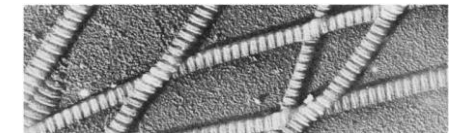
### a) Ultrastructure du Collagène

Les **Fibres de Collagène** sont des faisceaux cylindriques constitués par plusieurs **Fibrilles de Collagène**.



Au **ME**, on observe au niveau des **Fibrilles de Collagène** une **alternance de bandes claires et de bandes sombres** (caractéristiques de tous les collagènes).

Les **Fibrilles de Collagène** sont formées par l'agencement particulier de molécules de **Tropocollagène**, expliquant l'aspect des fibrilles au ME.



(voir 4<sup>ème</sup> Etape de la Biosynthèse du Collagène)

### b) Structure Moléculaire du Collagène

Le **Tropocollagène** est une protéine possédant une **structure quaternaire** = **Triple Hélice formée par 3 brins protéiques  $\alpha$**  (= ssu  $\alpha$ )

**NB** : Les 3 brins  $\alpha$  sont = ou  $\neq$  selon le type de Collagène

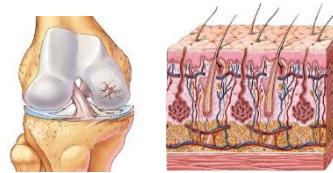
La **séquence d'AA** d'un brin est caractérisée une **répétition d'AA de types Gly-X-Y** (X et Y étant variables)

- **Glycine** : 1 AA sur 3 → **1/3 de la constitution moléculaire du collagène**
- **Position X** : souvent occupée par une **Proline**
- **Position Y** : souvent occupée par une **Proline** ou une **HydroxyProline**
- On trouve aussi des **HydroxyLysine**, souvent **glycosylées** (par des disaccharides Glucose-Galactose)

**c) Isoformes et Support Génomique**

Il existe **différents types de Collagène** selon les tissus.  
**≠ types de ssu α** : de α1 à α3 + sous-types (≠ au niveau de leur séquence d'AA et des gènes qui les codent) → **≠ combinaisons de 3 ssu possibles**. Quelques exemples :

- **Collagène de type I** : derme, tendons, artères, os  
 → 2 brins α1 (I) + 1 brin α2 (I)
- **Collagène de type II** : cartilage, corps vitré
- **Collagène de type III** : derme, artères, utérus
- **Collagène de type IV** : membranes basales



Les gènes codant pour chacun des différents brins α sont bien connus. Chaque gène comporte une **succession d'introns (non codants) et d'exons (codants)**. Il y a 3 zones ce type de gènes :

1. Une zone codant pour l'**extrémité N-terminale** du brin α
2. Une zone codant pour l'**extrémité C-terminale** du brin α
3. Une zone codant pour la **partie centrale** du brin α : séquences de codons répétées codant pour les **triplets Gly-X-Y**



**d) Biosynthèse du Collagène**

**1<sup>ère</sup> Etape dans le Noyau** : Transcription du gène codant pour une ssu α monocaténaire → **ARNm** dans le **cytosol** → **Migration** vers le **REG**

**2<sup>ème</sup> Etape dans le RE** :

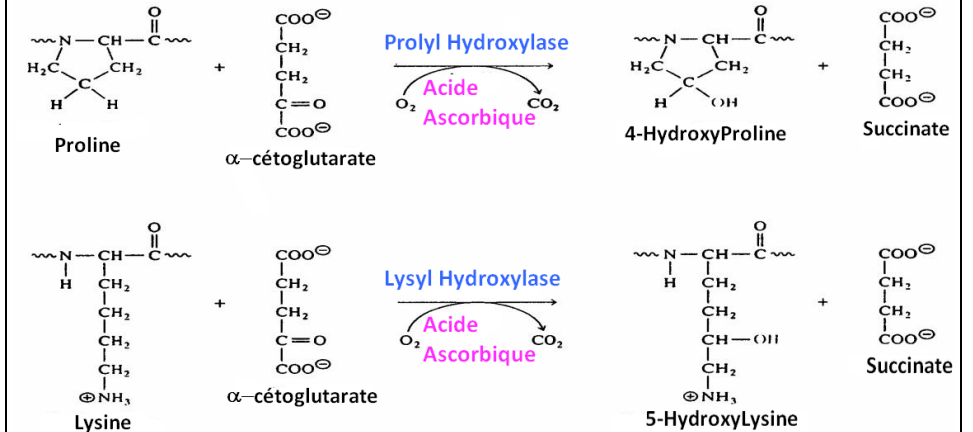
1. Traduction de l'ARNm par les **ribosomes** → **Pré-Procollagène** (protéine monocaténaire)
2. **Clivage du Peptide Signal** du Pré-Procollagène → **ssu α de Procollagène**
3. **Hydroxylation** des **Lysines** et des **Prolines** de la ssu α → **HydroxyLysines** et **HydroxyProlines**
4. **Glycosylation** des **HydroxyLysines** : ajout d'un **Galactose** au niveau du **groupement hydroxyle** de l'**HydroxyLysine** puis ajout d'un **Glucose** au niveau de l'**hydroxyle en C2** du **Galactose** = **Ajout d'un disaccharide**
5. **Intégration dans une vésicule** → **Migration** vers l'**Appareil de Golgi**

*NB* : Les hydroxylations et les glycosylations renforcent l'**hydro-solubilité** de la ssu α.



**Hydroxylation des résidus Lysyles et Prolyles**  
 = **Modifications post-traductionnelles**

L'**Hydroxylation** des résidus **Prolyles** et **Lysyles** résulte de l'action de 2 enzymes : la **Prolyl Hydroxylase** et la **Lysyl Hydroxylase**

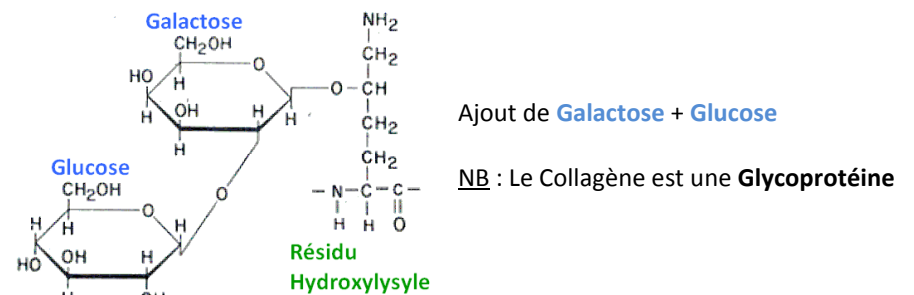


La réaction implique :

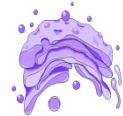
- La **décarboxylation** d'un **α-cétoglutarate** en **Succinate** → Formation de **CO<sub>2</sub>**
  - L'**oxydation** de **Vitamine C = Acide Ascorbique**
  - La présence d'**O<sub>2</sub>**
- On forme de la **4-HydroxyProline** ou de la **5-HydroxyLysine**

*NB* : La **Lysine** est **toujours** hydroxylée en position 5 alors que la **Proline** peut être hydroxylée en position 3, 4 ou 5.

**Glycosylation des résidus HydroxyLysyles**



**3<sup>ème</sup> Etape dans l'Appareil de Golgi :**



Association de **3 ssu de Procollagène** qui s'enroulent en **triple hélice de l'extrémité C-Terminale vers l'extrémité N-Terminale**



→ Formation du **Procollagène**

Les **extrémités N- Term et C-Term** du **Procollagène** ont une structure **non hélicoïdale** = **Propeptides**

→ Le **Propeptide N-Term** présente des **ponts disulfure intra-chaine**

→ Le **Propeptide C-Term** présente des **ponts disulfure intra- et inter-chaine** + **des résidus glycosylés**

**Rôle des ponts disulfure** : ↗ cohésion entre les brins

**4<sup>ème</sup> Etape dans la MEC :**

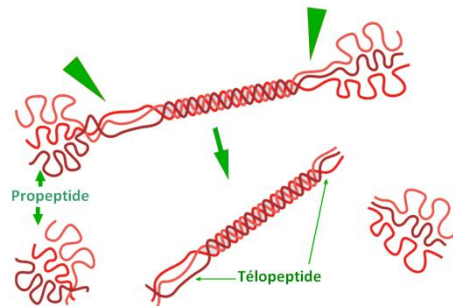
1. **Intégration** dans des **vésicules sécrétoires** → **exocytose de Procollagène** → **Procollagène** dans la **MEC**

2. Les **Propeptides N-Term et C-Term** sont clivés par des **peptidases**

→ Formation du **Tropocollagène**

Le **Tropocollagène** est constitué de **3 ssu** enroulées en **hélice** (hélice gauche).

Les **extrémités N-Term et C-Term** présentent une **structure non hélicoïdale** = **Télopeptides**



Tropocollagène

**!/! ATTENTION !/!** : **Propeptide ≠ Téllopeptide**

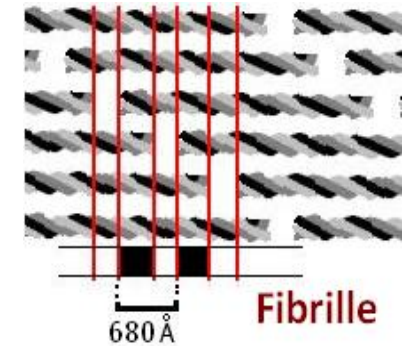
Les **Propeptides** sont les **extrémités** du **Procollagène**. Après leur clivage, on obtient le **Tropocollagène** et à ses extrémités persistent encore des **zones non hélicoïdales** plus courtes : les **Télopeptides**.

3. Les **molécules de Tropocollagène** s'associent en **Fibrilles de Collagène** :

● Selon un **axe linéaire**, les uns derrière les autres (*l'extrémité N-Term d'un Tropocollagène est en regard de l'extrémité C-Term du Tropocollagène qui le précède*)

● Plusieurs segments linéaires s'agencent **parallèlement** **mais il y a un décalage entre les Tropocollagènes** →

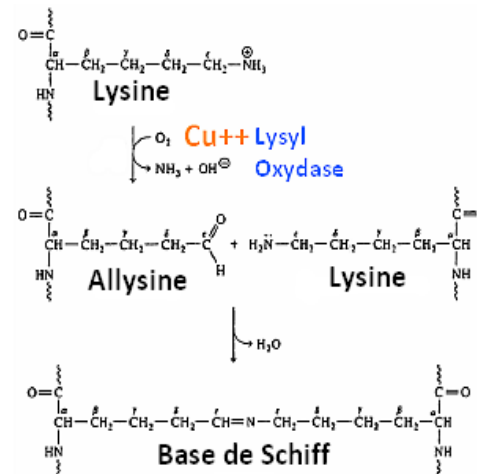
Résistance et Solidité +++



**NB** : Entre 2 deux extrémités opposées de Tropocollagène, on trouve des **Cristaux d'Hydroxyapatite** → **Zones Claires en ME**  
Superpositions de Tropocollagène → **Zones Sombres en ME**

4. ↗ Résistance de la **Fibrille de Collagène** → **Liaisons Covalentes intermoléculaires** et **intramoléculaire** (entre/à l'intérieur des **Tropocollagènes**)

**Liaison par une Base de Schiff : 1 Allysine + 1 Lysine**

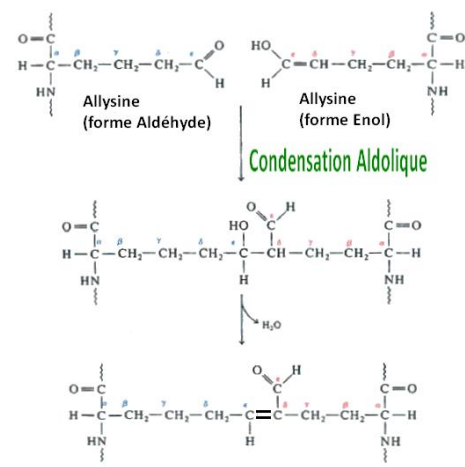


Une **Lysine** est oxydée par la **Lysyl Oxydase**, une enzyme qui nécessite du **Cu<sup>2+</sup>** et de l'**O<sub>2</sub>** → On obtient une **Allysine** (=Lysine dont la fonction amine de la chaîne latérale est remplacée par une fonction aldéhyde)

L'**Allysine** d'une ssu de **Tropocollagène** peut réagir avec une **Lysine** d'un autre ssu de **Tropocollagène** = **Amine + Aldéhyde** → **Base de Schiff** (Imine secondaire)

**NB** : La **double liaison C=N** est ensuite **réduite**.

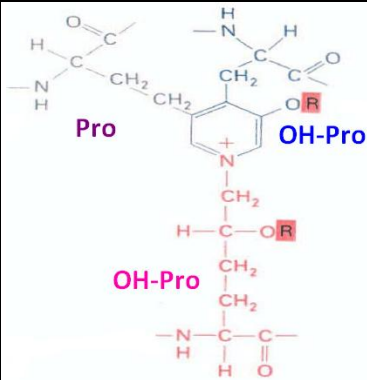
**Liaison par Condensation Aldolique : 1 Allysine + 1 Allysine**



Il peut y avoir un phénomène de **condensation aldolique** entre 2 **Allysines** sur 2 ssu différentes → Formation d'un  **$\beta$ -Aldol**

*NB* : il subit ensuite une élimination de son groupement hydroxyle en  $\beta$ .

**Liaisons par formation d'Hydroxypyridinium: 2 HydroxyProlines + 1 Proline**



Liaison intermoléculaire entre la région **N-Term** d'un **Tropocollagène** et la région **C-Term** d'un **Tropocollagène** adjacent → **Noyau HydroxyPyridinium** ou **HydroxyPyridinoline** au niveau des **Télopeptides**.

*NB* : Intervention de 3 résidus d'AA appartenant à 2 brins  $\alpha$  différents

**R** = Hydrogène ou résidu glucidique

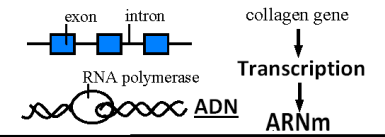
*NB* : Des **Liaisons Hydrogènes** entre les différents résidus de la triple hélice de Tropocollagène participent à la **stabilisation du Collagène**.



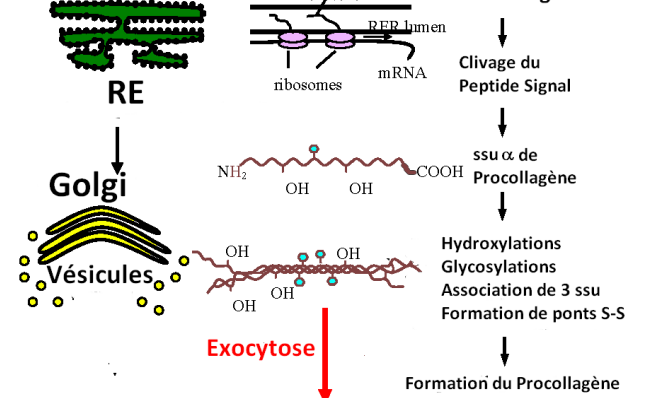
**Synthèse +++**



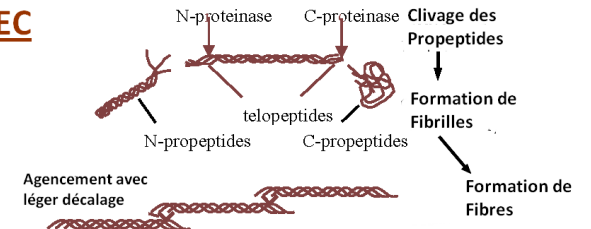
**Noyau**



**RE et Golgi**



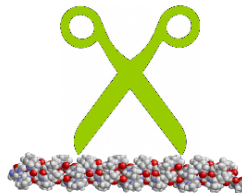
**MEC**



<b>Noyau</b>	Transcription du <b>gène d'une ssu <math>\alpha</math></b> → Migration de l'ARNm dans le Cytosol puis ver le REG
<b>RE</b>	<b>Traduction</b> de l'ARNm + clivage du Peptide Signal → <b>ssu <math>\alpha</math></b> (=protéine monocaténaire) → <b>Hydroxylations + Glycosylations</b> → Transport vésiculaire vers le Golgi
<b>Golgi</b>	Association de <b>3 ssu <math>\alpha</math></b> → <b>Procollagène</b> → Formation de <b>ponts S-S intra et/ou inter caténares</b> aux niveaux des <b>Propeptides</b>
<b>MEC</b>	Transport vésiculaire vers la membrane plasmique → <b>Exocytose</b> → <b>Clivage des Propeptides</b> → <b>Tropocollagène</b> et ses <b>Télopeptides</b> → <b>Assemblage</b> en décalé des Tropocollagènes + <b>Liaisons covalentes</b> entre <b>Tropocollagènes parallèles</b> → Formation des <b>Fibrilles</b> → <b>Fibres</b>

**e) Dégradation du Collagène et marqueurs biochimiques +++**

- Les **Propeptides** du **Procollagène** sont clivés par des **Procollagène Peptidases** dans la **MEC**.
- Il existe aussi des **Télopeptidases** capables de cliver les **Télopeptides** du **Tropocollagène**.
- Le **Collagène** est ensuite dégradé par diverses **Collagénases** (=Peptidases) dont la **Cathepsine** et la **MM9 = Matrix Metallopeptidase 9**.



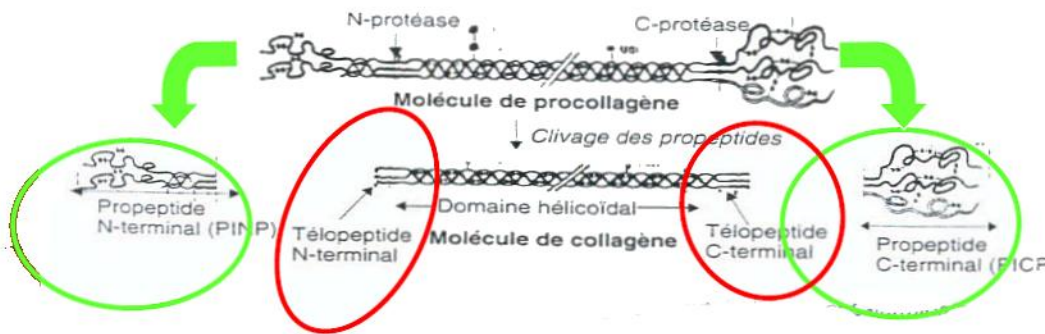
**Quels sont les marqueurs biochimiques de la dégradation du collagène ?**

→ On dose dans le **sang (+++)** et les **urines** :

1/ **Propeptides N-Term** et **C-Term** : dégradation du Procollagène

2/ **Télopeptides N-Term** et **C-Term** : dégradation du Tropocollagène

Au niveau des **Télopeptides**, on trouve des résidus contenant **des noyaux Pyridinium** ou **Pyridinoline** : les liaisons entre 1 Proline et 2 HydroxyProlines formant les **noyaux hydroxypyridinium** ne sont pas dégradés et peuvent être dosées grâce à des **Ac spécifiques**.



**Evolution de la concentration sanguine de Pyridinium :**

1/ **Adolescents** : Remodelage osseux +++ → ↑ Dégradation du Collagène

→ ↑ **Concentration sanguine de noyau pyridinium**

*NB : La dégradation du collagène est intense mais compensée par une importante activité de synthèse*

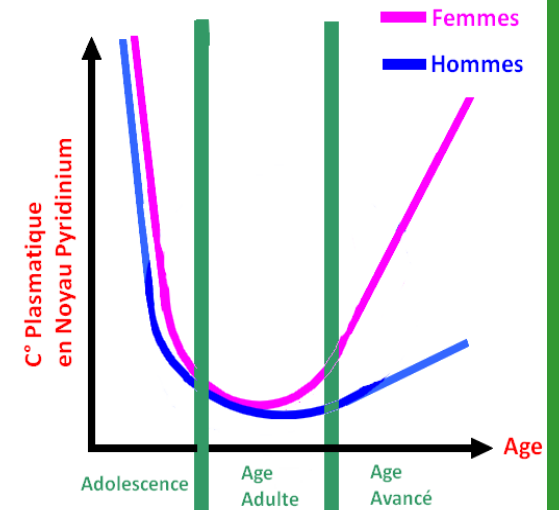
2/ **Adultes** : ↓ Remodelage osseux

→ ↓ + **stabilisation de la concentration de Pyridinium**

3/ **Personnes Agées** : Résorption osseuse +++ → ↑ Dégradation du collagène

→ ↑ **Concentration sanguine de noyau Pyridinium**

*NB : Synthèse de collagène (et d'os) ↓*  
→ *Ostéolyse moins compensée*

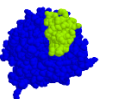


**f) Pathologies du Collagène**

1. **Anomalies Génétiques** : gène altéré → ssu α altérée → mauvaise association des ssu α → anomalie de la triple hélice → anomalies de la formation des fibres de collagène  
→ **Anomalie de la structure et de la rigidité de l'os + Anomalie de synthèse de l'os**
2. **Anomalies des enzymes impliquées dans la synthèse du collagène** (ex : enzymes de l'hydroxylation des Lysines et des Prolines, de la formation des liaisons entre molécules de Tropocollagène)

**Absence de produit formé** → **Plusieurs explications possibles :**

- **Absence de l'enzyme**
- **Enzyme non fonctionnelle** : site actif mal structuré, enzyme tronquée,...
- **Absence de Cofacteurs** (souvent **Vitamines**, ex : **Vit C** pour les hydroxylases)



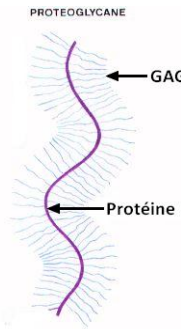
### III/ Protéines Non Collagéniques

Il s'agit des **protéines associées au Collagène**. Elles jouent des rôles très importants dans la **structure de la MEC** du Tissu Osseux, dans l'**adhésion Collagène/Cellules** ou **Collagène/Minéraux** ainsi que dans la **régulation de la synthèse osseuse**.

#### a) Acide Hyaluronique et Protéoglycane

**Glycosaminoglycane (GAG)** = Hétéropolysaccharides constituées d'enchaînements de résidus glucidiques acides et de résidus glucidiques aminés. Ces résidus glucidiques peuvent être sulfatés.

**Protéoglycane** = **Glycosaminoglycane** + **Protéine**

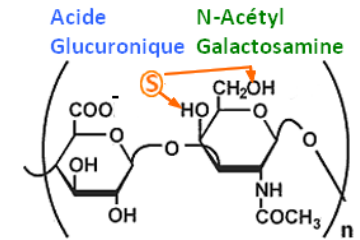


**Chondroïtine Sulfate** : **GAG** de la MEC associés aux fibres de Collagène.

→ Répétition de motifs **Acide Glucuronique** + **N-Acétyle Galactosamine**.

Les résidus **N-Acétyle Galactosamine** peuvent être **sulfatés** en **position 4** ou **6** (charge -)

*NB* : Il est présent dans l'os et surtout dans le cartilage.

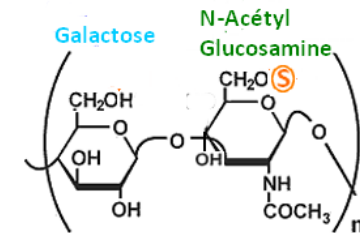


**Kératane Sulfate** : **GAG** de la MEC associés aux fibres de Collagène.

→ Répétition de motifs **Galactose** + **N-Acétyle Glucosamine**.

Les résidus **N-Acétyle Glucosamine** peuvent être **sulfatés** en **position 4** (charge -).

*NB* : Il est présent surtout dans l'os, la cornée, le cartilage.



#### b) Protéines riches en Acide Sialique

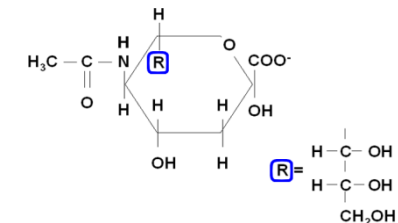
On trouve des **Glycoprotéines** = **Protéines** + **chaînes polysaccharidiques**

→ Ces **chaînes polysaccharidiques** se terminent souvent par des **résidus Mannose** ou des **résidus d'Acides Sialique (AS)**. *Ex* : **Ostéopontine**

**Acide Sialique** = **Acide N-Acétyle Neuranimique** = **NANA**

→ molécule à **9 carbones** : cycle pyranique hydroxylé + résidu glycérol + amine acétylée + carboxyle

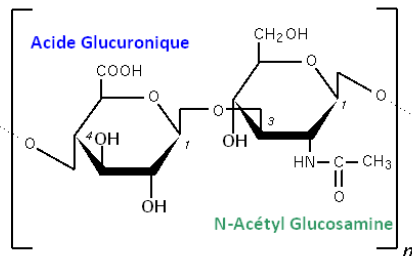
L'**AS** possède une **charge négative** (carboxyle) → **Interactions avec d'autres ions de la MEC**



#### c) Autres Protéines de la Matrice Osseuse

Protéines riches en **RGP (Arg-Gly-Pro)**, Protéines riches en **Cystéines**, **Ostéonectine**,

→ **Adhésion** entre **Collagène**, **Cellules Osseuses** et **Cristaux d'Hydroxy Apatite**.

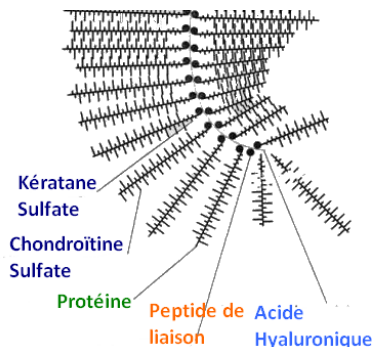
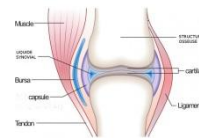


Le plus important abondant des **GAG** est l'**Acide Hyaluronique (AH)** = enchaînement d'**unités disaccharidiques** constituées par **1 Acide Glucuronique** + **1 N-Acétyle Glucosamine**.

Sur l'**AH** se lie des **peptides de liaison** qui permettent la fixation de **Protéoglycane**.

L'**AH** a un rôle de **structure** et de **rétenion d'eau** (hydratation) dans les tissus.

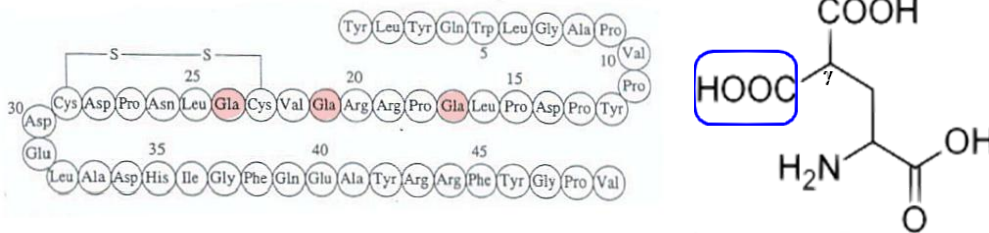
*NB* : Il est responsable de l'**aspect lisse des tendons** et du **cartilage** ainsi que de la **viscosité du liquide synovial**.



**d) Ostéocalcine**

**Structure** : L'**Ostéocalcine** est une protéine monocaténaire contenant un pont disulfure intra-chaîne.

Dans sa séquence, se trouve **3 Glutamate carboxylés** ou **γ-Carboxy-Glutamates** qui ont la capacité de fixer un **Ca<sup>2+</sup>** chacun (=pince à Calcium).



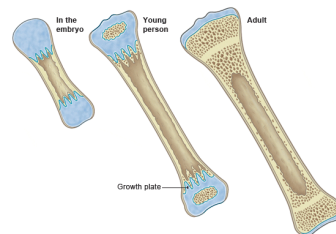
**Synthèse** :

- L'**Ostéocalcine** est synthétisée par les **ostéoblastes** et les **odontoblastes** (de la dentine) sous l'action de la **Vitamine D** (ou plutôt du **Calcitriol**) : stimulation de la transcription d'un ARNm codant pour une **Pro-Ostéocalcine** → **clivage** : **Ostéocalcine**
- La **carboxylation** post-traductionnelle des **Glutamates** est dépendante de la **Vitamine K**

**Fonctions** :

- **Transport plasmatique** de **Calcium** vers l'os → **Os = réservoir de Calcium**
- **Rôle dans la minéralisation** et la **synthèse de la matrice osseuse**
- **Rôles métaboliques** : action sur les cellules **β-pancréatique** (↗ **sécrétion d'Insuline**) et les **adipocytes** (↗ **sécrétion d'Adiponectine**)

→ C'est un **marqueur biochimique** de la formation de l'os par les **ostéoblastes**, particulièrement utilisé en **pédiatrie** pour suivre la **croissance osseuse des enfants**



**IV/ Régulation Hormonale**

**a) La Vitamine D**

La **Vitamine D** existe sous plusieurs formes, 2 sont particulièrement importantes :

- La **Vitamine D3 = Cholécalférol** → Synthétisée par les **animaux**
- La **Vitamine D2 = Ergocalciférol** → Synthétisée par les **végétaux**

Telle qu'elle, la **Vitamine D** est **inactive**. Après avoir subi **2 hydroxylations**, le **Calcitriol** est formé.

Il s'agit de la **forme active** de la **Vitamine D**.

La **Vitamine D** de l'organisme provient de **2 sources** :

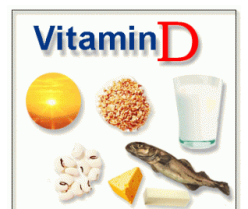
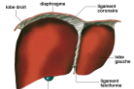
- **exogène** : **Vitamines D3** et **D2** provenant de l'**alimentation**
- **endogène** : **Vitamine D3** synthétisée par l'organisme

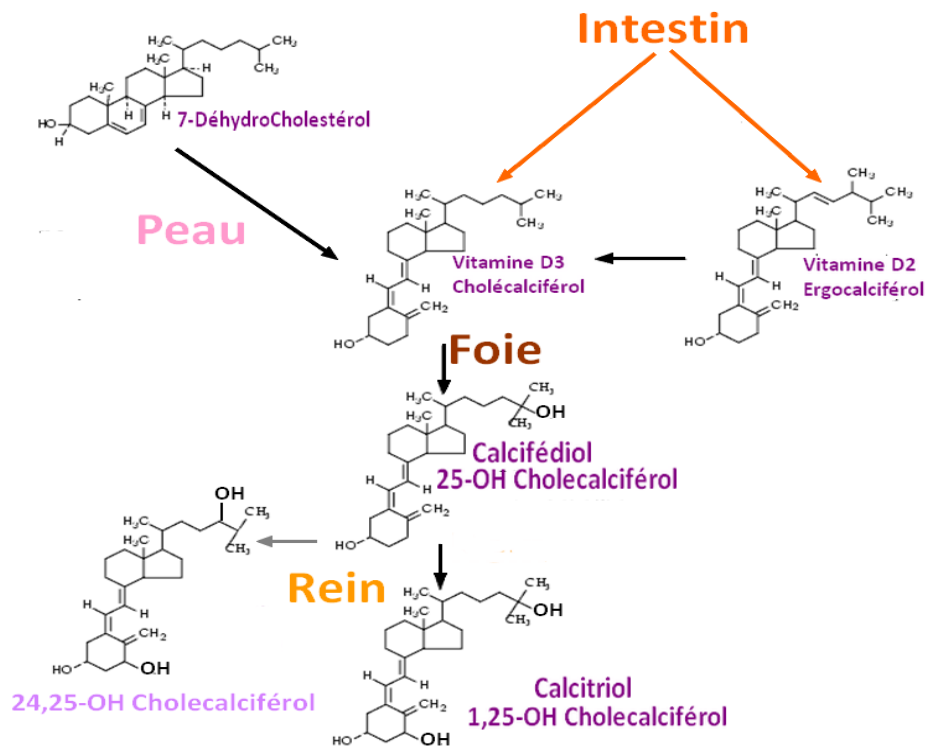
**1) Etapes de synthèse de la forme active de la Vitamine D = Calcitriol**

Le **Cholestérol** est le précurseur de la **Vitamine D**.

1. **Dans la peau**, il est oxydé en **7-DéhydroCholestérol**.  
Sous l'action des **rayons Ultra-Violets**, le 7-DéhydroCholestérol est transformé en **Cholécalférol**.
2. **Dans le foie**, le Cholécalférol est hydroxylé en position **25** par une **25α-Hydroxylase** présente dans les **microsomes** des hépatocytes.  
→ Formation du **25-OH Cholécalférol** ou **Calcifédiol** (*peu actif*)
3. **Dans les reins**, le Calcifédiol est hydroxylé en position **1** par une **1α-Hydroxylase** présente dans les **mitochondries** des cellules du cortex rénal.  
→ Formation du **1,25-OH Cholécalférol** ou **Calcitriol** (*actif*)

L'**Ergocalciférol = Vitamine D2** et le **Cholécalférol = Vitamine D3** provenant de l'**alimentation** sont absorbés par les **entérocytes** puis métabolisés de la même manière dans le foie et les reins.





**2) Régulation de la synthèse du Calcitriol**

Au niveau des 2 hydroxylases du Foie et du Rein :

	25 $\alpha$ -Hydroxylase	1 $\alpha$ -Hydroxylase
Effet Stimulant	∅	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypocalcémie</li> <li>• Hypophosphatémie</li> <li>• PTH</li> <li>• Hormone de Croissance</li> <li>• Prolactine</li> </ul>
Effet Inhibiteur	25-OH Vit D3 (produit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypercalcémie</li> <li>• Hyperphosphatémie</li> <li>• Calcitonine</li> <li>• 1,25-OH Vit D3 (produit)</li> </ul>

**3) Actions du Calcitriol**

Le 1,25-OH Cholécalférol ou Calcitriol agit surtout au niveau de 3 organes :

<b>Os</b>	Mobilisation du $Ca^{2+}$ et du <b>Phosphate</b> à partir de l'os vers le sang
<b>Intestin</b>	↗ l'absorption intestinale de $Ca^{2+}$
<b>Reins</b>	↘ la perte de $Ca^{2+}$
→ <b>Hormone Hypercalcémiante et Hyperphosphatémiante</b>	

**Au niveau moléculaire :**

Le 1,25-OH Cholécalférol est une **hormone lipophile**.

1. Pénétration du **Calcitriol** dans les cellules et liaison à un récepteur intracellulaire à la Vitamine D (**VDR = Vit D Receptor**)
2. Dimérisation du **VDR** ayant fixé le **Calcitriol** avec un récepteur à l'Acide Rétinoïque (**RXR**)
3. Formation d'un complexe : **dimère de récepteurs + Calcitriol = Facteur de Transcription**
4. Pénétration dans le noyau et fixation à l'**ADN**
5. Stimulation de la transcription de certains gènes en **ARNm**
6. Traduction des **ARNm** en protéines responsable des effets du **Calcitriol**

*Ex : Synthèse de **Calcium Binding Protein** = protéines de transport du  $Ca^{2+}$  des microvillosités des entérocytes vers leur pôle baso-latéral. Après sécrétion du  $Ca^{2+}$  dans le sang et dissociation de la Calcium Binding Protein, l'ostéocalcine fixe le  $Ca^{2+}$  et le transporte jusqu'à l'os.*

**4) Synthèse du 24,25-OH Cholécalférol**

Concentration de **1,25-OH Cholécalférol** élevée → Inhibition de la **1 $\alpha$ -Hydroxylase**.

Une **24 $\alpha$ -Hydroxylase** est **activée** par le **Calcitriol** et peut alors hydroxyler en position 24 le **25-OH Cholécalférol** en **24,25-OH Cholécalférol**.

Son action est antagoniste à celle du **1,25-OH Cholécalférol (Calcitriol)** : ↗ **Fixation du  $Ca^{2+}$  au niveau de l'os** → **Hormone Hypocalcémiante**

**5) Marqueurs Biochimiques**

On dose le **Calciférol mono-** et **di-hydroxylé** dans le sang

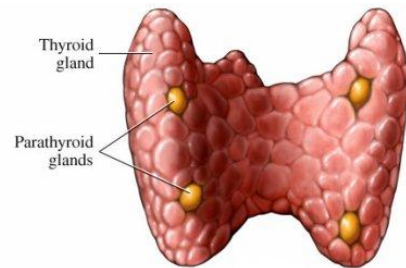
→ Marqueur de la calcification et du fonctionnement rénal (**1 $\alpha$ -Hydroxylase**)



**b) Calcitonine**

**Hormone Monocaténaire** contenant un pont disulfure entre les AA 1 et 7 + un amide de Proline au niveau de l'extrémité C-Term.

La **Calcitonine** sécrétée par la **Glande Thyroïde** en réponse à une **Hypercalcémie**.



**Actions :**

<b>Os</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↳ <b>Activité ostéoclastique</b></li> <li>↳ <b>Relargage de Ca<sup>2+</sup></b> par les <b>ostéocytes</b> dans le sang</li> </ul>
<b>Intestin</b>	<b>Effet Indirect :</b> ↳ <b>Absorption de Ca<sup>2+</sup></b> (↳ <i>synthèse de Calcitriol</i> )
<b>Reins</b>	↳ <b>Réabsorption de Ca<sup>2+</sup></b> et de <b>Phosphate</b>
<p>→ <b>Hormone Hypocalcémiante et Hypophosphatémiante</b></p>	

**Récepteur à la Calcitonine :**

**Récepteur membranaire** couplé à une **Protéine G** → Activation de l'**Adénylate Cyclase** (→*AMPC*), de **Phospholipase C** (→*IP3 + DAG*) et de **PKC** par le DAG (→ *Phosphorylation de protéines*)

**c) Parathormone (PTH)**

**Synthèse :** Dans les **Glandes Parathyroïdes**

- La **transcription** du gène de la PTH donne un ARNm dont la **traduction** aboutit à la **PréPro-PTH**.
- Dans le **REG** des **Glandes Parathyroïdes**, la **PréPro-PTH** est clivée (*libération du Prépeptide*) puis migre dans le **Golgi** où la **Pro-PTH** est à son tour clivée (*libération du Propeptide*) → On obtient la **PTH intacte = PTHi**
- La **PTHi** est intégrée dans des **vésicules**. Les **vésicules de PTHi** ont deux devenir possibles :
  - **En cas de faible concentration de Ca<sup>2+</sup>** → **Exocytose** des **vésicules de PTHi** dans la circulation sanguine par un mécanisme impliquant l'**AMPC** \*
  - **En cas de forte concentration de Ca<sup>2+</sup>** → **Dégradation** des **vésicules de PTHi** → **Pas d'exocytose de PTHi** dans la circulation sanguine

**\*Mécanisme de régulation de la sécrétion de Parathormone :**

**Hypercalcémie** → Activation d'un **récepteur sensible à la calcémie** sur la membrane des **cellules parathyroïdiennes** → **Transduction du message** : Activation d'une **Protéine G** → ↳ **AMPC** et ↳ **IP3** → **inhibition de l'exocytose des granules de PTH**

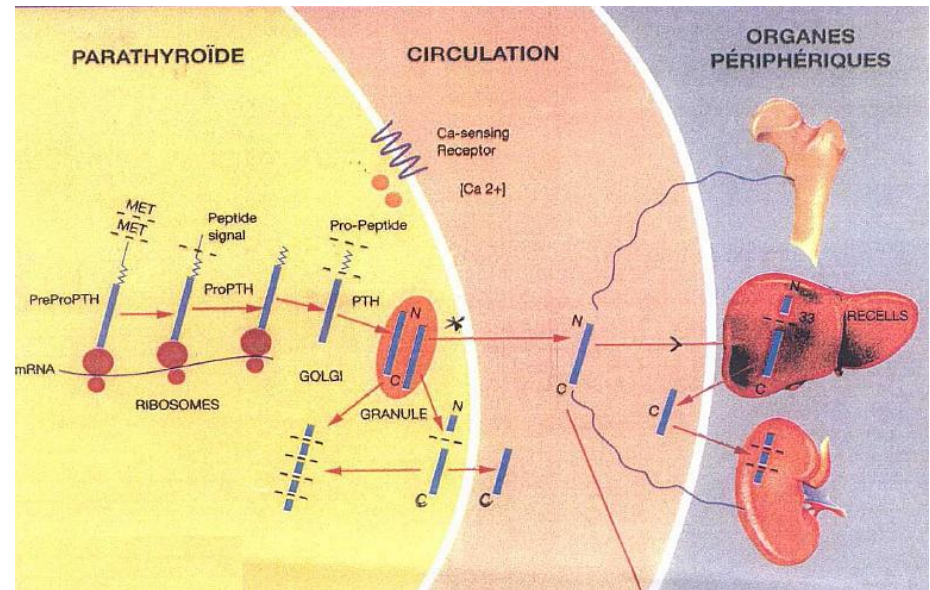
La **Parathormone** intacte est sécrétée par les **Glandes Parathyroïdes** en réponse à une **Hypocalcémie**.

La **PTHi** contient **84 AA**, elle est sécrétée par les **Glandes Parathyroïdes**, **sa demi-vie est courte : 2 à 4 min**.

La **PTHi** migre vers le foie où elle va subir un **clivage protéolytique** qui libère **deux peptides** :

- **Fragment N-Term actif** : AA de **1 à 34**
- **Fragment C-Term inactif** : AA de **35 à 84** → libéré dans la circulation sanguine

*NB : Les reins, les os et même les Glandes Parathyroïdes elles même sont capables de cliver la PTHi en fragment actif et fragment inactif.*



Dans la circulation sanguine, on trouve surtout un mélange de **PTH intégrale** et de **fragment C-Term inactif**.

**Actions :**

Os	↗ <b>Activité ostéoclastique</b> ↗ <b>Relargage de <math>Ca^{2+}</math></b> par les <b>ostéocytes</b> dans le sang
Intestin	<b>Effet Indirect</b> : ↗ <b>Absorption de <math>Ca^{2+}</math></b> (↗ <i>synthèse de Calcitriol</i> )
Reins	↗ <b>Réabsorption de <math>Ca^{2+}</math></b> mais ↘ <b>Réabsorption de Phosphate</b>
→ <b>Hormone Hypercalcémiante et Hypophosphatémiante</b>	

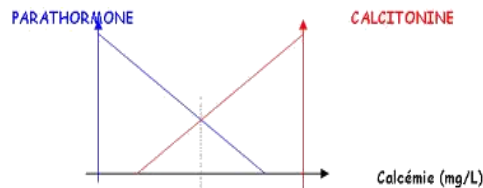
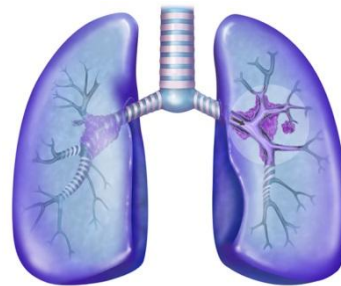
**Récepteur à la Parathormone :**

Récepteur membranaire couplé à une **Protéine G** → Activation de l'**Adénylate Cyclase** (→AMPc), de **Phospholipase C** (→IP3 + DAG) et de **PKC** par le DAG (→ *Phosphorylation de protéines*)

**Cas du Carcinome Epidermoïde du Poumon :**

Les **Carcinome Epidermoïde du Poumon** est un cancer dont les cellules peuvent sécréter un homologue de la PHT = **PHTrP** (*PHT related protein*).

→ Mêmes actions que le PHT : la **PHTrP** induit une **hypercalcémie maligne** et **stimule les ostéoclastes** de manière anormale



**Antagonisme Calcitonine/PTH :**

- Calcémie ↗ → **Sécrétion Calcitonine ↗**
- Calcémie ↘ → **Sécrétion PTH ↗**

**Marqueurs Biologiques :**

- **Calcitonine** : marqueur du **métabolisme phosphocalcique** et rôle +++ dans le dépistage du **cancer médullaire de la Thyroïde**
- **PTH** : marqueur du **métabolisme phosphocalcique** et de l'**hyperparathyroïdie**
  - **Ac** marquant la partie moyenne de la PTHi (partie la + antigénique) : **incomplet**
  - **Ac** pouvant marquer la totalité de la PTHi : **+ complet et + récent**
  - **Dosage des Peptides C-Term**,...

## V/ Remodelage Osseux

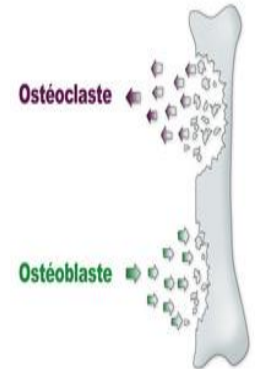
L'**Os** est un tissu en perpétuel renouvellement = **Remodelage Osseux**.

Chez l'homme jeune, le renouvellement concerne chaque année :

- 25% de l'Os Trabéculaire
- 4% de l'Os Compact

Le remodelage osseux est dû à un **cycle d'activation** impliquant :

- **Ostéoblastes**, impliqués dans l'**ostéoformation** : sécrétion des **protéines de la matrice osseuse** (*collagène, ostéocalcine,...*) puis **minéralisation**
- **Ostéoclastes**, impliqués dans l'**ostéorésorption** : sécrétion d'**enzymes lysosomiales** (*Métalloprotéases, Cathepsine, TRAP et autres peptidases...*) et de **protons** grâce à l'action de l'**Anhydrase Carbonique**  
 → **Hydrolyse de la phase organique et minérale et phagocytose des cellules osseuse**.



### a) Etapes du Remodelage Osseux

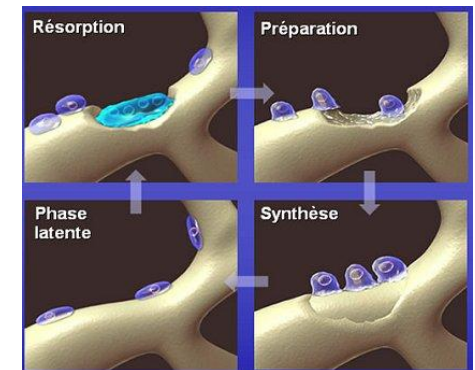
La surface osseuse est tapissée par des **cellules bordantes**.

**Dans un premier temps** : Facteurs ostéorésorbants → Rétraction des cellules bordantes + Recrutement + différenciation des Pro-Ostéoclastes en Ostéoclastes  
 → **Ostéorésorption** (*durée = 3j*)

**Dans un second temps** : Facteurs de l'Ostéoformation → Phase d'inversion (*durée = 12 à 13j*) → **Ostéoformation** (*durée = 60 à 120j*)

Puis on revient à la situation initiale...

**NB** : Chez l'*homme jeune*, la *masse du tissu osseux est stable*  
 → **Ostéoformation = Ostéorésorption**



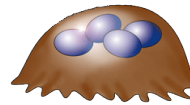
**c) Régulation du Remodelage Osseux**

Succession d'activations *ostéoblastiques* et *ostéoclastiques* grâce à des *signaux chimiques* (hormones, facteurs de croissance) et *physiques* (tension, chocs).  
Il existe une *boucle de régulation* entre *ostéoblastes* et *ostéoclastes*.

**1) Stimulation de l'activité et de la différenciation ostéoclastique**

**α) M-CSF**

Les *précurseurs médullaires* des *Ostéoclastes* (= *Pré-Ostéoclastes*) dérivent de la lignée *monocytaire*.



Leur *différenciation* en *Ostéoclaste* est stimulée par *M-CSF*, un peptide sécrété par les *Ostéoblastes* sous l'action de la *PTH* et de la *Vitamine D*.

**β) Système RANKL/RANK et Ostéoprotégérine**

Les *Ostéoblastes* sécrètent un peptide *RANK-Ligand (RANKL)* qui se fixe sur les *récepteurs membranaires RANK* de :

- des *Pré-Ostéoclastes* pour stimuler leur *différenciation* en *ostéoclastes matures*
  - des *Ostéoclastes matures* pour stimuler leur *activité de synthèse enzymatique*
- Le système *RANKL/RANK* stimule l'activité *ostéoclastique*

Les *précurseurs hématopoïétiques* sécrètent aussi le *RANKL* → *Interactions entre cellules osseuses et sanguines*

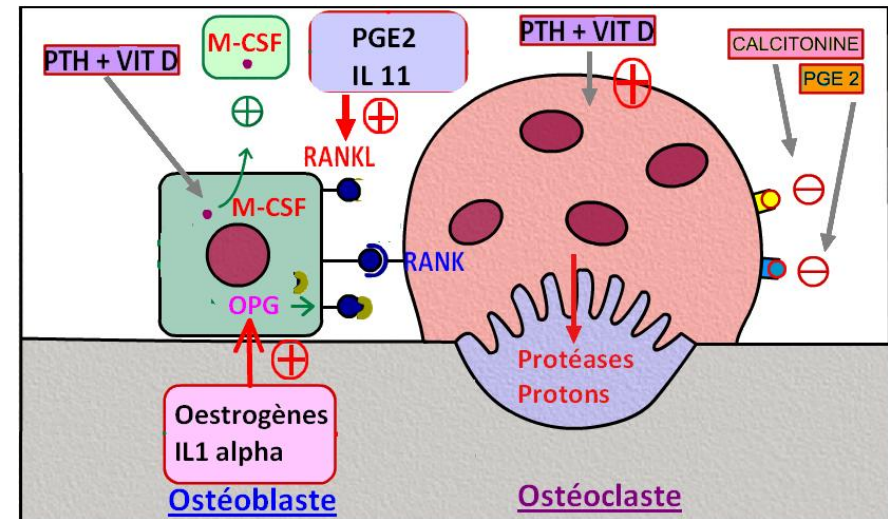
Les *Ostéoblastes* sécrètent aussi l'*Ostéoprotégérine (OPG)* = *récepteur soluble* sur lequel se fixe *RANKL* → *Blocage de l'interaction RANKL/RANK* → *inhibition de l'activité ostéoclastique*

**γ) Hormones**

- La *PTH* et la *Vit D* favorisent l'*activité de résorption* des *Ostéoclastes*.
- La *Calcitonine* et la *PGE2 (Prostaglandine E2)* se fixent sur des *récepteurs ostéoclastiques* et *inhibent* l'activité de *résorption* des *Ostéoclastes*.

**δ) Facteurs de Croissances et Cytokines**

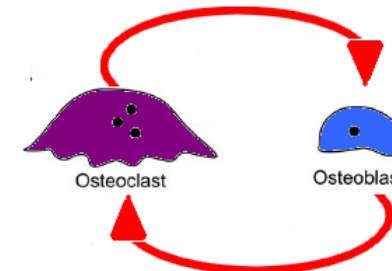
- La *PGE2* et l'*Interleukine 11* stimule l'activité et la *différenciation* des *Ostéoclastes* en *stimulant* la *synthèse* de *RANKL* par les *Ostéoblastes*.
- - L'*Interleukine 1* et les *Œstrogènes (+++)* *inhibent* la *différenciation* et l'*activité ostéoclastique* en *stimulant* la *synthèse* de l'*Ostéoprotégérine (OPG)* par les *Ostéoblastes*.
- La *PGE2* *inhibe* cette *synthèse*.



**2) Stimulation de la synthèse de la matrice osseuse**

La *sécrétion* de la *MEC* est assurée par les *Ostéoblastes*. Elle est stimulée par les *stéroïdes anabolisants (Œstrogènes, Androgènes)*, par l'*Hormone de Croissance (GH)* et par des *Facteurs de Croissance (FGF, IGF, TGF,...)* contenus dans la *matrice osseuse* et *libérés* lors de la *résorption osseuse* provoquée par les *Ostéoclastes*.

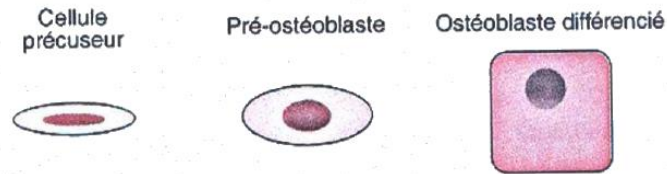
→ Les *Ostéoblastes* sécrètent des *molécules capables de stimuler* les *Ostéoclastes*. En retour, les *Ostéoclastes libèrent* des *molécules capables de stimuler* les *Ostéoblastes* 😊



**d) Marqueurs de la différenciation ostéoblastique**

Précurseur → Pré-Ostéoblaste → Ostéoblaste Mature

Au fur et à mesure de la différenciation, des protéines sont exprimées.



**Protéines Ostéoblastiques exprimées dès le stade de Précurseur :**

- Phosphatase Alcaline = Phosphatase à spécificité de substrat large

**Protéines Ostéoblastiques exprimées dès le stade de Pré-Ostéoblaste :**

- Collagène de type I (ssu α du Collagène de type I)
- Ostéopontine

**Protéines Ostéoblastiques exprimées dès le stade d'Ostéoblaste Mature :**

- Protéines riches en Acides Sialiques (Sialoprotéines)
- Ostéocalcine

**NB :** Les récepteurs à la PTH sont faiblement exprimés pendant toute la vie de l'Ostéoblaste.

La différenciation de l'Ostéoblaste est stimulée par de nombreux facteurs de croissance (FGF, IGF,...), la PTH, les Glucocorticoïdes,...



La formation des os du crâne est un exemple illustrant la précision de la cinétique de la formation osseuse. A un moment donné du développement, les Ostéoblastes commencent à exprimer des gènes de récepteurs aux facteurs de croissance (FGFR 1,2 et 3) ou encore le gène Twist.

**VI/ Pathologie : L'Ostéoporose**

Pathologie caractérisée par une diminution de la densité osseuse aboutissant à une fragilité excessive du squelette.

La cause est une modification de la balance entre ostéoformation et ostéorésorption.

**a) Mécanismes moléculaires**

L'Ostéoporose est une maladie liée au vieillissement. Les causes sont variées :

- Chez la femme ménopausée**, on retrouve une chute de la production d'Œstrogènes → Carence Œstrogénique → La synthèse de l'Ostéoprotégérine (OPG) n'est plus suffisante → Les RANKL des Ostéoblastes ne se lient plus assez à l'OPG = Modification du ration RANKL/OPG → Liaison des RANKL ostéoblastiques aux RANK ostéoclastiques → Stimulation de l'activité Ostéoclastique → Résorption osseuse +++ → Perte osseuse → Ostéoporose ☹️



- Une carence en Vitamine D** peut être causé par un dysfonctionnement rénal (déficience des hydroxylases), par un défaut de la voie de synthèse du Cholestérol (Voie du Mévalonate) ou par une malnutrition (carences) NB : La malnutrition est fréquente chez la personne âgée.



Il en résulte une chute de la calcémie → Réaction : ↑ sécrétion de PTH → Conséquence : Modification du ratio RANKL/OPG et stimulation de l'activité ostéoclastique → Ostéoporose ☹️

NB : On peut doser l'OPG plasmatique = marqueur de l'ostéoporose. Cette concentration d'OPG plasmatique augmente chez le sujet âgé...

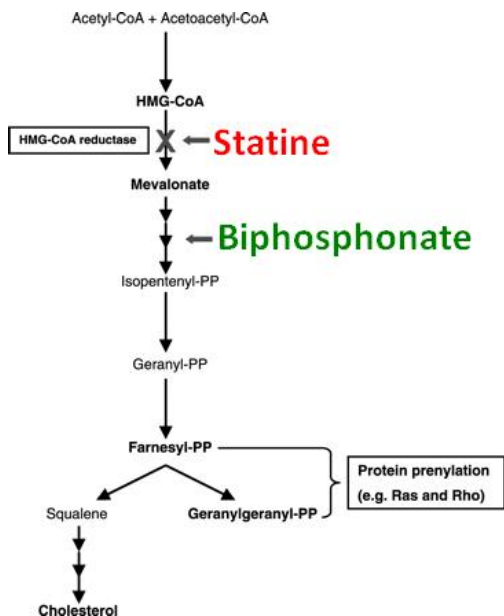
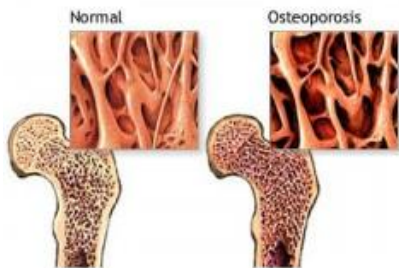
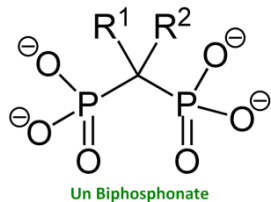
- Un déficit en cytokines ou en facteurs de croissance** : IL1 et TGF β +++ → ↓ Activité ostéoblastique → défaut de production d'os → Ostéoporose ☹️

Il y aurait aussi des facteurs génétiques prédisposant à l'**Ostéoporose** :

- Défaut du gène codant pour les récepteurs à la Vit D, aux Œstrogènes ou à la PTH
- Défaut de gène codant pour des facteurs de croissances, des cytokines
- Défaut du gène codant pour les ssu du collagène

**b) Traitements**

- **Traitements aux Œstrogènes** : Corrige la carence en Œstrogène de la femme ménopausée
- **Traitements aux Statines** : Inhibition de la HMGCoA Réductase → Synthèse de Cholestérol → Diminution de la Synthèse de la Vit D  
*Rappel* : La Vit D a une action stimulatrice sur l'activité ostéoclastique
- **Traitement aux Biphosphonates** : Les **Biphosphonates** inhibe la Voie du Mévalonate au niveau de la transformation du Mévalonate en Isoprénoïdes (IPP) → DMPP → GéranylIPP → FarnésylIPP  
(voir fiche « Métabolisme du Cholestérol »)
- **Traitement à l'OPG** : en cours d'évaluation...



**VII/ Synthèse +++**

**a) Rôle des Hormones**

<p><b>Hormones Hypocalcémiantes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Calcitonine</b> : Sécrétée par la thyroïde en cas de d'Hypocalcémie → <b>Effet Hypocalcémiant + Hypophosphatémiant</b> (Inhibition de la résorption osseuse)</li> <li>● <b>Ostéocalcine</b> : Transporte le Ca<sup>2+</sup> plasmatique du sang vers les os, grâce aux <u>pinces à calcium</u> formées par les <u>γ-Carboxy Glutamate</u> → <b>Effet Hypocalcémiant</b></li> <li>● <b>24,25-OH Vit D3</b> : Hydroxylation alternative de la 25-OH Vit D3 dans le rein → <b>Effet Hypocalcémiant</b></li> </ul>
<p><b>Hormones Hypercalcémiantes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>PTH</b> : Sécrétée par les Parathyroïdes en cas d'Hypocalcémie → <b>Effet Hypercalcémiant + Hypophosphatémiant</b> (stimulation de la résorption osseuse)</li> <li>● <b>PTH rp</b> : Mêmes effets que la PTH</li> <li>● <b>1,25-OH Vit D3 = Calcitriol</b> : Sa synthèse nécessite des enzymes de la peau, du foie et du rein → <b>Effet Hypercalcémiant et Hyperphosphatémiant</b></li> </ul>



**La PTH et la Calcitonine sont des hormones antagonistes**

**La PTH et la Vit D3 sont des hormones synergiques**

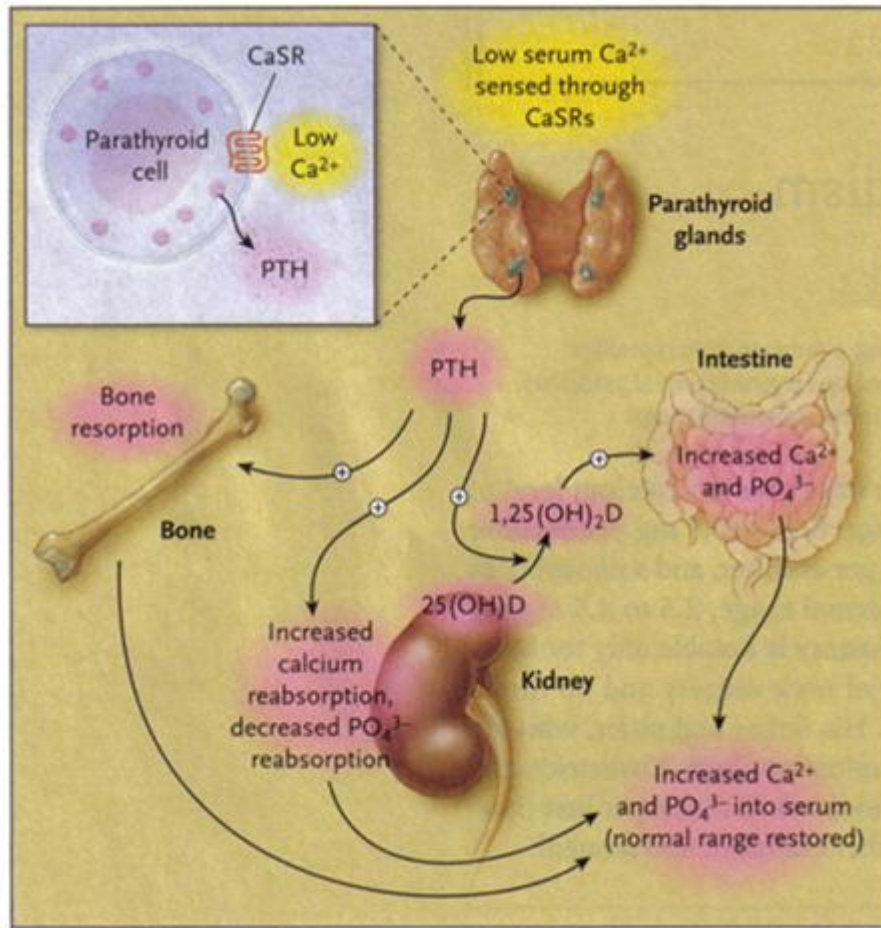
**b) Stimulation des cellules osseuses**

<p><b>Facteurs stimulant les ostéoclastes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>RANKL</b> (sécrété par les ostéoblastes) → Se lie aux RANK des ostéoclastes pour stimuler leur activité/différenciation</li> <li>● <b>M-CSF</b> (sécrété par les ostéoblastes) → Se fixe sur des récepteurs ostéoclastiques et stimule leur différenciation</li> <li>● <b>PTH et Vit D</b> → stimule l'activité des ostéoclastes + synthèse de M-CSF</li> <li>● <b>PGE2 et IL11</b> → stimule la synthèse de RANKL par les ostéoblastes</li> </ul>
<p><b>Facteurs inhibant les ostéoclastes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>OPG</b> : (sécrété par les ostéoblastes) = Récepteur soluble de RANKL → Lie RANKL et empêche sa liaison sur les RANK ostéoclastiques</li> <li>● <b>Calcitonine et PGE2</b> : inhibe l'activité des ostéoclastes</li> <li>● <b>Œstrogènes et IL1α</b> : stimule la synthèse de l'OPG par les ostéoblastes</li> <li>● <b>TNF</b></li> </ul>
<p><b>Facteurs stimulant les ostéoblastes</b></p>	<p><b>Facteurs de croissance</b> (FGF, IGF,...)  <b>Hormone de croissance</b> (GH)  <b>Stéroïdes Anabolisants</b> (Œstrogènes, Androgènes)</p>

**c) Enzymes et leur régulation**

<p><b>Prolyl/Lysyl Hydroxylase</b></p>	<p>Nécessite <b>α-CétoGlutarate, Vit C, O<sub>2</sub></b>                  → Hydroxylation des <b>Prolines et Lysines</b> des <b>ssu α</b> du Tropolcollagène</p>
<p><b>Lysyl Oxydase</b></p>	<p>Nécessite <b>Cu<sup>2+</sup>, O<sub>2</sub></b>                  → Création de <b>liaison covalente Allysine/Lysine</b> entre les <b>ssu α</b></p>
<p><b>Synthèse de l'Ostéocalcine</b></p>	<p>Nécessite <b>Vit K</b>                  → Carboxylation des Glutamates → Formation des <b>pinces à calcium</b> = <b>γ-Carboxy Glutamate</b></p>
<p><b>25α-Hydroxylase Hépatique</b></p>	<p><b>+</b> : <b>25-OH Vit D3</b>                  → Hydroxylation de la Vit D3 en position 25                  → <b>25-OH Vit D3 ou Calcifédiol</b></p>
<p><b>1α-Hydroxylase Rénale</b></p>	<p><b>+</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypocalcémie</li> <li>● Hypophosphatémie</li> <li>● PTH</li> <li>● Hormone de Croissance</li> <li>● Prolactine</li> </ul> <p><b>-</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hypercalcémie</li> <li>● Hyperphosphatémie</li> <li>● Calcitonine</li> <li>● 1,25-OH Vit D3</li> </ul> <p>→ Hydroxylation de la 25-OH Vit D3 en position 1                  → <b>1,25-OH Vit D3 ou Calcitriol</b></p>
<p><b>24α-Hydroxylase Rénale</b></p>	<p><b>+</b> : <b>1,25-OH Vit D3</b>                  → Hydroxylation de la 25-OH Vit D3 en position 24 → <b>24,25-OH Vit D3</b></p>

e) Homéostasie Phosphocalcique



f) Marqueurs Biochimiques du Métabolisme Osseux

<b>Formation Osseuse</b>	<b>Collagénique :</b> Propeptides N-Term (PICP) et C-Term (PICP)
	<b>Autres :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Ostéocalcine</b> : enfant +++</li> <li>● <b>Phosphatase Alcaline</b></li> <li>● <b>Sialoprotéines osseuses</b> (Ostéopontine,...)</li> </ul>
<b>Résorption Osseuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Télopeptides N-Term (NTX)</b> et C-Term (CTX)</li> <li>● <b>Noyaux HydroxyPyridinium = Pyridinoline</b> des <b>Télopeptides</b></li> <li>● <b>HydroxyProline</b></li> <li>● <b>HydroxyLysine (Glycosillée)</b></li> </ul>
<b>Ostéoporose</b>	<b>OPG</b>
<b>Trouble du métabolisme Phosphocalcique (fatigue osseuse)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Calcitonine</b></li> <li>● <b>PTH</b> : Ac contre la PTHi dans son intégralité <b>ou</b> contre sa partie moyenne <b>ou</b> contre le fragment C-Term</li> <li>● <b>25-OH Vit D3 + 1,25-OH Vit D3</b> : <i>marqueur osseux et rénal</i></li> </ul>
<b>Carcinome Epidermoïde du Poumon</b>	<b>PTH rp</b>