

UE11 FICHE N°1 : Bases cellulaires du remodelage et régulation du métabolisme phosphocalcique

I) Régulation de la calcémie

Squelette = principal lieu de stockage du calcium (environ 1kg de calcium)

Echanges du calcium :

Apports alimentaires = **1g/jour** soit 25mmoles

- intestin : lieu de l'absorption digestive des apports alimentaires
- rein : lieu d'excrétion
- os : lieu de stockage

Les entrées et les sorties se compensent.

Régulateurs de la calcémie :

- Hormone parathyroïdienne (PTH)
- Vitamine D
- Calcitonine
- Récepteur au calcium
- Récepteur de la PTH

Récepteur au calcium :

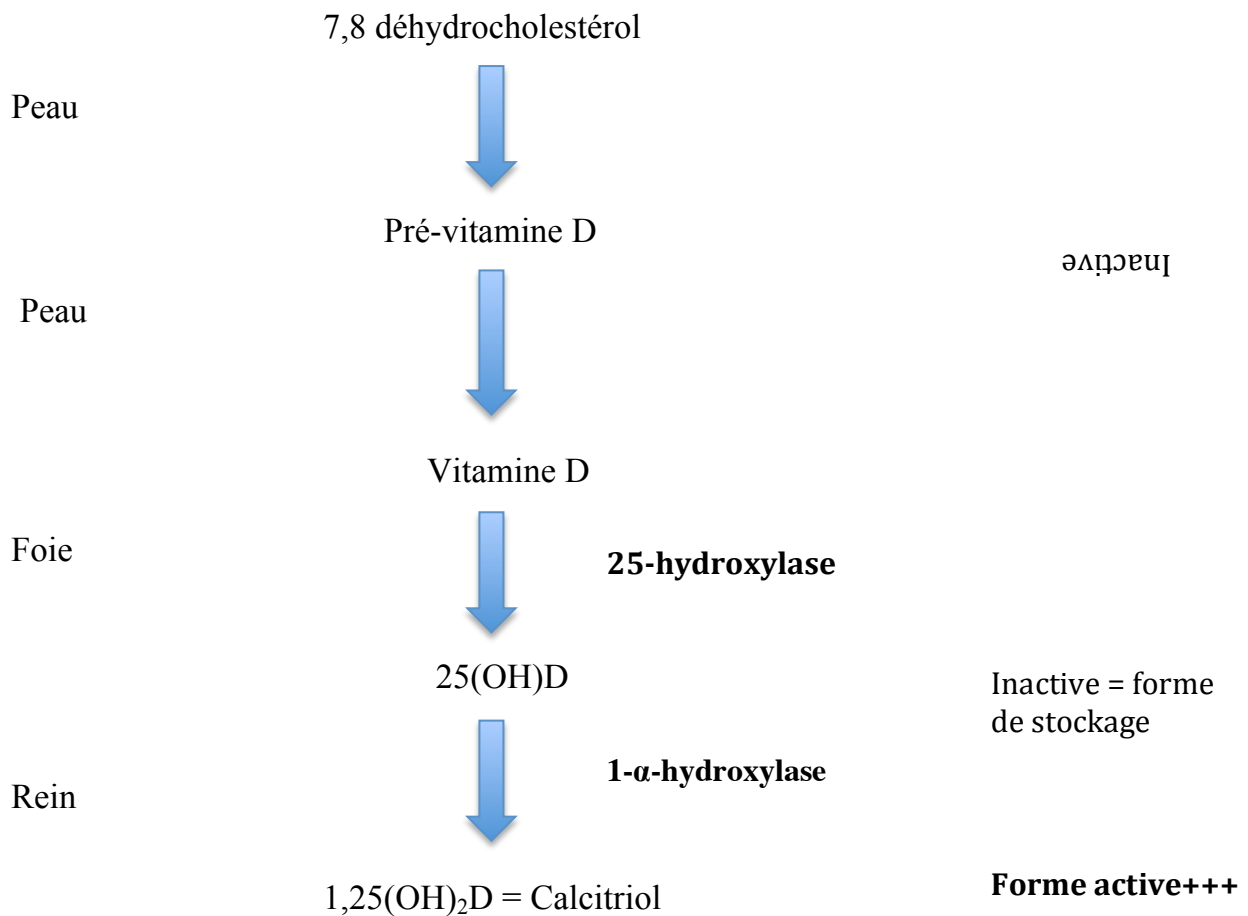
- récepteur à 7 domaines transmembranaires situé sur les **cellules des glandes parathyroïdiennes** principalement
- il bloque la synthèse de la PTH → diminution du taux de calcium
- absence de récepteur → hypercalcémie indépendante du taux de PTH
- action constitutive du récepteur → hypocalcémie simulant une hypoparathyroïdie

Vitamine D :

- **hormone stéroïde** possédant un récepteur nucléaire (facteur de transcription) présent essentiellement dans les cellules intestinales+++
- principale source cutanée (UV)
- activée par 2 hydroxylations successivement dans le foie puis le rein
- action biologique due à la 1,25(OH)₂D qui a la meilleure affinité pour le récepteur :
 - augmentation de l'absorption intestinale du calcium → **hypercalcémiant**
 - augmentation la différenciation des cellules osseuses et autres
 - diminution de la transcription de la PTH

Localisation

Fonction



PTH :

- hormone polypeptidique de 84 acides aminés (les 34 premiers sont responsables de l'action biologique) synthétisée par les 4 glandes parathyroïdes en cas d'hypocalcémie → **hypercalcémiant**
- récepteur à 7 domaines transmembranaires dans le rein et les cellules osseuses
- voies activées : AMPc, DAG, IP3 et Ca²⁺
- action biologique :
 - rein : stimulation de la 1-alpha-hydroxylase (→ augmentation de l'absorption intestinale du calcium) et augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium (→ diminution de la calciurie)
 - cellules osseuses : augmentation de la résorption osseuse

II) Régulation de la phosphorémie

Squelette = principal lieu de stockage du phosphore (85% du phosphore totale)

Même système de régulation que pour la calcémie (intestin, rein, os)

Vitamine D → **hyperphosphorémiant**

PTH → **hypophosphorémiant**

FGF23 ou phosphatonine :

- **hypophosphorémiant**e par son action rénale
- mutation activatrice ou tumeur hypophosphatémiant → hausse de la production de FGF23 et hypophosphatémie sévère
- sécrétion par les **ostéocytes** essentiellement +++
- récepteur FGF-R + cofacteur Klotho (exprimé dans le tubule rénal)

III) Le tissu osseux

Matrice organique :

- 95% de collagène de type I et 5% de protéines non collagéniques notamment l'**ostéocalcine** spécifique des ostéoblastes et dosable dans le sang
- les protéines non collagéniques permettent l'adhésion des cellules osseuses à la matrice, facilitent ou inhibent la minéralisation et lient les facteurs de croissance
- **maladie des os de verre** = mutation inactivatrice dans l'un des 2 gènes codant pour le collagène de type I → ostéogénèse imparfaite

Matrice minérale :

- réservoir du calcium sous forme de cristaux d'hydroxyapatite et du phosphore
- minéralisation = phénomène actif sous la dépendance des ostéoblastes

Ostéoblastes :

- synthèse et minéralisation de la MEC
- origine : cellules pluripotentes mésenchymateuses puis cellules ostéoprogénitrices puis pré-ostéoblastes puis ostéoblastes qui peuvent donner les ostéocytes ou les cellules bordantes ou mourir par apoptose
- RUNX2 = facteur de transcription indispensable à la différenciation ostéoblastique
- LRP5 = co-récepteur de la voie WNT (voie majeure dans l'ostéof ormation) → augmentation de plusieurs gènes de prolifération dont ceux des ostéoblastes

Ostéocytes (= 90% des cellules osseuses)

- rôles : mécano-senseurs, régulateurs du métabolisme phosphocalcique (FGF23 et PTH-R) et du remodelage osseux (RANKL et sclérostine), production de prostaglandine et NO
- sclérostine (=SOST) = protéine exprimée dans l'os uniquement (ostéocytes+++), inhibe LRP5 et donc la formation osseuse, similaire aux inhibiteurs de BMP

Récepteurs ostéoblastiques :

- récepteurs pour les facteurs de croissance qui augmentent la prolifération et la différenciation ostéoblastique
- récepteurs pour les hormones : PTH, oestrogènes

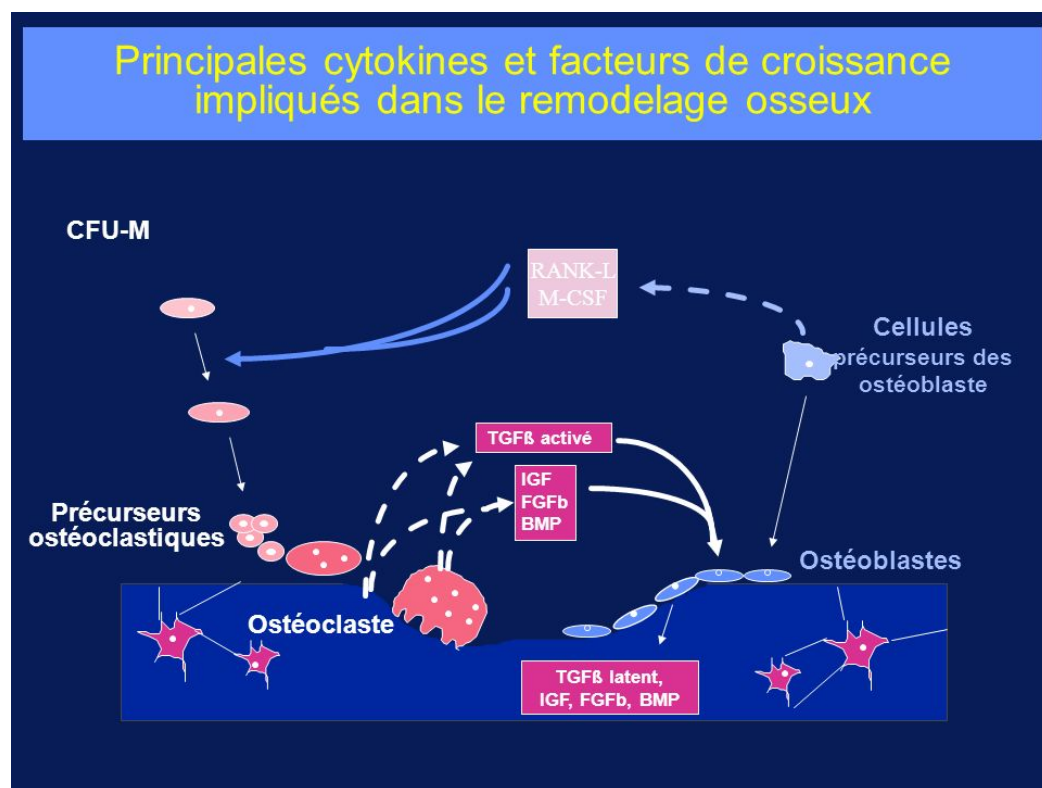
Ostéoclastes :

- cellules géantes multi nucléées

- rôle dans la résorption osseuse (création de la lacune de HOWSHIP)
- différenciation ostéoclastique : RANKL (synthétisé par les ostéoblastes) et RANK (situé sur les ostéoclastes)
- OPG (synthétisé par les ostéoblastes) inhibe RANKL
- Ostéopétrose = déficit de la résorption osseuse → densité osseuse élevée
 - Bénigne = défaut de fonction ostéoclastique
 - Récessive maligne = défaut de résorption ostéoclastique sévère

Tissu osseux (= os cortical + os trabéculaire) :

- remodelage = 3 mois : quiescence (cellules bordantes) → pré-ostéoclastes → ostéoclastes (**RESORPTION**) → pré-ostéoblastes (**INVERSION**) → ostéoblastes (**FORMATION**) → puis retour à l'état quiescent = 1 cycle
- facteurs de croissance :



IV) Vieillesse et cancer

Vieillesse :

- début de la perte osseuse à 50 ans due à une résorption plus importante que la formation
- facteurs endocriniens impliqués : hyperparathyroïdie secondaire et carence en oestrogènes
- traitements : biphosphonates qui inhibent les ostéoclastes

Ostéolyse d'un cancer = cercle vicieux des métastases osseuses.