Physiologie musculaire et osseuse

Luís Carlos Pereira
EPSN 2016-2017

EPSN

lucasfilo@netrabo.pt
@megustatuperro

Le muscle

I) **Propriétés biologiques**

II) Phénomènes biologiques

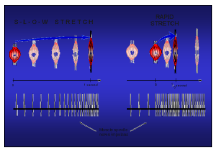
III) Description du muscle

IV) Sources d'énergies

I) Propriétés biologiques

A. L'excitabilité

B. La contractilité



C. L'élasticité

D. La tonicité

I) Propriétés biologiques

A. L'excitabilité

L'excitabilité :

propriété que possède le muscle de répondre à un stimulus.

Contraction par excitation mécanique, chimique, thermique, électrique (excitant idéal).

Le muscle est excité par un nerf venant d'un courant électrique (influx nerveux) qui règle l'intensité et la durée de la contraction.

Chronaxie: rapport entre intensité liminaire (seuil d'excitation minimum) et durée d'excitation.

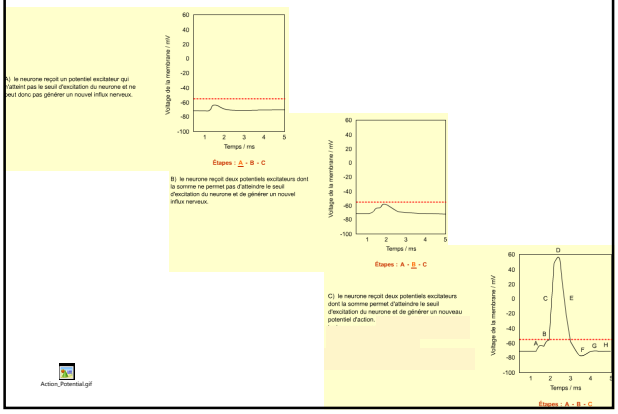
muscle à chronaxie basse: muscle rapide

muscle à chronaxie haute: muscle lent

Loi du tout ou rien: le muscle se contracte ou non.

La puissance d'un muscle reste toujours la même quelque soit l'intensité.

Potentiel d'action



I) Propriétés biologiques

A. L'excitabilité

B. La contractilité

La contractilité:

faculté que possède le muscle de se raccourcir, donc de rapprocher ses extrémités et de déplacer les éléments de la structure.

Les différentes phases de la contractilité :

1. **Phase de latence** : temps qui s'écoule entre l'évolution de la stimulation nerveuse et le début de la contraction musculaire.
2. **Phase de contraction**: raccourcissement du muscle
3. **Phase rétractaire**: le muscle ne répond pas, récupération du muscle

I) Propriétés biologiques

A. L'excitabilité

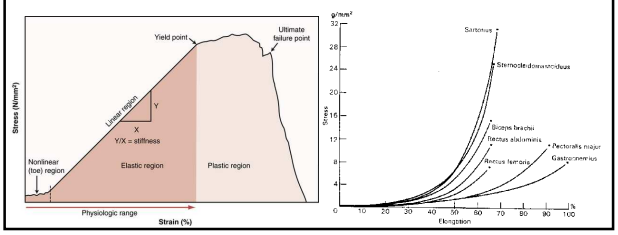
B. La contractilité

C. L'élasticité

L'élasticité:

propriété que possède le muscle de se laisser allonger par traction et de revenir à sa position première.

- L'élasticité joue le rôle d'amortisseur (par ex lors d'un allongement particulier), supprimant les chocs, évitant les accidents, améliorant le rendement (élasticité parfaite).



I) Propriétés biologiques

A. L'excitabilité

B. La contractilité

C. L'élasticité

D. La tonicité

La tonicité :
propriété de maintien, en dehors de tout mouvement, d'un état de tension.

- Tonus musculaire: état de légère contraction permanente involontaire
- La tonicité dépend des connexions nerveuses. En l'absence de ces connexions ou de mauvais fonctionnement de celles-ci le muscle peut perdre son tonus, il devient ainsi mou et ne peut plus se contracter, ce phénomène engendre la paralysie.

II) Phénomènes biologiques

II) Phénomènes biologiques

A. Phénomènes thermiques

II) Phénomènes biologiques

A. Phénomènes thermiques

- Tout muscle qui se contracte produit de la chaleur.
- 80 % du muscle est utilisé pour produire de la chaleur. Elle est utilisée pour le maintien de la température corporelle.
- Lors d'activités physiques intenses, une élévation dangereuse de la température se produit. Il y a alors évacuation de l'excédent par sudation (afflux de sang vers la peau).
- Le frisson est un mécanisme de réchauffement.

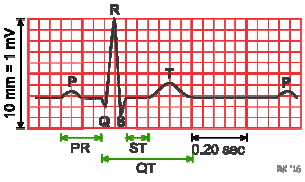
II) Phénomènes biologiques

A. Phénomènes thermiques

B. Phénomènes électriques

B. Phénomènes électriques

- Différence de potentiel entre la surface du muscle (chargé +) et l'intérieur du muscle (chargé -).
- Cette différence de potentiel diminue et peut même s'inverser lors d'un effort (dépolarisation qui se fait le long des nerfs).



II) Phénomènes biologiques

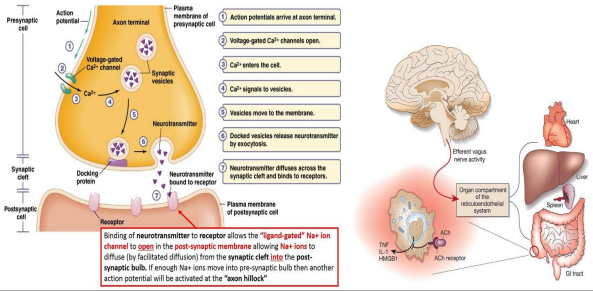
A. Phénomènes thermiques

B. Phénomènes électriques

C. Phénomènes hormonaux

C. Phénomènes hormonaux

- Libération au niveau de la plaque motrice (jonction entre le nerf et le muscle) d'une hormone qui est en fait un médiateur chimique : **L'acétylcholine**.



II) Phénomènes biologiques

A. Phénomènes thermiques

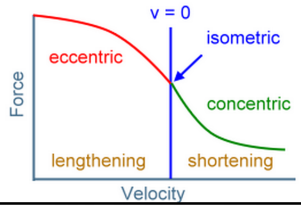
B. Phénomènes électriques

C. Phénomènes hormonaux

D. Phénomènes mécaniques

D. Phénomènes mécaniques

- Lorsque le muscle se contracte il effectue un travail. Ce travail est enregistrable grâce à un ergographe ou ergomètre.
- **Contraction isotonique**: raccourcissement du muscle, il s'agit d'un travail dynamique.
- **Contraction isométrique**: il n'y a pas de variation de longueur, il s'agit d'un travail statique.



II) Phénomènes biologiques

A. Phénomènes thermiques

B. Phénomènes électriques

C. Phénomènes hormonaux

D. Phénomènes mécaniques

E. Phénomènes chimiques

E. Phénomènes chimiques

- Une contraction musculaire entraîne une dépense énergétique.
- Lors d'importantes dépenses énergétiques le muscle utilise de l' oxygène mais aussi des éléments de stockage tels que le glycogène et plus rarement les lipides et acides gras.
- Apparition d'acide lactique (déchet du glycogène) par les oxydations.

L'énergie chimique est fournie par la dégradation d'ATP (adénosine triphosphate).

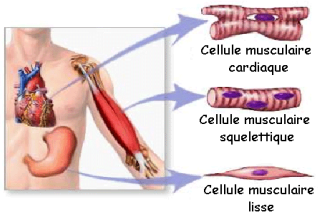
- L'hydrolyse se fait à partir des composés phosphorés ATP-ADP.

III) Description du muscle

III) Description du muscle

A. Les différents types de tissu musculaire

A. Les différents types de tissu musculaire



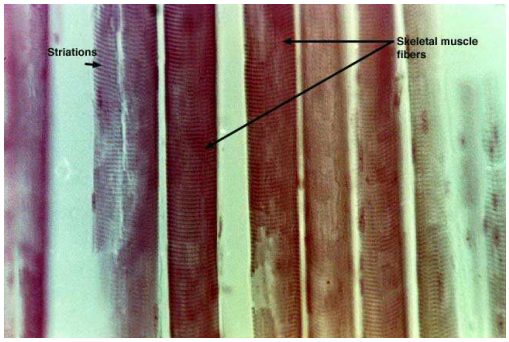
3 types

1. Tissu musculaire squelettique
2. Tissu musculaire cardiaque
3. Tissu musculaire lisse

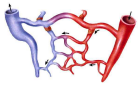
Muscle squelettique (strié)

- Longues cellules cylindriques (qq mm à 30 cm)
- Diamètre 10 microns à 0,1 mm.
- Multinucléées (parfois plus de 100 nx).
- Relient les différentes parties du squelette grâce à un ou plusieurs tendons de tissu conjonctif.
- Durant la contraction musculaire, le muscle squelettique raccourcit et déplace les différentes parties du squelette.
- Grâce à une activation graduée des muscles, la vitesse et la douceur d'un mouvement peuvent varier.
- Contractions lentes (fibres rouges) ou rapides (fibres blanches).
- Ils obéissent à la volonté (activation volontaire).
- L'activation répétée d'un muscle squelettique peut entraîner la fatigue.

Muscle strié squelettique:

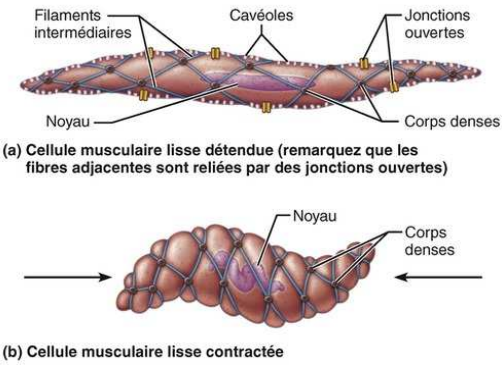


Les muscles lisses



- Situés dans les vaisseaux sanguins, la voie respiratoire, l'iris de l'œil et la voie gastro-intestinale.
- Les contractions sont lentes et uniformes.
- Fusiformes et mononucléées
- Absence de stries
- Leur fonction : modifier l'activité de plusieurs parties du corps afin de répondre à des besoins ponctuels.
- Ils ont une bonne résistance à la fatigue.
- Leur activation est involontaire.

F

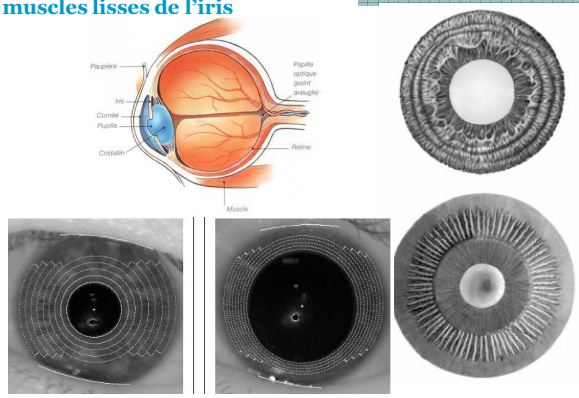


(a) Cellule musculaire lisse détendue (remarquez que les fibres adjacentes sont reliées par des jonctions ouvertes)

(b) Cellule musculaire lisse contractée

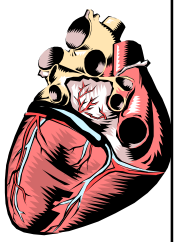
Muscle lisse:

muscles lisses de l'iris

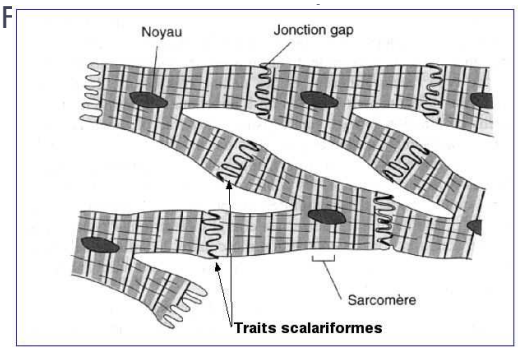


Le muscle cardiaque

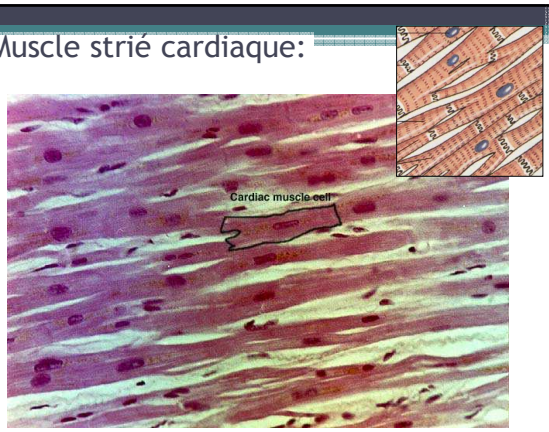
- Il a les caractéristiques à la fois du muscle squelettique et du muscle lisse.
- Sa fonction : assurer l'activité contractile du cœur.
- Mononucléées à nx central
- Anastomosée par leurs extrémités
- Jonctions communicantes (GAP) pour le passage de l'influx nerveux
- L'activité contractile peut être graduée (comme pour le muscle squelettique).
- Il a une très bonne résistance à la fatigue.
- L'activation du muscle cardiaque est involontaire (comme pour le muscle lisse).



F



Muscle strié cardiaque:



	Squelettique	Cardiaque	Lisse
Où ?	Recouvre le squelette osseux	Cœur	Dans les parois des organes viscéraux (estomac, vessie) et les organes des voies respiratoires
Strié ?	Oui	Oui	Non
Volontaire ou involontaire ?	Volontaire	Involontaire	Involontaire
Contraction …	Peut se contracter rapidement mais se fatiguent facilement	Se contracte à un rythme relativement constant	Contractions lentes et continues (se fatigue pas)
Couleur	rouge	rouge	blanc

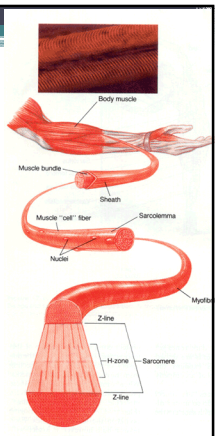
III) Description du muscle

A. Les différents types de tissu musculaire

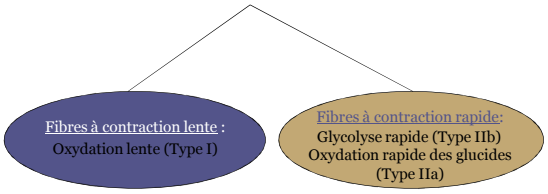
B. Niveaux d'organisation du muscle

B.Niveaux d'organisation du muscle

- **Du muscle (organe)**
- **Au faisceau (groupe de cellules)**
- **À la fibre musculaire (cellule)**
- **À la myofibrille (organite)**
- **Au sarcomère (section d'organite)**
- **Au myofilament (molécule protéique)**



Types de fibres musculaires



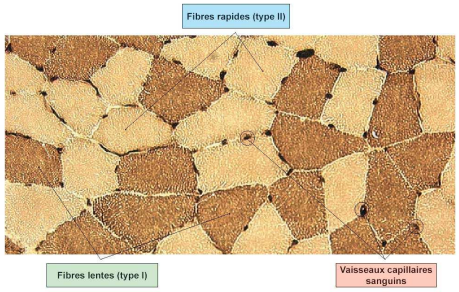
(a) Fibres à contraction lente

- Idéales pour les contractions répétées durant des activités nécessitant un apport physique inférieur à 20-25% de l'apport physique maximal.
- Exemples : activités à bas régime, endurance.

(b) Fibres à contraction rapide

- Capacité de force et de génération de vitesse plus élevée que celle des fibres à contraction lente (force explosive).
- Idéales pour les activités pratiquées à haut régime.
- Exemples : sprint, saut, lancer.

Biopsie musculaire



III) Description du muscle

A. Les différents types de muscle

B. Niveaux d'organisation du muscle

- Description macroscopique du muscle.

III) Description du muscle

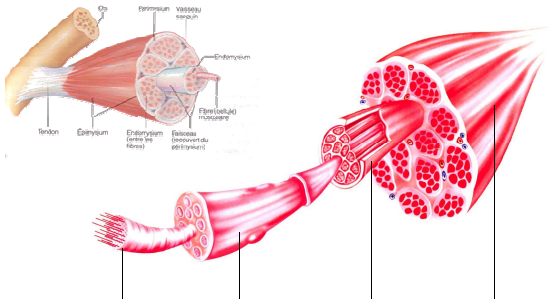
A. Les différents types de muscle

B. Niveaux d'organisation du muscle

- Description macroscopique d'une f.m.

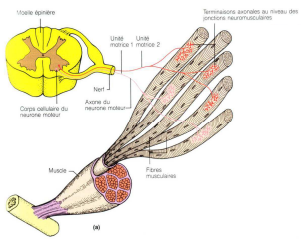
1. Enveloppe de tissu conjonctif
2. Innervation
3. Irrigation
4. Attaches
5. Agencement des faisceaux

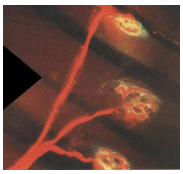
1. Enveloppes de tissu conjonctif.



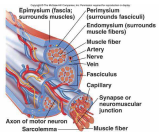
(d) Myofibrille **(c)** Fibre musculaire **(b)** Faisceau de fibres musculaires **(a)** Ventre du muscle

2. Innervation





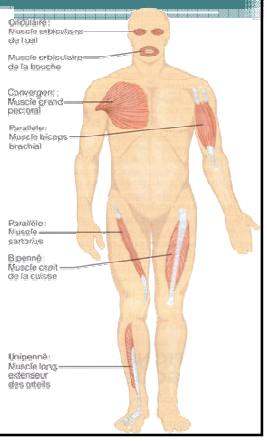
3. Irrigation



4. Attaches

5. Agencement des faisceaux

- parallèle
- penné
- convergent
- circulaire



III) Description du muscle

A. Les différents types de muscle

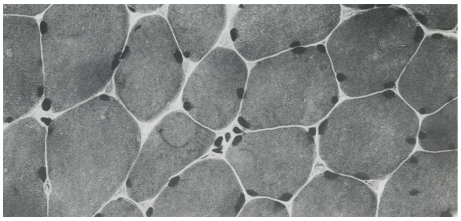
B. Niveaux d'organisation du muscle

- Description microscopique d'une f.m.

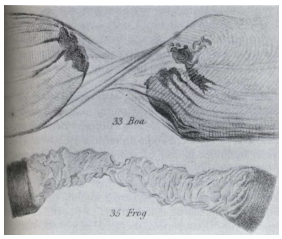
Les fibres musculaires

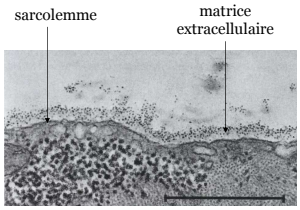
- Cellules de forme cylindrique qui composent le muscle squelettique
- Chaque fibre est composée de plusieurs myofilaments.
- Chaque fibre est entourée d'une membrane : un tissu conjonctif appelé sarcolemme.
- Un tissu conjonctif appelé périmysium regroupe différentes fibres pour former des faisceaux.
- Chaque fibre contient une machine contractile et des organites.
- Les fibres sont activées par influx nerveux via leur jonction neuro-musculaire.
- Un groupe de fibres activées par un même nerf forme une unité motrice.
- Chaque fibre a des capillaires qui apportent des nutriments et éliminent les déchets.

Description microscopique d'une fibre musculaire



Matrice extracellulaire





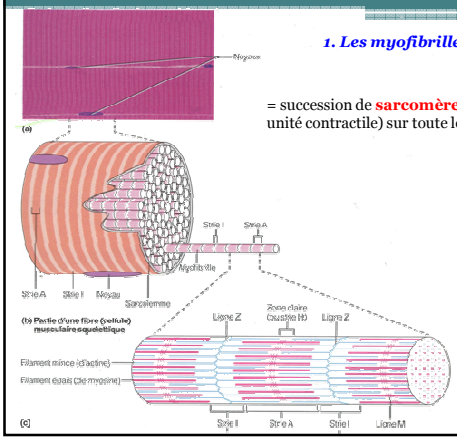
III) Description du muscle

A. Les différents types de muscle

B. Niveaux d'organisation du muscle

- Description microscopique d'une f.m.

1. Les myofibrilles



1. Les myofibrilles

= succession de **sarcomères** (plus petite unité contractile) sur toute leur longueur.

III) Description du muscle

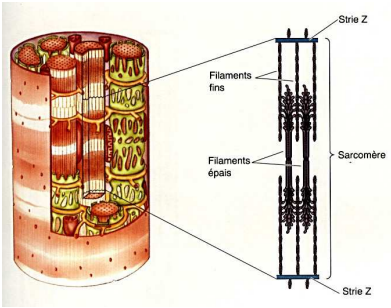
A. Les différents types de muscle

B. Niveaux d'organisation du muscle

1. Les myofibrilles

2. Le sarcomère

2. Le sarcomère

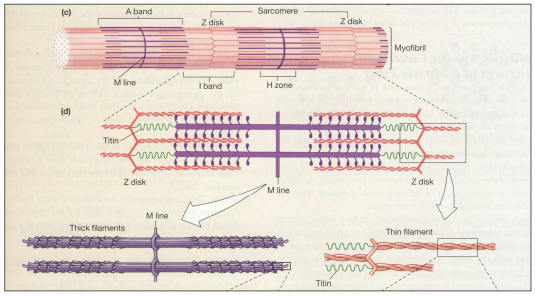


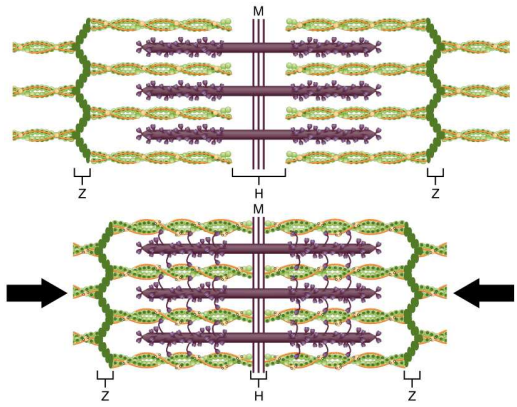
Le sarcomère est la plus petite unité fonctionnelle de la myofibrille. longueur de 1.5 à 2 µm.

Constitué par l'assemblage des microfilaments d'**actine** et de **myosine**.

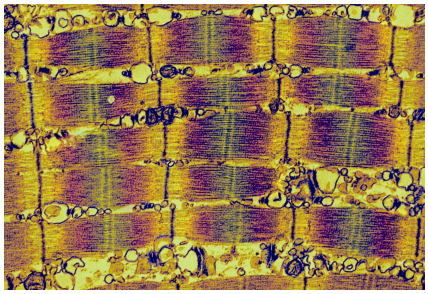
Description d'un sarcomère

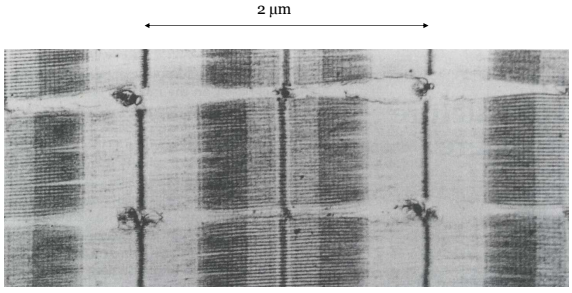
Sarcomère = protéines contractiles + protéines de maintien





Vue microscopique grossie de sarcomères à l'intérieur d'une microfibrille:





Strie A : filaments épais de myosine + des parties des filaments fins d'actine

Strie I : uniquement des filaments fins

Strie H : uniquement des filaments épais

Strie M : molécules protéiques reliant les filaments épais adjacents

III) Description du muscle

A. Les différents types de muscle

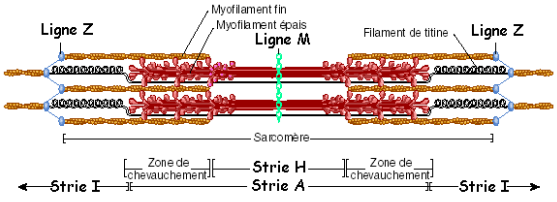
B. Niveaux d'organisation du muscle

1. Les myofibrilles

2. Le sarcomère

3. Le myofilament

3. Le myofilament



Filament épais = ***myosine***
Filament mince = ***actine***

III) Description du muscle

A. Les différents types de muscle

B. Niveaux d'organisation du muscle

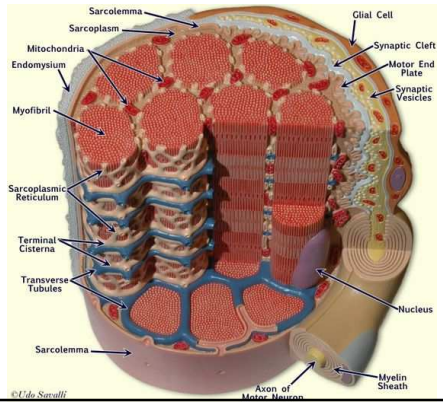
1. Les myofibrilles

2. Le sarcomère

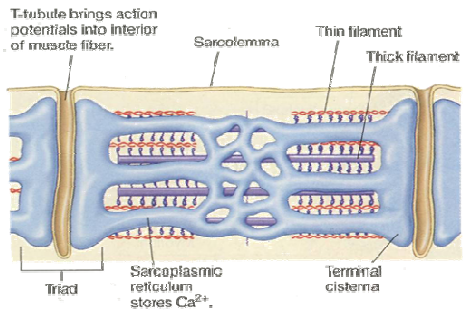
3. Le myofilament

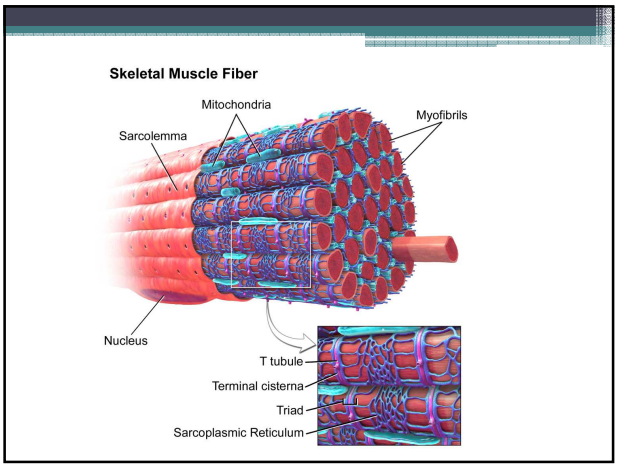
4. Autres structures

4. Autres structures

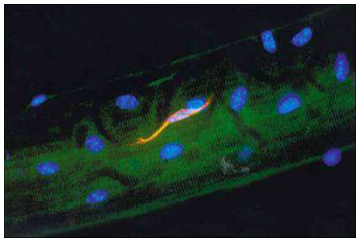


2 citernes terminales + 1 tubule transverse = **triade**





Les cellules satellites



III) Description du muscle

A. Les différents types de muscle

B. Niveaux d'organisation du muscle

1. Les myofibrilles

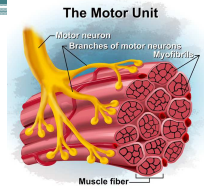
2. Le sarcomère

3. Le myofilament

4. Autres structures

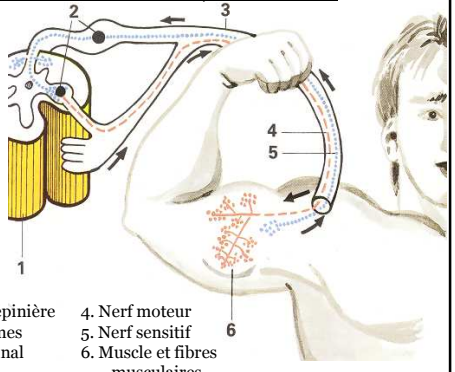
5. L'unité motrice

5. L'unité motrice

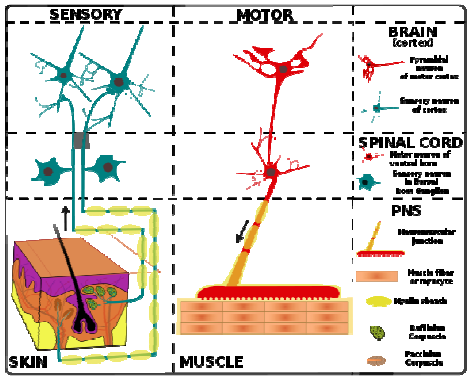


- Les nerfs moteurs s'étendent de la colonne vertébrale jusqu'aux fibres musculaires.
- Chaque fibre est activée par des influx nerveux via sa jonction neuromusculaire.
- Unité motrice : groupe de fibres activé par un même nerf.
- Toutes les fibres musculaires d'une même unité motrice sont du même type.
- Les muscles qui exécutent des mouvements précis présentent un grand nombre d'unités motrices ne comprenant chacune que quelques fibres musculaires.
- Les mouvements moins précis sont éxécutés par des muscles formés de moins d'unités motrices, mais celles-ci comprennent chacune beaucoup de fibres.

Activation d'une unité motrice et de ses systèmes innervés



1. Moelle épinière
2. Cytosomes
3. Nerf spinal
4. Nerf moteur
5. Nerf sensitif
6. Muscle et fibres musculaires



Principe du « tout-ou-rien »

- L'activation d'une unité motrice par un influx nerveux est générée selon le principe du « tout-ou-rien ».
- La contraction de toute fibre innervée ne se produit qu'à une certaine amplitude (ou force) d'influx nerveux.
- Pour chaque unité motrice, un seuil spécifique d'activation doit être atteint.

III) Description du muscle

A. Les différents types de muscle

B. Niveaux d'organisation du muscle

1. Les myofibrilles

2. Le sarcomère

3. Le myofilament

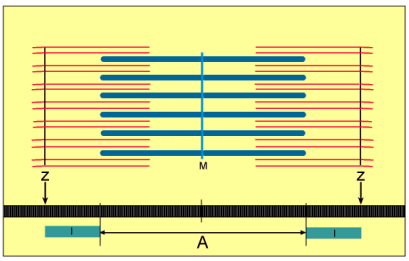
4. Autres structures

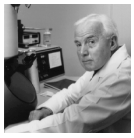
5. L'unité motrice

6. Théorie sur la contraction musculaire

6. La théorie de la contraction par glissement des filaments

Durant la contraction, les filaments minces glissent sur les filaments épais de sorte que l'actine et la myosine se chevauchent davantage.





Hugh Huxley
1954

La machine contractile : Complexe actine-myosine (CAM)

- Formation du CAM :

- Un nerf moteur génère un stimulus, activant ainsi la fibre
- Les têtes des filaments de myosine s'attachent temporairement aux filaments d'actine

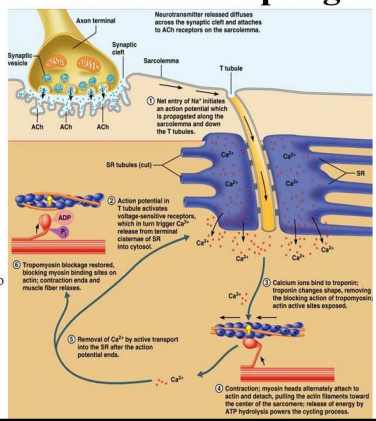
- Mouvement du CAM :

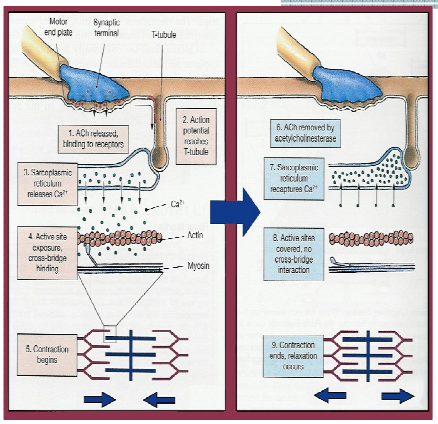
- Similaire au « coup » d'un aviron et au mouvement subséquent de l'embarcation
- Glissement des fibres d'actine sur celles de myosine
- Raccourcissement du sarcomère
- Le raccourcissement de chaque sarcomère est additionnel

Video contraction scheme skeletal muscle
(21sec)

Excitation-Contraction Coupling

1. The action potential (excitation) travels over the sarcolemma, including T-tubules
2. Voltage sensors on the T-tubules cause corresponding SR receptors to open gated channels and release Ca^{2+} ions
3. Ca^{2+} binds to troponin, causing tropomyosin to move out of its blocking position
4. Myosin forms cross bridges to actin, the power stroke occurs, filaments slide, muscle shortens
5. **Calsequestrin** and **calmodulin** help regulate Ca^{2+} levels inside muscle cells





La machine contractile : Longueur optimale du muscle et angle d'articulation optimal

- La distance entre les sarcomères dépend de l'étirement du muscle et de la position de l'articulation.
- La force musculaire maximale s'observe à une longueur optimale du muscle.
- La force musculaire maximale s'observe à une angulation optimale du muscle.
- Une angulation optimale du muscle s'observe à une longueur optimale du muscle.

IV) Sources d'énergies

IV) Sources d'énergies

Le muscle devient un convertisseur d'énergie:

ÉNERGIE CHIMIQUE (ATP) ⇒ MUSCLE ⇒ ÉNERGIE MÉCANIQUE

L'AEROBIE :

Sports d'endurance, Marathon, Cyclisme, Triathlon

L'ANAEROBIE ALACTIQUE :

Sports de puissance, vitesse, force
Sprint, lancers, sauts

L'ANAEROBIE LACTIQUE :

Athlétisme 400m, natation 200m …
Sports de combat (judo lutte…)

L'AEROBIE :

C'est le système qui consiste à la dégradation des sucres et des acides gras dont les réserves sont considérables.
Cette oxydation ne produit aucun déchet, si ce n'est l'eau et le gaz carbonique évacués en produisant de la chaleur.
Les limites de cette filière, nommées la VO2 MAX, sont dépendantes de la capacité de l'organisme à prélever, transporter et distribuer l'oxygène nécessaire à l'exercice.

L'ANAEROBIE ALACTIQUE :

La puissance maximale d'un effort peut être poursuivie sur une très courte durée (de 7 à 20/25 s) : c'est l'anaérobie alactique, qui ne produit pas de déchet et consiste en la dégradation de la phospho-créatine présente en très petite quantité dans le muscle

L'ANAEROBIE LACTIQUE :

Au delà de la consommation maximale d'oxygène (VO2MAX) , l'intensité de l'exercice peut augmenter en faisant appel au processus de l'anaérobie lactique, qui est la dégradation du glycogène musculaire en acide lactique et dont l'accumulation au niveau des tissus en perturbe l'activité. Au fur et à mesure de la durée de l'effort, cette accumulation d'acide lactique pouvant conduire à une acidose, finit par stopper l'exercice.

Une fois l'ATP hydrolysé en ADP , sa régénération se fait en une fraction de seconde suivant trois voies:

- Voie de la créatine phosphate

  Par interaction de l'ADP avec la ***créatine phosphate***. (phosphocréatine)

  Créatine + ADP ⟶ ATP + Créatine

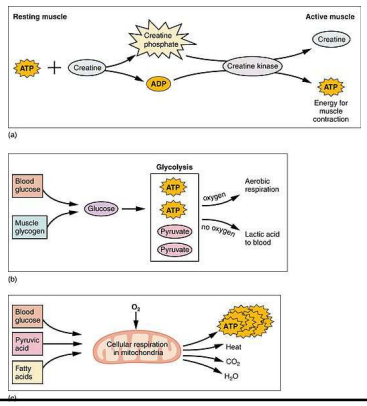
- Voie aérobique : ***phosphorylation oxydative***

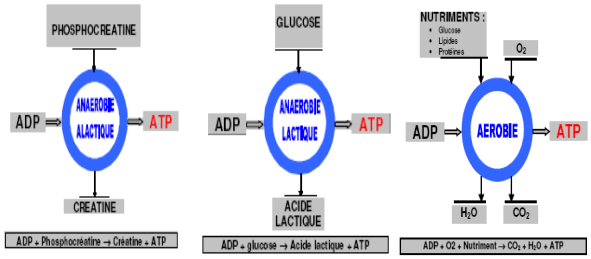
  Se produit dans les mitochondries – Nécessite la présence d'oxygène

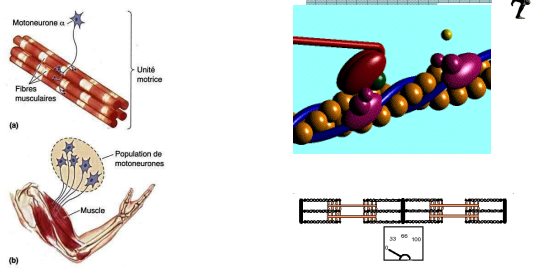
  $$Glucose + O_2 \longrightarrow CO_2 + H_2O + ATP$$

- Voie anaérobique : ***glycolyse anaérobique***

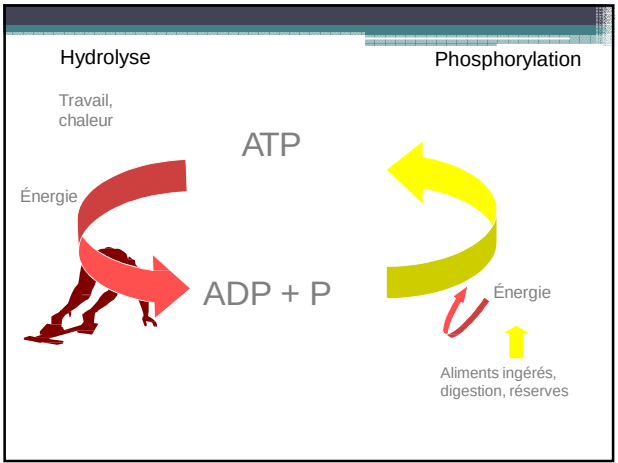
  À partir du glycogène emmagasiné – Produit de l'acide lactique comme déchet (cycle de Krebs)

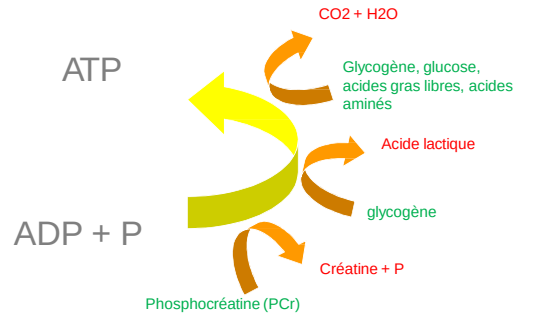






Le carburant **unique** de la contraction musculaire est **l'ATP**





Effort musculaire

Processus cyclique de dégradation et de resynthèse de l'ATP sous la dépendance de 3 séries de réactions chimiques :

✓Processus **anaérobie alactique** (ATP, CP)

✓Processus **anaérobie lactique** (glycolyse)

✓Procéssus **aérobie** (oxydation)

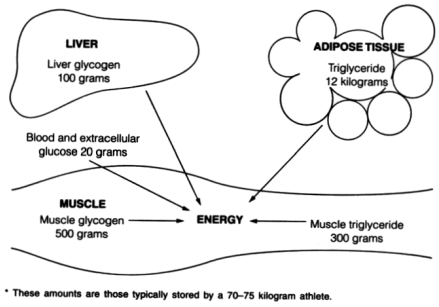
✓**Jusqu'à 2 mmol** de lactate sanguin, l'exercice est considéré comme purement aérobie; cette limite porte le nom de **« seuil aérobie »**

✓A partir du seuil ainsi défini, toute augmentation de l'intensité de l'effort entraîne automatiquement une augmentation rapide de la lactatémie.

Résumé différentes filières énergétiques

	Anaérobie Alactique	Anaérobie Lactique	Aérobie
Substrats	ATP CP	Glucides (glucoses et glycogène)	Glucides Lipides Protéines (faible %)
Délai d'efficacité maximum	Nul	20 à 30 secondes	1 à 3minutes
Puissance	Très élevée + + + +	Elevée + +	Dépend du VO2 max
Temps d'épuisement à puissance maximale	2 à 3 secondes	25 à 40 secondes	3 à 15 mn
Capacité	Très Faible +	Faible +	Illimité + + + + +
Temps d'épuisement de la capacité (réserve)	Entre 7 et 20 secondes	2 minutes	Dépend du % du VO2 max utilisé
Facteurs limitants de l'exercice	Puissance : système enzymatique et neuro-musculaire. Capacité : baisse de la concentration des réserves de CP	Puissance : enzymes de la glycolyse anaérobie et nombre de fibres rapides Capacité : Baisse du pH musculaire	Puissance : fatigue musculaire locale Capacité : chute du taux du glycogène

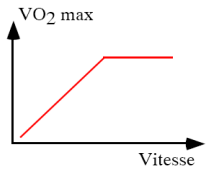
Autres sources d'ATP



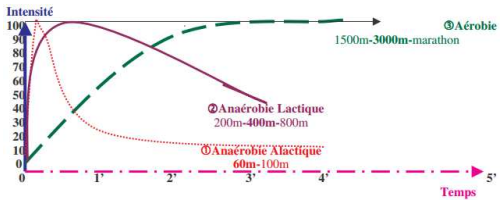
Répartition aérobie-anaérobie

Epreuves	% ATP aérobie	% ATP anaérobie
100 m	< 5 %	> 95 %
200 m	10 %	90 %
400 m	25 %	75 %
800 m	50 %	50 %
1500 m	65 %	35 %
10 000 m	99 %	1 %
Marathon	100 %	0 %

A VO2 max on obtient un plateau pour lequel la consommation d'oxygène ne peut augmenter. Chez des athlètes hautement entraînés, le plateau peut être maintenu jusqu'à une dizaine de minutes.



Evolution de la fourniture d'energie dans le temps



LA FATIGUE :

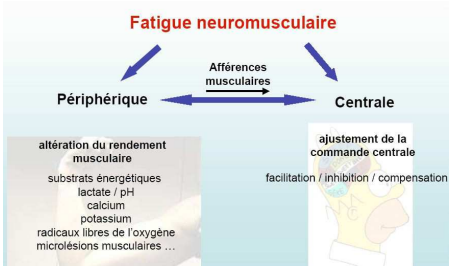
« Amoindrissement de la capacité d'un muscle à générer une force ou une puissance »

Bigland-Ritchie & Woods, 1984

récupération musculaire ≠ réhabilitation

optimisation de la récupération musculaire

✓ augmentation des charges d'entraînement
✓ diminution du risque de surentraînement
✓ diminution du risque de blessure



La Fatigue

Microlésions musculaires

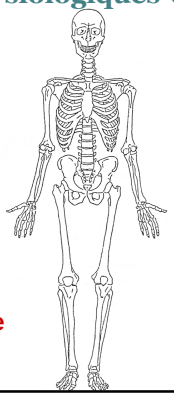
Origine métabolique ⟵ ⟶ Origine mécanique

Quelques QCM

- http://campusport.univ-lille2.fr/physio/co/activiteeval1.html

L'os

Fonctions physiologiques de l'os



- **Mécanique**
  - soutien de l'organisme
  - locomotion
- **Protection**
  - organes vitaux,
  - mœlle (sang)
- **Métabolique**
  - réservoir d'ions Ca et PO_4

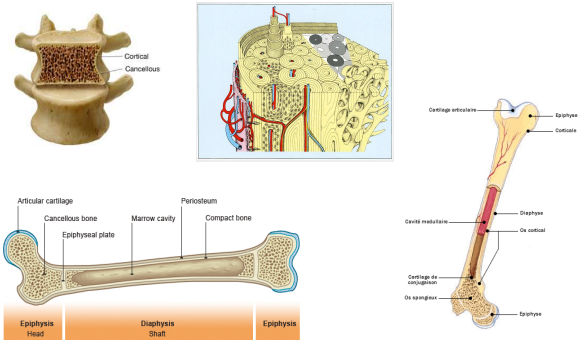
Structure macroscopique & microscopique

- **Organisation macroscopique, os cortical - os trabéculaire :**
  - mêmes éléments constitutifs (cellules, matrice, minéral)
  - différences de structure et de fonction
- **Structure microscopique :**
  - os cortical compact : VO = 80-90%
  - os trabéculaire ->réseau anastomotique
    - volume trabéculaire = 15-25%
    - surface trabéculaire > 80% de l'interface os-moelle
- **Fonction : mécanique *vs* métabolique**

Composition chimique de l'os

- Sels minéraux **(65 à 70 %)** : phosphate tricalcique, carbonate de calcium, fluorures, sulfates et chlorures.
- Substances organiques **(30 à 35 %)** : collagène, élastine, composants biochimiques des cellules et lipides du tissu adipeux (matrice ou tissu interstitiel).

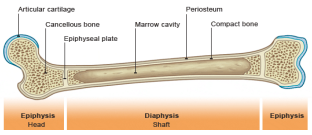
Composition de l'os



Composition de l'os

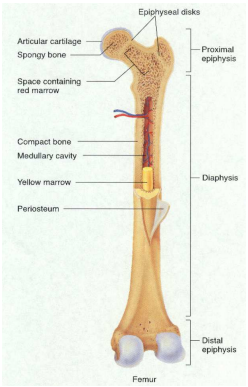
Structure "type" d'un os long

- ***Cartilage articulaire***: Consiste en cartilage hyaline recouvrant la surface de l'os que articule avec un autre os (p.e. fémur et tibia).
- ***Epiphyses:*** L'extremité de l'os, une à chaque terminaison.
- ***Plaque épiphysaire***: Région cartilagineuse comme "plaque de croissance".
- ***Diaphyses:*** La partie centrale. Elle consiste en un cylindre d'os compact relativement épais que renferme un canal médullaire central.



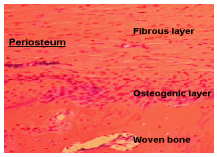
Structure de l'os long

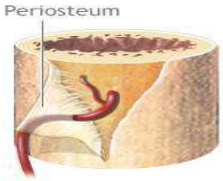
- ***diaphyse***
  - Elle consiste en un cylindre d'os compact relativement épais que renferme un canal médullaire central.
    - Dans l'âge adulte, le canal contient de la moelle osseuse jeune (riche en tissu adipeux).
- ***épiphyses***
  - Couche fine d'os compact couvrant an intérieur d'os spongieux.
  - Le cartilage articulaire à chaque extrémité fonctionne comme un amortisseur et réducteur de friction lors du mouvement.

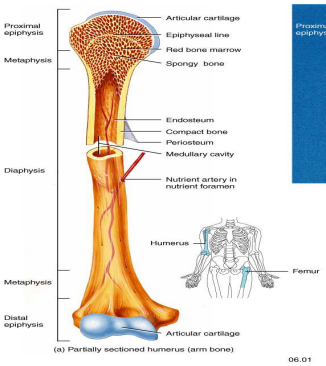


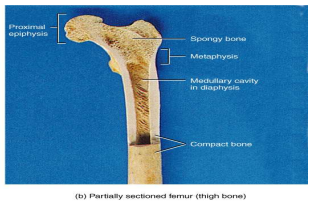
Structure de l'os long

- La surface extérieure de l'os est couverte d'une double membrane fine appelée ***periosteum.***
  - Fibres extérieures de tissu connective dense et irrégulier.
  - Couche cellulaire intérieur contient des cellules ostéoprogéniteurs et ostéoblastes.
  - Le périoste est hautement riche en fibres nerveuses, capillaires vasculaires et lymphatiques.
    - Celles-ci rentrent le diaphyse de l'os via le ***nutrient foramen.***
  - Le périoste est connecté à la matrice osseuse par des solides fibres de collagène.



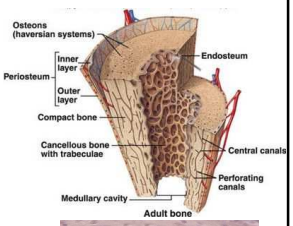


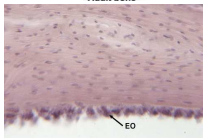




Structure de l'os long

- La surface interne de l'os est recouverte d'une délicate membrane de tissue conjonctif appelé ***endosteum.***
  - Couvre les trabécules d'os spongieux dans les cavités médullaires.
  - Contient des ostéoblastes et des ostéoclastes.





Vascularisation de l'os long

• Vascularisation artérielle des os longs

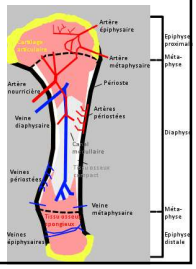
Artère nourricière divisée en 2 branches (ascendante et descendante) pour les extrémités supérieure et inférieure

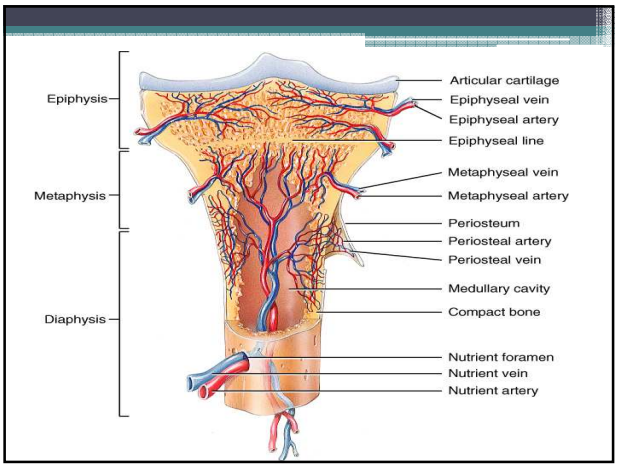
Artère périostale diaphysaire qui irrigue la majeure partie de la corticale

Artère épiphysaire

• Vascularisation veineuse des os longs

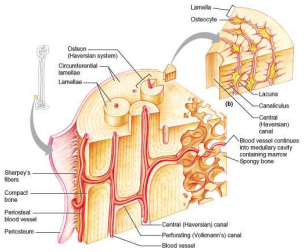
Sinus veineux occupant la hauteur de la cavité médullaire





Structure microscopique de l'os compacte

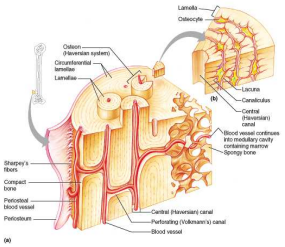
- L'unité structurelle de l'os compact et le ***osteon, ou système Haversian.***
- Chaque osteon est un cylindre allongé orienté en parallèle à l'axe de l'os.



Structure microscopique de l'os compacte

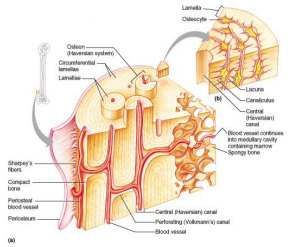
•La région central de chaque osteon est désignée par ***canal central ou Haversian.***

•Le canal contient des petits vaisseaux et fibres nerveuses que servent à entretenir les cellules de l'osteon.

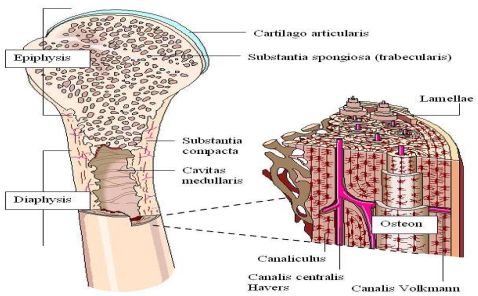


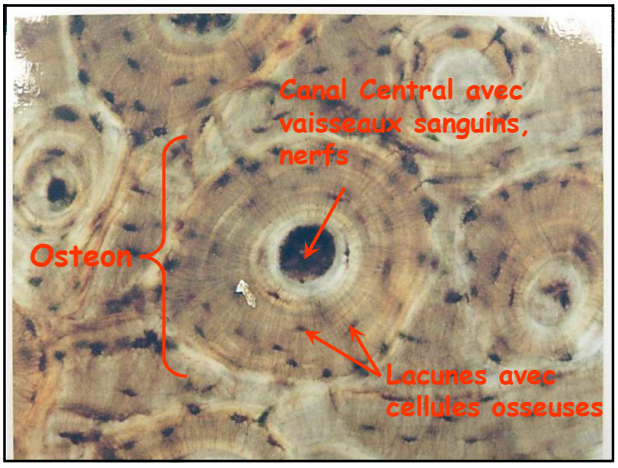
Structure microscopique de l'os compacte

- Un osteon est un groupe de tubes creux de la matrice osseuse, les uns à côté des autres comme les anneaux de croissance du tronc d'un arbre.
- Chacun de ces tubes de la matrice est une ***lamelle.***
- Les fibres de collagène de chaque lamelle sont disposées dans une même direction.

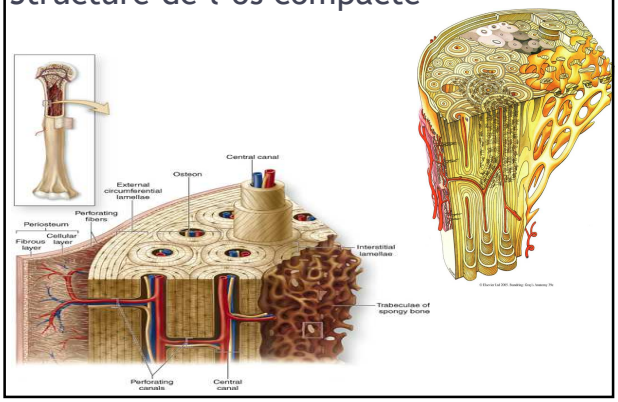


Structure microscopique de l'os compacte

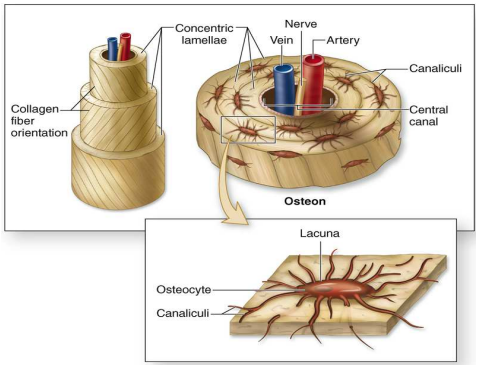




Structure de l'os compacte



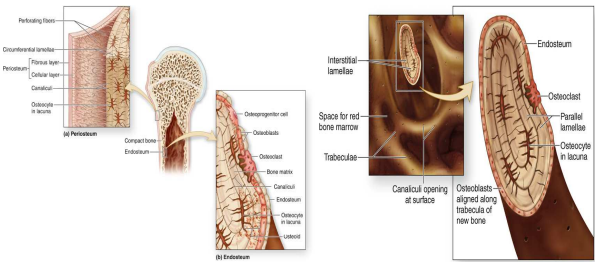
Structure microscopique de l'os compacte



L'os spongieux

- ***L'os spongieux*** est la partie interne poreuse de l'os, située sous la corticale de tissu compact. Ainsi appelée en raison de sa structure en éponge, faite de travées osseuses, la couche spongieuse offre en réalité une très grande résistance à l'écrasement.
- ***Trabécules*** ce sont les microfilaments de la microarchitecture osseuse que donnent un support fort à la structure de l'os spongieux. Elles se disposent irrégulièrement et ne contiennent pas de ostéons. Les nutriments sont fournies par la moelle osseuse.

L'os spongieux



Le tissu osseux

- Les ostéoblastes et la matrice osseuse
- Les ostéocytes
- Les ostéoclastes
- Le remodelage osseux et ses implications
- La perte osseuse du vieillissement

Matrice osseuse

- La matrice osseuse est constituée de matière organique (30-40%) et inorganique.
- La partie organique est composée de fibres de collagène (90-95%) et de plusieurs proteoclycans, glycosaminoglycans et glycoprotéines.
- Les fibres de collagène forment le cadre de la matrice osseuse et garantissent des propriétés de flexibilité et élasticité.

Matrice organique

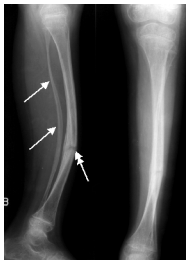
95% : Collagène I
5% : Protéines non collagèniques :

Ostéocalcine : spécifique ostéoblaste
Dosable dans le sang
Témoigne du nombre d'ostéoblastes

Rôle des protéines non collagènique :
- adhésion des cellules osseuses à la matrice
- faciliter ou inhiber la minéralisation
- lier les facteurs de croissance

Nombreux facteurs de croissances

Ostéogénése imparfaite, maladie des os de verre



Mutation dans un des deux gènes codant pour le collagène de type I

Matrice osseuse

- La majorité de la matrice est constituée de cristaux inorganiques appelés *hydroxyapatite*, composée de *phosphate de calcium* et de carbonate de *calcium*.
- La ***Hydroxyapatite*** forme comme qu'un ciment qu'offre à l'os sa dureté et résistance.
- La combinaison de collagène et hydroxyapatite permets à l'os d'être fort et dure en garantissant une certaine flexibilité et élasticité.

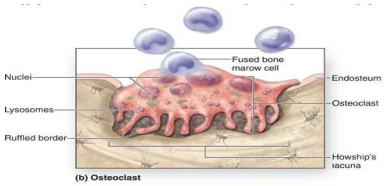
Matrice : Phase minérale

1.2 kg de calcium, 600 gr de phosphore ⇨ rôle de réservoir

Majorité phosphate de calcium hydraté sous forme de cristal d'hydroxy-apatite.
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$

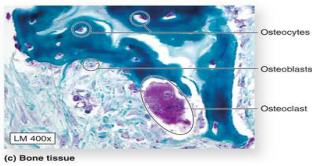
Mécanisme de la minéralisation :
- apport de calcium et phosphore grâce à la phosphatase alcaline
- Rôle de protéines non collagèniques
- Phénomène actif sous la dépendance des ostéoblastes

Composition cellulaire de l'os

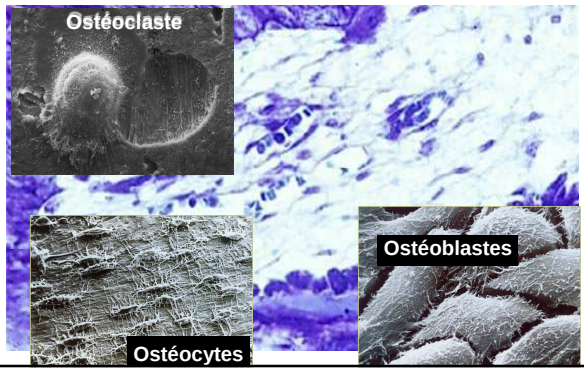


➔Ostéoblastes et ostéoclastes: construction et résorption osseuse

➔Ostéocytes: cellules osseuses



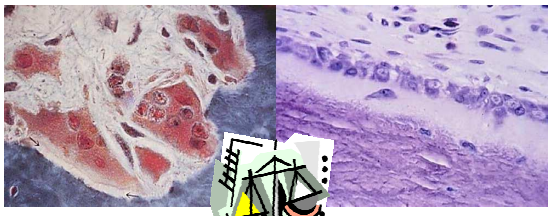
Os et cellules osseuses



Cellules osseuses

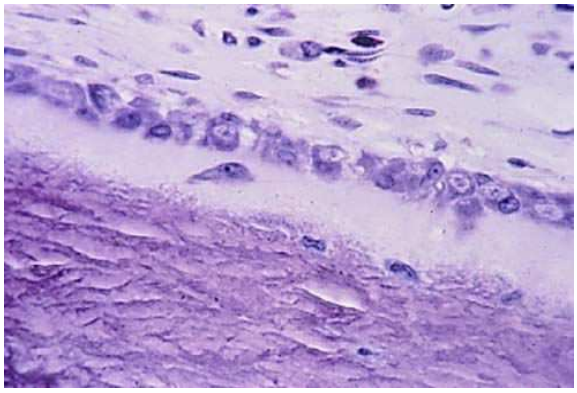
- **Ostéoblastes :**
  - cellule ostéoformatrice, origine mésenchymateuse
  - unités ostéoblastiques
- **Ostéocytes :**
  - englobés dans la matrice, dérivées des ostéoblastes
  - signaux matriciels et communication
- **Ostéoclastes :**
  - cellule de la résorption, origine hématopoiétique
  - 4 phases: attachement, acidification, protéolyse, inactivation (apoptose)

ostéoclastes ostéoblastes

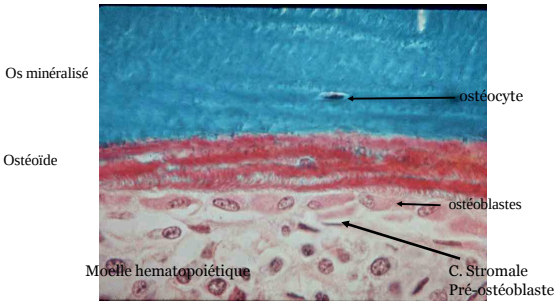


↑ RÉSORPTION
Hypogonadisme
Hyperparathyroïdie
Immobilisation
Inflammation…

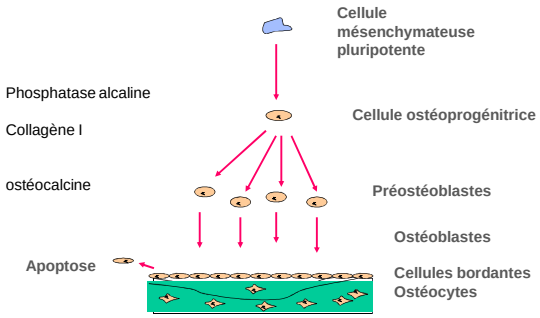
↓ FORMATION
Vieillissement OBs
Corticoïdes
Dénutrition protidique
Amyotrophie
Tabac…



Ostéoblaste : synthétise et minéralise la matrice

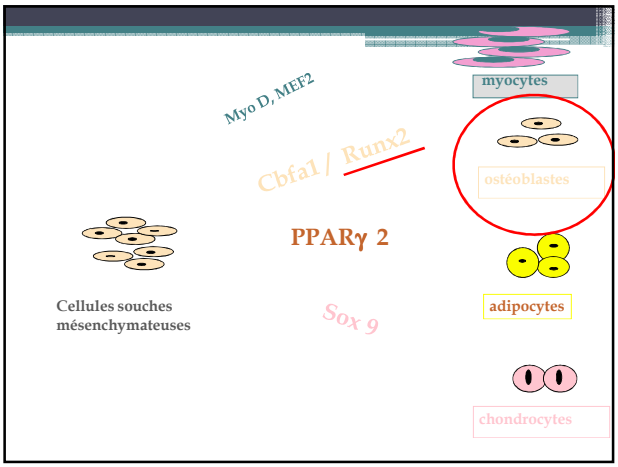


Ostéoblastes : différenciation

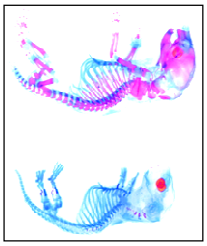


ostéoblastes

- Deux gènes « clefs »
  - Runx2 : facteur de transcription indispensable à la différenciation
  - LRP5 : co –récepteur de la voie wnt dont l'activation (en inhibant GSK) induit le passage de la b-caténine dans le noyau et l'augmentation de plusieurs gènes de prolifération dont ceux des ostéoblastes

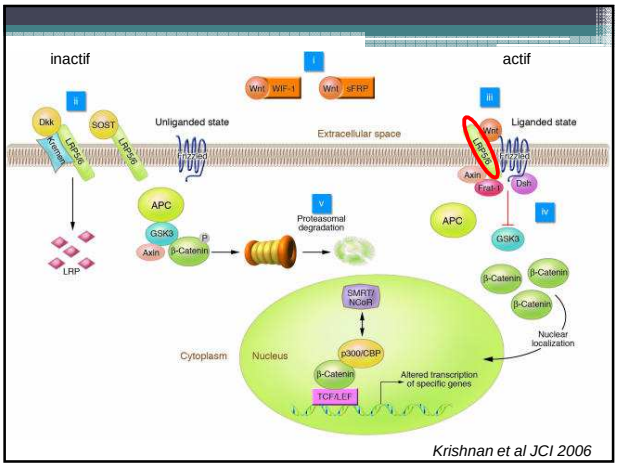


Rôle de Runx 2 dans la différenciation ostéoblastique



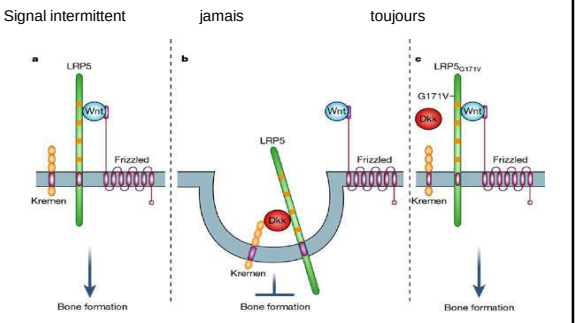
•**Délétion du gène chez la souris :**

Arrêt de la différenciation ostéoblastique et absence de tissu ossifié
(*Cell* 1997)



Krishnan et al JCI 2006

LRP5 et formation osseuse



normal

Ostéoporose pas de liaison
De wnt à lrp5

Osteosclérose
Pas de liaison de lrp5
à Dkk

Lrp -5 Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 5

✓ **Données de clinique humaine**

- **Inactivation du gène Lrp-5**

→ syndrome ostéoporose pseudogliome (maladie récessive)

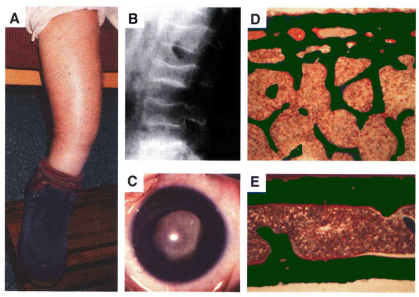
- **Mutation du gène Lrp-5 empêchant sa liaison à son inhibiteur naturel Dkk**

→ Syndrome de masse osseuse élevée dans une famille

✓ **Données expérimentales**

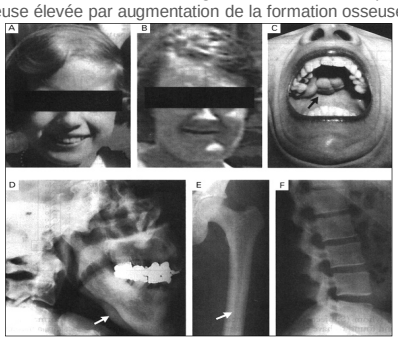
- **Invalidation chez la souris : ostéoporose avec formation osseuse diminuées**

Syndrome ostéoporose –pseudogliome (OPPG)



Gong et coll., Cell, Nov 2001, 107: 513-523

Des mutations « activatrices » dans le gène de LRP5 sont responsables d'une masse osseuse élevée par augmentation de la formation osseuse



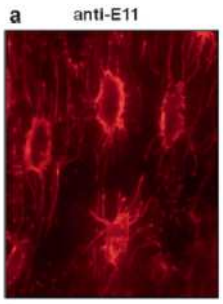
Boyden et coll, NEJM, Mai 2002, 346: 1516

Le tissu osseux

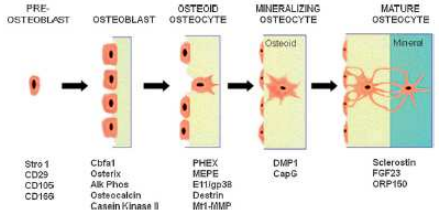
- Les ostéoblastes et la matrice osseuse
- Les ostéocytes
- Les ostéoclastes
- Le remodelage osseux et ses implications
- La perte osseuse du vieillissement

Ostéocytes

- Représentant 90% des cellules osseuses, emmurés dans le minéral et reliées par des canalicules
- Moyens d'étude : une lignée cellulaire MLO-Y4 et des souris invalidés pour certains gènes spécifiquement dans le ostéocytes
- Stade terminale de différenciation des ostéoblastes, marqueurs particuliers



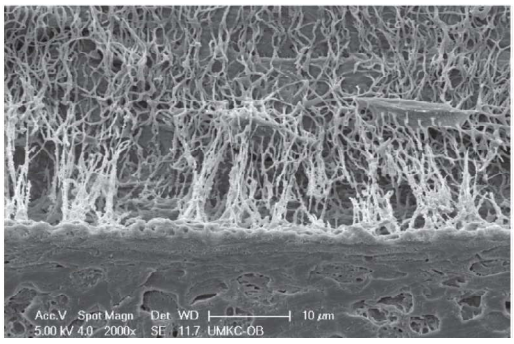
Les marqueurs ostéocytaires



Viabilité et Apoptose des ostéocytes

- Mécano-senseurs : Effet positif des contraintes mécaniques
- Régulateurs du métabolisme phosphocalcique (FGF23 et PTH-R)
- et du remodelage osseux (RANKL et sclérostine)

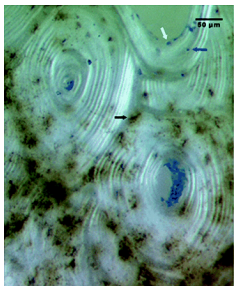
Canalicules ostéocytaire et surface osseuse



Les ostéocytes : cellules sécrétrices

- FGF-23
- Sclérostine
- RANK-L

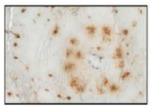
Sclerostine et formation osseuse

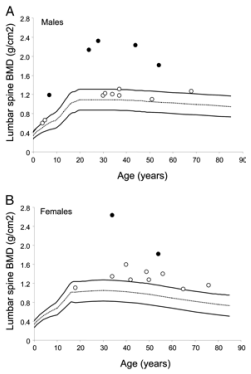


- **Protéine avec expression que dans l'os**
- **Localisée dans les ostéocytes**
- **Inhibe la formation osseuse**
- **Inhibe la LRP5**

Mutations inactivatrices de *Sost*

- **Homozygotes**
- **Heterozygotes**





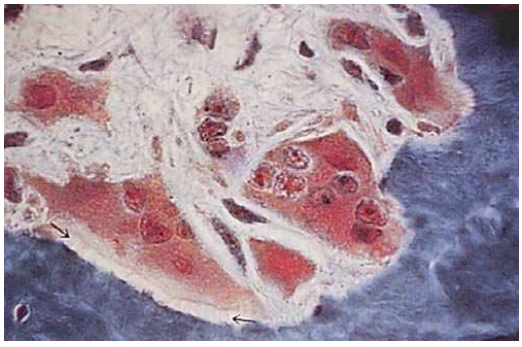
Phénotype :
uniquement osseux
↑ masse osseuse

Développement
Pharmacologique
d'inhibiteur pour
le traitement
de l'ostéoporose

Le tissu osseux

- Les ostéoblastes et la matrice osseuse
- Les ostéocytes
- Les ostéoclastes
- Le remodelage osseux et ses implications
- La perte osseuse du vieillissement

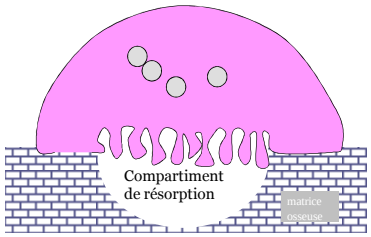
Morphologie de l'ostéoclaste

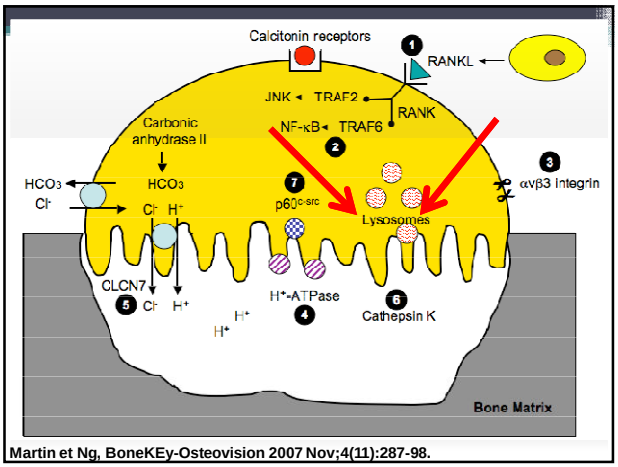


Ostéoclastes

- Cellule très différenciée
- Fonction de dégradation extracellulaire dans un compartiment entre la bordure plissé et l'os (lysosome secondaire)
  - Adhésion au tissu osseux
  - Acidification extracellulaire
  - Sécrétion de protéases actives à PH acide (Cathepsine K)

Ostéoclaste : résorption





Martin et Ng, BoneKEy-Osteovision 2007 Nov;4(11):287-98.

Ostéopétrose : densité osseuse élevée due à déficit de résorption ostéoclastique

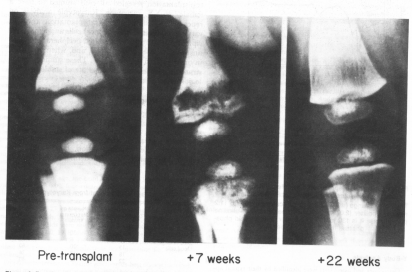
Défaut de fonction ostéoclastique : ostéopétrose bénigne

Défaut d'acidification
Absence de canal chlore

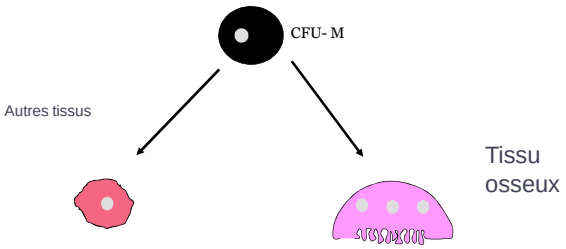
Défaut de synthèse de protéase :
cathepsine K

Ostéopétrose humaine récessive maligne

Défaut de resorption ostéoclastique sévére
Insuffisance médullaire
Léthale



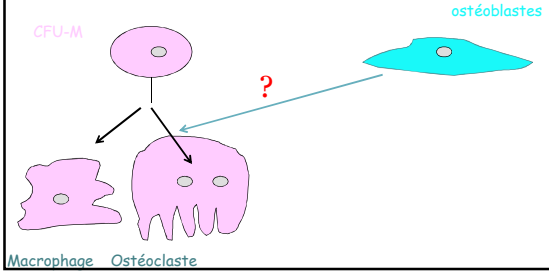
Différenciation ostéoclastique

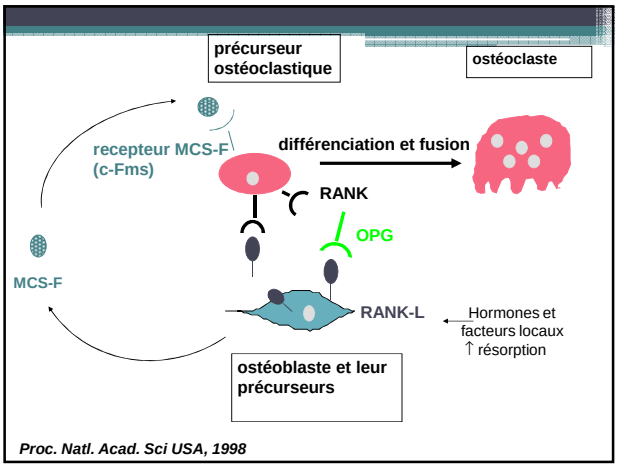


Différenciation osteoclastiques

\+
précurseur hématopoïétique

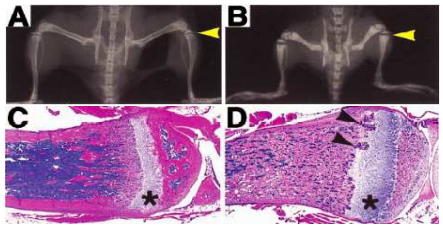
\+
microenvironnement





Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1998

Souris transgéniques RANK-/-



RANK+/+ RANK-/-

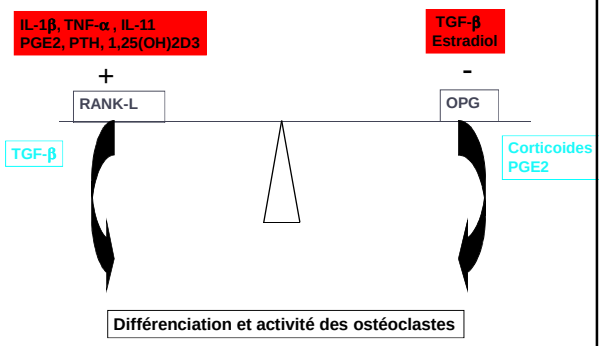
Li et al, PNAS 2000

Ostéoprotégérine chez l'homme : déficience et traitement

Ostéoporose sévère due à une mutation inactivatrice dans le gène de l'ostéoprotégérine : nombreux ostéoclastes

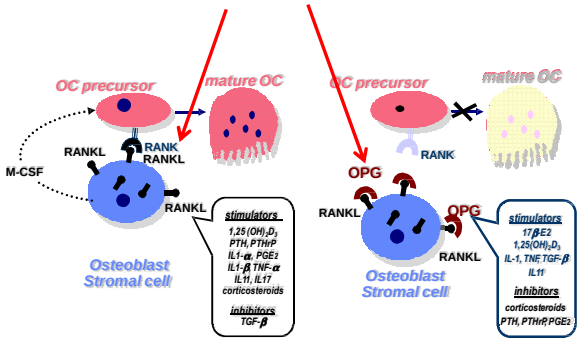
Injection sous cutanée d'ostéoprotégérine ⇨ Augmentation de la masse osseuse

La balance OPG/RANK-L régule la résorption osseuse

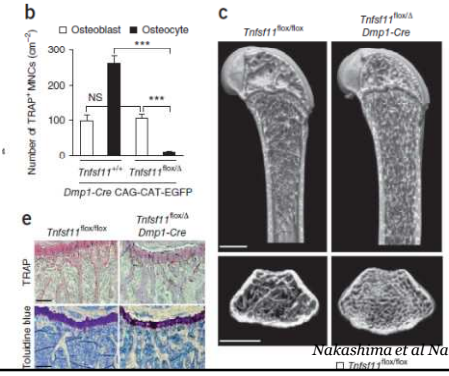


Hofbauer, JBMR, 2000

Différenciation ostéoclastique



RANKL produit par les ostéocytes contribue à l'ostéoclastogénèse

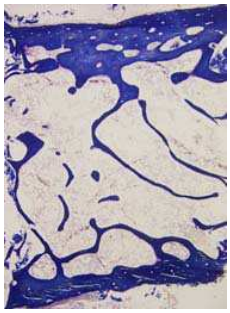


Nakashima et al Nature Med 2011

Le tissu osseux

- Les ostéoblastes et la matrice osseuse
- Les ostéocytes
- Les ostéoclastes
- Le remodelage osseux et ses implications
- La perte osseuse du vieillissement

Tissu osseux



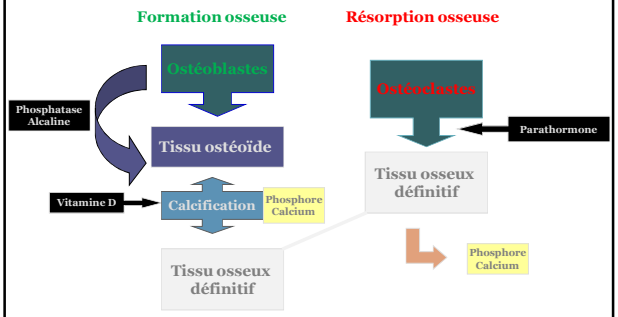
Cortical

Trabéculaire

Cortical

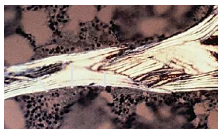
Modulation osseuse

Processus de formation de l'os = équilibre formation / résorption



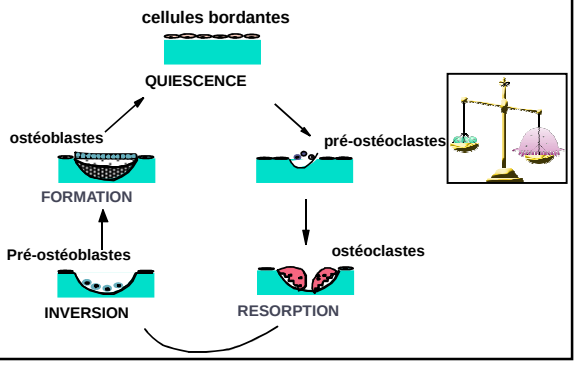
Le tissu osseux est formé de multiples « unités fonctionnelles »

Os trabéculaire



Os cortical

Le remodellage d'une unité fonctionelle osseuse dure environ 3 mois

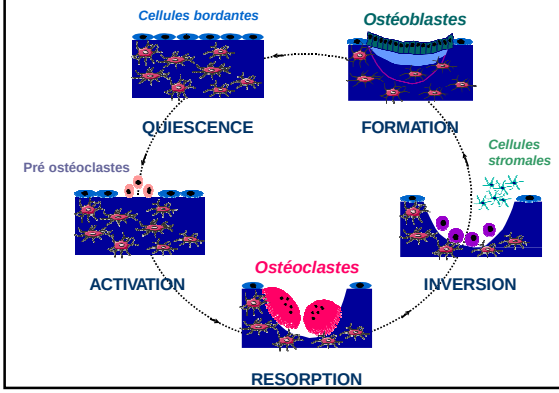


Os trabéculaire et cortical : activation différente des unités de remodelage

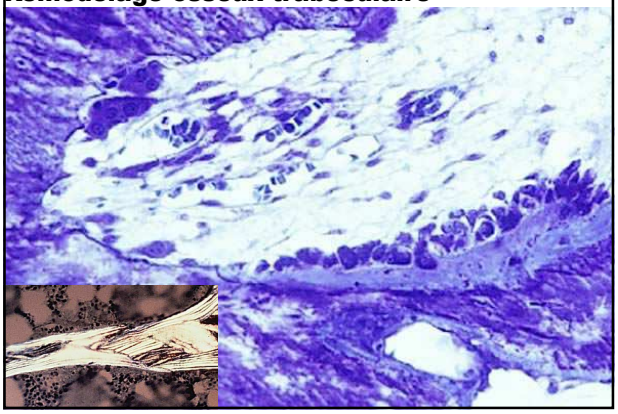
	Masse	Surface	Renouvellé chaque année
trabéculaire	**20%**	**80%**	**25%**
cortical	**80%**	**20%**	**3%**

Fréquence d'activation plus grande dans l'os trabéculaire que cortical → os trabéculaire = renouvellement plus important et plus réactif au changement de la balance

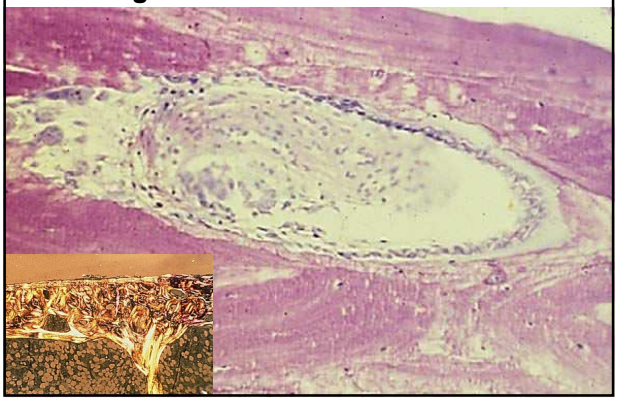
Séquence de remodelage trabéculaire



Remodelage osseux trabéculaire



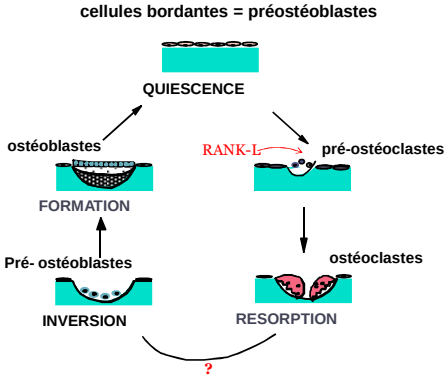
Remodelage osseux cortical



Remodellage osseux dépend de communications entre ostéoblastes et ostéoclastes

- Activation du remodellage :
  - Sécrétion par les *ostéoblastes/ostéocytes* d'un facteur (RANK-L) induisant la différenciation des *ostéoclastes*
- Couplage formation / résorption :
  - Libération de la matrice osseuse par les *ostéoclastes* de facteurs de croissance activant prolifération et différenciation *ostéoblastique*

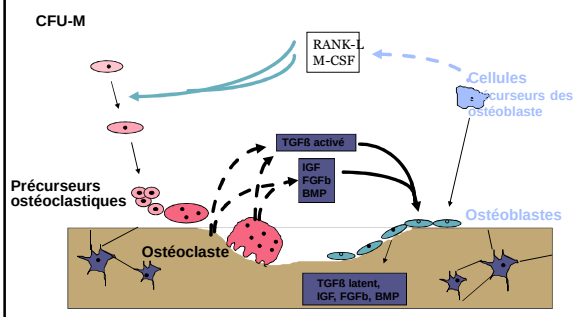
Remodellage osseux/communication cellulaire

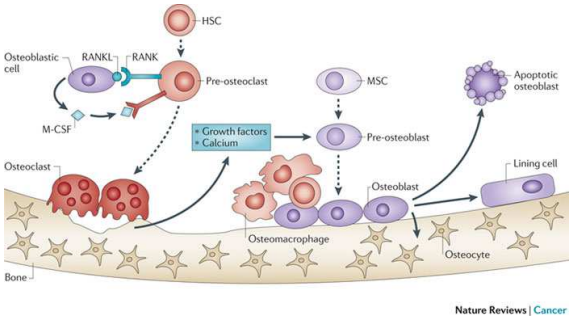


Facteurs de croissance et os

- Ne sont pas spécifiques du tissu osseux : IGF-I, TGF-ß, FGFs, GM-CSF, TGF-ß,, BMPs, (bone morphogenic protein)
- Facteurs solubles produits localement par les ostéoblastes et inclus dans la matrice osseuse
- Maintiennent leur activité biologique par leur liaison à des protéines de support
- Augmentent la prolifération et/ou la différenciation et des ostéoblastes

Principales cytokines et facteurs de croissance impliqués dans le remodelage osseux





- Reference très riche sur http://jcs.biologists.org/content/joces/124/7/991.full.pdf (EN)

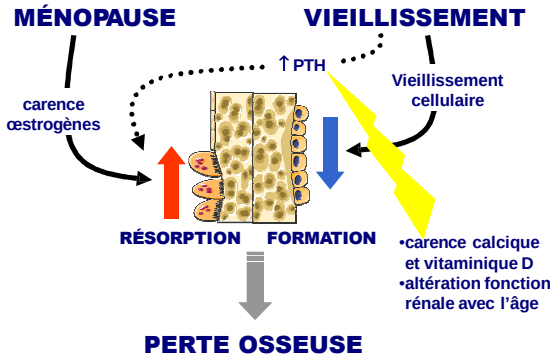
Facteurs modulant l'ostéoformation

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

Facteurs modulant la résorption osseuse

- **Cytokines et facteurs de croissance :**
  - **cytokines monocytaires activatrices des Oc (IL-1, IL-6, IL-11, TNF-α…)**
  - **facteurs de croissance impliqués dans la différenciation des Oc (M-CSF…)**
  - **facteurs inhibant l'activité de résorption et stimulant l'apoptose Oc (TGF-β…)**
- **Ostéoprotégérine et RANK-ligand**
- **Hormones : calcitonine, estrogènes…**
- **Agents pharmacologiques : bisphosphonates, SERMs, Ac anti RANKL…**

Grands mécanismes pathogéniques

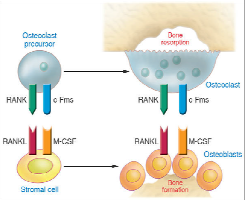


Carence œstrogénique : conséquences osseuses

- **Conséquences tissulaires, cellulaires, moléculaires**
- **Globalement :**
  - **hyper remodelage osseux**
  - **balance négative à chaque unité ⇝ perte osseuse**
  - **amincissement des travées et des corticales ⇝ perturbations micro architecturales.**

Carence œstrogénique : conséquences cellulaires

- **Ostéoclastes :**
  - **↑ natalité**
  - **↑ activité**
  - **↓ apoptose**
- **Ostéoblastes/ostéocytes :**
  - **↑ apoptose**
  - **↓ activité OBs matures**



Weitzmann et Pacifici, JCI, Mai 2006

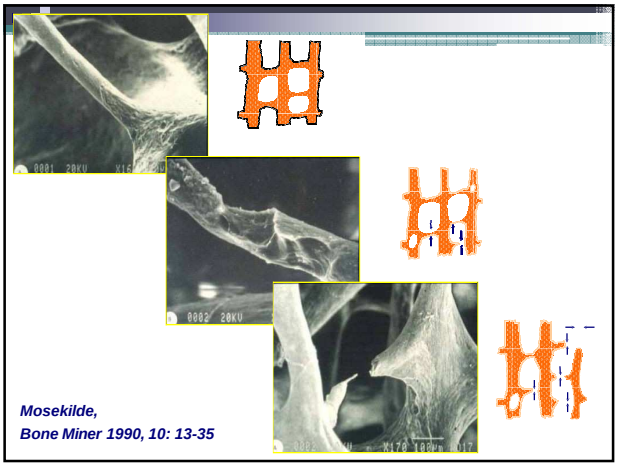
Carence œstrogénique : conséquences tissulaires

- **↑ fréquence d'activation des unités multicellulaires osseuses → ↑ remodelage osseux (augmentation de l'espace de remodelage)**
- **↑ résorption ostéoclastique :**
  - **↑ volume érodé (↑ surface érodée liée au nombre d'OCs & ↑ profondeur des lacunes liée à l'activité de chaque OC) sur toutes les enveloppes osseuses**
  - **↑ résorption trabéculaire → ↑ écartement des travées**
  - **↑ résorption endostéale et endocorticale → amincissement et ↑ porosité des corticales**

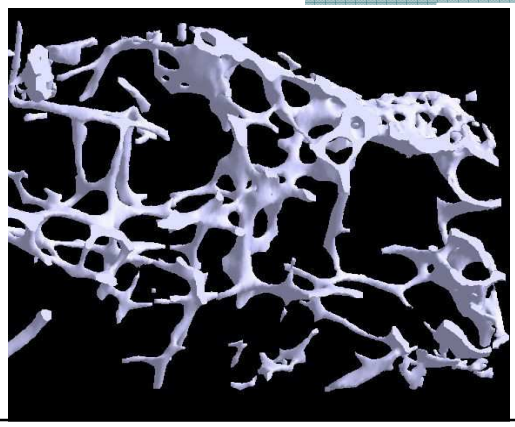
Carence œstrogénique et résorption osseuse

	Menopausal status		% change	*p*
	Pre	Post		
n	24	27		
Trabecular surface	0.46	0.70	+ 48%	< 0.05
Endocortical surface	0.34	0.68	+106%	< 0.05
Intracortical surface	0.41	0.69	+68%	< 0.05
Combined total surface	0.44	0.69	+57%	< 0.02

Parfitt et al



Mosekilde, Bone Miner 1990, 10: 13-35



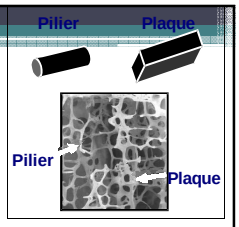
Le tissu osseux

- Les ostéoblastes et la matrice osseuse
- Les ostéocytes
- Les ostéoclastes
- Le remodelage osseux et ses implications
- La perte osseuse du vieillissement

Vieillissement : conséquences osseuses

- Conséquences tissulaires, cellulaires, moléculaires
- Globalement :
  - amincissement des travées
  - aggravation des conséquences de l'hyperremodelage

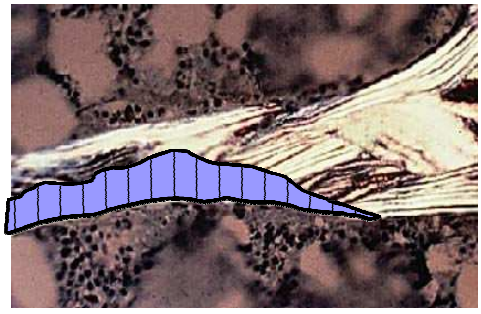
Vieillissement : anomalies tissulaires



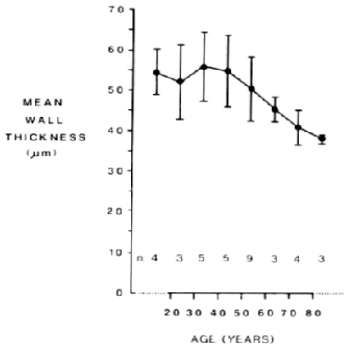
- Dans l'os trabéculaire :
  - ↓ épaisseur du mur ostéonique
  - ↓ épaisseur des travées ⇒ amincissement des travées
  - favorise les perforations et transforme les plaques en piliers ⇒ participation à la détérioration de la micro architecture trabéculaire
- Dans l'os cortical :
  - ↑ résorption et remodelage endocorticaux et endostéaux en relation avec l'hyperparathyroïdie secondaire chez les sujets âgés → amincissement et fragilisation des corticales.

Ostéon trabéculaire

et mesure de l'épaisseur du mur ostéonique (MWTh)



Diminution de l'épaisseur du mur ostéonique avec l'âge Lips et al, Calcif Tissue Int 1978

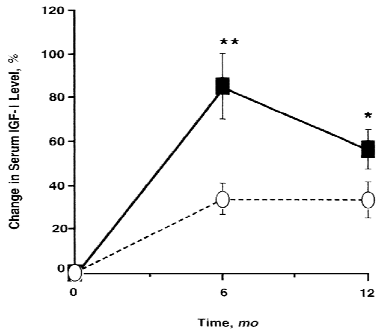


Vieillissement : anomalies cellulaires

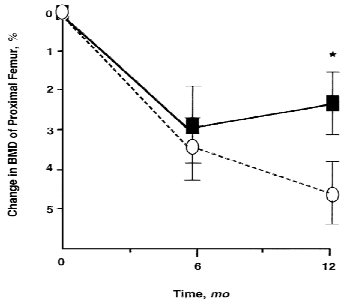
- ↓ natalité et prolifération des ostéoblastes
- ↑ adipogenèse et ↓ myélopoièse
- ↓ ostéoclastogenèse
- ↑ apoptose des ostéocytes

Perte osseuse et IGF-1

- *Ammann et al (Osteoporosis Int 1996)* : perfusion d'IGF-1 pendant 6 sem
  - ↗ DMO trabéculaire et corticale
  - ↗ résistance mécanique
- *Schurch et al (Ann Intern Med 1998)* :
  - relation déficit alimentaire protidique/ taux IGF-1
  - correction du déficit protidique chez sujets âgés + Fx col récente ↘ taux IGF-1 et ↘ DMO col à 1 an.

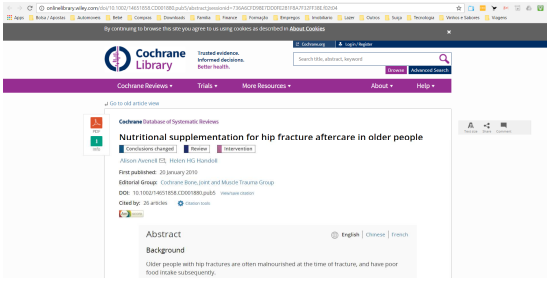


Schurch et al, Ann Intern Med 1998



Schurch et al, Ann Intern Med 1998

Mais une RS récente…

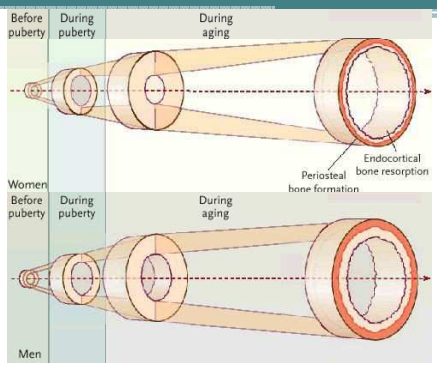


- "Weak evidence exists for the effectiveness of protein and energy feeds. Adequately sized randomised trials with robust methodology are required. In particular, the role of dietetic assistants, and peripheral venous feeding require further evaluation."

Périoste, épaisseur corticale et perte osseuse

- **Évaluation de la masse osseuse et de la structure osseuse au radius distal chez 108 femmes suivies 19 ans à partir de la ménopause**
- **Constatations :**
  - **↓ DMO, mais**
  - **↑ surfaces endostée et périostée**
  - **↓ index de résistance, MOINDRE QUE NE LE VOUDRAIT LA ↓ DE DMO**

Ahlborg et al, NEJM, juil 2003



Seeman, editorial, NEJM, juil 2003

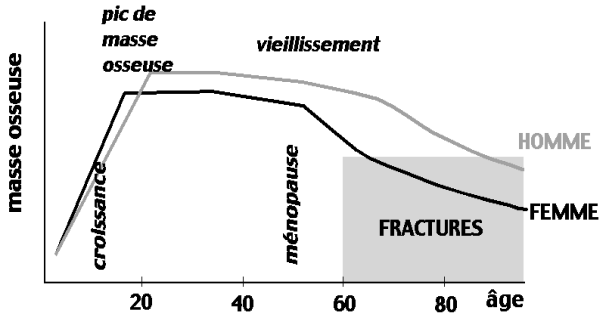
Modèles animaux du vieillissement osseux

- Différents modèles animaux :
  - rat ou souris sénescent
  - manipulations génétiques : délétion ou surexpression génique
  - ovariectomie chez la rate, chien, singe, brebis
- Limites :
  - aucun modèle parfait
  - aucun animal ne présente de réelle ménopause
- Renseignements physiopathologiques et pharmacologiques.

Aspects cliniques du vieillissement osseux

- Évolution de la masse osseuse avec l'âge
  → quantification de la perte osseuse *(globale / annuelle)*
- Méthodes d'évaluation :
  - histomorphométrie
  - densitométrie
  - marqueurs biochimiques du remodelage
- Application à l'étude des médicaments :
  - anti-ostéoclastiques (bisphosphonates , SERMs, calcitonine, anti-RANKL…)
  - anaboliques ([fluor], PTH…)
  - « découplants » (ranélate de strontium).

Évolution de la masse osseuse avec l'âge

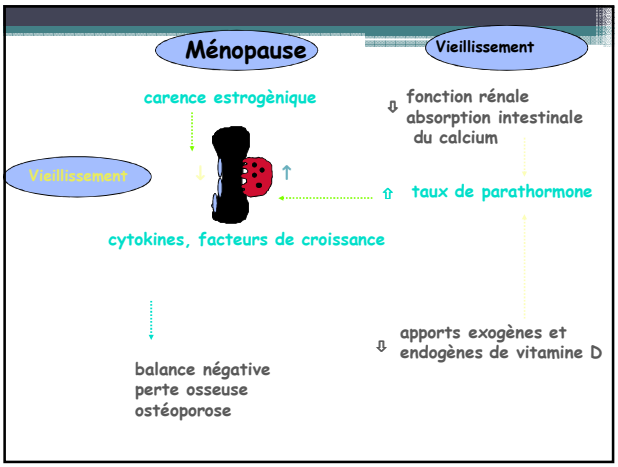


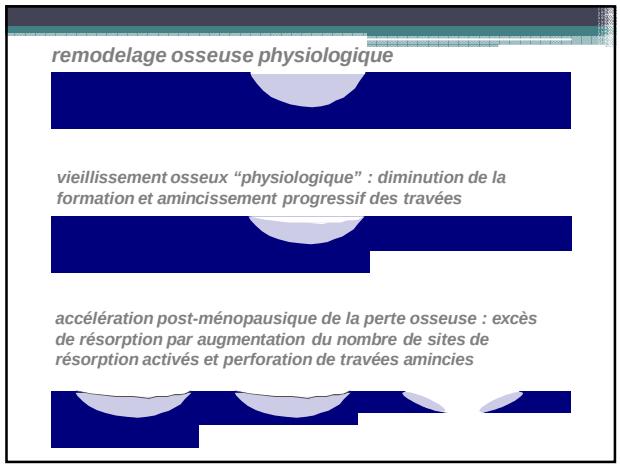
Perte osseuse du vieillissement

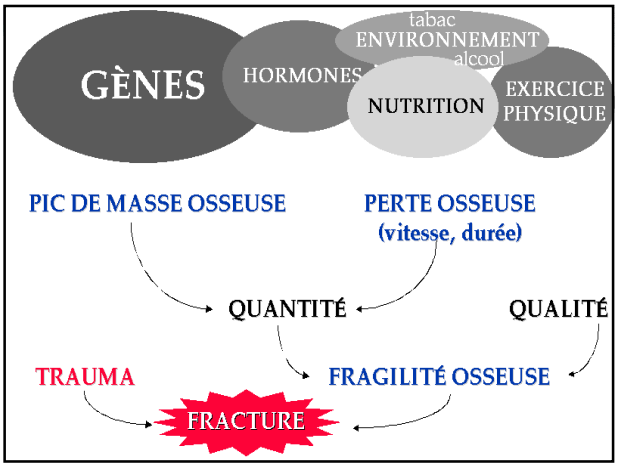
- Débute vers 50 ans et persiste au cours du vieillissement
- Est due à une résorption est plus importante que la formation (déséquilibre du remodelage)
- Les femmes ont un capital osseux plus bas et perdent plus que les hommes lors du vieillissement (50 vs 30% d'os trabéculaire)
- La perte osseuse n'est pas symptomatique

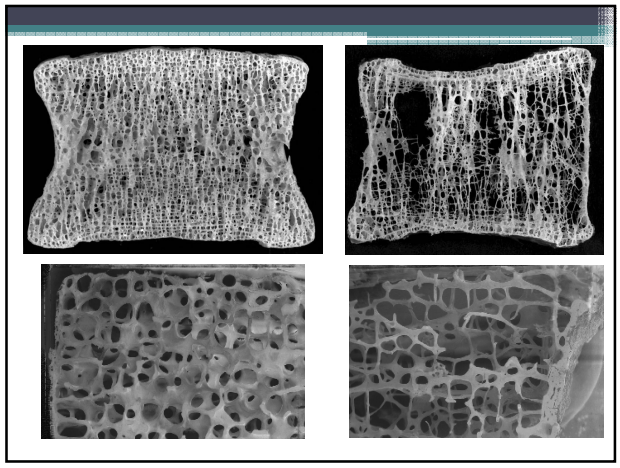
Physiopathologie de la perte osseuse du vieillissement

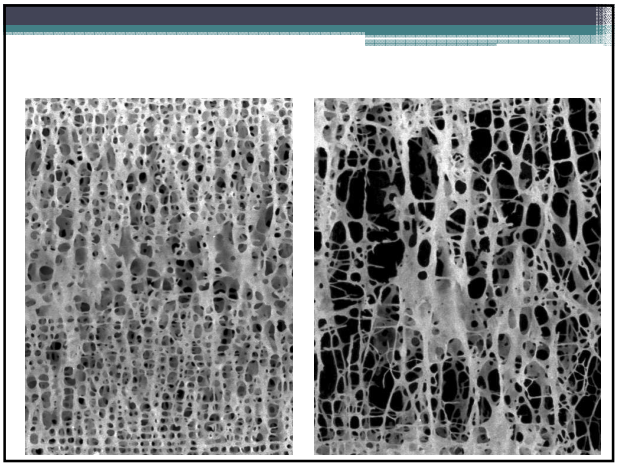
- Facteurs endocriniens
  - Hyperparathyroïdie secondaire
  - Carence en estrogènes
- Diminution des stimulations mécaniques osseuses (ostéocytes)
  masse musculaire diminuée
  activité physique moindre
- Diminution de l'activité des ostéoblastes











Densitométrie osseuse

- **Absorptiométrie biphotonique aux rayons X**
  - technique de référence
  - mesure au rachis lombaire + hanche
- **Mesure quantitative de la « densité osseuse » : dosage du minéral osseux**
- **Précision et reproductibilité satisfaisantes (à condition d'un contrôle qualité rigoureux et d'une formation)**
- **Très faible irradiation**
- **Bonne corrélation au risque de fracture.**
- **Utilisée en recherche clinique et dans les modèles expérimentaux.**

Tableau récapitulatif des indications de l'ostéodensitométrie en pratique clinique

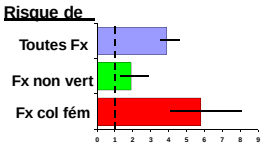
- **Antécédent de fracture par fragilité osseuse**
- **Pathologie ostéopéniante (endocrinopathies) ou traitement ostéopéniant (corticoïdes, estrogéno- ou androgénoprivation)**
- **Chez la femme ménopausée en présence de facteurs de risque :**
  - **antécédent de fracture du col chez parent au 1er degré**
  - **indice de masse corporelle < 19 kg/m²**
  - **ménopause avant 40 ans quelque soit la cause**
  - **antécédent de corticothérapie prolongée**
- **Arrêt d'un traitement anti-ostéoporotique**
- **Suivi d'une ostéoporose non traitée.**

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

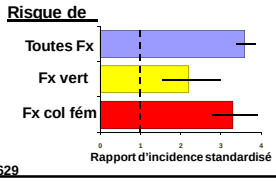
Fractures ostéoporotiques

Les fractures passées sont un facteur de risque majeur de fracture future

Antécédent de fracture vertébrale

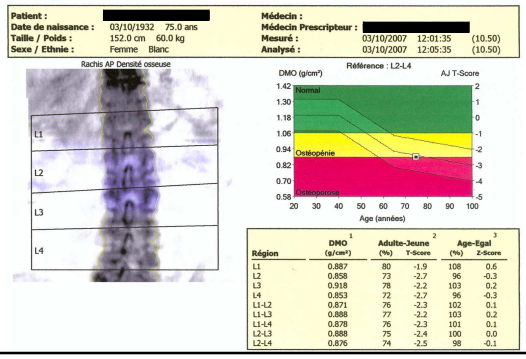


Antécedent de Fx non vertébrale

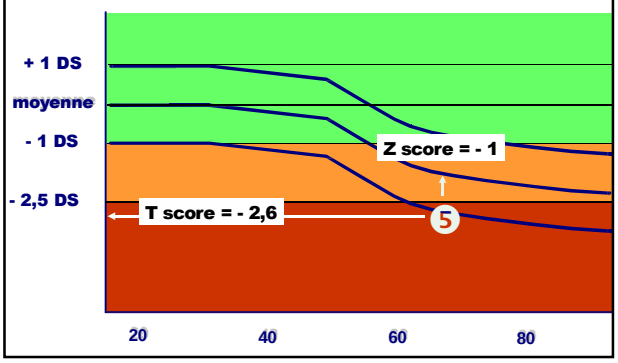


van Staa et al. Osteoporosis Int 2002;13:624-629

Mesure de DMO lombaire



"T score" et "Z score"



Définition de l'ostéoporose

- **1994 : *définition densitométrique (OMS) → distinction entre "ostéopénie", "ostéoporose" et "ostéoporose confirmée" :***

état normal	T score > -1
ostéopénie	-1 > T score > - 2,5
ostéoporose	T score < - 2,5
ostéoporose confirmée	T score < - 2,5 + fracture(s)

Risque de fracture ostéoporotique

- Risque de fracture au cours de la vie à partir de 50 ans
- % de survie (IC95%) avec fracture (Melton et coll, 1992).

Fractures	Femmes	Hommes
fémorales	17,5 (16,8 - 18,2)	6,0 (5,6 - 6,5)
vertébrales	15,6 (14,8 - 16,3)	5,0 (4,6 - 5,4)
radiales	16,0 (15,2 - 16,7)	2,5 (2,2 - 3,1)
	39,7 (38,7 - 40,6)	13,1 (12,4 - 13,7)

DMO et risque de fracture

Site de mesure	Fracture			
	Avant bras	Hanche	Rachis	Toutes
Lombaire	1,5 (1,3 -1,8)	1,6 (1,2 - 2,2)	2,3 (1,9 - 2,8)	1,5 (1,4 - 1,7)
Fémoral prox	1,4 (1,4 - 1,6)	2,6 (2,0 - 3,5)	1,8 (1,1 - 2,7)	1,6 (1,4 - 1,8)
Radial prox	1,8 (1,5 - 2,1)	2,1 (1,6 - 2,7)	2,2 (1,7 - 2,6)	1,5 (1,3 - 1,6)
Radial dist	1,7 (1,4 - 2,0)	1,8 (1,4 - 2,2)	1,7 (1,4 - 2,1)	1,4 (1,3 - 1,6)

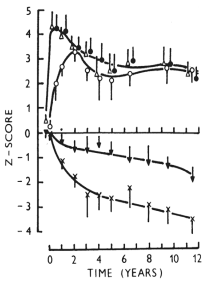
Risque Relatif (IC 95%) pour - 1 DS de DMO
Méta-analyse, *Marshall et coll. 1996*

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

- Formation osseuse :
  - phosphatases alcalcines totales
  - **phosphatase alcaline osseuse**
  - **ostéocalcine**
  - peptides d'extension du collagène de type I : PICP, PINP
  - autres protéines non collagéniques
- **Résorption osseuse :**
  - hydroxyprolinurie
  - phosphatase acide résistante au tartrate
  - **pyridinolinurie et deoxypyridinolinurie libre**
  - **N- et C-télopeptides**

Marqueurs biochimiques et physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique

- Carence œstrogénique et augmentation du remodelage osseux *(Stepan et al)* → cinétique des marqueurs
- Corrélation négative DMO/remodelage de plus en plus forte avec ↑ âge *(Garnero et al)*

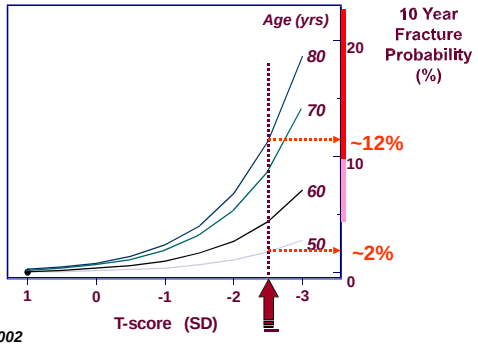


Stepan et al, Bone 1987

Évaluation clinique du risque de fracture

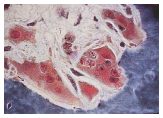
- Âge
- Antécédents de fracture post-méno *(pré-méno)*
- Mesure de DMO
- Facteurs cliniques de risque :
  - poids (BMI)
  - antécédents familiaux
  - corticothérapie
  - carences (estrogènes, Ca, vit D, activité)
  - facteurs de risque de chute (sujets âgés)
- Marqueurs biochimiques ?

L'âge et la DMO sont des facteurs de risque indépendants des fractures du col fémoral



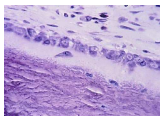
Kanis et al, 2002

Les médicaments en fonction de leur mécanisme d'action



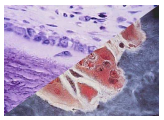
Anti-ostéoclastiques

estradiol, SERMs, bisphosphonates, calcium/D



Anaboliques osseux

(fluor)
tériparatide



Découplants « positifs »

ranélate de strontium

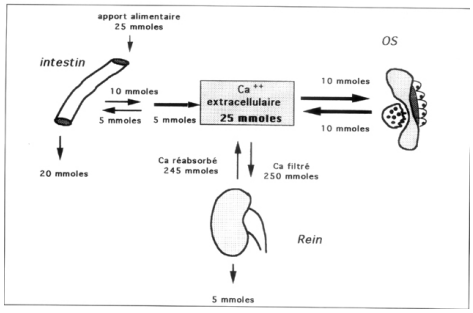
État des lieux des traitements actuels : niveau de preuve d'efficacité

	Efficacité fractures vertébrales	Efficacité fractures périphériques	Efficacité fractures de hanche
calcium + vitamine D	ND(-?)	+/-	+
THS	+	+	+
raloxifene	+	-	-
alendronate, risédronate	+	+	+
ibandronate	+	-	-
acide zolédronique	+	+	+
tériparatide	+	+	-
PTH 1-84	+	-	-
ranélate de strontium	+	+	+

Mais il y a des alternatives + intéressantes…

Répartition du calcium dans l'organisme

Echanges du calcium



25mmole = 1gr

Les régulateurs de la calcémie

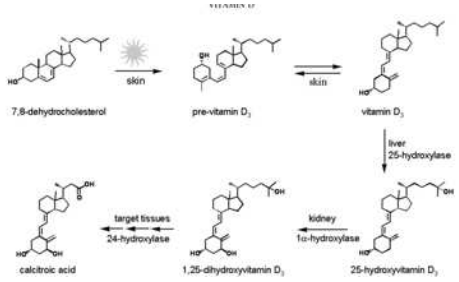
- Hormone parathyroidienne
- Vitamine D
- Calcitonine

- Récepteur au calcium
- Récepteur de la parathormone

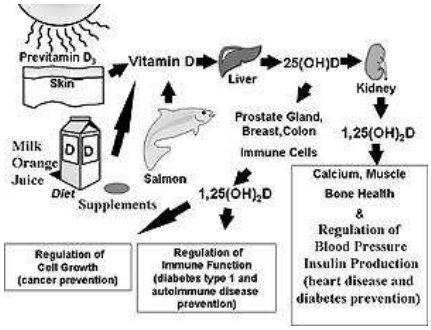
Vitamine D

- Source alimentaire et cutanée (hormone)
- Stéroïde .
- Métabolite actif synthétisé par hydroxylation dans le foie (forme circulante) et le rein
- Récepteur = facteur de transcription (récepteur nucléaire), présent dans l'intestin ++ et dans de nombreuses cellules à un taux plus faible

Source et métabolisme de la vitamine D



Vitamine D: multiples actions potentielles



Action biologique de la Vitamine D

- La forme circulante qui reflète les stocks de l'organisme est la 25(OH)D
- Action biologique est due à la 1,25 (OH)2 D3 qui a la meilleur affinité pour le récepteur.
- La 1a hydroxylase rénale est stimulée par PTH et hypocalcémie

- Augmentation de l'absorption intestinale du calcium +++ →↑ calcémie
- Augmentation de la différenciation des cellules osseuses et autres (cutanées, hématopoïétique)
- Diminue la transcription de l'hormone parathyroïdienne

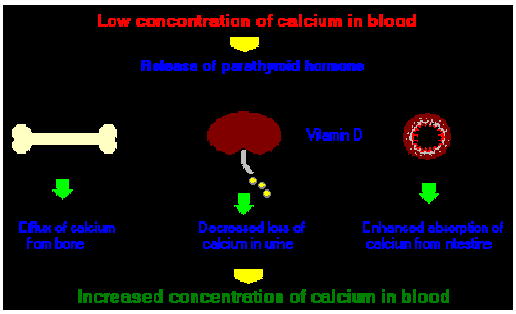
Action biologique de la parathormone

- Rein :
  ↑ hydroxylation en 1 α vitamine D →
  ↑ absorption intestinale du calcium

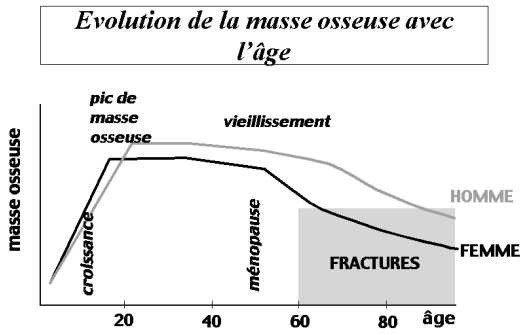
  ↑ réabsorption tubulaire du calcium → diminution calciurie
- Cellules osseuses ↑ résorption osseuse

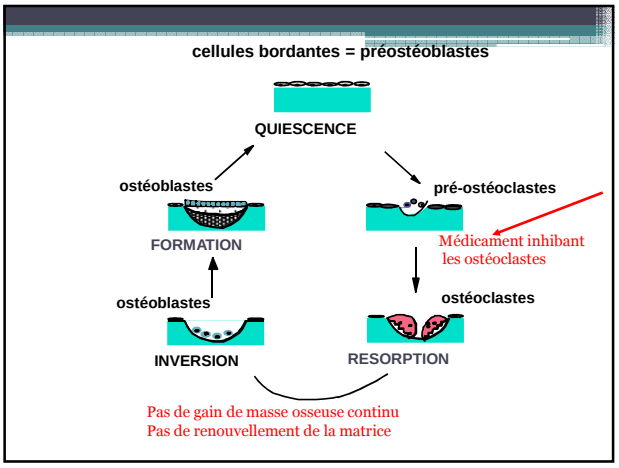
Augmente la calcémie

Action biologique de la parathormone

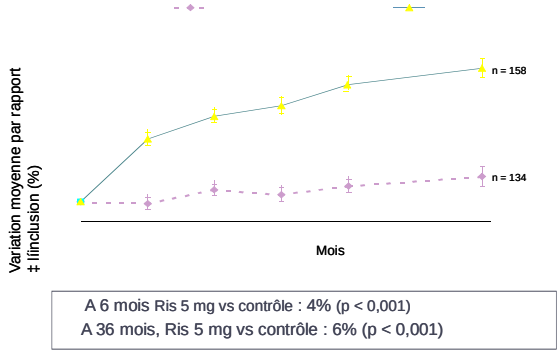


Perte osseuse du vieillissement





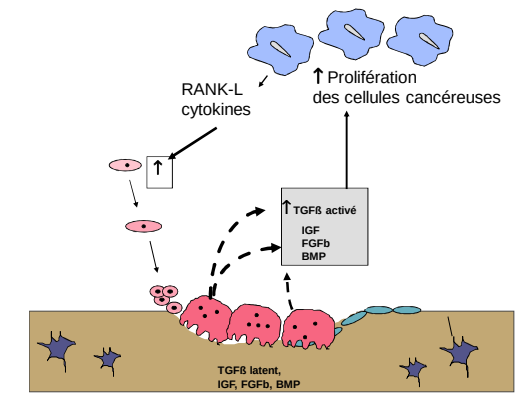
Evolution de la densité osseuse après utilisation d'un inhibiteur de la résorption osseuse durant 3 ans



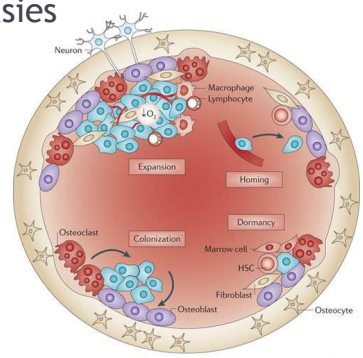
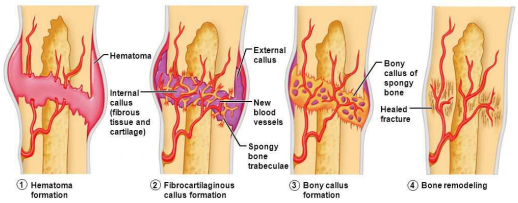
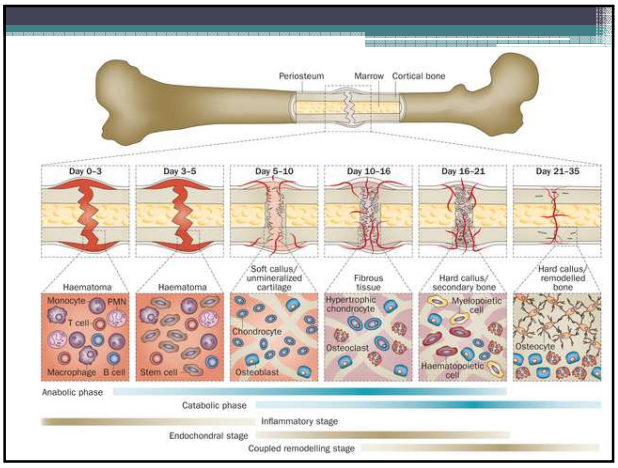
A 6 mois Ris 5 mg vs contrôle : 4% ($p < 0,001$)
A 36 mois, Ris 5 mg vs contrôle : 6% ($p < 0,001$)

Ostéolyse d'un cancer

Cellule cancéreuses dans le tissu osseux : cercle vicieux



Neoplasies



Réparation post