

# Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

## 1. Le tissu osseux

### A. Généralités

Le tissu osseux est un tissu spécialisé.

Ces fonctions sont multiples :

- Soutien
- Homéostasie phosphocalcique +++
- Réservoir Calcium – Phosphore  
→ Le remodelage osseux est permanent.

Il existe **2 types de cellules** :

- ✓ Ostéoclastes
- ✓ Ostéoblastes

Il existe **2 types histologiques** :

- ✓ Os cortical (90%)
- ✓ Os trabéculaire (10%)

### B. Composition

#### Cellules osseuses (5 %)

Ostéoblastes – Ostéoclastes

#### Matrice extra-cellulaire (95 %)

- ✓ Phase organique (35 %) : Collagène type 1 (90%)  
Ostéocalcine - Ostéonectine
- ✓ Phase minérale (60 %) : Cristaux Hydroxyapatite

#### 1. Cellules impliquées dans le remodelage osseux

- Ostéoclastes** rôle :
  - Résorption osseuse
  - Dérivés des monocytes – macrophages
- Ostéoblastes** rôle :
  - Formation osseuse
  - Cellules mésenchymateuses

#### 2. La matrice extra-cellulaire

##### a. Phase organique

Composée de :

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

#### Collagène

Présence de la répétition du triplet Gly – X – Y, ac :

- 1/3 X : résidu Proline
- 1/3 X : résidu hydroxyproline (spécifiques du collagène)

Synthèse du collagène :

Le collagène est synthétisé par les ostéoblastes. D'abord il y a synthèse de **pro collagène** ac une partie hélicoïdale. Puis ces pro peptides sont clivés pour donner la molécule de collagène. Ce clivage libère un pro peptide **N-terminal** et **C-terminal**. Ces pro peptides, après leur libération vont être les **marqueurs** du de la synthèse de collagène.

Existe un pontage entre les molécules de collagène qui permet de rigidifier le collagène et de former la fibre de collagène → formation de fibrilles. Cette synthèse de ponts intercollagènes correspond à une synthèse de liaisons croisées (=cross links). Elle est responsable de la **rigidité** et des **propriétés mécaniques** du collagène.

Il existe un pontage entre les molécules de collagène qui permet de rigidifier le collagène et de former la fibre de collagène → formation de fibrilles. Cette synthèse de ponts intercollagènes correspond à une synthèse de liaisons croisées (=cross links). Elle est responsable de la **rigidité** et des **propriétés mécaniques** du collagène.

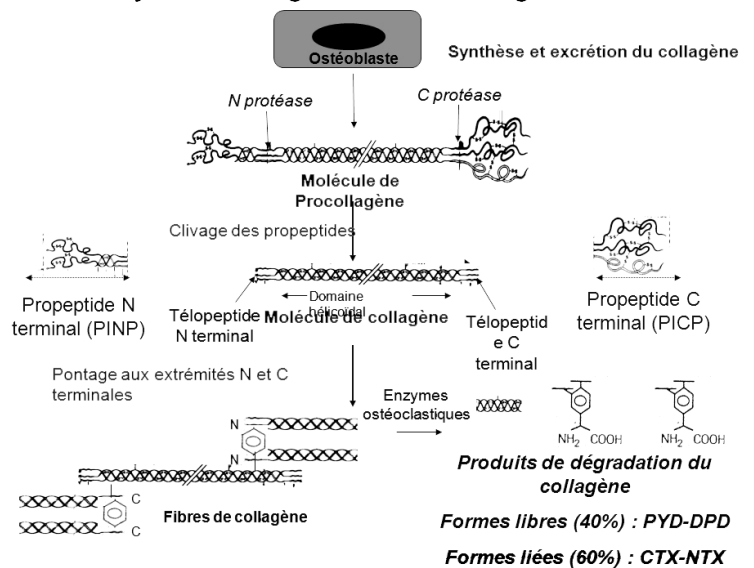
Dégradation du collagène :

Les enzymes ostéoclastiques dégradent les ponts, ceci entraîne la libération de **produits de dégradation** sous forme liée ou sous forme libre.

**2 types de pontages** :

- Hydroxylysine → Pyridinoline
- Lysine → Desoxypyridinoline
- ⇒ **Dosés dans urines et sang +++**

#### Synthèse / Dégradation du collagène



**Protéines non collagéniques**

- Ostéocalcine
  - Incorporation à la matrice osseuse +++
  - Passage dans circulation sanguine
  - Grande spécificité ostéoblastique
- Ostéonectine → pas d'intérêt au niv. des marqueurs du remodelage osseux.

b. Phase minérale

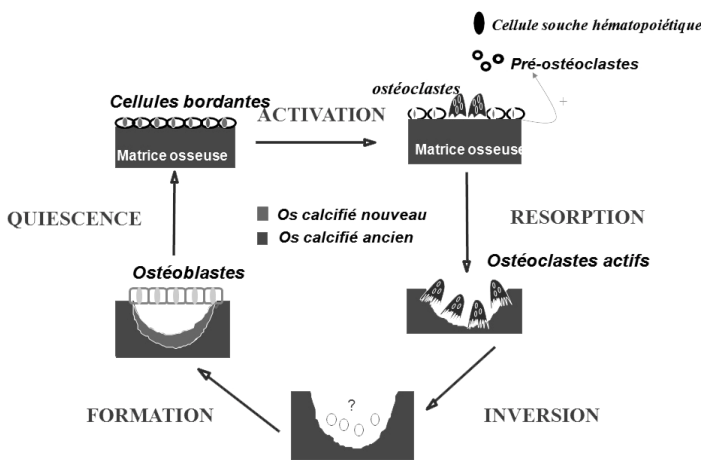
Composée de cristaux d'hydroxyapatites =  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  → Riches en **Ca** et **Ph**

Sont responsables de la 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.

**C. Les différentes séquences du remodelage osseux**



1- A la surface de la matrice osseuse se trouvent les cellules qui recrutent les ostéoclastes.

2- Phase de résorption qui est suivie par la phase d'inversion.

3- Synthèse d'un os nouveau sous l'action des ostéoblastes.

4- phase de quiescence.

⇒ Dans les conditions physiologiques, il y a équilibre entre les phases de destruction et de synthèse de l'os.

**2. La régulation 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) [= forme active vit. D]

Origine :

- Action des UV sur 7 dehydrocholesterol de la peau
- Alimentaire

b. La parathormone (PTH)

Origine :

- Produite par les parathyroïdes (prépro-PTH) en cas de diminution du calcium circulant.

→ Hormone qui favorise l'**action ostéoclastique** et le **rejet du calcium** par les ostéocytes. Au niv. des reins, la PTH permet d'augmenter la résorption du calcium et la diminution de la résorption des phosphates.

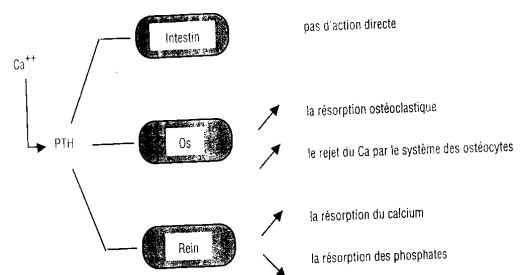


Fig.3.5 FONCTIONS BIOLOGIQUES DE LA PARATHORMONE

## 2. Régulation négative de la résorption osseuse

### a. Calcitonine

Synthétisée par thyroïde en cas d'augmentation de la calcémie.  
Inhibe ostéoclastes

→ Hormone **hypocalcémiant** et

**hypophosphorémiant**. Pas d'action directe sur l'intestin. Au niv. de l'os, permet une diminution de la résorption ostéoclastique et du rejet de calcium par les ostéocytes. Permet également une diminution de la résorption du calcium et de la résorption des phosphates par les reins.

### b. Oestrogènes

Apoptose des ostéoclastes

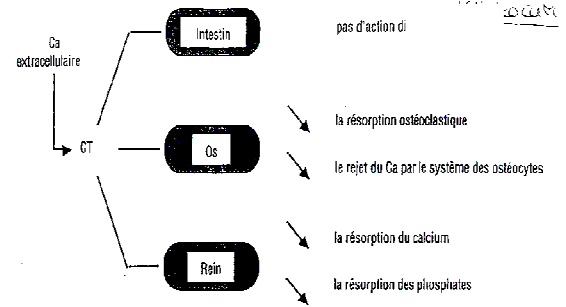


Fig.3.6 FONCTIONS BIOLOGIQUES DE LA CALCITONINE

## B. Régulation par des facteurs locaux

### 1. Résorption osseuse ostéoclastique

**Cytokines et Facteurs de croissances II<sup>R</sup>**

→ Prolifération de précurseurs des ostéoclastes

**TGF**

### 2. Formation osseuse ostéoblastique

→ Différenciation des ostéoblastes

→ Apoptose des ostéoclastes

→ Interactions ostéoblastes/ostéoclastes +++

## 3. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

### A. Généralités

Composés libérés de la matrice lors de la résorption ou de la formation osseuse ;  
Proviennent de l'activité enzymatique spécifique des ostéoclastes ou ostéoblastes ;  
Sont un 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.

### B. Listing des marqueurs

#### 1. Présents dans le sang

##### a. Phosphatase alcaline totale

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

Peu sensible

##### b. Phosphatase alcaline osseuse

Spécifique : reflet du statut métabolique des ostéoblastes

Technique spécifique (immunodosage spé)

##### c. Ostéocalcine sérique

Sensible et spécifique (synthétisée par les ostéoblastes)

Dosage à heure fixe (rythme nyctéméral)

##### d. Propeptides du collagène de type 1

PICP – PINP ++

##### e. Pyridinolines – Desoxyypyridinoline libres

Spécifique du tissu osseux

Corrélation avec le niveau de remodelage osseux

##### f. Peptides associés aux molécules de pontage du collagène type 1

CTX = Cross laps +++

NTX = Ostéomark

#### 2. Présents dans les urines

##### a. Calcium

Peu sensible, peu spécifique

##### b. Hydroxyproline

Faiblement corrélée avec la résorption osseuse (10 %)

Peu spécifique : alimentation – hyper catabolisme

##### c. Pyridinolines et desoxyypyridinolines libres

Spécifique du tissu osseux

Corrélation avec le niveau de remodelage osseux

##### d. Télopeptides N (NTX) et C terminaux (CTX) du collagène de type 1

Sensibles – Spécifiques

Suivi thérapeutique

## C. Principaux marqueurs

N.B. : tout ce qui est souligné = marqueurs provenant du collagène.

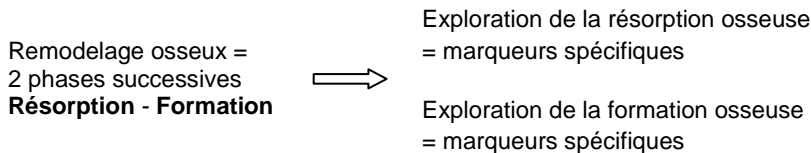
Marqueurs de formation osseuse	Marqueurs de résorption osseuse
<b>Sérum</b> - Phosphatases alcalines totale - Phosphatases alcalines osseuses - <b>Ostéocalcine</b> - <u>Propeptide C et N terminaux du collagène de type I (PICP, PINP)</u>	<b>Sérum</b> - <u>Pyridinoline et désoxypyridinoline libres</u> - <u>Télopeptides N et C-terminaux du collagène de type I (Crosslaps)</u> <b>Urine</b> - <u>Pyridinoline et désoxypyridinoline libres</u> - <u>Télopeptides N- (NTX) et C-terminaux (CTX) du collagène de type I</u> - Calciurie - Hydroxyprolinurie

## D. Exploration des maladies osseuses

### 1. Exploration de l'homéostasie phosphocalcique

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

### 2. Exploration biochimique du remodelage osseux



## E. Conseils pour une bonne utilisation des marqueurs osseux en pratique quotidienne

- ✓ Prendre en compte les sources de variabilité analytiques et préanalytiques 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 (augmentation par phénomène de réparation osseuse)
- ✓ Proscrire le dosage de l'ostéocalcine si insuffisance rénale.

## 4. Les principales maladies osseuses

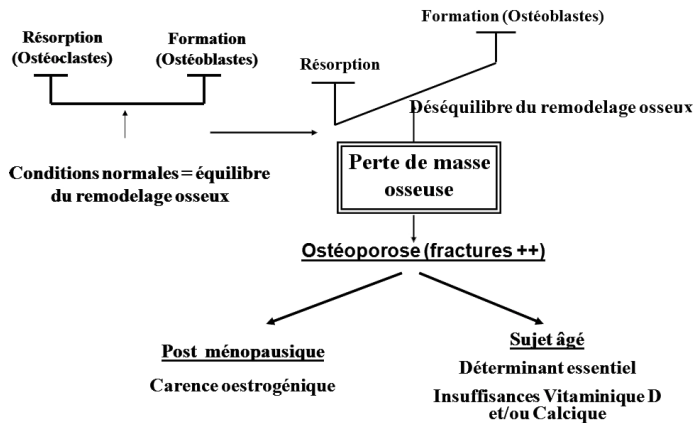
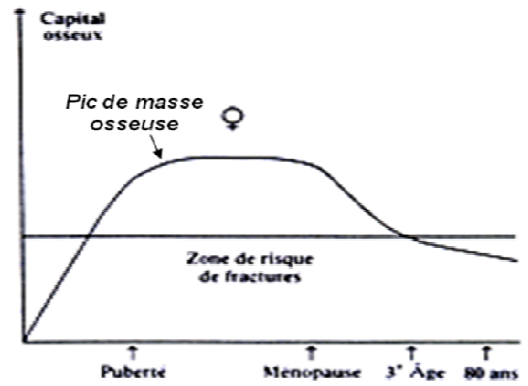
- Ostéoporoses
    - primitives
      - ménopause
      - vieillissement
    - secondaires
      - traitement (corticothérapie)
      - maladie (cushing)
  - Maladie de Paget
  - Invasion métastatique des os (localisation secondaire des tumeurs du sein, et de la prostate)
  - Ostéomalacie (anomalie de la minéralisation)
  - Hyperparathyroïdisme primaire
  - Intoxication à la vitamine D
- Explorations biochimiques
- Paramètres de l'homéostasie calcique
  - Marqueurs du remodelage osseux

## A. L'ostéoporose

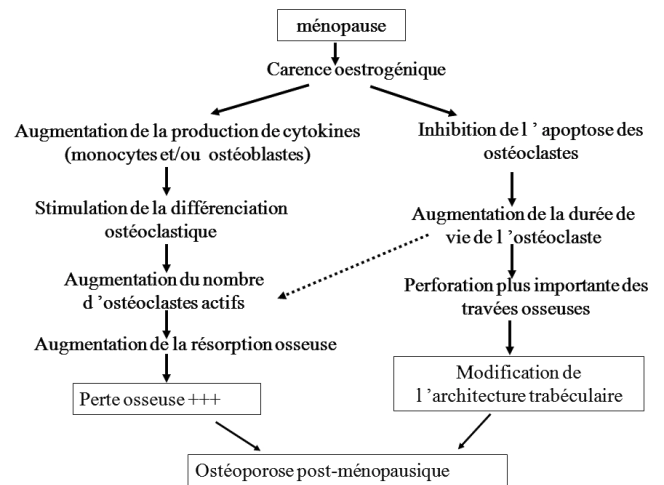
**Définition** = maladie systémique du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse associée à une modification de l'architecture osseuse conduisant à un risque de fractures accru. C'est une maladie très fréquente.

Evolution de la masse osseuse avec l'âge

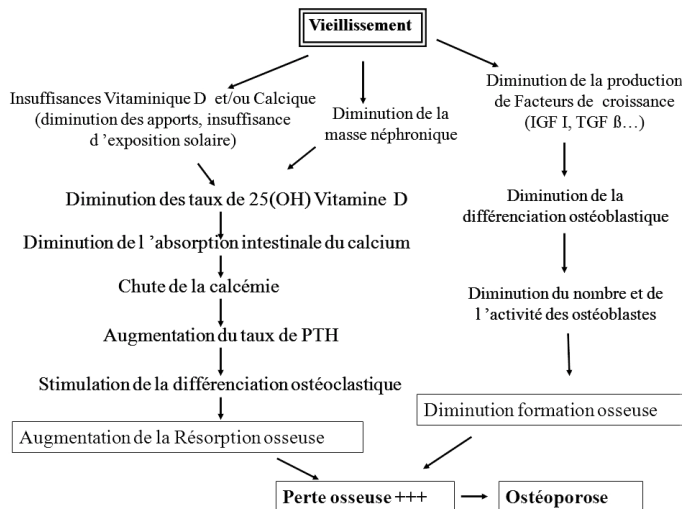
Il y a augmentation du capital osseux de la naissance à la puberté puis stagnation jusqu'à la ménopause et diminution du capital osseux.



### 1. Les déséquilibres du remodelage osseux et ses conséquences : l'ostéoporose



### 2. Pathogénie de l'ostéoporose post-ménopausique



### 3. Pathogénie de l'ostéoporose du sujet âgé

## B. Intérêt des marqueurs biochimiques

- ✓ Aucun pour le diagnostic (DMO +++ = densité minérale osseuse = ostéodensitométrie) ;
- ✓ Evaluation du risque de fracture ;
- ✓ Efficacité thérapeutique (à court terme ≠ DMO).

### Quels marqueurs choisir ?

- ✓ Risque de fracture : **télopeptides** (CTX – NTX sang ou urines) ;
  - ✓ Suivi traitements : **télopeptides** ou **marqueurs de formation** (PAL os (= phosphate alcaline) - ostéocalcine – PINP) ;
- Le même marqueur doit toujours être utilisé pour suivre un traitement chez un patient donné.

## C. Maladie osseuse de Paget

### Ostéopathie déformante – hypertrophiante.

⇒ Remodelage osseux excessif. Matrice mal structurée, os fragile ;

Clinique : Asymptomatique, DI osseuses, Signes neurologiques ;

Biologie : Phosphatases alcalines ( $\times 10$ )  
Hydroxyprolinurie 24 h ( $\times 10 - 20$ )  
Bilan phosphocalcique : nl

Intérêt des marqueurs osseux :

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

## D. Hyperparathyroïdie primaire

**Hypersécrétion chronique de PTH** : Adénome, Hyperplasie, Kc.

Clinique : Aucun signe spécifique

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 +++